

SYNTHESE DE LA CHAINE LATERALE DES CUCURBITACINES

François de REINACH-HIRTZBACH et Guy OURISSON

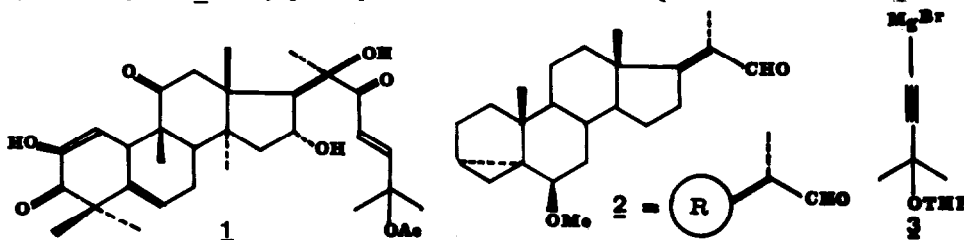
Laboratoire de Chimie Organique des Substances Naturelles, associé au CNRS,  
Institut de Chimie, Université Louis Pasteur,  
1 rue Blaise Pascal, 67008 Strasbourg (France).

(Received in UK 27 February 1973; accepted for publication 8 March 1973)

Les cucurbitacines, triterpènes tétracycliques formant des glucosides amers, laxatifs et cytotoxiques (1), présentent, sur une chaîne latérale isoocotanique semblable à celle des stéroïls, une variété de fonctions oxygénées. Les plus simples sont oxygénées en 24 (2a) ou 24 et 25 (2b) et les plus complexes comportent un système dihydroxy- (ou hydroxy-acétoxy)-énonique caractéristique, comm par exemple la cucurbitacine I 1 (3).

Divers essais ont été tentés pour synthétiser le squelette tétracyclique des cucurbitacines (4,5) mais en vain jusqu'ici. En outre la mise en place des fonctions multiples présentes dans les chaînes latérales du type 1 n'a pas encore été réalisée. Une brève note relative à la synthèse de ces chaînes latérales ne décrit en fait que celle de chaînes fortement oxygénées, sans rapport direct avec les cucurbitacines (6). Nous décrivons la synthèse de la chaîne latérale des cucurbitacines dihydroxy-énoniques à partir du substrat tétracyclique stéroïde 2 (7).

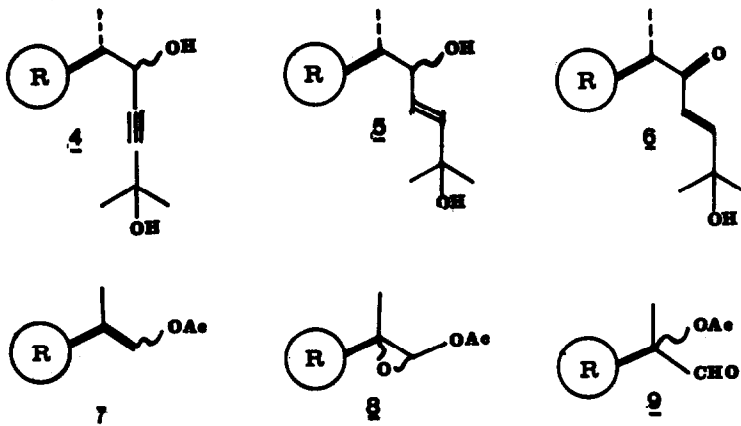
Une première voie a permis d'obtenir le dérivé désoxy-20 6. L'aldéhyde 2 a été traité par le magnésien de l'éther tétrahydropyrannique du méthyl-3 butynol 3 (8), puis par une trace d'acide p.toluène sulfonique dans



le méthanol. Les diols propargyliques obtenus 4 (huile), traités par  $\text{LiAlH}_4$  (9), conduisent aux diols éthyléniques 5 [isomère le moins polaire :  $F = 105^\circ$ ,  $[\alpha]_D = +21^\circ$ ]. Une oxydation du mélange 5 ( $\text{CrO}_3$ , Py) (10) donne la cétone 6 ( $F = 174^\circ$ ,  $[\alpha]_D = +23^\circ$ ). Divers essais ont été tentés sur la cétone 6 pour introduire en  $\alpha$  du carbonyle le groupe hydroxy-20 manquant par autoxydation basocatalysée. Leur échec nous a forcés à utiliser une seconde voie, dans laquelle ce groupe est présent en tant qu'acétate avant l'introduction des carbones 22 à 27.

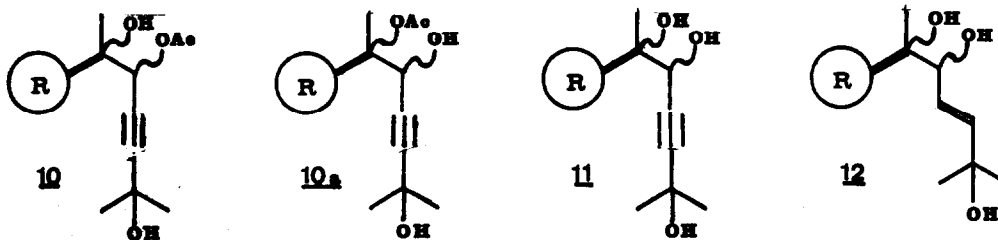
L'aldéhyde 2 fournit l'acétate d'énol 7 (huile)

[Ac<sub>2</sub>O, AcOK, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, (11)] dont l'époxydation par l'acide p-nitroperbenzoïque conduit directement à un mélange (2:1) des deux acétoxy-20 aldéhydes 9. Cette transposition in situ est remarquable, car Barton et coll. (12) ont traité un acétate d'énol semblable à 7 par différents peracides et ont toujours isolé un mélange d'époxy-acétates tels que 8.

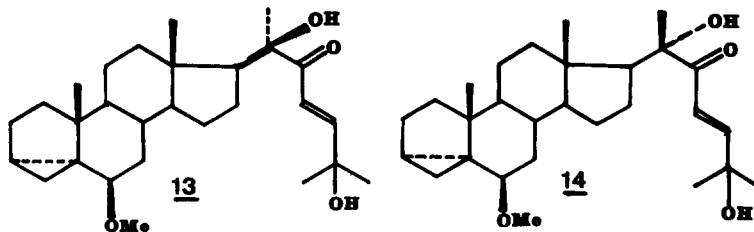


Le mélange 9, traité par le magnésien 3, puis par p.TsOH donne les diols 10,\* dont l'hydrolyse (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) donne un mélange d'alcools 11 [épimère le plus polaire 11 : F = 87°C, |α<sub>D</sub>| = 26°]. La chromatographie en couche mince de l'extrait de la réaction de Grignard montre la présence de 2 groupes de 2 produits. Le mélange le plus polaire est très nettement majoritaire et a été utilisé pour la suite des réactions. Les produits finaux de cette séquence nous permettent de conclure que nous avons travaillé sur un mélange d'épimères en C-20 et par suite démontrent une sélectivité en C-22 de l'addition de l'organomagnésien.

Les diols 10, traités par l'hydrure de lithium et d'aluminium, conduisent aux triols 12 (épimère le moins polaire F = 127°C, |α<sub>D</sub>| = +17°). L'oxydation de ce mélange par Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> selon Fétizon (13) donne les α-cétols 13 (sol. amorphe |α<sub>D</sub>| = -38°) et 14 (sol. amorphe |α<sub>D</sub>| = +39°).



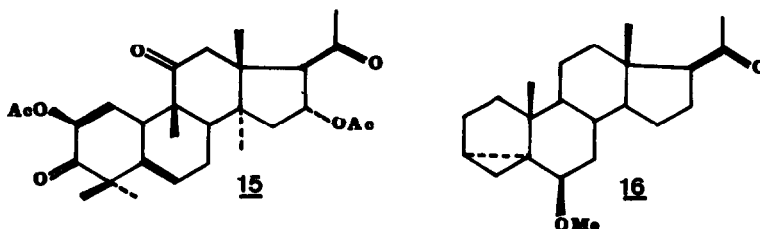
\* et non leurs isomères attendus 10a.



Les deux produits finaux de cette séquence ont été séparés par chromatographie sous pression sur une colonne de silice G (Merck) en éluant avec le mélange benzène-acétate d'éthyle 8:2 ; leurs spectres de RMN présentent des différences notables au niveau du déplacement chimique des méthyles 18, 19 et 21, tandis que leurs spectres de masse sont identiques.

La configuration du C-20 des cucurbitacines a été définie par radiocristallographie comme 20-S (14), et il lui correspond une différence de rotation moléculaire entre le diacétate de 1 et son dérivé 15  $\Delta M_D = -505$ .

L'analogue de 15 en série stéroïde, 16, a été préparé à partir de la prégnénolone selon (7) [ $F = 114^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D = +121^\circ$ ]. La différence de rotation moléculaire entre 13 et 16 est :  $\Delta M_D = -568$  ; celle entre 14 et 16 :  $\Delta M_D = -262$ . Nous pensons donc que c'est le composé 13, et non son diastéréoisomère 14, qui a la configuration 20-S des cucurbitacines.



Une réaction caractéristique des cucurbitacines est la dégradation par l'acide periodique de leur chaîne latérale en une méthyl-cétone analogue à 15. Nous avons pu vérifier par chromatographie en couche mince que le traitement de 13, 14 et 16 par l'acide periodique selon (15) donnait bien les mêmes produits de réaction (avec ouverture du cyclopropane).

Les spectres i.r., u.v., de r.m.n. et de masse de tous les produits, ainsi que les analyses des produits cristallisés, sont en accord avec les structures indiquées.

Ce travail a bénéficié d'une aide de la Ligue Nationale Française contre le Cancer. La Société Hoffmann-La Roche (Bâle) nous a aidés par un envoi d'aldéhyde 2 et de méthyl-butynol, et par une subvention.

Bibliographie

1. O. ALBERT, T. DJETCHA, E. LAGRANGE, M. AUROUSSEAU, P. FORGACS, J. PROVOST et T. TIBERGHIEU, Chim. Théor., 3, 205 (1970).
- 2a. G. BIGLINO, J.M. LEHN et G. OURISSON, Tetrahedron Letters, 1651 (1963).  
P. TUNMANN, W. GERNER et G. STAPEL, Ann. Chem., 694, 162 (1966).
- 2b. G. BIGLINO et G.P. VICARIO, Att. Acad. Sci. Torino, 96, 1 (1961-1962).
3. D. LAVIE et E. GLOTTER, Fort. Chem. Org. Naturst., 29, 307 (1971).
4. J.W. ApSIMON et J.M. ROSENFELD, Chem. Comm., 1271 (1970).
5. J.R. BULL et A. TINNMAN, Chem. Comm., 921 (1972).
6. B.M. KAPUR, A. MANNAN et G.R. DUNCAN, Chem. Comm., 775 (1971).
7. R.F.N. HUTCHINS, M.J. THOMPSON et J.A. SVOBODA, Steroids, 15, 113 (1970).
8. A. FURLENMEIER, A. FURST, A. LANGEMANN, G. WALDVOGEL, P. HOCKS, U. KERB et R. WIECHERT, Helv. Chim. Acta, 50, 2387 (1967).
9. R. AHMAD et B.C.L. WEEDON, J. Chem. Soc., 2129 (1953).
10. R. RATCLIFFE et R. RODEHORST, J. Org. Chem., 35, 4000 (1970).
11. F. JUNG, Thèse, Université Louis Pasteur, Strasbourg, 1972.
12. P.G. FEAKINS, Thèse, Imperial College, London, 1968.
13. M. FETIZON, M. GOLPIER et P. MOURGUES, Tetrahedron Letters, 4445 (1972).
14. S.M. KUPCHAN, C.W. SIGEL, L.G. GUTTMAN, R.J. RESTIVO et R.F. BRYAN, J. Amer. Chem. Soc., 94, 1353 (1972).
15. P.R. ENSLIN, J.M. HUGO, K.B. NORTON et D.E.A. RIVETT, J. Chem. Soc., 4779 (1960).