

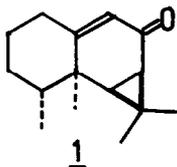
S Y N T H E S E T O T A L E D E L ' A R I S T O L O N E

Christian BERGER, Michel FRANCK-NEUMANN et Guy OURISSON

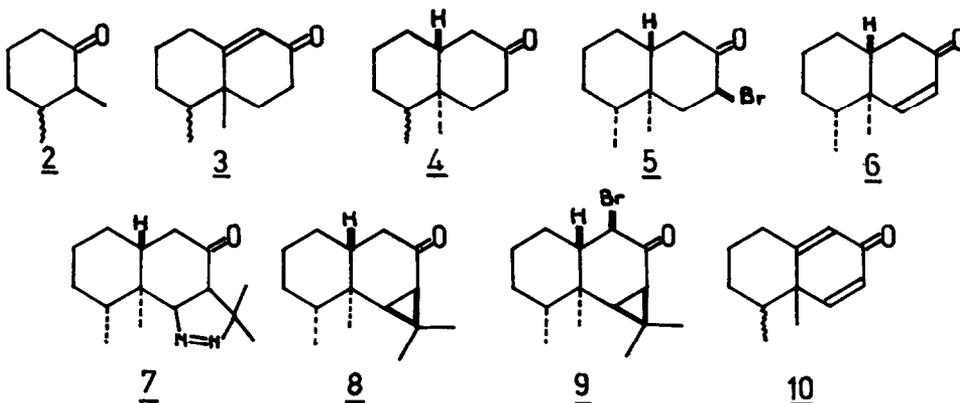
Institut de Chimie,* Esplanade, 67 - Strasbourg

(Received in France 29 April 1968; received in UK for publication 2 May 1968)

Nous avons réalisé la synthèse de l'aristolone 1, cétone sesquiterpénique isolée des racines d'Aristolochia debilis Sieb. et Zucc.(1) et dont la structure a été établie par Furukawa (2) et Büchi (3). Cette synthèse n'est que partiellement stéréosélective à la première étape, et comprend donc une séparation ultérieure d'épimères (5 et 5'). Elle utilise, pour la formation du gem-diméthylcyclopropane, l'addition du diazo-2 propane sur une double liaison activée, suivie de photo-élimination d'azote (4)



La condensation (-10°, MeONa) de la méthyl-vinylcétone sur la diméthyl-2,3 cyclohexanone 2 donne le mélange des deux diméthyl-octalones épimères 3 (Eb_{0,01} 71-75° ; mélange environ 40:60 d'après les signaux de protons vinyliques en RMN ; DNPH de l'un des épimères F = 136-137°). La réduction des cétones 3 (Li-NH₃ liqu.) donne les deux trans-décaldones 4 qui, traitées par le brome (AcOH + HBr), donnent les bromocétones 5 et 5'. L'un des épimères peut être séparé à l'état cristallisé : il s'agit de la bromocétone équatoriale (UV, IR, RMN) 5** (F = 132-133°), dont le méthyle secondaire a la



*Laboratoire associé au C.N.R.S. ** 5' : épimère au niveau du méthyle secondaire

configuration indiquée, comme le montre finalement l'obtention d'aristolone. La bromocétone 5 donne, par chauffage dans l'hexaméthylphosphoramidate (120°, 3 h, N₂) (5), la diméthylloctalone 6 (DNPH F = 180-181°). Le diazo-2 propane s'additionne sur cette énone en donnant, par addition dipolaire-1,3 "inverse" (4b) la pyrazoline 7 (F = 77-78°), dont l'irradiation (Pyrex, solution C₆H₆, lampe HPK 125 Philips) fournit la (±) trans-dihydro-aristolone 8 ($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 212 nm, $\epsilon = 3660$, $\nu(\text{C=O}) 1665 \text{ cm}^{-1}$ chf.). L'action sur cette cétone d'une quantité stoechiométrique de perbromure de phényltriméthyl ammonium dans le tétrahydrofurane donne la bromocétone équatoriale (UV, IR, RMN) 9, F = 100-102°. Enfin, l'élimination des éléments de HBr, sur cette bromocétone, est au mieux effectuée par action de LiBr dans l'hexaméthylphosphoramidate (120°, 3 h, N₂). Dans ce cas, le chauffage sans bromure de lithium (5) est moins favorable.

Le produit obtenu, F = 58-59°, est la (+)-aristolone 1, identifiée avec le produit naturel par superposition des spectres IR et de RMN.

Nous avons évidemment essayé, mais en vain, d'additionner le diazo-2 propane sur la diénone croisée 10, obtenue à partir de l'octalone 3 par deshydrogénation à la dichloro-2,3 dicyano-5,6 benzoquinone.

Tous les produits mentionnés, ou leurs dérivés cristallisés ont donné des analyses acceptables ; leurs spectres de RMN, IR et UV, sont en accord avec les structures proposées.

Nous remercions le Professeur G. Büchi pour l'envoi d'un échantillon d'aristolone naturelle.

REFERENCES

- (1) T. Kariyone et S. Naito, J.Pharm.Soc.Japan, 75, 1511 (1955).
- (2) S. Furukawa, K. Oyamada et N.Soma, J.Pharm.Soc.Japan, 81, 559, 565, 570 (1961).
- (3) G. Büchi, F. Greuter et T. Tokoroyama, Tetrahedron Letters, 827 (1962).
- (4) a - M. Franck-Neumann, Angew.Chem., 79, 98 (1967)
b - M. Franck-Neumann, Angew.Chem., 80, 42 (1968).
- (5) R. Hanna, Tetrahedron Letters, 2105 (1968).