

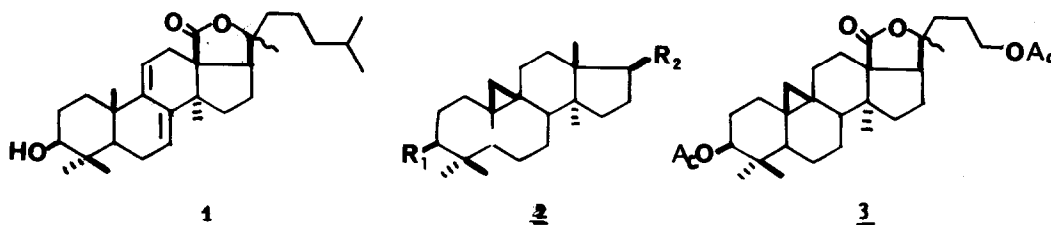
VOIE D'ACCES A LA SYNTHESE DE LA SEYCHELLOGENINE A PARTIR DU CYCLOARTENOL

Arielle Milliet et Françoise Khuong-Huu

Institut de Chimie des Substances Naturelles, 91190 - Gif/Yvette (France)

(Received in France 23 April 1974; received in UK for publication 26 April 1974)

La synthèse partielle de la seychellogénine 1⁽¹⁾ à partir du cycloarténol 2a ou de la cycloprotobuxine F 2b avait été précédemment envisagée^(2,3). La réaction au tétraacétate de plomb-iode⁽⁴⁾ effectuée sur les alcools 2c épimères en 20⁽⁵⁾, préparés à partir du cycloarténol, n'ayant pas conduit aux lactones 3 attendues⁽²⁾, la synthèse de ces lactones a été effectuée par une autre voie.



- a $R_1=OH$ $R_2=-CH(CH_3)-(CH_2)_3-CH=C(CH_3)_2$
 b $R_1=NH_2$ $R_2=CH(CH_3)-N(CH_3)_2$
 c $R_1=OAc$ $R_2=-COH(CH_3)-(CH_2)_2-CH_2OAc$
 d $R_1=OAc$ $R_2=-CH(CH_3)(CH_2)_2-CONH_2$

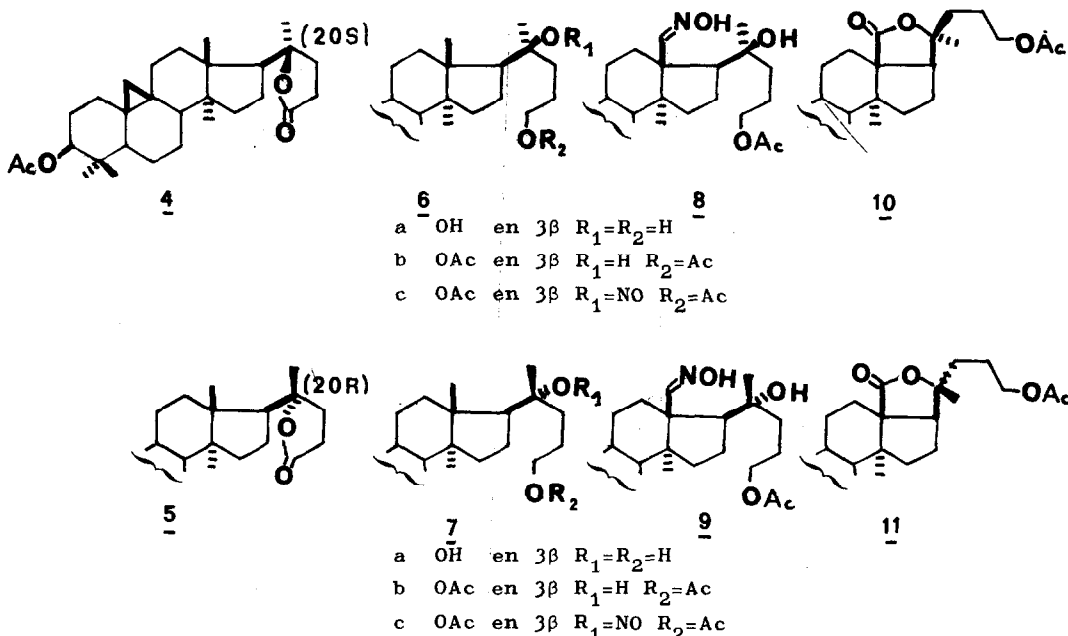
L'amide 2d⁽⁵⁾, préparé à partir du cycloarténol, irradié en présence de tétraacétate de plomb et d'iode selon Barton⁽⁶⁾, conduit au mélange des deux lactones épimères en 20 4 et 5 qui sont séparées : lactone 4, la moins polaire $C_{29}H_{44}O_4$, M^+ 456, $F=205^\circ$; $(\alpha)_D +74^\circ$; $IR_{C=O} 1780cm^{-1}$ (lactone), $1720cm^{-1}$ (ester), RMN_s du CH_318 à 1.13, s du CH_321 à 1.43; lactone 5 ($C_{29}H_{44}O_4$, M^+ 456, $F=211^\circ$; $(\alpha)_D +51^\circ$; $IR_{C=O} 1780cm^{-1}$ (lactone), $1720cm^{-1}$ (ester), RMN_s du CH_318 à 1.06, s du CH_321 à 1.43 (Rdt 4 + 5 : 40%).

La réduction de la lactone 4 par le borohydrure de lithium conduit à l'alcool 6a, celle de la lactone 5 à l'alcool 7a. Après acétylation, les alcool-esters 6b et 7b sont respectivement obtenus : alcool-ester 6b ($C_{31}H_{50}O_5$, M^+ 502, $F=129^\circ$; $(\alpha)_D +36^\circ$; RMN_s du CH_318 à 1.15, s du CH_321 à 1.26); alcool-ester 7b ($C_{31}H_{50}O_5$, M^+ 502, $F=112^\circ$; $(\alpha)_D +39^\circ$; RMN_s du CH_318 à 1.14, s du CH_321 à 1.18. La comparaison des déplacements chimiques du méthyle 21 en 1H RMN dans les alcool-esters 6b et 7b permet d'attribuer la configuration (20S) au dérivé 6b dont le méthyle 21 résonne à champ faible, par analogie avec ce qu'il a été observé pour les hydroxy-(20S) et (20R) cholestérols⁽⁷⁾ (Tableau I), configuration qui sera confirmée par ailleurs.

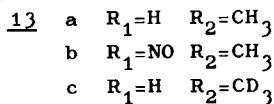
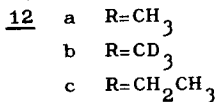
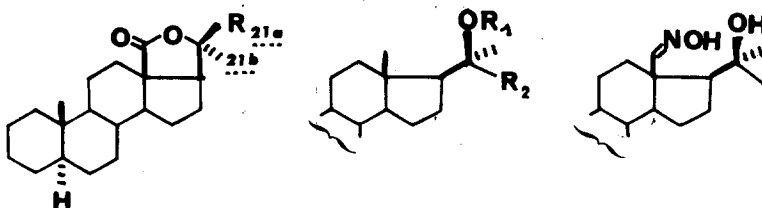
	<u>6b</u>	<u>7b</u>	hydroxy-(20S) cholestérol	hydroxy-(20R) cholestérol
δ ppm CH_321	1.26	1.18	1.17	1.00

Tableau I

L'irradiation des nitrites 6c et 7c selon Barton⁽⁸⁾ conduit respectivement aux oxime-alcools 8 et 9, sans modification de la stéréochimie en 20, et qui sont oxydés directement en lactones⁽⁹⁾ par le réactif de Jones. Les deux lactones épimères en 20 10 ($C_{31}H_{46}O_6$, M^+ 514, $F=203^\circ$; $IR/\nu_{C=O}$ 1750 cm^{-1} , RMN partie A de AB ($J=5Hz$) à δ 0.16 du CH_2 cyclopropanique, δ du CH_3 21 à 1.40) et 11 ($C_{31}H_{46}O_6$, M^+ 514, $F=165^\circ$; $IR/\nu_{C=O}$ 1750 cm^{-1} , RMN partie A de AB ($J=5Hz$) à 0.16 du CH_2 cyclopropanique, δ du CH_3 21 à 1.35) sont ainsi obtenues (Rdt 10 : 50% à partir de 6c ; 11 : 50% à partir de 7c).



Les deux lactones 10 et 11 se différencient par le déplacement chimique du méthyle 21 en 1H RMN. Pour confirmer la configuration en 20 de ces dérivés, les lactones 12a, 12b et 12c ont été synthétisées. L'action de l'iodeure de méthyl-magnésium sur la (5 α)-prégnanone-20 conduit à l'alcool tertiaire 13a ($C_{22}H_{38}O$, M^+ 318, $F=122^\circ$; (α) $_D$ +36°; RMN δ s à 0.76 et 0.80 des CH_3 18 et 19, δ s à 1.20 et 1.30 des CH_3 21a et 21b). L'irradiation du nitrite 13b fournit l'oxime-alcool 14 ($IR/\nu_{C=N}$ à 1630 cm^{-1} , RMN δ s à 7.80 de $CH=NOH$) oxydé en lactone 12a ($C_{22}H_{34}O_2$, M^+ 330, $F=151^\circ$; (α) $_D$ +14°; $IR/\nu_{C=O}$ 1760 cm^{-1} , RMN δ s à 0.86 du CH_3 18, δ s à 1.35 et 1.40 des CH_3 21a et 21b). Le remplacement de l'iodeure de méthyl-magnésium par l'iodeure de trideutérométhyl-magnésium permet de préparer par la même suite de réactions l'alcool 13c (RMN δ s à 1.26 du CH_3 21b) et la lactone 12b (M^+ 333, RMN δ s à 1.40 du CH_3 21b). La stéréosélectivité de l'addition du réactif de Grignard sur la (5 α)-prégnanone-20 est vérifiée par la disparition du signal d'un seul méthyle dans le spectre de ^{13}C RMN de l'alcool 13c par rapport à celui de l'alcool 13a. En remplaçant l'iodeure de méthyl-magnésium par le bromure d'éthyl-magnésium, la même suite de réactions permet d'obtenir la lactone 12c (RMN δ s du CH_3 21 à 1.40). La stéréochimie (20S) est attribuée à l'alcool 13c et aux lactones 12b et 12c d'après les résultats de la littérature concernant l'addition d'un réactif de Grignard sur une prégnanone-20^(7,10).



14

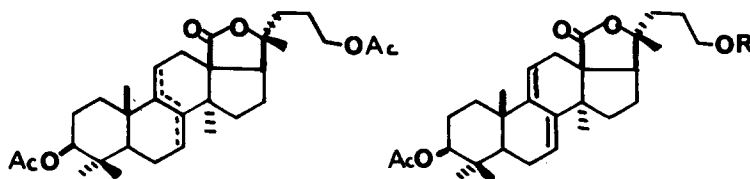
La comparaison des déplacements chimiques du méthyle 21 dans les lactones 10, 11, 12a, 12b et 12c permet d'attribuer la configuration (20S) à la lactone 10 et par conséquent à l'alcool 6 et à la lactone 4 dont elle dérive et la configuration (20R) à la lactone 11 donc à l'alcool 7 et à la lactone 5 (Tableau II).

	<u>10</u>	<u>11</u>	<u>12a</u>	<u>12b</u>	<u>12c</u>	<u>1</u>
6 CH ₃ <u>21a</u> (en avant)		1.35	1.35			
CH ₃ <u>21b</u> (en arrière)	1.40		1.40	1.40	1.40	1.40

Tableau II

Le déplacement chimique du méthyle 21 de la seychellogénine étant de 1.40(1), il est donc possible de lui attribuer également la configuration (20S), confirmant ainsi l'hypothèse de Chanley et Rossi en ce qui concerne la stéréochimie en 20 d'holothurinogénines substituées en 12α et en 17α(11). Il faut noter que Habermehl et Volkwein(12) avaient fait l'hypothèse inverse.

L'ouverture du cyclopropane de la lactone 11 par l'acide chlorhydrique gazeux dans le chloroforme anhydre(13) conduit au mélange d'oléfiniques 15 (RMN s du CH₃21 à 1.35, m à 5.35 d'H oléfiniques) qui, oxydé par l'anhydride sélénieux, donne le diène conjugué 16a (UV λ_{max}^{nm} 238, 243, 254, IR ν_{C=O} 1750cm⁻¹, RMN s du CH₃21 à 1.35, 2m à 5.33 et 5.36 de 2H oléfiniques). L'ouverture du cyclopropane et l'obtention du système diénique conjugué 7(8)-9(11) ne modifient pas le déplacement chimique du méthyle 21 en ¹H RMN. La saponification partielle de 16a donne l'alcool-ester 16b (RMN s du CH₃21 à 1.35).



15

16 a R=Ac
b R=H

L'ensemble de ces résultats nous permet de poursuivre la synthèse de la seychellogénine et de son épimère en 20 à partir des lactones 10 et 11.

Nous tenons à remercier Monsieur le Professeur M.-M. JANOT et Monsieur le Docteur R. GOUTAREL pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) P. Roller, C. Djerassi, R. Cloetens, B. Tarsch, J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 4918.
- (2) F. Khuong-Huu et A. Milliet, C. R. Acad. Sc. Paris, C, 1971, 273, 437.
- (3) A. Milliet, M.J. Magdeleine et F. Khuong-Huu, C. R. Acad. Sc. Paris, C, 1972, 275, 335.
- (4) K. Heussler, J. Kalvoda, G. Anner et A. Wettstein, Helv. Chim. Acta, 1962, 45, 2575.
- (5) J.P. Calame, Thèse, E.T.H. Zürich 1965, Prom. n° 3756.
- (6) D.H.R. Barton, A.L.J. Beckwith et A. Goosen, J. Chem. Soc., 1965, 181.
- (7) A. Mijares, D.F. Cargill, J.A. Glasel et S. Lieberman, J. Org. Chem., 1967, 32, 810.
- (8) D.H.R. Barton, J.M. Beaton, L.E. Geller et M.M. Pechet, J. Amer. Chem. Soc., 1960, 72, 2640.
- (9) A.G. Hortmann et R.E. Youngstrom, J. Org. Chem., 1969, 34, 3392.
- (10) N.K. Chandhuri, J.G. Williams, R. Nickolson et M. Gut, J. Org. Chem., 1969, 34, 3759.
- (11) J.D. Chanley et C. Rossi, Tetrahedron, 1969, 25, 1897.
- (12) G. Habermehl et G. Volkwein, Ann., 1970, 731, 53.
- (13) D.H. Barton, J. Chem. Soc., 1951, 1444.

Les points de fusion pris en tube capillaire ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont déterminés à une concentration voisine de 1% dans le chloroforme RP à l'aide du polarimètre Perkin-Elmer 141. Les spectres de ^1H RMN sont enregistrés sur spectromètre Varian A60A ou T60, les produits étant en solution dans le deutériochloroforme (tétraméthylsilane référence 0), les déplacements chimiques sont exprimés en δ ppm.

Les produits décrits fournissent des analyses centésimales correctes.