

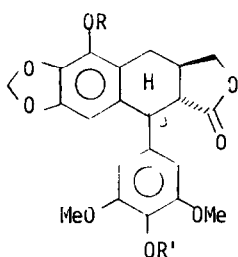
SYNTHESES TOTALES DE LA (+) ISO β-PELTATINE
ET DE SES ANALOGUES

Eric BROWN, Michel LORIOT et Jean-Pierre ROBIN

(Laboratoire de synthèse organique, E R A n° 394, Faculté des
 Sciences, Route de Laval, B.P. 535, 72017 Le Mans, France)

Summary - α-Hydroxyalkylation of a β-(2-alkoxy 3,4-methylenedioxy benzyl)-γ-butyrolactone (17 or 25) with 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde or syringaldehyde 27, followed by cyclisation, afforded good yields of the corresponding (±) isopeltatins

Les peltatines α et β, respectivement 1 et 2, ont été isolées pour la première fois de Podophyllum peltatum (1) Ces deux lignanes sont cytotoxiques et antitumoraux (2) L'ether méthyllique 3 de la (+) β-peltatine a été isolé plus récemment de la plante mexicaine Bursera fagaroides (3) Ces composés se caractérisent par une jonction lactone trans, le substituant phényle étant pseudo-axial.



- | | |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| <u>1</u> , R = R' = H, H-9β | <u>4</u> , R = H, R' = Me, H-9α |
| <u>2</u> , R = H, R' = Me; H-9β | <u>5</u> , R = R' = Me, H-9α |
| <u>3</u> , R = R' = Me, H-9β | <u>6</u> , R = Me, R' = H, H-9α |
| | <u>19</u> , R = Bz, R' = Me, H-9α |

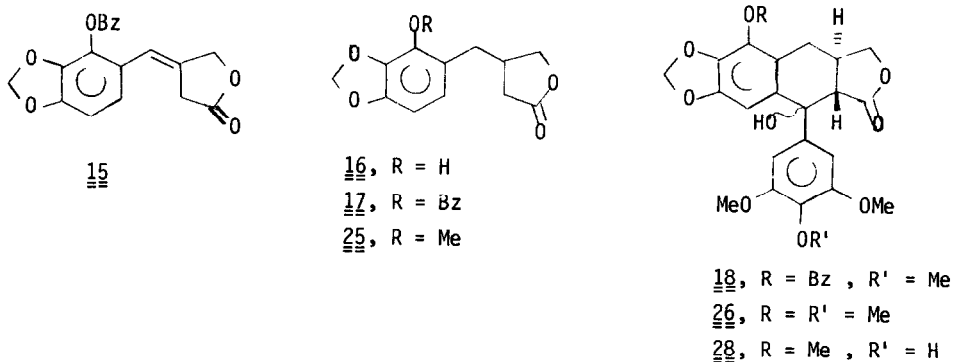
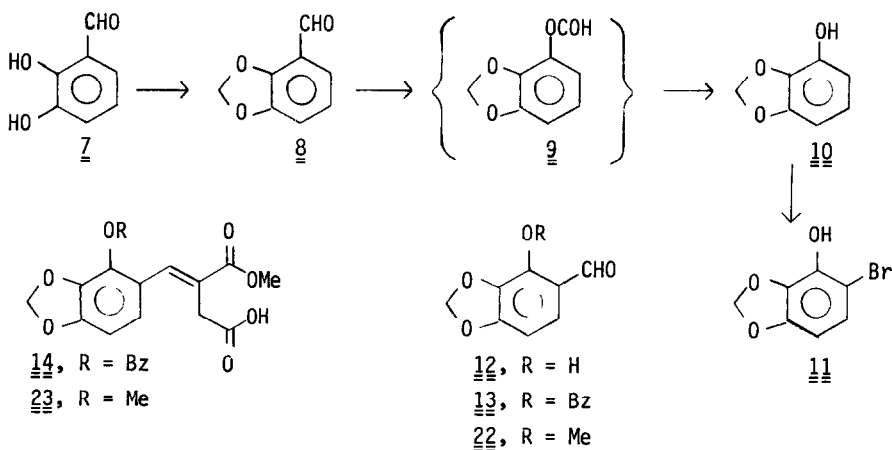
Bz. = -CH₂C₆H₅

Le schéma de synthèse que nous allons décrire permet d'accéder aux composés de la série iso, c'est à dire dans lesquels le substituant phényle est pseudo-équatorial. Nous avons ainsi préparé la (+) iso β-peltatine 4, l'ether méthyllique 5 de la (+) iso β-peltatine, et l'ether méthyllique 6 de la (+) iso α-peltatine

(±) iso β-peltatine 4

L'hydroxy-4 benzodioxole-1,3 10 est préparé à partir du dihydroxy-2,3 benzaldéhyde 7 par méthylation à l'aide de CH₂Br₂, et en présence de K₂CO₃ et de CuO (4) (Rdt = 84%), suivie d'une réaction de BAEYER-VILLIGER (5) du composé 8 (F = 33°C) intermédiaire, à l'aide d'acide méta-chloroperbenzoïque. Le formiate 9 brut est saponifié par la potasse alcoolique, pour donner le phénol 10, F = 62°C (Rdt de 65% en produit purifié) Ce dernier est traité par le brome en présence de CF₃CO₂Ag dans CHCl₃ (30 mn à 20°C) (6), ce qui fournit sélectivement l'ortho-bromophénol 11, F = 134°C (Rdt = 98%), lequel est ensuite traité par un excès de n-butyllithium dans un mélange éther/hexane, pendant 1 h 45 mn à reflux. L'organolithien ainsi préparé est traité par de la N-méthylformamide dans l'éther (reflux, 45 mn), et après hydrolyse par HCl aqueux (7), on obtient l'hydroxy-2 pipéronal 12, F = 114-115°C (Rdt = 47%) Le benzoxy-2 pipéronal 13, F = 71°C, est obtenu par benzy-

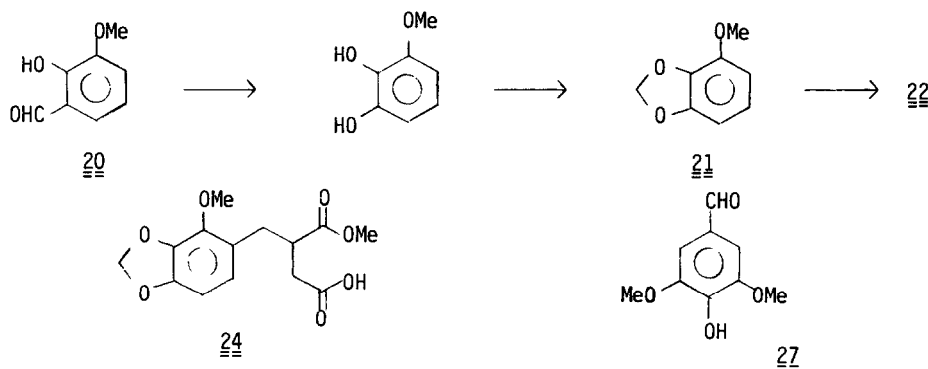
lation du composé 12 (chlorure de benzyle, EtOH, K_2CO_3 , NaI, 16 h à reflux, rdt = 97%). L'éther benzylïque 13 est condensé sur le succinate de méthyle, en présence de MeONa dans le méthanol (8), ce qui fournit l'hémiester insaturé 14 avec un rendement de 75%. Le sel de potassium de 14 est réduit pendant 18 h à 50°C par un très large excès de borohydrure de calcium préparé *in situ*. Après hydrolyse, la lactone 15 (F = 105-106,5°C) est isolée avec un rendement de 63%. L'hydroxy-2 pipéronyl lactone 16 (F = 88-91°C) est obtenue par hydrogénéation catalytique de 15 dans AcOEt (Pd/C, 5 atm., 18 h, rdt = 86%). La lactone 16 est benzylée de la façon habituelle (9), ce qui donne le composé huileux 17 avec un rendement de 84%. SM, M calc. 326,1154, Tr. 326,1155. IR (film) cm^{-1} . 1760, 1635, 1470, 1020. L'énolate lithien de la lactone 17, préparé dans le mélange benzène/hexane (50/50), à 0°C, en utilisant l'hexaméthyldisilylamidure de lithium comme agent alcalin (10) est immédiatement traité par le triméthoxy-3,4,5 benzaldéhyde. Après neutralisation du mélange réactionnel avec HCl aqueux à -20°C, la lactone trans disubstituée 18 est obtenue (Rdt = 71,2%) sous forme d'un mélange amorphe de deux composés épimères au niveau de la fonction alcool, mélange purifiable sur colonne de gel de silice SM, M calc., 522,1889, Tr., 522,1884.



Le mélange des deux alcools 18 est traité par $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (TFA) dans CH_2Cl_2 (5 h à 20°C), ce qui fournit un composé cyclisé unique 19, $F = 261-263^\circ\text{C}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$), et avec un rendement de 88%. IR (nujol) cm^{-1} . 1770, 1590, 1460 IR (CHCl_3) cm^{-1} : bande lactone à 1782 SM, M calc. 504,1784, Tr. 504,1781 L'hydrogénéolyse de l'éther benzylrique 19 est réalisée dans l'acétate d'éthyle, en présence de Pd/C à 10% (5 atm., 18 h, 20°C). La (\pm) iso β -peltatine 4, $F = 266-271^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2) est ainsi obtenue avec un rendement de 80% IR (KBr) cm^{-1} 3275, 1782 (CO de la lactone trans), 1630, 1595, 1480. RMN (DMSO), δ (ppm) . 9,7 à 9,4 (1H, m), 6,55 (2H, s), 5,96 (2H, m), 5,90 (1H, s), 4,73 à 4,46 (1H, m); 4,18 à 3,93 (2H, m) H aliph (3) et H (9) axial, 3,80 (6H, s), 3,76 (3H, s), 3,2 à 2,3 (4H, m) SM, M calc. 414,1314, Tr. 414,1325 Analyse (C, H, O).

Éther méthylrique 5 de la (+) iso β -peltatine

L'aldéhyde crowsacrique 22 a été préparé par oxydation de DAKIN (11) de l'ortho-vanilline 20, suivie de méthylénation (4) du diphenol intermédiaire. Le méthoxy-4 benzodioxole-1,3 21 ainsi obtenu est formylé par une réaction de VIELSMEIER-HAACK faisant intervenir le n-butyllithium et la N-méthylformanilide (5, 12), ce qui conduit au composé 22 (Rdt \approx 50%), $F = 99-101^\circ\text{C}$, en accord avec celui de la littérature (13). L'aldéhyde 22 est condensé sur le succinate de méthyle (MeONa, MeOH, reflux, 6 h), ce qui fournit l'hémioester insaturé cristallisé 23 (Rdt = 95%), lequel est ensuite hydrogéné catalytiquement (AcOEt, Pd/C, 5 atm, 20°C , 7 h) pour conduire à l'hémioester saturé 24, $F = 93-95^\circ\text{C}$, avec un rendement de 84%. IR (KBr) cm^{-1} . 1740, 1705, 1630, 1605. La lactone 25 est obtenue



par réduction à 20°C pendant 5 h du sel de potassium de 24, au moyen de borohydrure de calcium L'hydrolyse à l'aide d'HCl à -20°C conduit, avec un rendement de 90% après filtration sur colonne de gel de silice, à une huile incolore et homogène en CCM. IR (film) cm^{-1} 1775, 1630, 1605 SM, M calc pour 25 250,0841, Tr. 250,0840. L'hydroxyalkylation de 25 par le triméthoxy-3,4,5 benzaldéhyde est conduite comme pour le composé 17, et l'hydrolyse acide fournit le mélange des deux alcools épimères 26 avec un rendement de 67% après chromatographie et cristallisation ($F = 53-58^\circ\text{C}$). SM, M calc 446,1576, Tr 446, 1578. Ce mélange, traité par TFA dans CH_2Cl_2 pendant 5 h à 20°C , conduit à l'éther méthylrique 5 de l'iso β -peltatine ($F = 236-238^\circ\text{C}$), avec un rendement de 71,5%. IR (KBr) cm^{-1}

2900, 1780 (CO de la lactone trans), 1590. IR (CHCl₃) cm⁻¹. 1782 bande lactone. RMN (CDCl₃) δ(ppm)· 6,50 (2H, s), 6,18 (1H, s), 5,95 (2H, m), 4,60 (1H, dd, J ≈ 4,5 Hz, 7,5 Hz), 4,33 à 3,66 (2H, m) H aliph (3) et H (9) axial; 4,10 (3H, s), 3,90 (3H, s), 3,86 (6H, s), 3,43 à 2,33 (4H, m) SM, M calc.. 428,1471, Tr.: 428,1470 Analyse (C, H, O).

Ether méthylique 6 de la (+) iso α-peltatine

La lactone 25 est hydroxyalkylée de la même façon que le composé 17, en utilisant le phénate de lithium du syringaldéhyde 27 dans un mélange benzène/hexane/HMPT (15 mn, 20°C). Après hydrolyse acide, on obtient le mélange des deux phénols-alcools épimères 28, avec un rendement de 65% après purification IR (nujol) cm⁻¹ 3480, 1785, 1615 SM, M calc. 432,1420, Tr..432,1529. Par cyclisation réalisée en présence de TFA dans CH₂Cl₂ pendant 5 h à 20°C, le mélange purifié des deux alcools 28 fournit un composé unique, l'éther méthylique 6 de la (+) iso α-peltatine (F = 256-257°C), avec un rendement de 82,5% IR (nujol) cm⁻¹. 3480, 1790 (CO de lactone trans), 1615 RMN (CDCl₃, DMSO) δ (ppm) 8,10 (1H, s) H phénolique, 6,51 (2H, s), 6,06 (1H, s), 5,96 (2H, m), 4,56 (1H, dd, J ≈ 6 Hz, 3 Hz), 4,25 à 3,10 (2H, m) H aliph (3) et H (9) axial, 4,03 (3H, s), 3,81 (6H, s), 3,30 à 2,33 (4H, m). SM, M calc.. 414,1314, Tr 414,1305 Analyse (C, H, O)

REFERENCES

- 1 - N K KOTCHETKOV, A Y. KHORLIN, O G. CHIZHOV et V. I. SHEICHENKO, Tetrahedron Letters 730 (1961), A. W. SCHRECKER et J. L. HARTWELL, J. Amer Chem. Soc. 75, 5924 (1953), L. H. KLEMM et P. S. SANTHANAM, J. Org. Chem. 33, 1268 (1968).
- 2 - S B HORWITZ et J D LOIKE, Lloydia 40, 82 (1977)
- 3 - E. BIANCHI, K SHETH et J. R. COLE, Tetrahedron Letters 2759 (1969)
- 4 - I. SMIDRKAL et I TROJANEK, Zeitschrift fur Chemie 13, 214 (1973)
- 5 - J M. GODFREY, M. V. SARGENT et J A. ALIX, J. Chem. Soc. Perkin I 1353 (1974).
- 6 - D. E. JANSSEN et C V WILSON, Organic Synthesis 4, 547 (1963)
- 7 - S HUNIG et H SCHWARZ, Ann. Chem 131 (1956)
- 8 - E BROWN, R. DHAL et J.-P ROBIN, J. Chem. Soc. Chem Comm. 557 (1978)
- 9 - D L DREYER, J. Org. Chem. 35, 2294 (1970)
- 10 - E BROWN, R DHAL et J -P ROBIN, Tetrahedron Letters 733 (1979)
- 11 - A. R SURREY, Org. Synth. Coll Vol 3, 790 (1963)
- 12 - L F FIESER et M FIESER, Reagents for Organic Synthesis (John Wiley and Sons) Vol. I, 284 - 285 (1967, Vol II, 154 (1967)
- 13 - W BROWNELL et A. W WESTON, J. Amer. Chem. Soc. 73, 4971 (1951)

(Received in France 7 December 1981)