

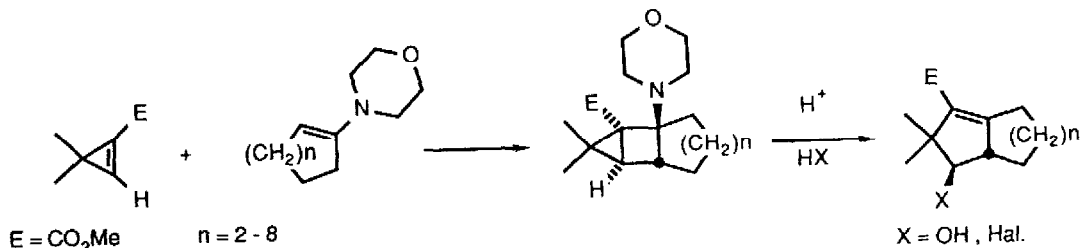
SYNTHESE CYCLOPROPENIQUE DE DERIVES DE L'ILLUDINE M

M. FRANCK-NEUMANN, M. MIESCH, F. BARTH

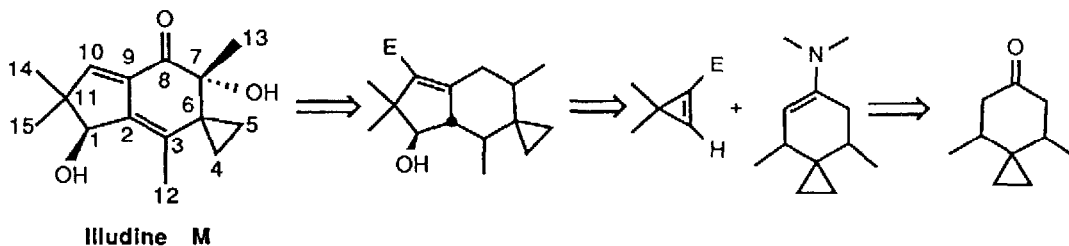
Laboratoire de Chimie Organique Synthétique, associé au CNRS (URA D0466), Institut de Chimie,
 Université Louis Pasteur, 1, rue Blaise Pascal 67008 - STRASBOURG (France)

Summary : The cycloaddition of an electrophilic gem-dimethylcyclopropene with the morpholino-spiro [2,5] octene 4, followed by solvolytic ring cleavage of the 2-morpholinobicyclo [2.1.0] pentane adduct provides the key sequence for the synthesis of 2, 3-dihydro Illudine M, closely related to the natural antitumoral and antibacterial Illudine M.

Nous avons précédemment montré que des triquinanes naturels, donc des molécules constituées par l'accolement de 3 cycles carbonés à 5 chaînons, pouvaient être synthétisés en utilisant comme réaction clé la solvolysé acide de dérivés amino-2 bicyclo [2.1.0] pentaniques résultant de la cycloaddition formelle d'énamines de cyclopentanones sur des gem-diméthylcyclopropènes électrophiles (1). Cette approche synthétique n'est cependant pas limitée aux seuls dérivés polyquinaniques puisqu'au départ d'énamines de cétones cycliques à 6 chaînons ou plus on accède également à des dérivés amino-2 bicyclo [2.1.0] pentaniques qui peuvent conduire par solvolysé stéréospécifique à des systèmes bicycliques variés (2) :

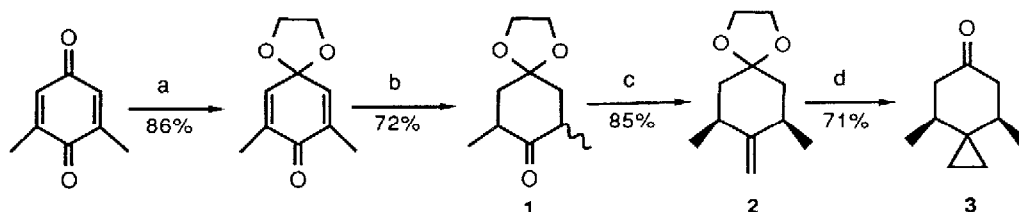


Nous avons maintenant appliqué cette suite réactionnelle à la synthèse de produits de la série de l'illudine M, une substance naturelle isolée du basidiomycète *Clitocybe illudens*, douée de propriétés antibactériennes et antileucémiques (3, 4). Le schéma rétrosynthétique envisagé est très simple, du moins en ce qui concerne l'accès au squelette carboné complet.



L'utilisation d'une énamine de cyclohexanone symétrique évite ici tout problème de régiochimie. La présence, dès le départ, de l'unité cyclopropanique en position spirannique est un autre avantage de ce schéma de synthèse puisque ce cycle s'est avéré être résistant à toutes les conditions réactionnelles ultérieurement utilisées.

La cétone spirannique **3** est obtenue en 4 étapes et 32 % de rendement global au départ de la diméthyl-2,6 benzoquinone commerciale :

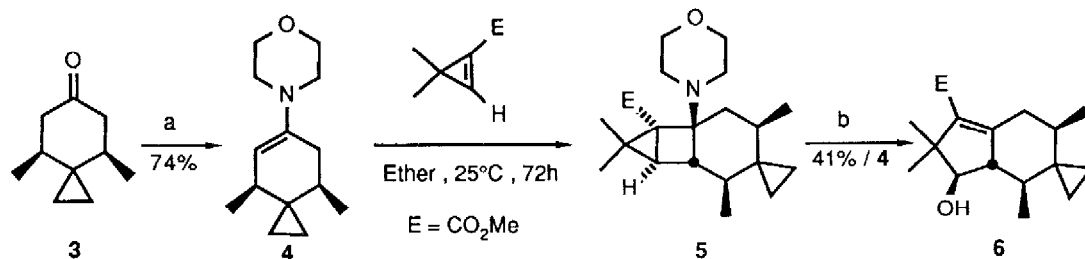


- a : $\text{HC(OMe)}_3/\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}/\text{pTsOH}$; bz, 25° C ; 24 h
 b : $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ 5 % ; AcOEt, 20° C ; pression atmosphérique
 c : $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}^+\text{CH}_3\text{Br}^-/\text{t.AmONa}$; $(\text{iPr})_2\text{O}$, reflux ; 16 h
 d : $\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Zn-Cu}$; DME, reflux ; 16 h puis HCl 5 % ; THF, 25° C ; 2h

Après protection de la fonction cétonique la moins encombrée sous forme de dioxolane, suivie d'hydrogénation catalytique, on accède à la dicétone monoprotégée **1** sous forme d'un mélange sensiblement équimoléculaire de deux épimères (**5**). L'oléfination de cette cétone que nous n'avons pu effectuer avec un bon rendement que grâce à la méthode de Conia et coll. (**6**) conduit à l'oléfine **2** (1 seul épimère, vraisemblablement le dérivé cis-diméthylé où les deux substituants sont équatoriaux).

La cyclopropanation est finalement effectuée par la méthode de Simmons-Smith (**7**), au mieux dans les conditions préconisées par Casey et coll. (**8**), la déprotection de la cétone se faisant ensuite sans isoler le dioxolane intermédiaire.

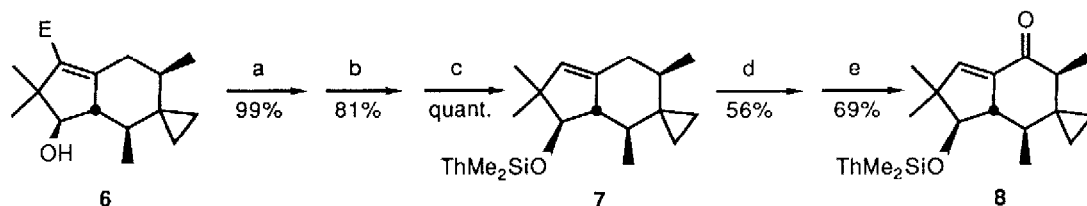
L'énamine **4**, préparée selon la méthode de Stork et coll. (**9**) réagit lentement à température ambiante avec le diméthyl-3,3 méthoxycarbonyl-1 cyclopropène pour conduire au produit de cycloaddition **5** qu'on ne peut isoler que légèrement contaminé par les cyclohexanones α -cyclopropylées diastéréoisomères également formées. Par solvolysse acide, on obtient l'alcool cyclopenténique **6** ($F = 112\text{-}113^\circ\text{C}$), facilement isolable pur par chromatographie sur silice, avec un rendement de 41 % par rapport à l'énamine **4** mise en jeu.



- a : Morpholine/pTsOH ; PhEt, reflux ; 48 h b : H_2SO_4 10 % ; PhMe, reflux ; 24 h

A ce stade l'élaboration du squelette carboné de l'illudine M est achevée et une double liaison ainsi que la fonction alcool secondaire sont en place, cette dernière avec la bonne configuration, la réaction de solvolyse étant stéréospécifique. Il faut maintenant éliminer le groupement méthoxycarbonyl qui était nécessaire à l'activation du cyclopropène de départ mais n'est pas présent dans la structure des Illudines. Par ailleurs, il faut introduire une fonction cétonique en position 8 (10), l'activité antitumorale des Illudines semblant fortement liée à sa présence (4).

Dans ce but la fonction ester est saponifiée et l'acide obtenu est décarboxylé par le chromite de cuivre (11). Après protection de la fonction alcool au moyen du triflate de diméthylthexylsilyle (12), l'éther insaturé 7 est oxydé en alcool allylique par le dioxyde de sélénium (13) puis en cétone 8 par réaction de Swern (14).



a : KOH 10 % ; MeOH/H₂O, reflux ; 2h30

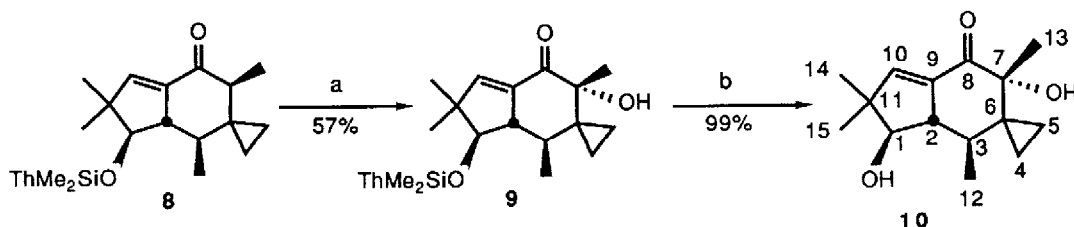
b : 2 CuO.Cr₂O₃ (cat) ; quinoléine, reflux ; 1 h

c : CF₃SO₃SiMe₂Th/Et₃N ; CH₂Cl₂, reflux ; 5 h

d : SeO₂/Py ; EtOH, reflux ; 5 h

e : (COCl)₂/DMSO/Et₃N ; CH₂Cl₂, -78° C -> 20° C ; 15 min

La deuxième fonction alcool, tertiaire, étant également vraisemblablement nécessaire pour conférer aux Illudines leur activité biologique, nous avons terminé cette approche synthétique par l'introduction d'un groupement hydroxyle en position 7. Ceci a été réalisé à l'aide du réactif de Vedejs et coll. (15). L'hydroxy-cétone 9, obtenue sous forme d'un seul diastéréoisomère, conduit par clivage de l'éther silylé au céto-diol 10 (F = 108-109° C) qui possède le squelette complet ainsi que les trois fonctions oxygénées de l'illudine M, probablement avec la bonne configuration (16) :



a : LiN(iPr)₂/MoOPh ; THF, -20° C -> 20° C ; 3 h

b : nBu₄NF ; THF, 25° C ; 4 h

Cette synthèse ainsi que celles décrites dans les deux articles précédents montre que la cycloaddition d'un gem-diméthylcyclopropène électrophile sur une énamine de cétone cyclique suivie de la solvolysé acide des adduits amino-2 bicyclo [2.1.0] pentaniques obtenus, constitue une suite réactionnelle valable pour accéder à des dérivés gem-diméthylquinaniques.

Références

- 1) M. FRANCK-NEUMANN, M. MIESCH, E. LACROIX,
Tetrahedron Letters (articles précédents).
- 2) "Cyclopropènes électrophiles en synthèse organique : des cis-pyréthroïdes aux allènes à grands cycles"
H. KEMPF, *Thèse de Doctorat-ès-Sciences*, Université Louis Pasteur, Strasbourg (1985),
M. FRANCK-NEUMANN, M. MIESCH, H. KEMPF, *Synthesis*, ... (1989).
- 3) T.C. McMORRIS, M. ANCHEL, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1594 (1965),
M.J. KELNER, T.C. McMORRIS, W.T. BECK, J.M. ZAMORA, R. TAETLE
Cancer Research, **47**, 3186 (1987).
- 4) Synthèse totale : T. MATSUMOTO, H. SHIRAHAMA, A. ICHIHARA, H. SHIN, S. KAGAWA,
F. SAKAN, S. MATSUMOTO, S. NISHIDA *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 3280 (1968).
- 5) La dicétone monoprotégée **1** a déjà été décrite dans la littérature :
K. HAGA, M. OOHASHI, R. KANEKO, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **57**, 1586 (1984),
La méthode utilisée par ces auteurs est différente de la notre et nécessite 7 étapes à partir de produits
commerciaux, le rendement global étant alors inférieur à 3 %.
- 6) J.M. CONIA, J.C. LIMASSET, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1936 (1967),
D'autres conditions d'oléfination comme par exemple la réaction de Wittig utilisant NaH et le DMSO
ou encore la réaction de l'iodure de méthylène en présence de zinc et de TiCl₄ n'ont conduit qu'à des
réactions incomplètes et des rendements de l'ordre de 10 %.
- 7) H.E. SIMMONS, T.L. CAIRNS, S.A. VLADUCHICK, *Organic Reactions*, **20**, 1 (1973).
- 8) C.P. CASEY, L.D. ALBIN, T.J. BURKHARDT, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2533 (1977).
- 9) G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMANN, R. TERREL, N. SZMUSZKOVICZ,
J. Am. Chem. Soc., **85**, 207 (1967).
- 10) Le système de numérotation indiqué est celui utilisé par AYER et BROWNE :
W.A. AYER, L.M. BROWNE, *Tetrahedron*, **37**, 2199 (1981).
- 11) M.L. SHERRILL, E.S. MELLACK, *J. Am. Chem. Soc.*, **59**, 2134 (1937).
- 12) H. WETTER, K. OERTLE, *Tetrahedron Letters*, **26**, 5515 (1985).
- 13) F. CAMPS, J. COLL, A. PARENTE, *Synthesis*, 215 (1978).
- 14) A.J. MANCUSO, D. SWERN, *Synthesis*, 165 (1981).
- 15) E. VEDEJS, S. LARSEN, *Org. Synth.*, **64**, 127 (1985).
- 16) La configuration relative trans pour les hydroxyles en positions 1 et 7 a été attribuée grâce à la
spectroscopie de ¹H-RMN (effet NOE entre le méthyle 13 et le proton en 2, cis par rapport à l'hydroxyle
en 1) en nous aidant par ailleurs de l'étude de RMN très complète de l'Illudine M de BRADSHAW et coll.
A.P.W. BRADSHAW, J.R. HANSON, I.H. SADLER, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2445 (1982).
L'introduction d'une double liaison en 2-3 conduirait à l'Illudine M elle-même. Ces travaux sont en
cours.

(Received in France 12 May 1989)