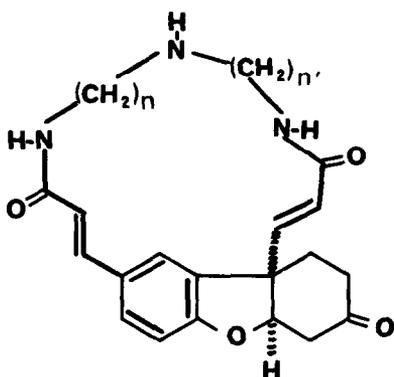


ALCALOIDES DU LUNARIA BIENNIS MOENCH (CRUCIFERES) : SYNTHESE DE
LA (+) TETRAHYDROLUNARIDINE (*)

Henri-Philippe Husson, Christiane Poupat, Benjamin Rodriguez (***) et Pierre Potier
(Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91 - Gif-sur-Yvette, France)

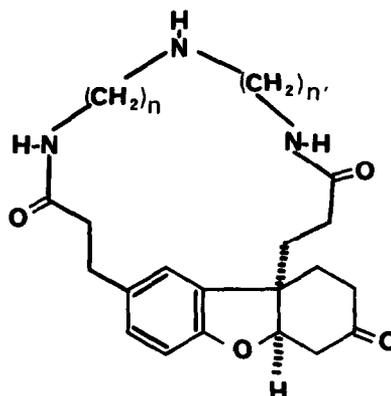
(Received in France 11 June 1971; received in UK for publication 15 June 1971)

Six alcaloïdes (1) ont été isolés du Lunaria biennis Moench (Crucifères) (2-5). La lunarine, 1, alcaloïde majoritaire, a fait l'objet de nombreux travaux chimiques (6-13); sa structure exacte a été déterminée au moyen des rayons X (14-16). Nous avons récemment établi les structures de cinq autres alcaloïdes de type lunarine, grâce à l'étude de leurs propriétés chimiques et spectrales (17).



1 Lunarine : $n = 3$; $n' = 4$

2 Lunaridine : $n = 4$; $n' = 3$



3 Tétrahydrolunarine

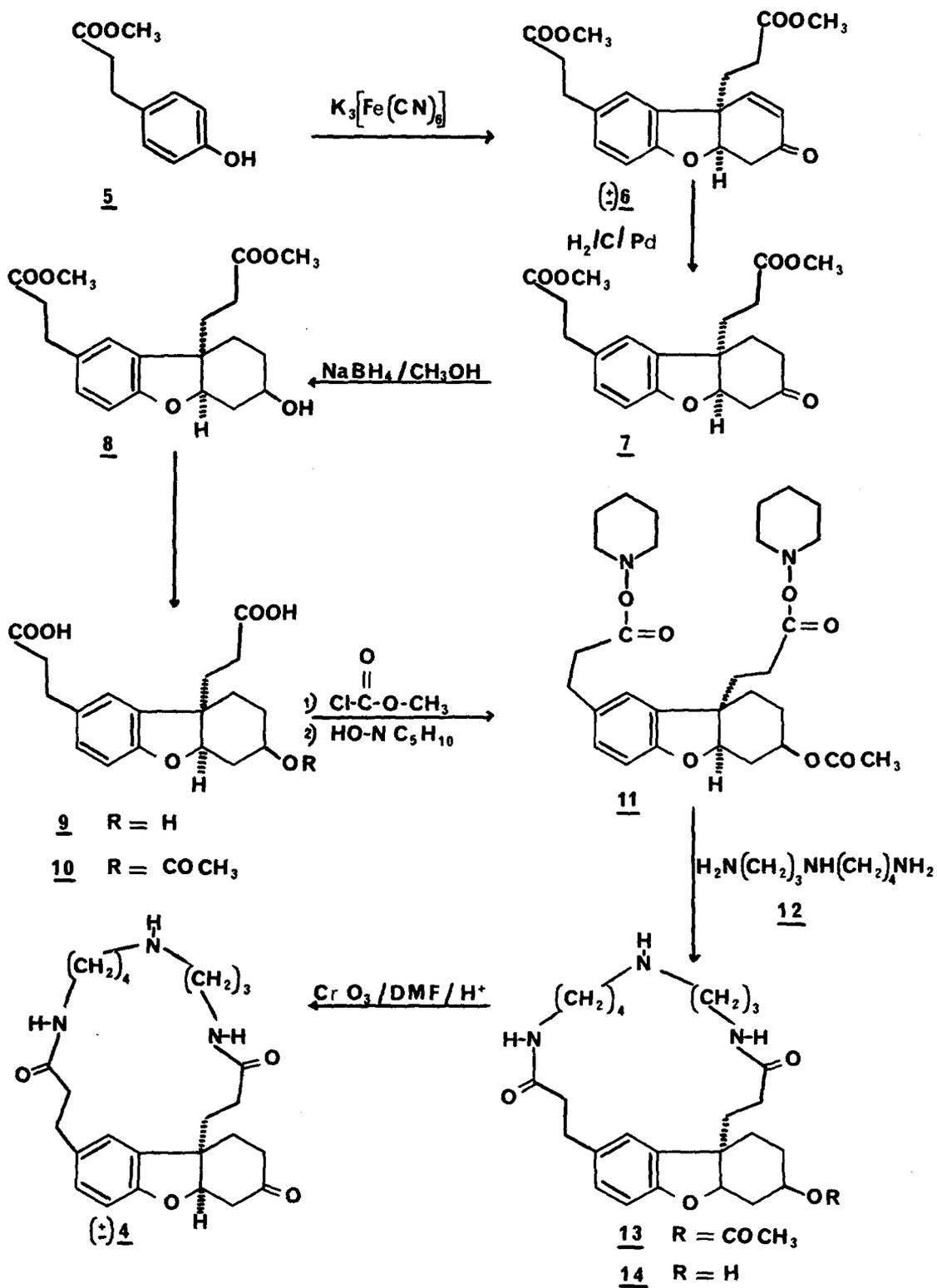
4 Tétrahydrolunaridine

La synthèse totale de la tétrahydrolunaridine, 4, qui fait l'objet de la présente communication, a été réalisée en deux temps :

- élaboration de la partie non azotée, 6, par couplage oxydatif ;
- condensation de cette molécule avec la spermidine, 12, pour former le cycle à vingt atomes.

(*) - Cette communication fait partie d'une nouvelle série de travaux sur les alcaloïdes de Lunaria biennis Moench (Crucifères) (à paraître).

(***) - Adresse actuelle : Centro Nacional de Química Orgánica "Juan de la Cierva", Madrid-6.



La synthèse de 6 a été effectuée selon un mode biogénétique, par couplage oxydatif, en s'appuyant sur l'analogie structurale existant entre cette molécule et la cétone de Pummerer (18, 19) : le couplage de l'ester méthylique de l'acide p-hydroxyphényl-3 propionique, 5 (20) sous l'action oxydante du ferricyanure de potassium (21) fournit un mélange complexe à partir duquel le dérivé 6 (F : 172-174°) peut être isolé (Rdt. : 14%). Les peroxydases extraites du Raifort (22) permettent également d'obtenir 6 ; cependant, la méthode chimique a été préférée pour préparer des quantités suffisantes du dérivé 6. L'hydrogénation catalytique de 6 en présence de charbon palladié fournit 7 identique, à l'activité optique près, à un produit de dégradation de la lunarine ou de la lunaridine (17). Traité par le borohydrure de sodium, 7 conduit à 8, puis au diacide 10 après hydrolyse des fonctions esters et acétylation de la fonction alcool.

Devant l'impossibilité d'alkoyle ou de protéger de façon sélective la fonction amine secondaire de la spermidine 12, cette dernière a été condensée avec la partie hexahydrodibenzofuranne, 10, sans protection préalable : ainsi, la réaction de la spermidine 12 elle-même, en solution diluée, avec le dichlorure d'acide ou le dianhydride mixte dérivés de 10 donne un mélange complexe dans lequel les dérivés 3 et 4 ne figurent pas.

Les esters de N,N-dialcoylhydroxylamines tels que les esters d'hydroxy-1 pipéridine sont relativement inactifs mais sont fortement activés par protonation. Celle-ci peut être le fait de l'addition d'acide au milieu réactionnel ou, simplement, du transfert d'un proton dans le complexe provenant de la condensation de l'amine sur l'ester (23). Cette réaction peut être sélective : par exemple, la n-butylamine est complètement benzoylée par la benzoyloxy-1 pipéridine alors que, dans les mêmes conditions, l'isopropylamine ou la diéthylamine sont peu réactives en raison vraisemblablement de l'encombrement stérique. De la même façon, l'ester "actif" 11 réagit avec la butylamine et est inerte vis-à-vis de la diéthylamine. Ces résultats nous ont amenés à penser que le diester "actif" 11 pourrait être attaqué préférentiellement par les fonctions amines primaires de la spermidine. En effet, la condensation de la spermidine 12 avec 11, en solution dans le tétrahydrofurane anhydre, à reflux, à la concentration de 1%, conduit à 13 (Rdt. : 12%), qui, après saponification douce, fournit l'alcool 14 (F = 190-192°), oxydé (24) en un dérivé identique (spectres IR, de RMN et de masse) à la tétrahydro-lunaridine 4 (17).

Il est remarquable qu'aucun dérivé de la tétrahydrolunarine, 3, ne différant de ceux de la tétrahydrolunaridine 4 que par le sens de l'engagement de la chaîne spermidine dans les liaisons amides, n'ait été mis en évidence parmi les produits de la réaction. Ce résultat implique : - une plus grande réactivité de l'une des deux fonctions esters de 11 ;

- une conformation de la molécule de spermidine telle que l'une des fonctions amines primaires est plus nucléophile que l'autre ; la vérification de ces hypothèses est en cours.

Nous remercions Monsieur le Professeur M.-M. JANOT de l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

Bibliographie

- 1 E.W. Warnhoff, Revue à paraître dans "Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe", Springer-Verlag, 1970.
- 2 E. Reeb, "Journal de Pharmacie d'Alsace-Lorraine", Mai 1908.
- 3 H.G. Boit, Ber., 1954, 87, 1082.
- 4 P. Potier, J. Le Men et M.-M. Janot, Bull. Soc. chim. Fr., 1959, p. 201.
- 5 C. Poupat, B. Rodriguez, H.-P. Husson, P. Potier et M.-M. Janot, C.R. Acad. Sci., 1969, 269, 335.
- 6 E. Steinegger, T. Reichstein, Pharm. Acta Helv., 1947, 22, 258.
- 7 O.R. Hansen, Acta Chem. Scand., 1947, 1, 656.
- 8 M.-M. Janot et J. Le Men, Bull. Soc. chim. Fr., 1956, p. 1840.
- 9 P. Potier et J. Le Men, Bull. Soc. chim. Fr., 1959, p. 456.
- 10 P. Bladon, R. Ikan, F.S. Spring et A.D. Tait, Tetrahedron Letters, 1959, 9, 18.
- 11 P. Potier, Thèse de Doctorat ès Sciences, Paris 1960.
- 12 P. Potier, J. Le Men, M.-M. Janot et P. Bladon, Tetrahedron Letters, 1960, 18, 36.
- 13 P. Potier, J. Le Men, M.-M. Janot, P. Bladon, A.G. Brown et C.S. Wilson, Tetrahedron Letters, 1963, 5, 293.
- 14 C. Tamura, G.A. Sim, J.A.D. Jeffreys, P. Bladon et G. Ferguson, Chem. Comm., 1965, 20, 485.
- 15 J.A.D. Jeffreys et G. Ferguson, J. Chem. Soc., 1970, B, 5, 826.
- 16 C. Tamura et G.A. Sim, J. Chem. Soc., 1970, B, 5, 991.
- 17 Résultats non publiés, à paraître.
- 18 R. Pummerer, D. Melamed, H. Puttfarcken, Ber., 1922, 55B, 3116.
- 19 D.H.R. Barton, A.M. Deflorin et O.E. Edwards, J. Chem. Soc., 1956, p. 530.
- 20 Nous remercions les Drs. P. Bladon (Glasgow) et A.D. Tait (Cambridge) pour la communication de certains résultats inédits.
- 21 C.G. Haynes, A.H. Turner et W.A. Waters, J. Chem. Soc., 1956, p. 2823.
- 22 W.W. Westerfeld, C. Lowe, J. Biol. Chem., 1942, 145, 463.
- 23 J.H. Jones et G.T. Young, J. Chem. Soc., 1968, p. 53.
- 24 G. Snatzke, Chem. Ber., 1961, 94, 729.
- 25 Les analyses centésimales, spectres IR, de RMN et de masse des nouveaux dérivés décrits sont en accord avec les structures proposées. Les composés pour lesquels les points de fusion ne sont pas donnés ont été obtenus amorphes.