

UNE SYNTHÈSE SIMPLE ET TRÈS STÉRÉOSÉLECTIVE  
DE LA d,l-MUSCARINE

Roger Amouroux, Bernard Gerin, Maurice Chastrette\*

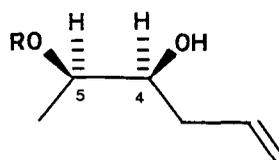
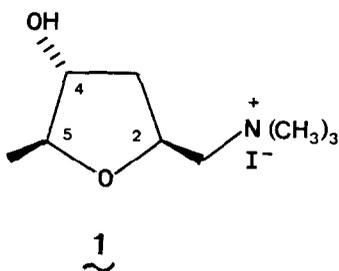
Laboratoire de Chimie Organique Physique - ERA n°689

Université Claude Bernard - LYON I

43, Boulevard du 11 Novembre 1918 - 69622 Villeurbanne

Summary : d,l-muscarine **1**, a molecule with three asymmetric centers, was obtained from the methylvinyl ketone in six steps including two highly stereoselective reactions : the zinc borohydride reduction of an  $\alpha$ ,  $\beta$ -epoxyketone and the cyclization of an olefinic benzylether with iodine.

La muscarine **1**, substance extraite du champignon *Amanita Muscaria* (Amanite tue-mouches ou fausse oronge), présente d'intéressantes propriétés physiologiques et pharmacologiques comme stimulant du système nerveux. Plusieurs synthèses de ce composé ou de ses analogues, sous forme racémique ou optiquement active, ont été réalisées soit à partir de précurseurs cycliques dérivés de sucres <sup>1-4</sup>, soit à partir de composés non cycliques <sup>5-8</sup>, souvent très élaborés, dont la cyclisation n'est pas toujours stéréosélective.

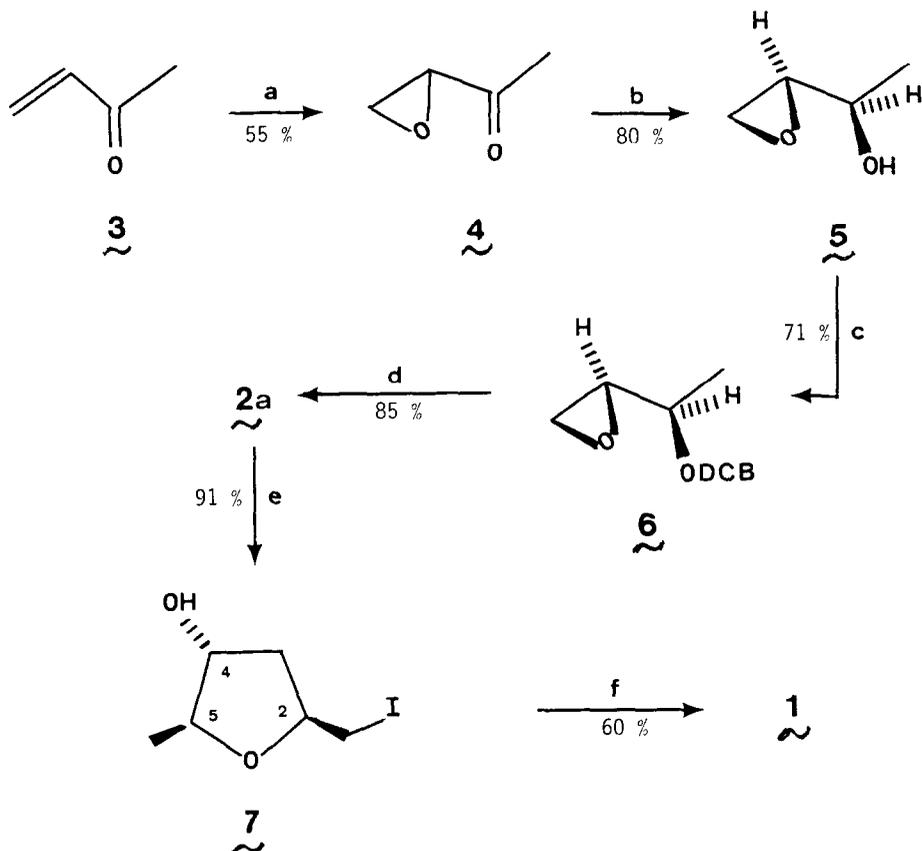


**2a** : R = dichloro-2,6 benzyle (DCB)

**2b** : R = H

Nous décrivons ici une synthèse totale de la muscarine racémique à partir d'un précurseur non cyclique. Outre la simplicité et le faible coût du produit de départ et des réactifs mis en jeu, elle présente l'avantage de ne nécessiter aucune séparation de diastéréoisomères du fait de l'excellente stéréosélectivité observée lors de la formation des centres asymétriques. La méthode est basée sur la cyclisation par l'iode d'un éther benzyle d'alcool  $\gamma$ ,  $\delta$ -éthylénique. Le cycle tétrahydrofuranne 2,5-disubstitué obtenu est majoritairement de configuration *cis*<sup>9</sup>. Cette réaction devrait donc nous permettre d'établir la stéréochimie convenable des carbones 2 et 5 de la muscarine **1**. De plus, elle introduit sur le carbone en  $\alpha$  du cycle un atome d'iode permettant l'élaboration du sel d'ammonium quaternaire.

Pour effectuer cette cyclisation, nous avons préparé le composé **2a** selon la séquence présentée dans le schéma 1. Les centres asymétriques de **2a** (futurs carbones 4 et 5 de la muscarine) doivent avoir la configuration érythro. Cette configuration est établie

Schéma 1<sup>10</sup>

(a)  $t\text{BuOOH}$ , Triton B, benzène, 1h à  $0^\circ\text{C}$  puis 2h à  $15^\circ\text{C}$ ; (b)  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (c)  $\text{NaH}$ , 10 %  $n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$ , bromure de dichloro-2,6-benzyle,  $0^\circ\text{C}$ ; (d)  $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$ , 10 %  $\text{CuI}$ , THF  $-30^\circ\text{C}$ ; (e)  $\text{I}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (f) Excès  $(\text{CH}_3)_3\text{N}$  dans éthanol,  $80^\circ\text{C}$ , 6 h.

lors de la réduction par  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$  de l'époxycétone 4 obtenue après époxydation<sup>11</sup> de la méthylvinylcétone 3. Cette réduction est très stéréosélective<sup>12</sup> puisqu'elle fournit l'époxyalcool 5 érythro avec une pureté diastéréoisomérique de 94 % (dosage par RMN du  $^{13}\text{C}$ ). L'attribution de la configuration érythro à 5 est basée sur des résultats connus<sup>12</sup> et confirmée par le spectre de RMN du proton<sup>13</sup>. Les étapes suivantes conservent la stéréochimie. La fonction alcool de 5 est ensuite protégée sous forme d'éther dichloro-2,6 benzyle<sup>14</sup>. Le composé obtenu est un solide qui, par recristallisation dans l'éther de pétrole, conduit à l'époxyéther 6 érythro ( $F = 42-43^\circ\text{C}$ ) exempt d'isomère thréo. Le composé 2a<sup>15</sup> est alors obtenu par ouverture régiosélective de la fonction époxyde de 6 avec le bromure de vinylmagnesium dans le THF en présence de  $\text{CuI}$ <sup>16</sup>.

Le tétrahydrofurane trisubstitué 7 est ensuite obtenu en cyclisant 2a par 1,1 équivalent d'iode dans l'acétonitrile à 0°C<sup>9</sup>. Le produit 7 est débarrassé de l'iodure de dichloro-2,6 benzyle, coproduit de la réaction, par passage sur une colonne de silice éluée à l'éther de pétrole. La cyclisation de 2a par l'iode est très stéréosélective. En effet, le spectre de RMN du <sup>13</sup>C<sup>17</sup> de 7 et la CPV<sup>18</sup> montrent que la stéréosélectivité est d'au moins 97%. D'après les résultats connus sur des systèmes analogues<sup>9</sup>, nous avons attribué la configuration cis aux substituants en position 2 et 5 du cycle de 7.

Pour comparaison, nous avons cyclisé le diol 2b dans les mêmes conditions. Le produit obtenu ne contient que 48 % du composé 7 accompagné de 52 % de son diastéréoisomère trans.

Le traitement du composé 7 par un excès de triméthylamine dans l'éthanol à 80°C dans un autoclave pendant 6 heures conduit, après évaporation du solvant et de l'excès de triméthylamine et recristallisation dans l'acétone, à un solide dont le point de fusion (F = 109-110°C; lit.<sup>19</sup> : 108-109°C) et le spectre RMN du proton<sup>20</sup> montrent qu'il s'agit bien de la d,l-muscarine 1. Ceci justifie, d'autre part, les attributions de configuration que nous avons proposées.

Cette voie d'accès à la d,l-muscarine, simple et très stéréosélective, pourrait être appliquée à la synthèse de ses énantiomères en partant, par exemple, de l'époxyalcool 5 optiquement actif. Des essais sont en cours pour atteindre ce but.

#### Références et notes.

1. E. Hardegger, H. Fuster et J. Kiss, *Helv. Chim. Acta*, **41**, 2401 (1958)
- 2a A.M. Mubarak et D.M. Brown, *Tetrahedron Lett.*, 2453 (1980); (b) idem, *J. Chem. Soc. Perkin I* 809 (1982).
3. P.C. Wang et M.M. Joullié, *J. Org. Chem.*, **45**, 5359 (1980)
4. S. Pochet et T. Huynh-Dinh, *J. Org. Chem.*, **47**, 193 (1982).
5. T. Matsumoto, A. Ichihara et N. Ito, *Tetrahedron*, **25**, 5889 (1969)
6. J. Whiting, Y.K. Au-Young et G. Belleau, *Can. J. Chem.*, **50**, 3322 (1972)
7. Z. Lysenko, F. Ricciardi, J.H. Semple, P.C. Wang et M.M. Joullié, *Tetrahedron Lett.* 2679 (1978).
8. G. Fronza, C. Fuganti et P. Grasselli, *Tetrahedron Lett.* 3941 (1978).
9. S.D. Rychnovsky et P.A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 3963 (1981)
10. Bien que tous les composés obtenus soient des racémiques, nous avons pour simplifier représenté l'un des énantiomères.
11. N.C. Yang et R.A. Finnegan, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 5845 (1958)
12. T. Nakata, T. Tanaka et T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, 4723 (1981)  
La réduction de l'époxyacétone 4 par NaBH<sub>4</sub> nous a donné une stéréosélectivité beaucoup plus faible (érythro/thréo 60/40) contrairement aux résultats de P. Chautemps et J.L. Pierre, *Tetrahedron*, **32**, 549 (1976) qui trouvent, pour le même cas, 100 % d'érythro.
13. Epoxyalcool 5 : Liquide, Eb = 69-70° C/40 mm Hg - RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm/TMS) érythro : 18,93(q); 44,25(t); 55,52(d); 65,59(d); thréo : 19,35(q); 44,85(t); 56,50(d); 68,27(d).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) érythro : 1,25(d,3H); 2,6(s,OH); 2,7(d,2H); 3,0(m,1H); 3,95 (m,CH-OH). L'isomère thréo présente le même spectre RMN  $^1\text{H}$  sauf pour CH<sub>3</sub> (1,30,d,3H) et CH-OH (3,60,m,1H). Ce dernier signal permet d'attribuer la configuration érythro à l'isomère majoritaire conformément aux observations de E.D. Mihelich, Tetrahedron Lett. 4729 (1979).

14. C. Czernecki, C. Georgoulis et C. Provelenghiou, Tetrahedron Lett. 3535, (1976)
15. C. Huynh, F. Derguini-Boumechal et G. Linstrumelle, Tetrahedron Lett. 1503 (1979)
16. Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de 2a confirme la présence d'un seul isomère (érythro). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 14,1(q); 36,9(t); 65,2(t); 72,4(d); 77,7(d); 117,02(t); 128,1(d); 129,65(d,2C); 133,3(s); 134,8(d); 136,5(s,2C).  
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 1,15(d,3H); 2,0-2,3(m,3H dont OH); 3,2-3,9(m,2H); 4,75(s,2H); 4,95(m,1H); 5,2(m,1H); 5,4-6,2(m,1H); 7,3(s,3H).
17. Composé 7 : RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 10,35(t); 19,31(q); 41,03(t); 77,17(d); 77,44(d) 83,36(d).  
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 1,2(d,3H); 1,7-2,2(m,2H); 2,7(s,OH); 3,2(d,2H); 3,7-4,4 (m,3H).
18. La proportion des isomères de 7 peut être évaluée par l'analyse en CPV des produits obtenus par déshalogénéation de 7 avec  $\text{LiAlH}_4$  (colonne 3m, 20 % carbowax sur chromosorb P 60/80 140°C).
19. C.H. Eugster, *Adv. Org. Chem.* 2, 427, (1960).
20. d,1-muscarine : RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 1,2(d,3H); 1,9-2,2(m,2H); 3,2(s,9H); 3,3-3,7 (m,2H); 3,8-4,3(m,2H); 4,5-4,6(m,1H). Ces valeurs sont cohérentes avec celles données dans la littérature<sup>4</sup>.

(Received in France 21 July 1982)