

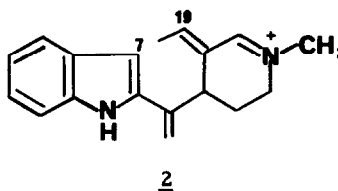
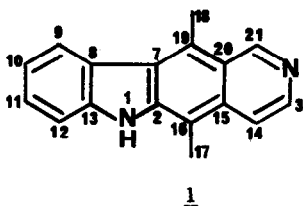
APPLICATION D'UN SCHEMA BIOGENETIQUE EN SYNTHÈSE TOTALE : L'ELLIPTICINE

Y. LANGLOIS, N. LANGLOIS et P. POTIER

Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91190 - Gif s/Yvette, France

(Received in France 28 January 1975; received in UK for publication 10 February 1975)

Les propriétés antitumorales ¹ de certains dérivés de l'ellipticine 1 ², ont suscité récemment un renouveau d'intérêt pour la synthèse totale ³ de composés de ce groupe.



Parallèlement à ces travaux, une nouvelle hypothèse biogénétique, formulée récemment par P. POTIER et M.-M. JANOT ⁴, fait intervenir un intermédiaire tel que 2 dans l'élaboration de l'ellipticine, alcaloïde de type homotryptamine. La simplicité du schéma biogénétique proposé, comportant une cyclisation C₇ → C₁₉ ⁵, nous a incités à réaliser une synthèse totale de 1 suivant une voie analogue (schéma II).

Parmi les différentes possibilités ⁶ de création d'une chaîne éthylidène en position 3 d'un cycle pipéridine, les transpositions de type CLAISEN ⁷ semblent particulièrement appropriées (schéma I) :

Ainsi, l'alcool allylique 3 ⁸ [F : 38-40° ; IR (ν cm⁻¹) 3360 ; SM : m/e : 141 (M⁺), 124, 123 ; RMN (CDCl₃, δ ppm TMS = 0) : 5,65 (m, 1H, -CH = C<); 4,18 (q, J = 6,5 Hz, 1H, >CH-OH); 3,26 (1H, OH) ; 2,36 (s, 3H, >N-CH₃) ; 1,25 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH₃-CH)] traité par l'orthopropionate de méthyle ⁹ fournit l'ester 4 ¹⁰ (Rdt 95%) [IR : 1740cm⁻¹ ; SM : m/e 211 (M⁺), 196, 180, 124 ; RMN : 5,41 et 5,30 (2 q, J = 7 Hz, 1H, -CH = C<); 3,72 et 3,63 (2s, 3H, CO₂CH₃) ; 2,40 et 2,34 (2s, 3H, N-CH₃); 1,70 et 1,63 (2d, J = 7 Hz, 3H, CH₃-CH =) ; 1,19 et 1,08 (2d, J = 7 Hz, 3H, CH₃-CH)].

Celui-ci, après saponification (Ba(OH)₂/H₂O/dioxane à 80°C : Rdt quantitatif), conduit, par action du méthyl lithium, à la cétone 6 (Rdt 86%) [IR : 1710cm⁻¹ ; SM : m/e 195 (M⁺), 124 ; RMN : 5,36 et 5,22 (2q, J = 7 Hz, 1H, -CH = C<); 2,33 (s, 3H, >N-CH₃)

2,15 et 2,08 (2s, 3H, CO-CH₃) ; 1,65 et 1,62 (2d, J = 7Hz, 3H, CH₃-CH =) 1,09 et 0,96 (2d, J = 7Hz, CH₃-CH).

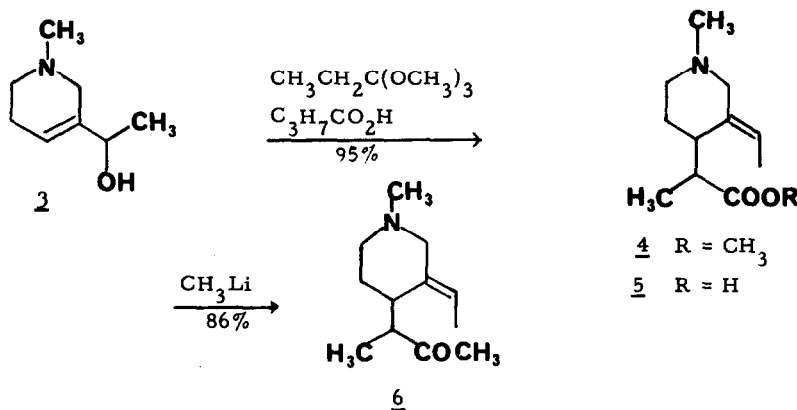


Schéma I

La cétone 6 n'a pu être obtenue directement au moyen de la transposition de CARROLL¹¹ en faisant réagir le méthyl-2 acétyl acétate de méthyle sur l'alcool allylique 3. Dans ce cas, la substitution du carbone 2 du céto-ester défavorise vraisemblablement la formation d'un état de transition cyclique.

Le composé 6 est ensuite transformé en phénylhydrazone 7, produit peu stable qui est traité directement par l'acide polyphosphorique¹², selon une réaction de FISCHER régiospécifique, pour fournir le dérivé indolique 8 (Rdt 67%, schéma II) [IR : absence de bande carbonyle ; SM : m/e : 268 (M⁺) ; UV (EtOH) λ_{max}nm (ε) : 279 (7500) 290 (6200) chromophore indolique ; RMN : 7,73 (1H, Na-H) ; 6,13 (m, 1H, C₇-H) ; 5,37 et 5,12 (2q, J = 7Hz, 1H, C₁₉-H) ; 2,31 (s, 3H, Nb-CH₃) ; 1,69 et 1,52 (2d, J = 7Hz, 3H, C₁₈-H) ; 1,33 et 1,20 (2d, J = 7Hz, 3H, C₁₆-CH₃).

Celui-ci transformé en son Nb-oxyde 9 (UV typiquement indolique), conduit, par action de l'anhydride trifluoroacétique (réaction de POLONOVSKI modifiée¹³) via l'immonium conjugué 10, à l'énamine 11. Celle-ci est ensuite réduite par le borohydrure de sodium en Nb-méthyl octahydro-ellipticine 12 (Rdt à partir de 8 : 92% de mélange d'isomères qui paraît homogène en CCM avec 4 systèmes d'éluants) [SM : m/e 268 (M⁺) ; UV : 283 (5600), 291 (5000)]. Ce produit, par aromatisation directe, fournit un composé en tous points identique à l'ellipticine 1 (Rdt 30%). Le rendement de cette dernière étape peut vraisemblablement être amélioré ; l'aromatisation dans les mêmes conditions de l'énamine 11 s'effectue d'ailleurs beaucoup plus rapidement (Rdt 35%). L'aromatisation de composés octahydrogénés permet la préparation de dérivés de l'ellipticine difficilement accessibles par ailleurs.

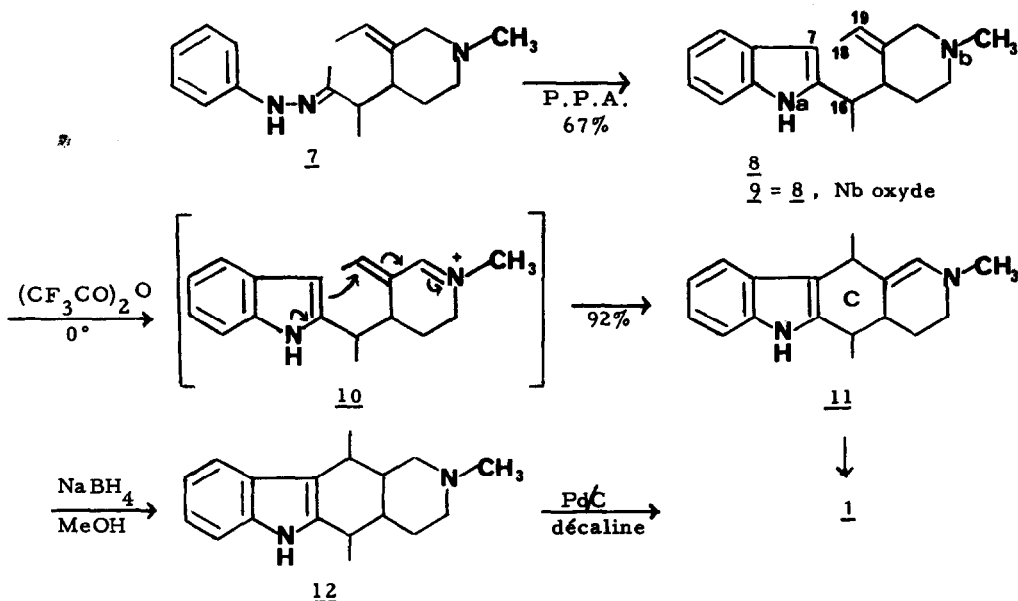


Schéma II

Le rendement remarquable obtenu lors de l'élaboration du cycle C dans des conditions douces semble en faveur de l'hypothèse biogénétique proposée.

Nous remercions C. POUPAT et A. AHOND pour la fourniture d'un spectre de RMN de référence de 1.

REFERENCES

- 1 a - J.B. LE PECQ, C. GOSSE, N. DAT-XUONG, C. PAOLETTI, C. R. Acad. Sci., 277, série D, 2289 (1973).
- 1 b - M. HAYAT, G. MATHE, E. CHENU, M.-M. JANOT, P. POTIER, N. DAT-XUONG, A. CAVE, T. SEVENET, C. KAN-FAN, J. POISSON, J. MIET, J. LE MEN, F. LE GOFFIC, A. GUYETTE, A. AHOND, L.K. DALTON, T.A. CONNORS, *Revue Biomédecine*, 21, 101 (1974).
- 2 - R.B. WOODWARD, G.A. JACOBUCCI, F.A. HOCHSTEIN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 81, 4434 (1959).
- 3 a - F. LE GOFFIC, A. GUYETTE, A. AHOND, *Tetrahedron*, 29, 3357 (1973) et références citées.

- 3 b - F. LE GOFFIC, A. GOUYETTE, C. R. Acad. Sci., 279, série C, 47 (1974).
- 3 c - M. SAINSBURY, B. WEBB, J. Chem. Soc., Perkin I, 13, 1580 (1974).
- 3 d - R. BESSELIEVRE et coll., à paraître.
- 4 - P. POTIER, M.-M. JANOT, C. R. Acad. Sci., 276, 1727 (1973).
- 5 - Le système de numérotation utilisé pour ce composé est celui préconisé par J. LE MEN et W.I. TAYLOR, *Experientia*, 21, 508 (1965).
- 6 a - E. WINTERFELDT, J.M. NELKE, T. KORTH, Chem. Ber., 104, 802 (1971).
- 6 b - D. THIEKLE, J. WEGENER, E. WINTERFELDT, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 13, 602 (1974).
- 7 a - W.S. JOHNSON, L. WERTHEMAN, W.R. BARTLETT, T.J. BROCKSON, T. T. LI, J. Amer. Chem. Soc., 92, 741 (1970).
- 7 b - F.E. ZIEGLER, G.B. BENNET, J. Amer. Chem. Soc., 95, 7458 (1973) et références citées.
- 7 c - Y. LANGLOIS, P. POTIER, *Tetrahedron*, sous presse.
- 8 a - L'alcool 3 a été obtenu par réduction au moyen du borohydrure de sodium de l'acétyl-3 méthyl-1 tétrahydro-1,2,5,6 pyridine ^{8b, 8c}.
- 8 b - H. ALBERS, R. KALLISCNIGG, A. SCHMIDT, Ber., 77B, 617 (1944).
- 8 c - J. DRUEY, K. SCHENKER, Chem. Abstr., 56, 3463c (1962) U.S. 3.004.979.
- 9 a - S.M. Mc ELVAIN, J.W. NELSON, J. Amer. Chem. Soc., 65, 1825 (1942).
- 9 b - R.M. DE WOLFE, *Synthesis*, 153 (1974).
- 10 - L'ester 4 et les autres intermédiaires sont constitués par un mélange de diastéréoisomères qui n'ont pas été séparés, la molécule d'ellipticine 1 auxquels ils aboutissent étant elle-même achirale.
- 11 - B.A. Mc ANDREW, G. RIEZEBOS, J. Chem. Soc., Perkin I, 367 (1972) et références citées.
- 12 a - N.P. BUU-HOI, P. JACQUIGNON, O. PERRIN-ROUSSEL, Bull. Soc. Chim. Fr., 78, 5854 (1965).
- 12 b - R.E. LYLE, L. SKARLOS, Chem. Comm., 644 (1966).
- 13 a - Ad. CAVE, A. AHOND, Y. LANGLOIS, C. KAN-FAN, P. POTIER, Chem. Comm. 517 (1970).
- 13 b - H.-P. HUSSON, Y. LANGLOIS, L. CHEVOLOT, C. THAL, P. POTIER, Chem. Comm., 931 (1972).