

NOUVELLE SYNTHÈSE DU TRANS-(−) CLOVAMIDE

GEORGES ROBLOT et RENÉE WYLDE*

Centre CNRS-INSERM de Pharmacologie Endocrinologie, rue de la Cardonille, 34100 Montpellier, France

Les diverses activités des dérivés de l'acide caféique: glycosides esters, esters, amides (antihypertenseurs, neuroleptiques potentialisateurs de la 3-(3,4-dihydroxyphényl)-L-alanine (L-DOPA) dans son activité antitremorique (1), inhibiteurs des hormones gonadotropiques (2-5) nous ont conduits à étudier la valeur pharmacologique du *trans*-(−) clovamide [6], composé constitué des deux unités "caféoyl" et L-DOPA.

Le *trans*-clovamide a été isolé pour la première fois du *Trifolium pratense* (red clover) (6) à côté de son isomère *cis* et de l'acide phasélique. Ces deux amides pourraient protéger la légumineuse de l'antracnose. L'extraction et la purification de ces composés à partir des feuilles et des racines de la plante nous ont posé un problème important, la présence de flavonoïdes plus ou moins associés à ces dérivés rendant la séparation très difficile, compte tenu de la faible teneur de la plante en ces amides.

Les extraits de bois de *Dalbergia melanoxylon* Guill. et Perr. (7) plus riches en isomère *cis* pourraient constituer une bonne source de ces produits.

Leur obtention par synthèse pose le problème commun aux amides de l'acide caféique, à savoir la réactivité des groupements *o*-dihydroxyphényl que l'on retrouve dans la DOPA. Il est habituellement recommandé de protéger les hydroxyles phénoliques pour éviter la formation de sous produits au cours des condensations. De plus la déprotection en milieu alcalin favorise l'oxydation en quinones.

Une synthèse du *trans*-clovamide [N-(3',4'-dihydroxy-*trans*-cinnamoyl)-3-(3,4-dihydroxyphényl)-L-alanine] (7) a été proposée consistant en un couplage du chlorure de 3,4-dihydroxy cinnamoyl avec la DOPA (Rdt 30%). En nos mains,

la synthèse du chlorure de l'acide caféique d'une part et sa réaction avec la DOPA d'autre part conduisent essentiellement à des polymères.

Nous proposons une nouvelle synthèse du *trans*-clovamide avec un rendement excellent et un faible taux de racémisation.

L'ester méthylique 3 de la L-DOPA, obtenu à partir de son chlorhydrate 2 (lui même préparé par action du chlorure de thionyle dans le MeOH sur la L-DOPA 1, déplacé par l'ammoniacque selon O'Neill *et coll.* (8), est traité (voir Schéma 1) par l'acide caféique (acide *trans*-3,4-dihydroxycinnamique) [4] dans le DMF en présence de hexafluorophosphate de benzotriazoyloxy tris-diméthylaminophosphonium (BOP) (9) (rendement 70%).

La saponification par la soude (sous azote et en présence de NaBH₄) conduit au *trans*-clovamide [6] avec un rendement quantitatif. Les spectres uv, dc, et de rmn sont en accord avec la structure du produit décrit.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de rmn ont été réalisés à 360 MHz sur Bruker WM 360 WB. Les spectres sont enregistrés dans le DMSO-*d*₆. Les déplacements chimiques sont donnés en δ ppm en utilisant le signal du proton résiduel à 2.50 ppm comme référence interne et les constantes de couplages sont données en Hertz.

Les ccm ont été effectuées sur plaque de silice 60 F₂₅₄ (Merck) avec comme révélateurs: la fluorescence en uv, l'iode, ou la vaporisation d'une solution à 10% de FeCl₃ dans EtOH.

La DOPA et l'acide caféique sont de marque Fluka.

CHLORHYDRATE DE L'ESTER METHYLIQUE 2 DE LA L-DOPA [2].—L-DOPA [1] (1.1 g) est additionné à 25 ml de MeOH. Le chlorure de thionyle (0.8 ml) est ajouté goutte à goutte.

La solution est portée à reflux pendant 1.5 h, puis évaporée soigneusement sous vide poussé pour conduire à 1.4 g du chlorhydrate de l'ester

7. F.R. Van Heerden, E.V. Brandt, et D.G. Roux, *Phytochemistry*, **19**, 2125 (1980).
8. J.J. O'Neill, F.P. Veicht, et T. Wagner-Jauregg, *J. Org. Chem.*, **21**, 363 (1956).
9. B. Castro, J.R. Dormoy, G. Evin, et C. Selve, *Tetrahedron Lett.*, 1219 (1975).

Received 2 November 1987