

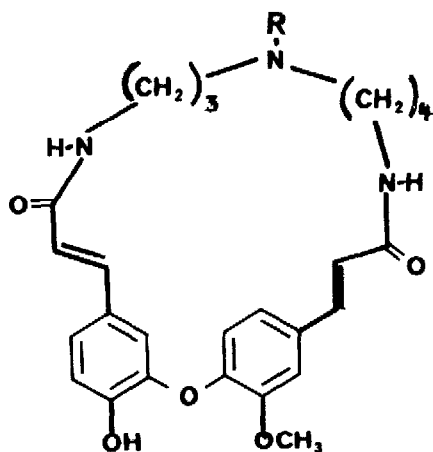
SYNTHÈSE TOTALE DE LA TÉTRAHYDROCODONOCARPINE

Christiane POUPAT

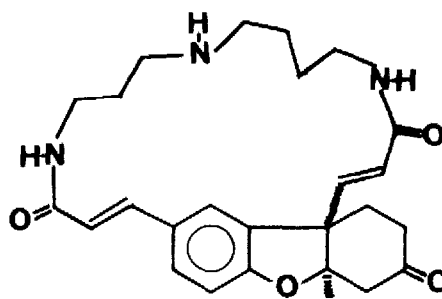
Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91190 Gif/Yvette (France)

(Received in France 28 January 1976, received in UK for publication 6 April 1976)

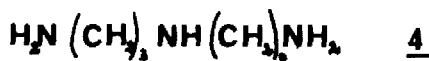
Six alcaloïdes ont été isolés de l'écorce de Condonocarpus attenuatus (Hooker) H. Walter (= Gyrostemon attenuatus Hooker = Condonocarpus australis A. Cunn.) (Phytolaccaceae)⁽¹⁾. La structure de deux d'entre eux a été déterminée⁽²⁾ : codonocarpine 1 et N-méthylcodonocarpine 2 appartiennent au groupe des alcaloïdes macrocycliques à spermidine^(3,4) dont le premier exemple fut la lunarine 3, isolée en 1908 par E. Reeb⁽⁵⁾ et dont la structure a été définitivement déterminée grâce aux rayons X^(6 à 8)



1 R = H
2 R = CH₃



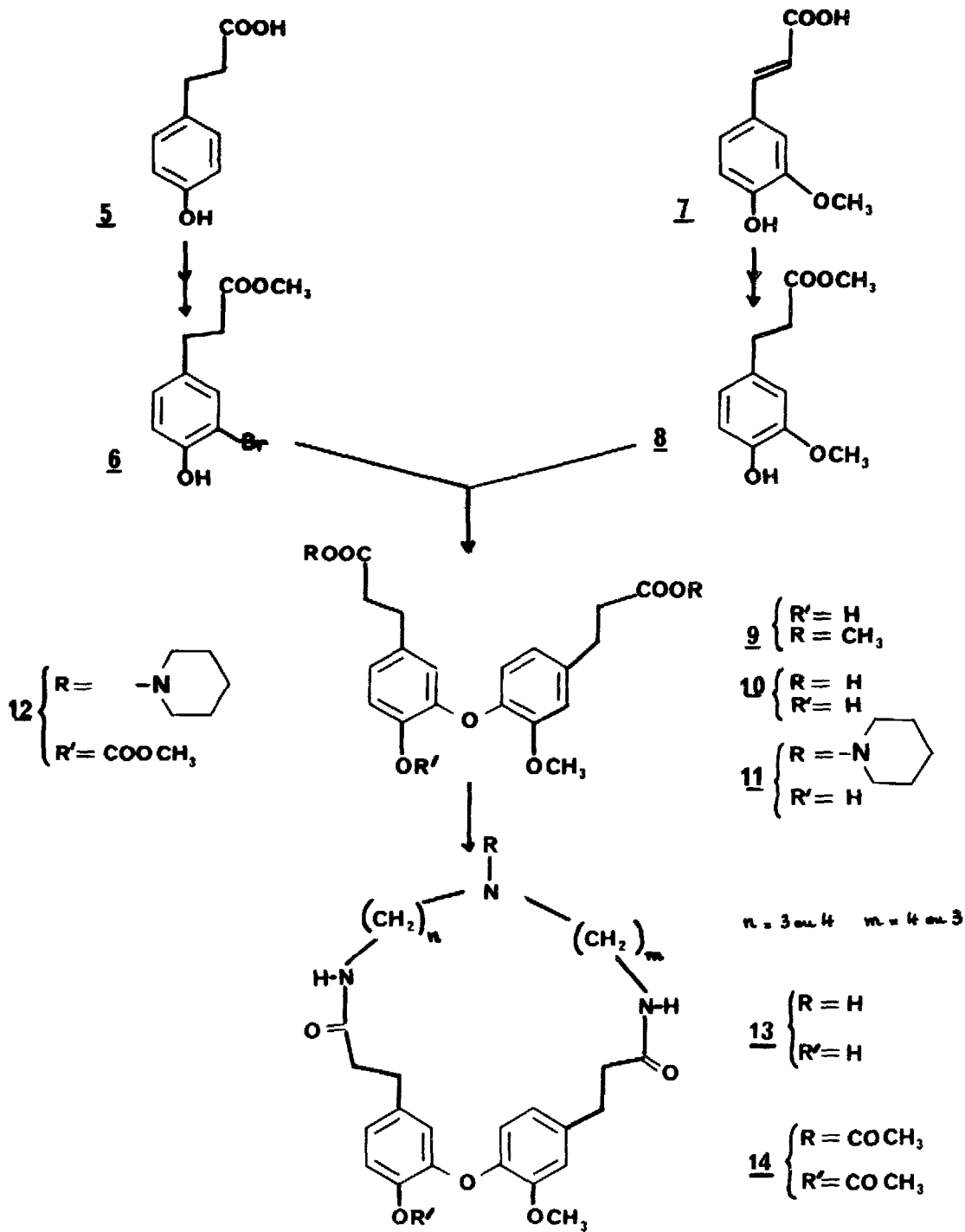
3



Comme les alcaloïdes de Lunaria biennis Moench (Crucifères)^(9 à 11), la codonocarpine est formée de deux parties : l'une, azotée, est la spermidine 4, l'autre, non azotée, est un diphenyléther substitué

L'isomérisation photochimique subie par la codonocarpine en solution, comme par la lunarine et ses dérivés⁽¹⁰⁾, a conduit à préférer synthétiser la tétrahydrocodonocarpine ; cette synthèse totale a été réalisée en deux temps (schéma)

- obtention de la partie non azotée 9 par la réaction d'Ullmann.
- condensation de ce composé avec la spermidine selon la méthode dite



des "esters actifs" mise au point pour les alcaloïdes de la Lune et déjà décrite^(9,12,13).

La synthèse de 9 a été effectuée à partir des acides p-hydroxyphénylpropionique 5 et férulique 7.

L'acide férulique est transformé en dihydroférulate de méthyle 8 tandis que l'acide p-hydroxyphénylpropionique, également sous forme d'ester méthylique, est bromé par le dibromodioxane employé mole à mole⁽¹⁴⁾. On obtient, après séparation par chromatographie sur colonne de silice, 62% du dérivé monobromé 6 attendu huile incolore qui cristallise spontanément après quelques heures PF = 70°C, M⁺ = 259, IR(CHCl₃) 1730-1740 cm⁻¹(ester), 3505 cm⁻¹(OH), RMN(CCl₄) quatre protons méthyléniques entre δ 2,33 et 3 ppm, un groupe méthoxyle à δ 3,6 ppm, un proton disparaissant par deutériation à δ 5,4 ppm, trois protons benzéniques en deux massifs centrés à δ 6,86 et δ 7,18 ppm.

Le m-bromo p-hydroxyphénylpropionate de méthyle 6 et le dihydroférulate de méthyle 8 sont condensés, en présence d'oxyde cuivrique et de carbonate de potassium, sous azote, dans la pyridine à 140°C pendant cinq heures⁽¹⁵⁾, le produit de condensation 9 est séparé du milieu réactionnel complexe par chromatographie sur colonne de silice et purifié par chromatographie sur couche épaisse de gel de silice (rendement max. obtenu 26%), ce diester se présente sous forme d'une laque, M⁺ = 388, IR(CHCl₃) 1720-1745 cm⁻¹(ester), 2840 et 2860 cm⁻¹(éthers), 3540 cm⁻¹(OH), RMN(CDCl₃) trois groupes méthoxyles à δ 3,61, 3,66 et 3,81 ppm.

Ce composé 9 est ensuite saponifié en diacide 10 qui est cristallisé PF = 135-136°C(éther), M⁺ = 360, IR(CHCl₃) 1700-1715 cm⁻¹(COOH), RMN(CDCl₃) un groupe méthoxyle à δ 3,76 ppm, deux protons disparaissant par deutériation entre δ 8,51 et 9,05 ppm.

Le diacide 10 est transformé en diester d'hydroxy-1-pipéridine 11 par action successive du chloroformiate de méthyle, en présence de triéthylamine puis de l'hydroxy-1-pipéridine⁽¹²⁾.

Après séparation par chromatographie sur couche épaisse de gel de silice, on obtient 34% du diester attendu 11 et 43% du dérivé carbométhoxylé correspondant 12.

Le diester 11 se présente sous forme d'une laque, ne donnant pas de pic moléculaire en spectrométrie de masse, IR(CHCl₃) 1740-1750 cm⁻¹(esters), 2840 et 2860 cm⁻¹(éthers), RMN(CDCl₃) un groupe méthoxyle à δ 3,78 ppm, douze protons méthyléniques entre δ 1 et 2 ppm et 16 protons méthyléniques entre δ 2,3 et 3,5 ppm. Le composé 12 ne présente pas non plus de pic moléculaire, IR(CHCl₃) 1735-1770 cm⁻¹, RMN(CDCl₃) deux groupes méthoxyles à δ 3,8 et 3,83 ppm.

La dernière étape consiste à condenser le diester 11 avec la spermidine 4 contrairement à ce qui avait été observé dans la série de la lunarine⁽¹²⁾, on obtient ici deux composés isomères dont les caractéristiques spec-

trales (masse, RMN, IR) sont en accord avec la structure 13. Le moins polaire d'entre eux, obtenu avec un rendement de 17%, a été identifié à la tétrahydrocodonocarpine. Cette identification a été effectuée d'abord au niveau des dérivés N,O diacétylés * 14 puis par comparaison directe avec le produit d'hydrogénation catalytique de la codonocarpine naturelle**.

Remerciements Je remercie Monsieur P. Potier, Directeur de l'I.C.S.N., pour l'intérêt qu'il a porté à la réalisation de ce travail, * Monsieur le Professeur R W Doskotch d'avoir bien voulu me communiquer les spectres IR et de RMN de la N,O diacétyltétrahydrocodonocarpine et * Monsieur A. van Staveren (CSIRO - Australie) pour l'envoi d'écorces de tronc de Codonocarpus attenuatus.

Je remercie également Monsieur G. Massiot pour l'enregistrement du spectre de RMN de la tétrahydrocodonocarpine sur l'appareil prototype I.E.F. 240 mis au point à l'Institut d'Electronique d'Orsay par Monsieur S.K. Kan et ses collaborateurs⁽¹⁶⁾.

Références

- (1) N.A. Pilewski, J. Tomko, A.B. Ray, R.W. Doskotch, J.L. Beal, G.H. Svoboda et W. Kubelka, Lloydia, 1972, 35(2), 186.
- (2) R W Doskotch, A B. Ray, J.L. Beal, Chem Comm., 1971, 300.
R W. Doskotch, A.B. Ray, W. Kubelka, E H. Fairchild, C.D. Hufford, J.L. Beal, Tetrahedron, 1974, 30, 3229.
R W. Doskotch, E.H. Fairchild, C D Hufford, Tetrahedron, 1974, 30, 3237.
- (3) E.W. Warnhoff, Fortsch Chem. Org. Naturstoffe, 1970, 28, 179.
- (4) M M. Badawi, K. Bernauer, P. Van Den Broek, D. Groger, A Guggisberg, S. John, I. Kompis, F. Schneider, H.-J. Veith, M. Hesse, H. Schmid, Pure and Applied Chemistry, 1973, 33, 81.
- (5) E. Reeb, Journal de Pharmacie d'Alsace-Lorraine, Mai 1908.
- (6) C. Tamura, G.A. Sim, J.A.D. Jeffreys, P. Bladon et G. Ferguson, Chem. Comm., 1965, 20, 485.
- (7) J.A.D. Jeffreys et G. Ferguson, J. Chem. Soc., 1970, 5B, 826.
- (8) C. Tamura et G A. Sim, J. Chem. Soc., 1970, 5B, 991.
- (9) C. Poupat, Thèse de Doctorat ès Sciences, Orsay, 1971.
- (10) C. Poupat, H.-P. Husson, B. Rodriguez, A. Husson, P. Potier et M.-M. Janot, Tetrahedron, 1972, 28, 3087.
- (11) C. Poupat, H.-P. Husson, B C Das, P. Bladon et P. Potier, Tetrahedron, 1972, 28, 3103.
- (12) H.-P. Husson, C. Poupat, B. Rodriguez, P. Potier, Tetrahedron Letters, 1971, 28, 2697.
- (13) H.-P. Husson, C. Poupat, B. Rodriguez et P. Potier, Tetrahedron 1973, 29, 1405.
- (14) A. Yanovskaya, A P Terentyev, L.I. Belenky, J. Gen. Chem (USSR), 1952, 22, 1635.
- (15) M. Tomita, K. Fujitani, Y. Aoyagi, Chem. Pharm Bull (Japan), 1965, 13, 1341.
- (16) P. Gonord, C. Duret, C. Vibet, J. Salset et S K Kan, Rev. Sci Instrum., 1973, 44, 1725