

0040-4039(94)00899-X

## Synthèse Totale de la (±)-Parvifoline

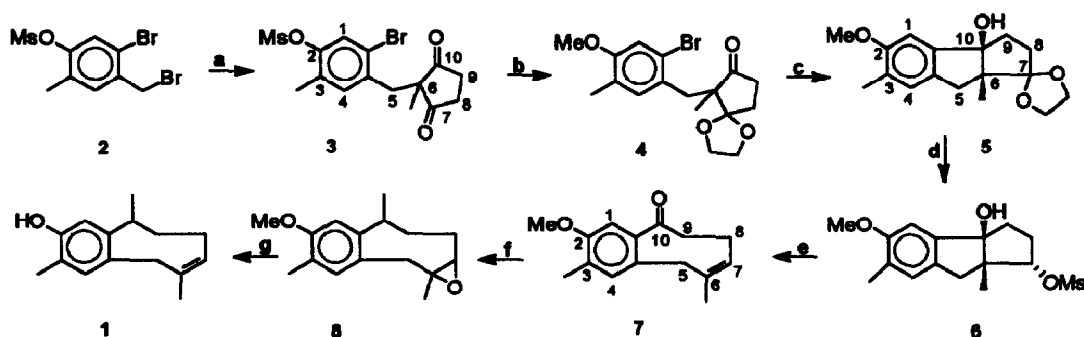
Roberto Villagómez-Ibarra et Pedro Joseph-Nathan\*

Departamento de Química del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados,  
 Instituto Politécnico Nacional, Apartado Postal 14-740, México, D. F. , 07000 México.

**Abstract:** The total synthesis of (±)-parvifoline 1 from 2-bromo-4-mesyloxy-5-methylbenzyl bromide 2 and 2-methyl-1,3-cyclopentanedione is described.

La parvifoline 1 est un sesquiterpène phénolique qui a été isolé de *Coreopsis parvifolia*<sup>1</sup> et des plantes du genre *Perezia*<sup>2</sup>. Une synthèse de ce composé à partir d'une β-tétralone a été récemment présentée<sup>3</sup>.

Nous décrivons ici une nouvelle synthèse de la (±)-parvifoline 1 à partir du 2-bromo-4-mésyloxy-5-méthyl bromure de benzyle 2, dont l'étape clef est une réaction de fragmentation stéréospécifique de type Grob<sup>4</sup> effectuée sur un cyclopent[a]indane, qui conduit à la formation du cycle à huit chaînons de la parvifoline 1. Le schéma réactionnel résume les résultats obtenus.



réactifs: a. 2-méthyl-1,3-cyclopentanedione, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, t-BuOH-H<sub>2</sub>O(1,2:1), reflux 3 h, b. i) éthylène glycol, p-TsOH, benzène, reflux 4 h; ii) KOH, MeOH, reflux 2 h; iii) Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, acétone, reflux 4 h; c. Li, THF 20° 1 h; d. i) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, MeOH, 20° 30 min; ii) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 20° 45 min; iii) MsCl, pyridine, -4° une nuit; e. MeONa, MeOH, reflux 2 h; f. i) MeLi, THF, -78→-70° 3 h; ii) MsCl, pyridine, -4° une nuit; iii) AMCPB, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20° 30 min; iv) H<sub>2</sub>, 5% Pd-C, EtOH, 20° 1 h; g. i) p-TsOH, benzène, 20° 1 h; ii) H<sub>2</sub>, 5% Pd-C, EtOH, 20° 1 h; iii) TsCl, pyridine, -4° 36 h; iv) EtSLi, DMF, 85° 24 h.

Le bromure benzylique 2 a été préparé selon une séquence de réactions classiques à partir du 4-hydroxy-3-méthylbenzaldéhyde<sup>5</sup>. La stratégie envisagée pour transformer le composé 2 en un système cyclopent[a]-indane s'avérait assez simple. Elle a consisté à condenser le bromure benzylique 2 sur la 2-méthyl-1,3-cyclopentanedione pour donner 3, qui par cyclisation intramoléculaire devrait permettre l'accès au composé tricyclique souhaité. Effectivement, la première étape permet d'accéder à l'aryl cyclopentanedione 3. Par contre, les essais de cyclisation de 3 par l'action du lithium ou magnésium ont été des échecs, le composé de départ est récupéré inchangé. Cependant, la protection préalable d'un des groupes carbonyle comme cétal et le remplacement du groupement mésylate par un méthoxy conduit, par cyclisation intramoléculaire du réactif lithié dérivé de 4, au système cyclopent[a]indane attendu ayant la jonction de cycle *cis*, avec un rendement de 43%. La cétone protégée 5 est transformée stéréosélectivement en mésylate 6 par décétalisation, suivie de

réduction et méthylation, avec un rendement global de 63% par rapport à la cétone protégée 5. Le traitement du composé tricyclique 6 avec le méthoxyde de sodium dans le méthanol conduit au composé benzocyclooctène 7, provenant d'une fragmentation de type Grob<sup>4</sup> avec un rendement de 80%. La fragmentation de 6 se fait de façon stéréospécifique en conduisant à la formation de la double liaison *cis* en C-6. Cette fragmentation est possible grâce à la relation *trans*<sup>6</sup> des groupes en C-7 et C-10.

La transformation de la fonction cétone du composé benzocyclooctène 7 en méthyle pour donner 8 est réalisée en 4 étapes. L'addition du méthyllithium sur la fonction cétone conduit à la formation de l'alcool tertiaire correspondant. Un essai de substitution du groupe hydroxyle par l'hydrogène effectué avec le triéthylsilane<sup>7</sup> et le trifluorure de bore a conduit exclusivement à la réduction de la double liaison en C-6. L'alcool a donc été déshydraté pour donner une double liaison exocyclique en C-10, par l'action du chlorure de mésyle dans la pyridine. Après protection sélective de la double liaison en C-6 sous forme d'époxyde, la double liaison exocyclique en C-10 est transformée en méthyle pour donner 8 par réduction catalytique. Cet intermédiaire est obtenu avec un rendement de 44% à partir de la cétone 7. Le déblocage de la double liaison du composé 8 et enfin la déméthylation du groupe méthoxy complètent la synthèse de la parvifoline 1 (Rdt = 54%), dont les données spectrales sont en parfait accord avec celles publiées pour la substance naturelle<sup>1</sup>. La structure des composés 3-8 a été établie sur la base des données spectroscopiques<sup>8</sup> (RMN <sup>1</sup>H, IR et masse) et de l'analyse élémentaire.

**Remerciements:** Nous remercions le CoNaCyT (México) pour son aide financière.

#### Références et Notes

- Bolhmann, F.; Zdero, C. *Chem. Ber.* 1977, 110, 468-473.
- a) Joseph-Nathan, P.; Hernández, J. D.; Román, L. U.; García G., E.; Mendoza, V. *Phytochemistry*, 1982, 21, 669-672. b) Joseph-Nathan, P.; Hernández, J. D.; Román, L.U.; García G., E.; Mendoza, V., Mendoza, S. *Phytochemistry*, 1982, 21, 1129-1132; c) García G., E.; Mendoza, V.; Guzmán B., A. *J. Nat. Prod.*, 1988, 51, 150-151.
- Covarrubias, A.; Maldonado, L.A. *4th Chemical Congress of North America*, 1991, Abs. Org. 176.
- Grob, C.A.; Schiess, P.W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1967, 6, 1-106.
- Le bromure benzylque 2 a été préparé en 4 étapes à partir du 4-hydroxy-3-méthyl benzaldéhyde avec un rendement global de 63%. (i) MsCl, pyridine, 40°, 15 h, (ii) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 20°, 30 min (iii) SOCl<sub>2</sub>, benzène, reflux, 5 h, (iv) Br<sub>2</sub>, Fe, CHCl<sub>3</sub>, 20°, 8 h.
- (a) Marshall, J.A.; Brady, S.F.; Andersen, N.H. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, 1974, 31, 283-376; (b) Marshall, J.A. *Acc. Chem. Res.*, 1980, 13, 213-218.
- Joseph-Nathan, P.; Tovar-Miranda, R.; Martínez, E.; Santillan, R.L. *J. Nat. Prod.*, 1988, 51, 1116-1128.
- Données spectroscopiques: 3 F=107-109° (CHCl<sub>3</sub>-hexane). IR (CHCl<sub>3</sub>) 1765, 1722, 1479, 1371 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46(1H,s,H-1), 7,04(1H,s,H-4), 3,22(3H,s,CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>), 3,07(2H,s,H-5), 2,66(4H,système A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>,H-8 et H-9), 2,27(3H,s,Me-3), 1,18(3H,s,Me-6). 4 F=136-138° (CHCl<sub>3</sub>-hexane). IR (CHCl<sub>3</sub>) 1738, 1605, 1494 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,95(1H,s,H-4), 6,92(1H,s,H-1), 4,00(4H,m,OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3,76(3H,s,MeO), 3,05 et 2,90(2H,système AB, H-5 et H-5'), 2,62(1H,m,H-9), 2,28-2,42(2H,m,H-8 et H-9'), 2,12(3H,s,Me-3), 2,09(1H,m,H-8'), 0,98(3H,s,Me-6). 5 F=74-76° (CHCl<sub>3</sub>-hexane). IR (CHCl<sub>3</sub>) 3575, 1500, 1490, 1010 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,89(1H,s,H-4), 6,85(1H,s,H-1), 4,00(4H,m,OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3,82(3H,s,MeO) 3,19 et 2,60(2H,système AB, H-5 et H-5'), 2,18(3H,s,Me-3), 1,07(3H,s,Me-6). 6 huile. IR (CHCl<sub>3</sub>) 3585, 1496, 1356, 1175, 956. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,92(1H,s,H-4), 6,80(1H,s,H-1), 4,80(1H,dd,H-7), 3,03(3H,s,CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>) 3,22 et 2,51(2H,système AB, H-5 et H-5'), 2,19(3H,s,Me-3), 2,20(2H,m,H-10 et H-11), 1,97(1H,ddd,H-10'), 1,60(1H,m,H-11'), 1,24(3H,s,Me-6). 7 F=107-108° (CHCl<sub>3</sub>-hexane). IR (CHCl<sub>3</sub>) 2931, 1669, 1605, 1041 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,20(1H,s,H-1), 7,00(1H,s,H-4), 5,31(1H,tq,H-7), 3,83(3H,s,MeO), 3,54(2H,s,H-5), 3,09(2H,t,H-9), 2,53(2H,q,large,H-8), 2,23(3H,s,Me-3), 1,63(3H,q,Me-6), 8 huile. IR (CHCl<sub>3</sub>) 1708, 1614, 1501 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,93(1H,s,H-4), 6,78(1H,s,H-1), 3,83(3H,s,MeO), 2,76 et 2,85(2H,système AB, H-5), 2,45(1H,m,H-10), 2,64(1H,dd,H-7), 2,19(3H,s,Me-3), 1,40(3H,d,Me-10), 1,19(3H,s,Me-6).

(Received in France 21 March 1994; accepted 5 May 1994)