

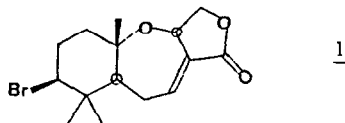
POLYCYCLISATIONS CATIONIQUES DE POLYENES VIA LEURS BROMOHYDRINES - II¹
 SYNTHÈSE DE LA (±) APLYSISTATINE

Pascal GOSSELIN et Francis ROUESSAC

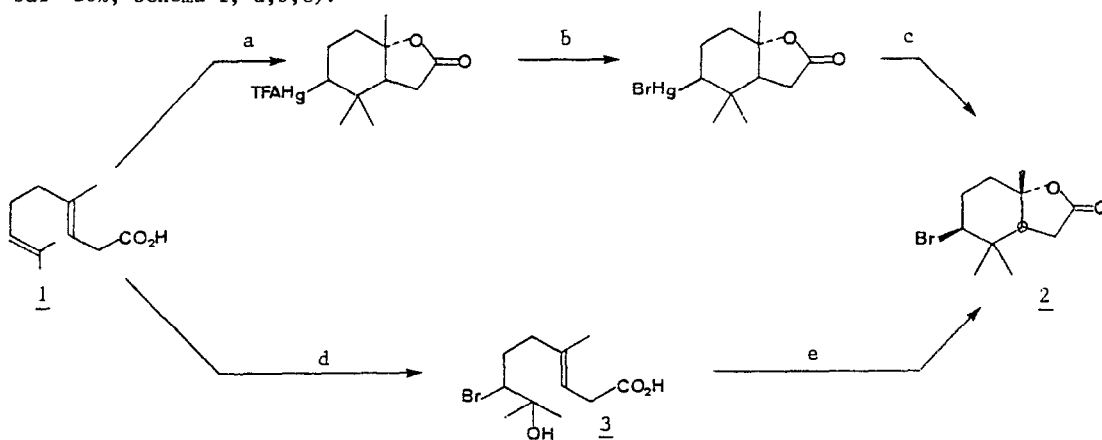
E.R.A. 07.0394, Laboratoire de Synthèse Organique, Faculté des
 Sciences, B.P. 41, 72041 LE MANS CEDEX, FRANCE.

SUMMARY : A synthesis of (±) aplysistatin 1 from geraniol is described in which the key step is the electrophilic cyclization of the bromohydrin 8.

L'aplysistatine 1, isolée du mollusque *Aplysia angasi*² et de l'algue rouge du genre *Laurencia* cf. *palisada*³, possède une activité antileucémique significative².



Pour construire la partie triméthyl-1,3,3 bromo-4 cyclohexanique, trois des quatre synthèses publiées⁴ utilisent une voie de bromocyclisation indirecte, initialement mise au point par Hoye et Kurth pour préparer la bromolactone 2 à partir de l'acide homogéranique⁵, dont la cyclisation est induite par le trifluoroacétate mercurique. Le groupe -Hg (TFA) introduit est alors substitué par un atome de brome en deux étapes (Rdt global ~20%, schéma I, a,b,c).



a : Hg(TFA)₂, CH₃NO₂, 20°, 45 min

b : KBr sat., 20°, 120h

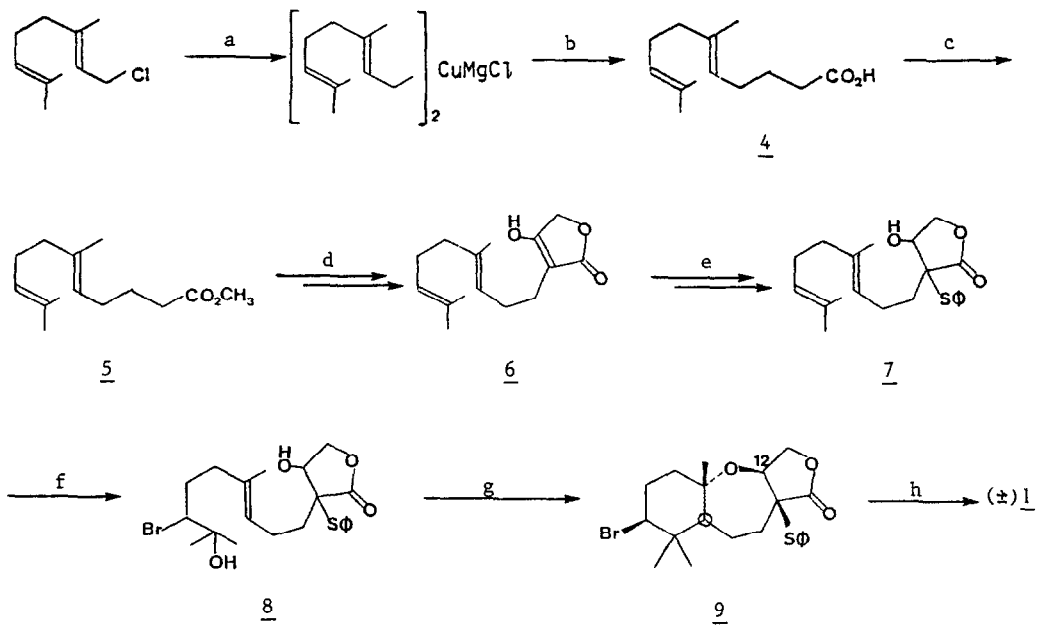
c : Br₂, LiBr, O₂, Py, 20°, 20h

d : NBS, Acétone-H₂O 5 : 1, 0°, 1h30


e : SnCl₄, CH₃NO₂, 0°, 5 min

Nous avons récemment décrit¹ une voie différente de synthèse de cette bromolactone 2, selon laquelle le brome est introduit avant cyclisation via la bromhydrine terminale 3 de l'acide de départ. (Rdt global 32 %, Schéma I : d,e).

Nous présentons ici une illustration de cette méthodologie par la synthèse de l'aplysistatine 1. (Schéma II).



a : Mg (3 équiv.), THF, 20°, 4h puis CuI (0,5 équiv.), THF : Me₂S 5 : 1, -50°, 1h

b :  (0,5 équiv.), -50°, 30 min puis -10° sur 45 min, NH₄Cl sat.

c : CH₂N₂, éther, 20°, 15h.

d,e : cf référence 4b

f : NBS (1,05 équiv.), Acétone : H₂O 5 : 1, 0°, 1h30

g : SnCl₄ (2 équiv.), CH₃NO₂, 20°, 15h.

h : cf référence 4b.

Schéma II

L'acide 4 résulte d'une homologation de trois carbones du chlorure de géranyle par ouverture de la β-propiolactone selon Normant et coll. (Rdt 92 %). L'ester méthylique correspondant 5 montre, par analyse en CPV, un mélange des isomères E et Z (76 : 24) aisément séparables à un stade ultérieur de la synthèse.

En suivant le schéma mis au point par White et coll. pour synthétiser également l'aplysistatine ^{4b}, 5 est transformé en lactone 7, via l'acide tétronique 6, avec un rendement global de 22% (6 étapes).

La structure de 6 paraissant apte à se transformer par cyclisation électrophile, nous avons cherché à en former la bromhydrine terminale mais nous n'avons pu observer que la formation quantitative du produit bromé en α du carbonyle lactonique, 10 (Schéma III), (NBS, acétone:H₂O 5:1, 0°, 1h30 min).

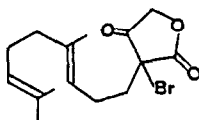
10

Schéma III

Par contre, dans les mêmes conditions opératoires, la bromhydrine terminale 8 du composé 7 est obtenue pure avec un rendement global de 61 % après chromatographie liquide (ce qui permet également de séparer les isomères Z et E au niveau de la double liaison médiane (SiO₂, hexane : acétate d'éthyle 6 : 4)).

La cyclisation de la bromhydrine 8 en bromo-3 phénylthio-8 aplysistane 9 est effectuée par le tétrachlorure d'étain, en solution diluée dans le nitrométhane ($4 \times 10^{-3} M$)⁷.

Par chromatographie liquide (Hexane : Acétate d'éthyle 95 : 5), on isole un mélange ~3:2 du composé 9 et de son épimère en C-12, tous deux décrits^{4b}, avec un rendement de 3,3 %.

Après séparation par chromatographie préparative sur couche mince, l'isomère 9 est transformé en aplysistatine 1 selon la méthode décrite^{4b}.

(±) 1 présente les mêmes caractéristiques que celles reportées dans la littérature^{4c} (RMN¹H 400 MHz, Masse, Pt. Fusion).

REFERENCES ET NOTES

- 1 - P. GOSSELIN et F. ROUESSAC - Tetrahedron Lett. 24, 5145 (1982)
- 2 - G.R. PETTIT, C.L. HERALD, M.S. ALLEN, R.P. VON DREELE, L.D. VANELL, J.P.Y. KAO, W.J. BLAKE, J. Amer. Chem. Soc. 99, 262 (1977)
- 3 - V.J. PAUL et W. FENICAL, Tetrahedron Lett. 2787 (1980)
- 4 - a) T.R. HOYE et M.J. KURTH, J. Amer. Chem. Soc. 101, 1065 (1979)
 b) J.D. WHITE, T. NISHIGUCHI et R.W. SKEEAN, J. Amer. Chem. Soc. 104, 3923 (1982)
 c) T.R. HOYE, A.J. CARUSO, J.F. DELLARIA et M.J. KURTH, J. Amer. Chem. Soc. 104, 6704 (1982)
 d) H.M. SHIEH et G.D. PRESTWICH, Tetrahedron Lett. 24, 4643 (1982)
- 5 - T.R. HOYE et M.J. KURTH, J. Org. Chem. 44, 3461 (1979)
- 6 - J.F. NORMANT, A. ALEXAKIS et G. CAHIEZ, Tetrahedron Lett. 935 (1980)
- 7 - En accord avec les observations de PRESTWICH et coll.^{4b}, dans le cas d'une bromocyclisation directe, la formation du composé 9 n'est observée qu'à la condition d'utiliser une solution très diluée de 8 dans le nitrométhane fraîchement distillé sur CaH₂.

DONNEES SPECTROSCOPIQUES

8 - RMN¹H (90 MHz, CDCl₃, δ(ppm/TMS)) : 1,35 (s, 6H) ; 1,63 (E) ou 1,70 (Z) (s, 3H, CH₃ sur C = C) ; 1,55 à 2,50 (m, 9H, 4 CH₂ + OH tert.) ; 3,54 (m, 1H, OH sec.) ; 3,88 à 4,18 (m, 2H, CH Br + 1H de CH₂O) ; 4,30 à 4,73 (m, 2H, 1H de CH₂O + CHOH) ; 5,25 (t large, J = 7Hz, 1H éthylèn.) ; 7,60 (m, 5H arom)

IR (film) : 3440, 3050, 1750, 1200, 1140, 1090, 1022, 902, 750, 725, 685.

10 - RMN¹H (90 MHz, CDCl₃, δ(ppm/TMS)) : 1,55 ; 1,59 et 1,67 (3s, CH₃) ; 1,83 à 2,53 (m, 8H, CH₂) ; 4,78 (2d, J = 17Hz, Syst. AB, 2H, CH₂O) ; 5, 02 (m masqué en partie, 2H éthylèn.).

IR (film) : 1795 et 1755, 1420, 1260, 1245, 1065, 1030.

(Received in France 20 June 1983)