

SYNTHESES TOTALES ET ETUDES DE LIGNANES BIOLOGIQUEMENT ACTIFS—II

APPLICATION DE L' α -HYDROXYALKYLATION DE β -BENZYL γ -BUTYROLACTONE A LA CREATION DES SQUELETTES PHENYL TETRALINE ET BISBENZOCYCLOOCTADIENES. SYNTHESE TOTALE DU (\pm) PODORHIZOL, DE LA (\pm) PODORHIZONE ET DE LA (\pm) ISODESOXYPODOPHYLLOTOXINE†

JEAN-PIERRE ROBIN, ROBERT DHAL et ERIC BROWN*

Laboratoire de Synthèse Organique, Faculté des Sciences, B. P. 535, Route de Laval, 72017 Le Mans Cedex,
France

(Received in France 2 February 1982)

Abstract—The use of lithium hexamethyldisilylamide (LHDS) in α -hydroxyalkylation of β -(3,4-methylenedioxybenzyl)- γ -butyrolactone gives high yields of (\pm) podorhizol and (\pm) epi-podorhizol as a 1:1 diastereoisomer mixture. Cyclisation of both alcohols using trifluoroacetic acid afforded only (\pm) isodesoxy-podophyllotoxin, an "all-trans" diastereoisomer of deoxypodophyllotoxin.

Le (2S,3R,6S)-(-)-podorhizol^{1,2} **1a** est un des lignanes présents dans les extraits alcooliques bruts de *Podophyllum sp.*, à côté de la podophyllotoxine **2**, l' α -peltatine A **3**, la β -peltatine A **4**, et de la désoxypodophyllotoxine **5**.³ Les lignanes **2-5** présentent des propriétés mitoclasiques sur divers systèmes callulaires. Ces propriétés sont classiquement présentées comme étant à l'origine de l'activité antitumorale tant *in vitro* qu'*in vivo*.^{4a} Le VP16 **6** et le VM26 **7**, dérivés hémisynthétiques de la podophyllotoxine sont actuellement utilisés avec succès en thérapeutique anticancéreuse humaine.^{4b} Ceci justifie à notre avis les efforts considérables qui ont été développés récemment dans la chimie de ces composés.^{4c} Les lignanes de type diarylbutane constituent les précurseurs biogénétiques possibles des lignanes tricycliques de type phényltétraline³ tels que **2-5**, et bisbenzocyclooctadiènes, tels que la gomisine J **8**.⁵ Von Wartburg² a isolé à partir des extraits de *P. hexandrum* la (1S,2R,3R)-(-)-isodésoxypodophyllotoxine **9** qu'il a considérée comme un artéfact résultant de l'hydrolyse acide du β -D-O-glucoside du podorhizol. Dans notre synthèse, nous avons mis à profit cette hypothèse pour créer la structure cyclique phényltétraline.

Nous décrivons ici un mode d'accès rapide au (\pm)-podorhizol **1a** et à la (\pm) isodésoxypodophyllotoxine **9**, utilisant comme synthon de départ la (\pm)- β -pipéronyl lactone **10** pour laquelle nous avons déjà décrit un mode d'accès en 3 étapes à partir du pipéronal.¹ L'hydroxyalkylation en α d'un carbonyle d'ester et de lactone non compliquée de déshydratation s'est généralisée depuis quelques années grâce à l'emploi d'amidures encombrés comme agents basiques.⁶ Ces réactions ayant la particularité de se produire à basse température ($\approx -80^\circ$), nous préconisons ici l'emploi de l'hexaméthylidisilylamidure de lithium (LHDS),⁷ qui permet d'effectuer l'hydroxyalkylation à la température du laboratoire dans

un solvant apolaire, et avec une cinétique très rapide. Entre nos mains, le LHDS a donné des rendements supérieurs au LDA.⁷

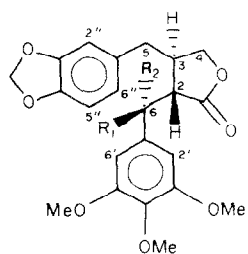
SYNTHESES DU (\pm)-PODORHIZOL ET DU (\pm)-ÉPIPODORHIZOL⁸

On ajoute une solution benzénique de la lactone **10** décrite¹ et de triméthoxy-3,4,5 benzaldéhyde à une solution de LHDS dans l'hexane. La formation de l'anion est instantanée et la réaction est complète au bout de quelques minutes.

On obtient ainsi un mélange cristallisé des deux alcools **1a** et **1b** dans la proportion 1:1. Ce mélange a été séparé par chromatographie et a fourni le (\pm)-podorhizol **1a**, identifié par comparaison avec le podorhizol d'origine naturelle.

Nous avons montré que le diastéréoisomère **1b** était l'épimère de **1a** au niveau du carbone 6 en procédant aux réactions suivantes. Les composés **1a** et **1b** conduisent séparément par oxydation de Jones à une même cétone **11**, qui a été identifiée par comparaison avec le composé d'oxydation du (-)-podorhizol **1a** nommé podorhizone.⁹ Cependant cette oxydation ne nous a pas permis de prouver formellement la stéréochimie *trans*-2,3 des substituants du cycle lactonique de **1a**. Toutefois, la réduction sélective de **11** au moyen du borohydrure de sodium a redonné un mélange d'alcools qui, séparés dans les mêmes conditions que ci-dessus a fourni une majorité d'épipodorhizol **1b** (90%), à côté d'un peu de podorhizol **1a**, identifiés tous deux aux composés résultant de l'hydroxyalkylation de **10**. La formation prépondérante du composé **1b** s'explique logiquement par une attaque *trans* de l'ion borohydrure, par rapport au proton vicinal situé en α des deux carbonyles. La stéréochimie de **1a** et **1b** avait déjà été étudiée par Kuhn et Von Wartburg sur la base des données IR et RMN à basse résolution.² La comparaison des spectres RMN 250 MHz de **1a** et **1b** nous a permis de confirmer directement la stéréochimie relative des carbones 2 et 6. Dans **1a**, le proton H-6 présente un déplacement anormal vers les bas champs (δ 5.26) et un couplage vicinal faible (≈ 2 Hz), tandis que

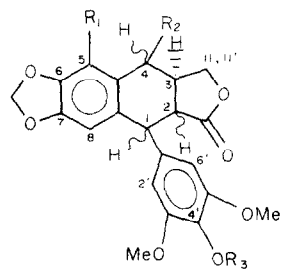
†Note préliminaire: E. Brown, J. P. Robin et R. Dhal, *J. C. S. Chem. Comm.* 556 (1978).



1a $R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{H}$

1b $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}$

Composés optiquement
actifs ou racémiques



2 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}\alpha, R_3 = \text{Me}, H_1\beta, H_2\beta$

3 $R_1 = \text{OH}, R_2 = R_3 = \text{H}, H_1\beta, H_2\beta$

4 $R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{Me}, H_1\beta, H_2\beta$

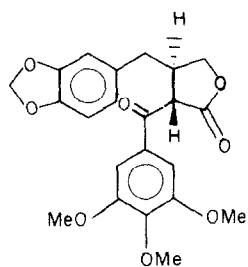
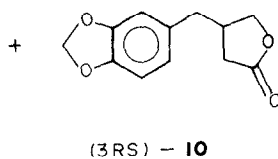
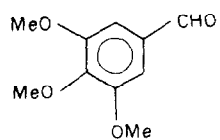
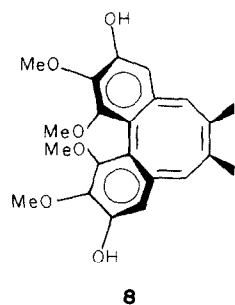
5 $R_1 = R_2 = \text{H}, R_3 = \text{Me}, H_1\beta, H_2\beta$

6 $R_1 = R_3 = \text{H}, R_2 = O\text{-éthylidène} - \beta\text{-D-glucose}, H_1\beta, H_2\beta, H_4\alpha$

7 $R_1 = R_3 = \text{H}, R_2 = O\text{-thénylidène} - \beta\text{-D-glucose}, H_1\beta, H_2\beta, H_4\alpha$

9 $R_1 = R_2 = \text{H}, R_3 = \text{Me}, H_1\alpha, H_2\beta$

12 $R_1 = R_2 = \text{H}, R_3 = \text{Me}, H_1\beta, H_2\alpha$



11

dans **1b** le couplage $J_{2,6} = 7.8$ Hz et le déplacement chimique du proton H-6 présentent les valeurs prévues. L'examen des modèles de Dreiding des deux composés **1a** et **1b** montre que les angles dièdres H-C₆-C₂-H sont compatibles avec les couplages observés tandis que la proximité spatiale de H-6 avec le carbonyle lactonique explique le déplacement chimique anormal observé dans le cas de **1a**. Les spectres IR en solution et RMN haute résolution de **1a**, du composé synthétique correspondant de Ziegler *et al.*⁸ et du (-)-podorhizol naturel⁹ étaient superposables. Les données de RMN et d'IR étaient également identiques pour les composés **1b** et **11** racémiques et d'origine naturelle.²

TENTATIVE D'HYDROGÉNOLYSE DE LA (±) PODORHIZONE 11: SYNTHÈSE DE LA (±)-ISODÉSOXYPODOPHYLLOTOXINE 9

Au cours d'une hydrogénation catalytique (Pd/C) de la (±) podorhizone **11** en présence d'acide acétique et d'acide perchlorique, au lieu du composé d'hydrogénolyse attendu, nous avons obtenu un composé majoritaire dont les constantes spectrales (IR et RMN) étaient compatibles avec la structure aryltétraline. Ce résultat rejoint certaines observations de la littérature,¹⁰ selon lesquelles des tétralines sont obtenues par chauffage en milieu acide (HCO₂H, P₂O₅ ou H₂SO₄) de divers γ -phénylcarbinols.

SYNTHÈSE DE LA (±)-ISODÉSOXYPODOPHYLLOTOXINE 9

La simple mise en solution de **1a** ou **1b** dans l'acide trifluoroacétique à 20° a fourni de façon quantitative un composé unique présumé être un isomère de la désoxy-podophyllotoxine **5**. Ceci rejoint la constatation de Kuhn et Von Wartburg selon laquelle l'hydrolyse acide de l'O-glucoside du podorhizol fournissait de l'isodésoxy-podophyllotoxine comme produit secondaire.² Notre composé s'est révélé en tout point identique au composé de Von Wartburg.⁹ Toutefois la comparaison avec les données analytiques de la littérature¹¹ a montré pour **9** une grande similitude avec ses 3 autres diastéréoisomères.

ANALYSE DE LA STÉRÉOCHIMIE DE 9

L'attribution du squelette phényltétraline sur la base des seules données spectroscopiques est un problème trivial qui a été largement discuté dans la littérature.¹¹ Par contre pour ce qui est de la stéréochimie relative des hydrogènes 1, 2 et 3, seul le travail récent de Gensler et coll.^{11c} utilisant la RMN ¹H 360 MHz a permis notamment de déterminer sans ambiguïté la stéréochimie de la désoxy-podophyllotoxine-(1 β , 2 β , 3 α) **5** et de la désoxy-picropodophylline-(1 β , 2 α , 3 α) **12**. Nous développons ci-après les données qui permettent d'élucider complètement la stéréochimie de la série iso(1 α , 3 α) à laquelle appartient **9** (1 α , 2 α , 3 α) et ceci sans préjuger du mécanisme réactionnel aboutissant à sa formation, décrit dans nos travaux et ceux de la littérature.^{2,8}

En ce qui concerne la configuration relative au niveau des carbones 2,3, la RMN haute résolution ne permet pas de mesurer le couplage vicinal ³J_{2,3} de **9** comme dans le cas des autres diastéréoisomères.^{11c} Par contre, le spectre IR de **9** en solution présente une bande à 1780 cm⁻¹ caractéristique, selon Hartwell,^{11a} de la stéréochimie *trans*-(2,3).

Les spectres IR en solution de **9** et de la désoxy-podophyllotoxine **5** (que nous avons préparée par hydrogénolyse de la podophyllotoxine commerciale) sont pratiquement superposables; toutefois les spectres RMN ¹H

250 MHz des deux composés sont nettement distincts dans la région des hydrogènes aromatiques. La zone des hydrogènes aliphatiques comprise entre δ 3.9 et δ 4.6 ppm montre, pour la désoxy-podophyllotoxine (*cis*-1,2), deux dd centrés respectivement sur δ 3.92 et δ 4.45 ppm, identifiés aux deux protons 11 et 11' du méthylène lactonique, ainsi que le doublet du proton bisbenzylique H-1 centré sur δ 4.60 ppm et couplé avec H-2 (³J_{1,2} = 1.5 Hz) ce qui est en accord avec une géométrie *cis* (1,2). Pour **9**, l'on distingue l'un des dd de H-11 à δ 4.52 ppm (³J_{11,3} = 6 Hz et ²J_{11,11'} = 8.5 Hz). Le deuxième dd de H-11' (M de AMX) chevauche le doublet de H-1, ce qui rend difficile la mesure du couplage ³J_{1,2} dans ce cas. Toutefois l'examen de ce massif montre clairement que la partie située vers les bas champs appartient exclusivement à H-11' avec ³J_{11,3} = 10 Hz. La mesure de ²J_{11,11'} sur H-11 nous a permis de "synthétiser" le reste du dd de H-11', lequel retranché du multiplet permet de mettre en évidence ³J_{1,2} \approx 10 Hz. L'examen du spectre RMN ¹H haute résolution de **9** en utilisant des concentrations croissantes de benzène deutérié dans le chloroforme deutérié nous a permis de confirmer la valeur de ³J_{1,2} et l'attribution de la configuration *trans*-(1,2) de **9**.

L'étude des propriétés antitubulines de (±)-**9** a montré une activité de l'ordre de grandeur de la podophyllotoxine tandis que l'énantiomère (1S,2R,3R)-(-)-**9** d'origine naturelle s'est avéré inactif.¹²

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer, modèle 257. Les spectres de RMN du proton ont été enregistrés sur les appareils suivants: Varian A60, Hitachi R 24, Jeol MH 100, Cameca 250 et Brücker 360 MHz. La référence interne est la tétraméthylsilane; l'échelle des déplacements chimiques est exprimée en unités δ . Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre Varian, modèle MAT 311. Les analyses élémentaires ont été confiées au Centre de Micro-analyse du C.N.R.S. (I.C.S.N., Gif-sur-Yvette). Les points de fusion ont été pris à l'aide d'un microscope à point de fusion Zeiss. Les chromatographies en phase gazeuse ont été réalisées sur un chromatographe Intersmat, modèle 120 (phase SE 30). Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées à l'aide de plaques Merck prêtes à l'emploi avec indicateur de fluorescence. Les chromatographies "préparatives" ont été effectuées sous pression (1-3 bars) à l'aide de gel de silice Merck de type Si 60.

(±) Podorhizol **1a** et (±) épi-podorhizol **1b**

Une solution de β -pipéronyl γ -butyrolactone **10** (4.40 g, 20 mmol) et de triméthoxy-3,4,5 benzaldéhyde (3.92 g, 20 mmol) dans le benzène (50 ml) est ajoutée rapidement à 15-20°, sous azote, à une solution dans l'hexane, mécaniquement agitée, d'hexaméthylidisilylamidure de lithium [fraîchement préparée par addition préalable à -10°, sous azote et, dans le même récipient, d'une solution de butyllithium dans l'hexane (37 ml, 60 mmol) à de l'hexaméthylidisilylamine anhydre (15 ml)]. Le précipité formé se redissout rapidement et, au bout de 5 min, le mélange réactionnel est refroidi à -20°. On ajoute alors rapidement, sous agitation vigoureuse, une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 50% (50 ml) refroidi à -20°. La phase organique est séparée et la suspension aqueuse est extraite au chlorure de méthylène (4 \times 80 ml). Les phases organiques sont ensuite réunies, lavées avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5% et avec de la saumure, séchées et évaporées sous pression réduite. On obtient ainsi un solide jaune pâle amorphe (8.30 g, 100%). La CCM (CH₂Cl₂/MeOH, 98/2) montre essentiellement deux taches polaires. La RMN du mélange indique la présence de deux alcools en quantités à peu près équimoléculaires. On dissout le solide précédent dans un minimum de CH₂Cl₂ et on ajoute un volume égal d'éthanol absolu. Après repos, la solution abandonne un premier lot de cristaux (5.2 g, 62%) du mélange des deux

alcools **1a** et **1b**. Le filtrat est évaporé à sec et chromatographié sur colonne (silice, 100 g, CH₂Cl₂:MeOH=500:1).

La première fraction de chromatographie (810 mg, 9,8%; une seule tache en CCM), après dissolution dans l'éthanol, laisse déposer par refroidissement 800 mg de cristaux, F = 132–134°, identifiés au (±) épipodorhizol **1b**; après deux recristallisations dans l'éthanol, on obtient un échantillon purifié, F = 136,5–137,5°. Litt.⁸ F = 132,5–133,5°. Par recristallisation dans l'éther, on obtient des cristaux d'une autre forme allotropique de **1b**, F = 113–115° dont le spectre IR dans le Nujol est différent de celui du composé F = 136,5–137,5°, les spectres IR en solution et de RMN 250 MHz étant toutefois superposables. La deuxième fraction de chromatographie, par cristallisation à température ambiante dans le mélange CH₂Cl₂:MeOH, fournit un mélange d'alcools **1a** + **1b** (0,66 g, 8%). La troisième fraction contient un alcool différent de celui présent dans la deuxième fraction. Cette fraction (450 mg, 5,4%, une seule tache en CCM) est reprise par l'éther et fournit 400 mg de cristaux de (±)-podorhizol **1a**, F = 126,5–128,5°. Litt.⁸ F = 125–126°. Rendement global en alcools (**1a** + **1b**): 85%. Le composé **1a** a été comparé à un échantillon de (2S, 3R, 6S) podorhizol d'origine naturelle.⁹ Les deux composés avaient des Rf identiques dans quatre systèmes d'éluants et leurs spectres IR en solution (CH₂Cl₂) et RMN 250 MHz étaient superposables.

(±)-podorhizol **1a**: F = 126,5–128,5° (éther), IR ν_{\max} (CH₂Cl₂): 3592, 1762 et 1591 cm⁻¹. RMN (CDCl₃), δ 6,58 (1H, d, $J_{5,6'} = 7,5$ Hz, H-5''); 6,47 (2H, s, H-2' et H-6'); 6,30 (1H, dd, $J_{5,6'} = 7,5$ Hz, $J_{2,6'} = 1,5$ Hz, H-6''); 6,22 (1H, d, $J_{2,6'} = 1,5$ Hz, H-2''); 5,94 et 5,90 (2H, 2d, $J_{AB} = 1,5$ Hz, OCH₂O); 5,26 (1H, d, $J_{2,6} = 2,5$ Hz, H-6); 4,39 (1H, dd, $J_{4,3} = 7,5$ Hz, H-4; A de AMX); 3,97 (1H, dd, $J_{4,3} = 4$ Hz, $J_{4,4} = 9$ Hz, H-4'; M de AMX); 3,82 (9H, s, OMe); 2,81 (1H, m, H-3); 2,62 (1H, dd, $J_{2,6} = 2,5$ Hz, $J_{2,3} = 6$ Hz, H-2); 2,47 et 2,26 (2H, 2 dd, $J_{5,3} = 7,5$ Hz, $J_{5,3} = 13,5$ Hz, $J_{5,5} = 8$ Hz, H-5, AB de ABX). (±)-épi-podorhizol **1b**: F = 113–115° (éther) et 133,5–134,5° (EtOH); SM Calc 416,1471; Tr 416,1495. IR ν_{\max} (CH₂Cl₂): 3500, 2940 et 1755 cm⁻¹. RMN (CDCl₃ + D₂O), δ 6,67–6,64 (3H, massif, H aromatiques); 6,34–6,32 (2H, massif, H aromatiques); 5,91 (2H, s, OCH₂O); 4,79 (1H, d, $J_{2,6} = 8$ Hz, H-6); 4,15–4,05 (3H, m); 3,88 (6H, s, OMe); 3,83 (3H, s, OMe).

(±)-Podorhizone **11**

(a) *Préparation à partir du (±) podorhizol 1a*. On dissout du (±)-podorhizol **1a** (250 mg) dans 2 ml d'acétone et on ajoute du réactif de Jones (0,15 ml, 1,5 éq) en agitant. Au bout de 15 min, on ajoute 5 ml d'eau et on extrait par 3 × 20 ml de chlorure de méthylène. La phase organique est lavée à la saumure, évaporée, puis le résidu est repris par de l'éthanol aqueux bouillant. La solution obtenue abandonne par refroidissement des plaques, F = 113–115° de (±) podorhizone **11** (210 mg, 85%). Après recristallisation dans le méthanol, on obtient un échantillon purifié, F = 114,5–116°.

(b) *Préparation à partir du (±) épi-podorhizol 1b*. Dans les mêmes conditions que pour la manipulation précédente, l'épipodorhizol **1b** (1 g) est traité par le réactif de Jones (0,6 ml) et fournit ainsi 770 mg (77%) de (±)-podorhizone **11**, F = 113–115°.

(c) *Préparation à partir du mélange d'alcools (1a + 1b)*. Le mélange cristallisé de (**1a** + **1b**) (1,40 g) est traité comme précédemment par du réactif de Jones (0,9 ml) et fournit de la (±)-podorhizone **11** (1,05 g, 76%), identique au composé obtenu dans les deux manipulations précédentes. La (±)-podorhizone **11** purifiée (F = 114,5–116°) et un échantillon de (2S, 3R)-podorhizone naturelle présentent des Rf en DDM identiques dans deux systèmes de solvants, leurs spectres IR en solution dans CH₂Cl₂ et RMN ¹H 250 MHz sont rigoureusement superposables.⁹ SM calc. 414,141; Tr 414,131; IR ν_{\max} (CH₂Cl₂): 2940, 1774 et 1678 cm⁻¹; RMN (CDCl₃), δ 7,17 (2H, s, H-2' et H-6'); 6,71–6,56 (3H, m, H-2'', H-5'' et H-6''); 5,92 et 5,91 (2H, 2d, $J_{AB} = 1,5$ Hz, OCH₂O); 4,54 (1H, dd, $J_{4,3} = 7$ Hz, $J_{4,4} = 9$ Hz); 4,26 (1H, d, $J_{2,3} = 6$ Hz, H-2); 4,13 (1H, d, $J_{4,3} = 6$ Hz, $J_{4,4} = 9$ Hz, H-4); 3,93 (3H, s, OMe); 3,89 (6H, s, OMe); 3,42 (1H, m, H-3); 2,78 (2H, m, H-5).

Réduction de la (±)-podorhizone **11** en (±)-podorhizol **1a** et (±)-épipodorhizol **1b**

On dissout de la (±)podorhizone **11** (100 mg) dans un

mélange de CH₂Cl₂ (0,5 ml) et de MeOH (3 ml), on refroidit à 0° puis on ajoute du NaBH₄ (15 mg), et on laisse la température remonter à 20° en agitant. La CCM montre que la réaction est achevée en 15 min. On ajoute alors 1 ml de solution saturée de NH₄Cl et 10 ml de CH₂Cl₂. La suspension est filtrée et le précipité lavé par 5 ml de CH₂Cl₂; les phases organiques sont ensuite réunies, lavées à la saumure et évaporées à sec. La pâte incolore obtenue montre en CCM la présence d'une grande majorité de (±)-épipodorhizol **1b** et d'une faible quantité de (±)-podorhizol **1a**. Ce mélange est séparé par chromatographie "préparative", sous pression, sur colonne (silice 10 g), en utilisant du CH₂Cl₂ comme éluant. On obtient ainsi 82 mg (80%) de (±)-épipodorhizol **1b**, F = 130–133° (EtOH), et 10 mg (10%) de (±)-podorhizol **1a**, F = 113–115°, identiques aux alcools précédemment obtenus.

(±)-Isodésoxy-podophyllotoxine **9**

(a) *Préparation par hydrogénéolyse de la (±)-podorhizone 11*. On dissout de la (±)-podorhizone **11** (1 g) dans de l'acide trifluoroacétique (20 ml) contenant de l'acide perchlorique (0,2 ml) et on hydrogène sous 2 atmosphères en présence de Pd/C à 5% (1 g) pendant 48 h à 20° dans un appareil de Parr. Le mélange est filtré, le catalyseur est lavé deux fois à l'acide acétique et les phases organiques rassemblées sont concentrées sous pression réduite et ramenées à 5 ml. Le résidu est repris par CH₂Cl₂ (50 ml) et par une solution aqueuse de NaHCO₃. Après neutralisation, la phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂. Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure, séchées et concentrées sous pression réduite, ce qui entraîne la cristallisation de la (±)-isodésoxy-podophyllotoxine **9** (450 mg), sous forme d'aiguilles blanches, F = 245–250° (une seule tache en CCM). La littérature¹³ indique F = 256,5–257° pour le composé **9**. La CCM montre la présence, dans le filtrat de cette cristallisation, du produit de départ **11** ainsi que de plusieurs composés non identifiés. En faisant une nouvelle expérience d'hydrogénéolyse dans des conditions identiques à celles indiquées ci-dessus, mais en portant le temps de réaction à 4 jours, nous avons obtenu la (±)-isodésoxy-podophyllotoxine **9**, F = 245–250°, avec un rendement de 85%.

(b) *Préparation à partir du (±) podorhizol 1a*. On dissout du (±) podorhizol **1a** (150 mg) dans de l'acide trifluoroacétique (2 ml) et on agite 2 h à 25°. La solution est évaporée sous pression réduite, le précipité blanc obtenu est dissous dans 20 ml de CH₂Cl₂ à chaud. La solution laisse déposer par évaporation lente des aiguilles blanches, F = 253° (135 mg, 92%) de (±)-isodésoxy-podophyllotoxine **9**.

(c) *Préparation à partir du (±) épipodorhizol 1b*. On dissout du (±)-épipodorhizol **1b** (500 mg) dans CH₂Cl₂ (5 ml) et on ajoute de l'acide trifluoroacétique (3 ml). Lorsque la CCM montre que la réaction est achevée (2 h), on évapore et cristallise le résidu final dans CH₂Cl₂. La (±)-isodésoxy-podophyllotoxine **9** est ainsi obtenue sous forme d'aiguilles, F = 251° (425 mg, 89%) et par recristallisation dans CH₂Cl₂, fond à 256–258° (avec sublimation partielle et recristallisation à 235–245°).

(d) *Préparation à partir du mélange brut des alcools (1a + 1b)*. Le mélange brut de (**1a** + **1b**) (10 g) est dissous dans de l'acide trifluoroacétique (25 ml) à froid, et sous agitation. Au bout de 30 min, la solution obtenue est évaporée à sec et le résidu est repris par CH₂Cl₂ à chaud. Par évaporation, il se forme des aiguilles blanches, F = 251° (7,9 g, 82%) du composé **9**, identique (IR, RMN, CCM) à celui obtenu à l'issue des manipulations précédentes.

(±) isodésoxy-podophyllotoxine **9**. F = 256–258° (CH₂Cl₂-éther); SM calc 398,1365; Tr 398,1372. IR ν_{\max} (CH₂Cl₂): 3002, 2940, 2901, 1781 et 1582 cm⁻¹. RMN (CDCl₃), δ 6,60 (1H, s, H-8); 6,41 (2H, s, H-2' et H-6'); 6,35 (1H, s, H-5); 5,90 et 5,89 (2H, 2d, $J_{AB} = 1$ Hz, OCH₂O); 4,52 (1H, dd, $J_{11,13} = 6$ Hz, $J_{11,11'} = 8,5$ Hz, H-11); 4,03 et 3,98 (2H, 1 dd + 1 d, $J_{11,13} = 10$ Hz, $J_{11,11'} = 8,5$ Hz, $J_{1,2} = 10$ Hz, H-11' et H-1); 3,85 (3H, s, OMe); 3,82 (6H, s, OMe); 2,98–2,55 (4H, m).

REFERENCES

¹Partie I, E. Brown, J. P. Robin et R. Dhal, *Tetrahedron*, sous presse.

- ²M. Kuhn et A. Von Wartburg, *Helv. Chim. Acta* **50**, 1546 (1967).
- ³*Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, (Edited by S. Coffey), Vol. III/D, p. 253 (1976) et réfs citées.
- ^{4a}L. Wilson et J. Bryan, *Adv. Cell. Mol. Biol.* **3**, 21 (1974) et réfs citées; ^bA. M. Arnold, *Cancer Chem. and Pharm.* **3**, 71 (1979); ^cY. Jardine, *Podophyllotoxins in Anticancer Agents based on Natural Products, Medicinal Chemistry*, Vol. XVI (par J. M. Cassady and J. D. Douros). Academic Press, New York (1980).
- ⁵Y. Ikeya, H. Tagushi et I. Yosioka, *Chem. Pharm. Bull. Tokyo* **26**, 682 (1978).
- ^{6a}P. A. Grieco, *Synthesis* **67** (1975); ^bS. S. Nervaz, *Aldrichimica Acta* **10** (4), 64 (1977).
- ^{7a}C. R. Kruger et E. G. Rochow, *Angew. Chem. Internat. Edn.* **2** 619 (1963) et réfs citées; ^bA. G. Schultz et D. S. Kashdan, *J. Org. Chem.* **38**, 3815 (1973); ^cS. C. Welch, *Synthetic Comm.* **6**, 485 (1976); ^dM. Tanabe et D. F. Crowe, *J. C. S. Chem. Comm.* 564 (1973).
- ⁸F. E. Ziegler et J. A. Schwartz, *J. Org. Chem.* **43**, 985 (1978).
- ⁹Nous remercions A. Von Wartburg pour les échantillons de podorhizol, de podorhizone et d'isodésoxy-podophyllotoxine d'origine naturelle, ainsi que F. E. Ziegler pour les échantillons de (±)-podorhizol et de (±)-épi-podorhizol qu'ils nous ont généreusement fournis.
- ^{10a}A. Collet et J. Jacques, *J. C. S. Chem. Comm.* 708 (1976); ^bJ. Malthête, J. Canceill, J. Gabard et J. Jacques, *Tetrahedron* **37**, 2823 (1981).
- ^{11a}A. W. Schrecker et J. L. Hartwell, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 5916 (1953); ^bD. C. Ayres, J. A. Harris, P. W. Jewkins et L. Phillips, *J. C. S. Perkin I*, 1343 (1972); ^cC. F. Brewer, J. D. Loike, S. B. Horwitz, H. Sternlicht et W. J. Gensler, *J. Med. Chem.* **22**, 215 (1979).
- ¹²F. Zavala, D. Guénard, J. P. Robin et E. Brown, *J. Med. Chem.* **23**, 546 (1980).
- ¹³W. J. Gensler et F. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3670 (1963).