

SYNTHÈSE DU SQUELETTE DES CANNIVONINES \*

K. JANKOWSKI \*\*

CEN Saclay, Département de Biologie, Service de Biochimie, BP n°2, 91190-GIF-sur-YVETTE, France.

(Received in France 29 May 1976; received in UK for publication 27 July 1976)

La synthèse des Cannivonines (1) pose quelques problèmes <sup>(1)</sup>. Malgré leurs trois cycles à six chaînons, ces alcaloïdes sont très tendus. La jonction cis des noyaux A et B (C-7, C-8) d'une part, et d'autre part l'azote vicinal trans (N-2) constituent des exigences stéréochimiques rigoureuses et difficiles à réaliser.

Par les voies utilisées notamment pour la synthèse des alcaloïdes indoliques du type iboga nous n'avons pas réussi à synthétiser les Cannivonines. Nous rapportons ici la synthèse de leur squelette - une base N-méthyl azatricyclo  $[5,3,1,0]^{3,8}$  undecane (2) - par une méthode nouvelle (Schéma 1).

La condensation du chloro-4 butanal, préparé selon la méthode de Paul <sup>(2)</sup> avec l'uréthane (benzène à reflux, étherate de  $\text{BF}_3$ ) a donné le chlorobisuréthane (3) F. 127-30°, rendement 50%.

Ce produit a ensuite été condensé avec le cyclohexadiène-1,3 d'après la méthode de Cava <sup>(3)</sup>. L'analyse du mélange réactionnel a révélé la présence de deux produits de condensation de Diels et Alder, séparés par chromatographie sur colonne de silica-gel (rapport 1 : 4, rendement 22%) et qui ont respectivement la configuration 4-exo et 4-endo. L'orientation du radical- $\text{C}_3\text{H}_6\text{Cl}$  du produit mineur (4-exo) permet la formation du cycle A des Cannivonines. Le changement de catalyseur,  $\text{AlCl}_3$  au lieu de  $\text{BF}_3$ , n'affecte ni le rendement ni la stéréospécificité de la réaction.

Le spectre RMN (Varian XL 100,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm, J, Hz) du produit 4-exo est : H-1 3.45, H-5 6.97, H-6 6.31, H-4 2.68, H-7 1.9 eq. et 1.6ax, H-8 1.2 (2H), H-3 3.17,  $\text{CH}_2$ -O 4.10,  $\text{CH}_3$  1.26 (J<sub>1,6</sub> 4.3, J<sub>5,6</sub> 9.4, J<sub>4,5</sub> 5.3) ; son spectre de masse (MS 902, 250°, 70 eV) :  $\text{M}^+$  m/e 257.1310 (calc. pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}\text{O}_2\text{Cl}$  257.1177), 17% ;  $\text{M}^+$  -  $\text{C}_3\text{H}_6\text{Cl}$  180, 100% ;  $\text{M}^+$  -  $\text{OC}_2\text{H}_5$  212, 45%, 182, 40% et 214, 12%.

\* En hommage au professeur Osman Achmatowicz

\*\* Adresse actuelle: Département de Chimie, Université de Moncton, Moncton N.B., CANADA

L'époxydation du 4-exo avec l'acide m-chloroperbenzoïque dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  donne 55% d'un époxyde 5 (F. 31-4°) ayant un cycle oxirannique orienté en anti par rapport au pont. Le spectre RMN de 5 est : H-5 3.37, H-6 3.19, H-1 3.09, H-4 2.43. Le spectre de masse :  $M^+$  m/e 273.1465 (calc. 273.1408). L'ouverture interne de cet époxyde par le réactif de Grignard (préparé avec un excès de magnésium dans le THF) selon la méthode de Huston<sup>4</sup>, donne 40% d'alcool 5. Le spectre RMN montre la disparition des signaux oxirannique,  $\text{CHOH}$  à 4.05 et H-7 à 1.73 et le spectre de masse  $M^+$  m/e 239,  $M^+ - \text{H}_2\text{O}$  221 et les fragments 194 et 77.

L'alcool 6 a été traité au chlorure de tosylé en milieu pyridine, puis a été extrait à l'éther et réduit dans le THF avec 4 moles de  $\text{LiAlH}_4$ . La réduction totale des fonctions  $\text{COOC}_2\text{H}_5$  et OH a donné 21% du produit 2 Eb. 117-21°/0.6 mmHg. Ce produit a le squelette de base des Cannivonines (HCl F. 210-5°, Mol adduct F. 201-8°).

Le spectre RMN de 2 est : H-1 2.53, H-3 2.84, H-10 1.7 ax et 1.9 eq, N- $\text{CH}_3$  2.40 ; H-6 1.5, H-8, H-7 et H-9 1.4-1.7, H-11 1.7 ax et 1.95 eq, H-4 et H-5 1.35  $J_{6,7}$  3.1,  $J_{3,8}$  4.0). Le spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  de 2 est <sup>(5)</sup> :  $\text{CH}_3$  43.1, C-1 50.7, C-3 60.2, C-4 et C-6 24.1, C-5 22.8, C-7 26.8, C-8 27.4, C-9 25.7, C-10 et C-11 24.4 et 24.6. Le spectre de masse  $M^+$  m/e 165.1674 (calc. pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}$  165.1613) ; 164 (100%) ; 137 ; 123 et 94.

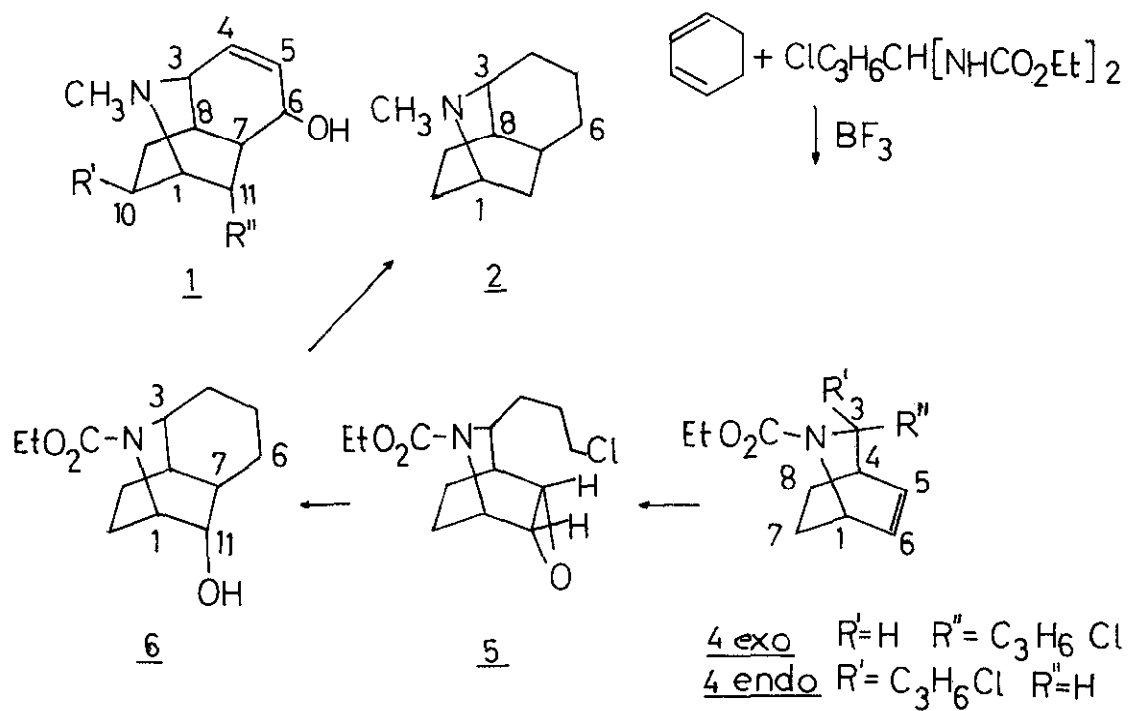
Le rendement total de la base 2, calculé à partir du cyclohexadiène, est inférieur à 0.5%.

### Remerciements

M.M.R. Luce, N.E. Cundasawmy, J. Couturier et E. Arsenault ont contribué à cette série de réactions.

### Bibliographie

1. K. Jankowski, *Experientia*, 29, 519 (1973).
2. R. Paul et S. Tschelitcheff, *Bull. Soc. Chim. France*, 197 (1948).
3. M.P. Cava, C.K. Wilkins, Jr, D.R. Dalton et K. Bessho, *J. Org. Chem.*, 30, 3772 (1965).
4. R.C. Huston et H.E. Tiefenthal, *J. Org. Chem.*, 16, 673 (1951).
5. I. Morishima et K. Yoshikawa, *J. Amer. Chem. Soc.*, 97, 2950 (1975).



schema 1