

SYNTHESE DU SQUELETTE DES CANNIVONINES*

K. JANKOWSKI **

CEN Saclay, Département de Biologie, Service de Biochimie, BP n°2, 91190-GIF-sur-YVETTE, France.

(Received in France 29 May 1976; received in UK for publication 27 July 1976)

La synthèse des Cannivonines (1) pose quelques problèmes⁽¹⁾. Malgré leurs trois cycles à six chainons, ces alcaloïdes sont très tendus. La jonction cis des noyaux A et B (C-7, C-8) d'une part, et d'autre part l'azote vicinal trans (N-2) constituent des exigences stéréochimiques rigoureuses et difficiles à réaliser.

Par les voies utilisées notamment pour la synthèse des alcaloïdes indoliques du type Iboga nous n'avons pas réussi à synthétiser les Cannivonines. Nous rapportons ici la synthèse de leur squelette - une base N-méthyl azatricyclo [5,3,1,0]^{3,8} undecane (2) - par une méthode nouvelle (Schéma 1).

La condensation du chloro-4 butanal, préparé selon la méthode de Paul⁽²⁾ avec l'uréthane (benzène à reflux, éthérate de BF_3) a donné le chlorobisuréthane (3) F. 127-30°, rendement 50%.

Ce produit a ensuite été condensé avec le cyclohexadiène-1,3 d'après la méthode de Cava⁽³⁾. L'analyse du mélange réactionnel a révélé la présence de deux produits de condensation de Diels et Alder, séparés par chromatographie sur colonne de silica-gel (rapport 1 : 4, rendement 22%) et qui ont respectivement la configuration 4-exo et 4-endo. L'orientation du radical- $\text{C}_3\text{H}_6\text{Cl}$ du produit mineur (4-exo) permet la formation du cycle A des Cannivonines. Le changement de catalyseur, AlCl_3 au lieu de BF_3 , n'affecte ni le rendement ni la stéréospécificité de la réaction.

Le spectre RMN (Varian XL 100, CDCl_3 , δ , ppm, J , Hz) du produit 4-exo est : H-1 3.45, H-5 6.97, H-6 6.31, H-4 2.68, H-7 1.9 eq. et 1.6ax, H-8 1.2 (2H), H-3 3.17, $\text{CH}_2\text{-O}$ 4.10, CH_3 1.26 ($J_{1,6}$ 4.3, $J_{5,6}$ 9.4, $J_{4,5}$ 5.3) ; son spectre de masse (MS 902, 250°, 70 eV) : M^+ m/e 257.1310 (calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}\text{O}_2\text{Cl}$ 257.1177), 17% ; $M^+ - \text{C}_3\text{H}_6\text{Cl}$ 180, 100% ; $M^+ - \text{OC}_2\text{H}_5$ 212, 45%, 182, 40% et 214, 12%.

* En hommage au professeur Osman Achmatowicz

** Adresse actuelle: Département de Chimie, Université de Moncton, Moncton N.B., CANADA

L'époxydation du 4-exo avec l'acide m-chloroperbenzoïque dans le CH_2Cl_2 donne 55% d'un époxyde 5 (F. 31-4°) ayant un cycle oxiranique orienté en anti par rapport au pont. Le spectre RMN de 5 est : H-5 3.37, H-6 3.19, H-1 3.09, H-4 2.43. Le spectre de masse : M^+ m/e 273.1465 (calc. 273.1408). L'ouverture interne de cet époxyde par le réactif de Grignard (préparé avec un excès de magnésium dans le THF) selon la méthode de Huston⁴, donne 40% d'alcool 5. Le spectre RMN montre la disparition des signaux oxiraniques, $\underline{\text{CHOH}}$ à 4.05 et H-7 à 1.73 et le spectre de masse M^+ m/e 239, $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ 221 et les fragments 194 et 77.

L'alcool 6 a été traité au chlorure de tosyle en milieu pyridine, puis a été extrait à l'éther et réduit dans le THF avec 4 moles de LiAlH₄. La réduction totale des fonctions COOC_2H_5 et OH a donné 21% du produit 2 Eb. 117-21°/0.6 mmHg. Ce produit a le squelette de base des Cannivonines (HCl F. 210-5°, MeI adduct F. 201-8°).

Le spectre RMN de 2 est : H-1 2.53, H-3 2.84, H-10 1.7 ax et 1.9 eq, N-CH₃ 2.40 ; H-6 1.5, H-8, H-7 et H-9 1.4-1.7, H-11 1.7 ax et 1.95 eq, H-4 et H-5 1.35 J_{6,7} 3.1, J_{3,8} 4.0). Le spectre de RMN ¹³C de 2 est⁽⁵⁾ : CH₃ 43.1, C-1 50.7, C-3 60.2, C-4 et C-6 24.1, C-5 22.8, C-7 26.8, C-8 27.4, C-9 25.7, C-10 et C-11 24.4 et 24.6. Le spectre de masse M^+ m/e 165.1674 (calc. pour C₁₁H₁₉N 165.1613) ; 164 (100%) ; 137 ; 123 et 94.

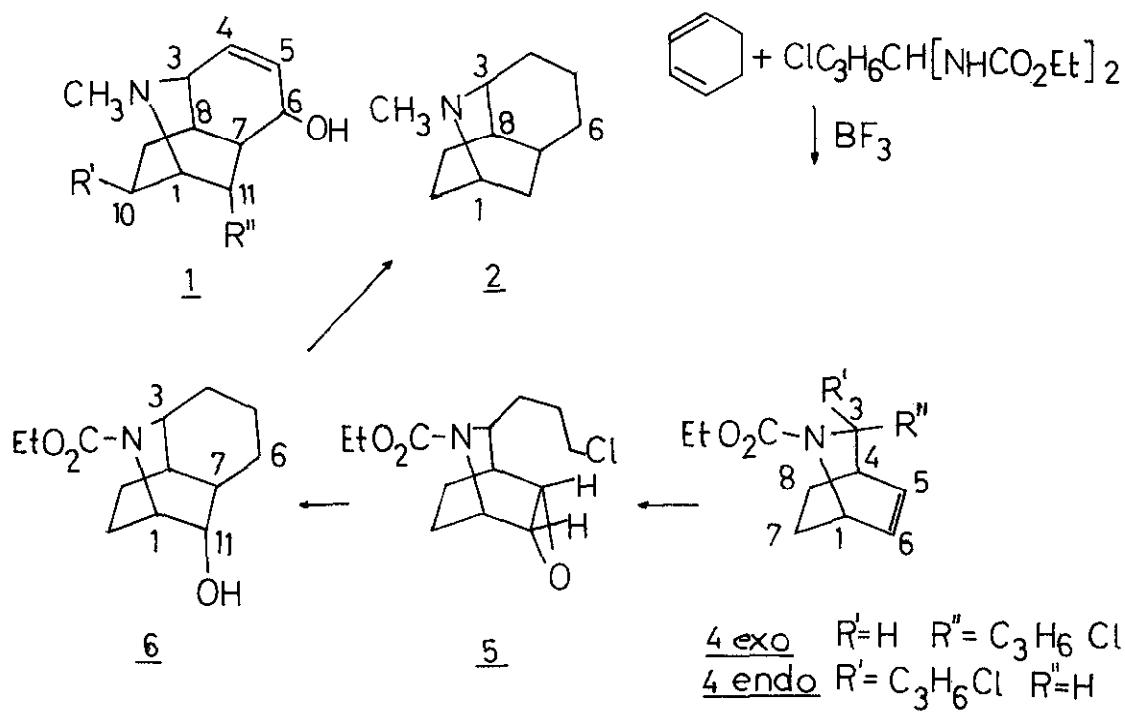
Le rendement total de la base 2, calculé à partir du cyclohexadiène, est inférieur à 0.5%.

Remerciements

M.M.R. Luce, N.E. Cundasawmy, J. Couturier et E. Arsenault ont contribué à cette série de réactions.

Bibliographie

1. K. Jankowski, *Experientia*, 29, 519 (1973).
2. R. Paul et S. Tschelitcheff, *Bull. Soc. Chim. France*, 197 (1948).
3. M.P. Cava, C.K. Wilkins, Jr., D.R. Dalton et K. Bessho, *J. Org. Chem.*, 30, 3772 (1965).
4. R.C. Huston et H.E. Tiefenthal, *J. Org. Chem.*, 16, 673 (1951).
5. I. Morishima et K. Yoshikawa, *J. Amer. Chem. Soc.*, 97, 2950 (1975).



schema 1