

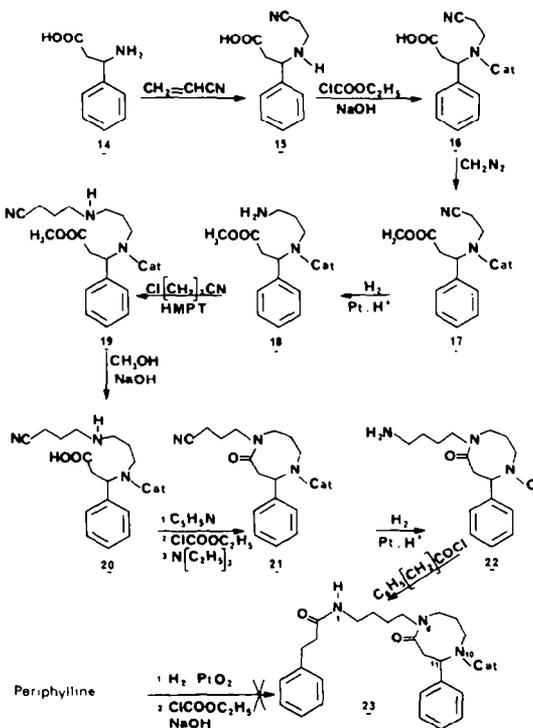
lunarine,⁴ de la mayténine⁵ et de la codonocarpine,⁶ permet d'acyler préférentiellement l'amine primaire de **1** avec un bon rendement (82%). La condensation dans le DMSO du *N*₁-cinnamoyl *N*₆-(hydroxy-3 propyl) diamino-1,4 butane **3** avec l'ester *p*-nitrophénylique de la (±) *N*-trifluoroacétyl β-phényl β-alanine **9** conduit à **10** (Rdt = 69%).

Différents essais de cyclisation ont été tentés: l'amino-alcool **11**, obtenu par hydrolyse du groupe trifluoroacétyl de **10**, a été soumis à un chauffage sous vide, à 170°, pendant 4 h. Le produit majoritaire isolé du mélange obtenu est un produit de dimérisation de structure non déterminée. Les autres constituants du mélange n'ont pu être isolés purs. Les techniques de haute dilution, souvent utilisées dans les synthèses de grands cycles, n'ont pas apporté de résultats satisfaisants. A la suite de ces échecs, nous avons tenté la cyclisation par l'intermédiaire de dérivés de **10** possédant de meilleurs 'groupes partants' que la fonction alcool. Le dérivé bromé **12**, obtenu par action du tribromure de phosphore sur l'amido-alcool **10**, a été traité dans le DMF anhydre à différentes températures, en présence soit de carbonate de sodium anhydre, soit d'hydruure de sodium. Aucun produit n'a pu être isolé des mélanges complexes obtenus.

Sachant que les rendements obtenus lors de synthèses de macrocycles sont très sensibles à la nature du 'groupe partant',⁷ une cyclisation a été tentée sur le mésylate **13**. Le rendement de sa préparation est faible et, de plus, il est instable. Chauffé dès son isolement dans du DMF anhydre en présence, soit de potasse anhydre, soit d'hydruure de sodium, **13** conduit aussi à un mélange très complexe.

La mise au point d'une méthode de cyclisation par alkylation de *N*₁₀ est théoriquement possible; cependant, en raison des faibles rendements observés, nous nous sommes orientés vers la seconde voie de synthèse précédemment envisagée (Schéma 2), c'est-à-dire une cyclisation par acylation de l'azote *N*₆ (Tableau 2).

Tableau 2.



L'amine secondaire de la (±) *N*-cyanoéthyl β-phényl β-alanine **15**, préparée selon Butskus,⁸ est protégée par le chlorure d'éthoxycarbonyl. Cette substitution semble *a priori* peu judicieuse car la coupure ultérieure de l'uréthane est difficilement envisageable en présence de fonctions amide et benzylamine. Cependant, aucun groupe protecteur pouvant être éliminé en fin de synthèse n'est susceptible de résister aux conditions opératoires nécessaires à la réduction du nitrile en amine. Même le *N*-β, β''-trichloroéthoxycarbonyl (TrOC) sur **17** ne résiste pas aux conditions d'hydrogénation en **18** (H₂/Pt/H⁺).

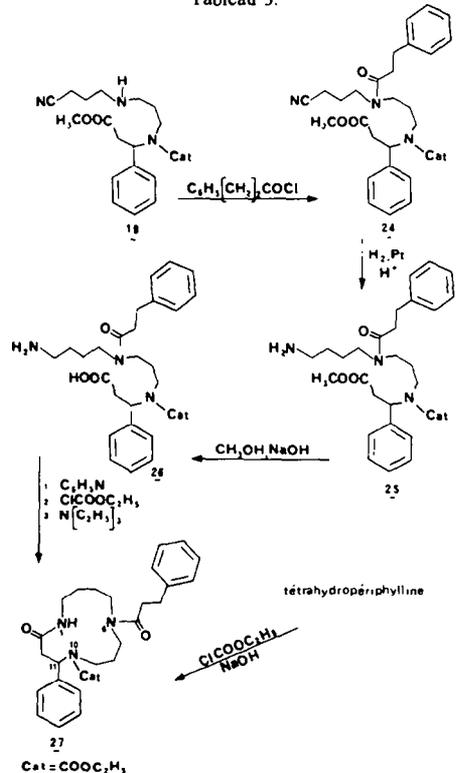
La protection de l'acide-amine **15** en **16**, suivie de l'estérification de la fonction acide puis de la réduction du nitrile en amine primaire conduit au phényl-3 éthoxycarbonyl-4 amino-7 aza-4 heptanoate de méthyle **18**. Parmi les différents essais de monoalkylation faits sur **18**, l'utilisation du chlorobutyronitrile dans le HMPT à froid donne de meilleurs résultats que l'iodobutyronitrile, plus réactif, qui conduit à une proportion supérieure de dérivé dialkylé.

Il est surprenant de constater l'instabilité du dérivé monoalkylé **19** qui se dégrade par simple passage sur colonne de silice.

L'hydrolyse de l'ester méthylique de **19** conduit à l'acide-amine **20** dont le chlorhydrate est cyclisé en **21** par la méthode à l'anhydride mixte (Rdt: 33%). Par réduction du nitrile en amine primaire puis condensation avec le chlorure de l'acide phénylpropionique, le dérivé **23** est obtenu. Ce dernier se différencie de la *N*-éthoxycarbonyl tétrahydropéripiphylline **27** en chromatographie sur couche mince. La péripiphylline ne possède donc pas le type structural A.

Les spectres de RMN de **23** et **27** sont, hormis les protons *N*₁H et *H*₁₁, presque superposables. Les spectres de masse présentent des fragmentations semblables avec

Tableau 3.



cependant des intensités très différentes. Il était donc bien impossible, *a priori*, de choisir entre les types structuraux A et B par le simple examen des spectres de RMN et de masse.

Synthèse du type structural B

L'acylation de l'intermédiaire commun **19** (Tableau 3) par le chlorure de l'acide phényl propionique conduit au dérivé **24** qui, après réduction (H_2 , H^+ , PtO_2) et saponification (MeOH, NaOH) donne l'aminocacé **26**. Ce dernier, soumis aux conditions de cyclisation précédentes (C_5H_5N , $ClCOOC_2H_5$, $N(C_2H_5)_3$), conduit au dérivé **27** identique à la *N*-éthoxycarbonyl tétrahydropériphylline préparée à partir de la périphylline. Celle-ci possède donc le squelette B comprenant un cycle à 13 éléments.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion, pris en tube capillaire, sont corrigés. Les spectres IR ont été enregistrés en solution dans $CHCl_3$ sur spectrophotomètre Perkin-Elmer 257; les spectres UV $\lambda_{nm}(\log \epsilon)$ sur appareil Unicam SP 800 ou SP 1800 ou Beckmann DB, en solution dans l'éthanol. Les spectres de RMN ont été réalisés sur les appareils Varian A60 et T60; les déplacements chimiques sont donnés en δ (ppm) par rapport au TMS en référence interne; le solvant utilisé, sauf indication contraire, est le $CDCl_3$. Les spectres de masse ont été mesurés sur spectrographe AEI, type MS9. Les composés caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des résultats microanalytiques à $\pm 0.3\%$ de la théorie pour C et à 1% pour H, N et O. Les CCM sont faites avec le Kieselgel GF 254 neutre ou alcalin.

Préparation de 3

Le mode opératoire décrit par Tabor pour la préparation du *N*-(hydroxy-3 propyl) diamino-1,4 butane **1** est suivi.² **2** est obtenu selon Husson *et al.*⁵

Couplage: On dissout **1** (0.8 g) dans du THF anhydre (50 ml) et on ajoute **2** (1.29 g). Le mélange est porté à reflux pendant 18 h, puis le solvant est distillé. Le résidu est repris par du $CHCl_3$. Après lavage à l'eau, la phase organique fournit après distillation un résidu (1.2 g) qui est chromatographié sur 36 g d'alumine. L'élution par $CHCl_3/MeOH = 99/1$, fournit **3** amorphe (0.65 g) (Rdt: 82%). RMN: 7.63 (1H, *d*, $J = 15.5$ Hz) 6.51 (1H, *d*, $J = 15.5$ Hz) (protons trans-cinnamiques); 7.40 (5H, *m*, C_6H_5); 6.73 (1H, *m*, NHCO); 3.80 (2H, *t*, CH_2-OH). SM: *m/e* 276 (M^+).

Préparation de 9

Ont met en suspension 5 g de β -phényl β -alanine **4**,¹⁰ dans 50 ml d'éthanol absolu et le mélange est saturé par un courant d'HCl gazeux et sec. Quand le produit est entièrement solubilisé, le mélange réactionnel est évaporé à sec. 4.5 g du résidu précédent sont dissous dans la quantité d'eau minimum. Après addition, sous agitation magnétique, de carbonate neutre de sodium, le milieu réactionnel est extrait plusieurs fois par de l'acétate d'éthyle. La phase organique distillée fournit l'amino-ester **6** amorphe (3.96 g). RMN: 7.30 (5H, *s* élargi, C_6H_5); 4.35 (1H, *t*, $J = 7$ Hz, C_6H_5-CH); 2.62 (2H, *d*, $J = 7$ Hz, CH_2CO); 4.10 (2H, *q*, $CO-CH_2-CH_2$); 1.20 (3H, *t*, $CO-CH_2-CH_3$).

On met en suspension le β -phényl β -alaninate d'éthyle **6** (3.7 g) dans 30 ml d'éther anhydre et on ajoute, goutte à goutte, sous agitation magnétique, 4 ml d'anhydride trifluoroacétique. Après 1 h de réaction, la solution étherée est lavée successivement par HCl dilué et froid, par de l'eau, puis par une solution saturée de bicarbonate de sodium, enfin par de l'eau. La phase organique distillée fournit **7** (3.1 g) qui est cristallisé dans l'éther.

$F = 75^\circ$. IR: 1730 cm^{-1} (NHCOCF₃); 1745 cm^{-1} (ester). RMN: 7.97 (1H, *m*, CONH). On dissout **7** (3 g) dans l'éthanol à 95° (35 ml) et on ajoute, sous agitation, une solution aqueuse de soude à 2.5% (16 ml) par fractions de 1 ml toutes les 15 min. Après 4 h de réaction, le milieu est dilué par de l'eau et extrait par de l'éther, puis la phase aqueuse est acidifiée par HCl et extraite par l'acétate d'éthyle. La phase organique évaporée fournit la *N*-trifluoroacétyl

β -phényl β -alanine **8** (1.7 g). IR: 1735 cm^{-1} (NHCOCF₃). RMN (DMSO): 8.81 (1H, *m*, CONH); 8.33 (1H, *s* élargi, COOH).

On dissout **8** (1.65 g) dans 20 ml d'acétate d'éthyle et on ajoute, à 0°, sous agitation magnétique, 0.96 g de *p*-nitrophénol puis 1.28 g de dicyclohexylcarbodiimide. Après 30 min d'agitation à 0°, on laisse revenir à la température ambiante, puis agit encore pendant 1 h à cette température. L'urée formée est éliminée par filtration et le filtrat, évaporé à sec, fournit **9** amorphe. RMN: 8.25 et 7.13 (4H, syst. AB, $J = 9.5$ Hz, $CO-C_6H_4-NO_2$); 7.52 (1H, *m*, CONH); 7.42 (5H, *s* élargi, C_6H_5); 5.60 (1H, *m*, $J = 6.5$ Hz, C_6H_5-CH-N) et 3.28 (2H, *dd*, $J = 6.5$ Hz, CH_2-COO).

Condensation de 9 et 3: préparation de 10

On dissout l'amino-alcool **3** (0.33 g) dans du DMSO (3.3 ml) puis on ajoute, sous agitation, l'ester *p*-nitrophénylique **9** (0.91 g). L'agitation est maintenue 30 min puis le mélange réactionnel est laissé au repos pendant 24 h. Après dilution par l'eau, le mélange est extrait par de l'acétate d'éthyle. La phase organique, lavée avec de l'eau bicarbonatée, fournit après distillation un résidu (0.96 g) qui est chromatographié sur 30 g de silice. L'élution par le mélange $CHCl_3/MeOH = 97/3$ livre **10** (0.44 g) amorphe. RMN: 9.33 (1H, *d* élargi, $J = 7$ Hz, NHCOCF₃); 5.43 (1H, *m*, C_6H_5-CH-N); 7.57 (1H, *d*, $J = 15.5$ Hz) 6.48 (1H, *d*, $J = 15.5$ Hz) (protons trans-cinnamiques); 7.30 (10H, *m*, $2C_6H_5$); 6.82 (1H, *m*, CONH); 3.25 (1H, *s* élargi, OH). SM: *m/e* 519 (M^+).

Préparation de 11

On dissout **10** (0.11 g) dans le mélange EtOH (2 ml)-KOH à 5% et on porte à reflux pendant 15 min. On jette dans l'eau et extrait par du $CHCl_3$. Après distillation, la phase organique fournit **11** (0.075 g) amorphe. RMN: 7.62 (1H, *d*, $J = 15.5$ Hz), 6.52 (1H, *d*, $J = 15.5$ Hz) (protons trans-cinnamiques); 2.93 (3H, *s* élargi, NH₂ et OH).

Action de PBr₃ sur 10: préparation de 12

A une solution de **10** (0.079 g) dans CH_2Cl_2 anhydre (3 ml), on ajoute à 0°, sous agitation, le mélange PBr_3 (0.0048 ml) CH_2Cl_2 anhydre (1 ml). Après 4 h d'agitation à 0°, puis 1 h à température ambiante, la solution organique, lavée par de l'eau bicarbonatée glacée, fournit un résidu (0.075 g) constitué du dérivé bromé **12** souillé de l'alcool de départ **10**. Les essais de cyclisation ont été effectués à partir de **12** impur, chauffé à différentes températures (20°, 90° et 120°) dans de la DMF anhydre en présence soit de Na_2CO_3 , soit de NaH. Aucun produit n'a pu être isolé des mélanges complexes obtenus.

Mésylate 13

A une solution de **10** (0.06 g) dans CH_2Cl_2 anhydre (3 ml), on ajoute à 0°, sous agitation, 0.018 ml de triéthylamine et 0.01 ml de chlorure de mésyle dissous dans CH_2Cl_2 . Après 2 h d'agitation à 0°, le mélange réactionnel est laissé au repos pendant une nuit à la température ambiante, puis lavé avec de l'eau bicarbonatée glacée puis avec de l'eau acide (pH 4). La phase organique conduit, après distillation, à 0.056 g de mélange de **10** et de **13**. Les essais de cyclisation tentés sur ce mélange (DMF en présence de KOH ou de NaH) conduisent à des mélanges complexes dont aucun produit n'a pu être isolé.

Préparation de 16

A une solution de *N*-cyanoéthyl β -phényl β -alanine **15**⁸ (1 g), dans 2.3 ml de NaOH 2N, on ajoute, à 0°, sous agitation, en 45 min, 0.44 ml de chlorure d'éthoxycarbonyl et 2.3 ml de NaOH 2N de façon à maintenir le pH alcalin. L'agitation est maintenue pendant encore 15 min. Après lavage à l'éther, le milieu aqueux est acidifié à pH 1 par HCl et extrait par $CHCl_3$. La phase organique fournit **16** (0.90 g). IR: 2250 cm^{-1} (CN); 1700 cm^{-1} (CO). RMN: 10.63 (1H, *s*, COOH); 7.31 (5H, *s* élargi, C_6H_5); 5.63 (1H, *t*, $J = 7.5$ Hz, C_6H_5-CH); 4.18 (2H, *q*, $J = 7$ Hz, CH_2-CH_3); 1.26 (3H, *t*, $J = 7$ Hz, CH_2-CH_3). SM: *m/e* 290 (M^+).

Estérification de 16: préparation de 17

A une solution de **16** (0.85 g) dans MeOH (5 ml), on ajoute une solution étherée de diazométhane jusqu'à coloration jaune persistante. Le mélange réactionnel est ensuite distillé et le résidu

est chromatographié sur silice. L'élution par le mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 99.5/0.5 fournit l'ester **17** amorphe (0.85 g). IR: 2250 cm^{-1} (CN); 1745 cm^{-1} (ester). RMN: 5.68 (1H, t, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}$); 3.68 (3H, s, OCH_3). SM: *m/e* 304 (M^+).

Préparation de 18

Une solution du cyanoester **17** (0.73 g) dans MeOH (25 ml) HCl (1.35 ml) est hydrogénée pendant une nuit, en présence de platine Adams (0.015 g) à pression et température ordinaires. Le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat distillé. Le résidu est repris par de l'eau, alcalinisé par de l'ammoniaque et extrait par du CHCl_3 . La phase organique fournit, après distillation, **18** (0.61 g) amorphe. RMN: 7.32 (5H, s, C_6H_5); 4.19 (2H, q, $J = 7\text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1.25 (3H, t, $J = 7\text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3.66 (3H, s, OCH_3); 1.46 (2H, s, NH_2).

Monoalkylation de 18: préparation de 19

On dissout **18** (1.2 g) dans 15 ml d'HMPT et on ajoute 0.4 g de chlorobutyronitrile. Le contact est maintenu pendant 3 jours. Le mélange réactionnel est alors jeté dans l'eau, alcalinisé par addition d'ammoniaque, puis extrait par l'éther. La solution organique, lavée plusieurs fois à l'eau, séchée et enfin distillée à sec, fournit un résidu (1.25 g) qui, purifié sur plaques préparatives de gel de silice conduit à **19** (0.800 g) amorphe. IR: 2245 cm^{-1} (CN); 1745 cm^{-1} (ester); 1695 cm^{-1} (uréthane). RMN: 7.34 (5H, s, C_6H_5); 5.62 (1H, t, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH-N}$); 3.63 (3H, s, OCH_3); vers 1.60 (1H, s, NH). SM: *m/e* 375 (M^+).

Hydrolyse de 19: préparation de 20

On dissout **19** (1.1 g) dans le mélange méthanol (8 ml) lessive de soude (2 ml) et le contact est maintenu pendant 3 h. Le mélange réactionnel est ensuite acidifié à pH 4 par addition d'HCl et distillé à sec. Le résidu est repris par le mélange $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ absolu = 85/15. Après élimination des sels par filtration, le filtrat, distillé, donne le chlorhydrate de **20** qui n'est pas purifié plus avant. RMN: disparition du signal à 3.63 ppm attribuée au COOCH_3 .

Cyclisation de 20: préparation de 21

A une solution de chlorhydrate de **20** (0.98 g) dans 280 ml de DMF anhydre, on ajoute, à -15° , sous agitation mécanique, de la pyridine anhydre (0.2 ml) et du chlorure d'éthoxycarbone anhydre (0.230 ml). L'agitation est maintenue pendant 30 min à -15° puis, après addition de triéthylamine anhydre (1.35 ml), pendant encore 30 min à -15° et enfin pendant 3 h à température ambiante. La DMF est alors distillée et le résidu repris par du CHCl_3 . La solution organique, ainsi obtenue est lavée successivement par de l'eau chlorhydrique, de l'eau distillée, de l'eau ammoniacale et finalement de l'eau distillée. Elle fournit un résidu (0.67 g) qui est chromatographié sur silice. L'élution par $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 99/1$ fournit **21** (0.28 g) amorphe.

IR: 2250 cm^{-1} (CN); 1690 cm^{-1} (uréthane). RMN: 7.30 (5H, s, C_6H_5); 5.87 (1H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH-N}$); 4.22 (2H, q, $J = 7\text{ Hz}$, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_3$); 1.28 (3H, t, $J = 7\text{ Hz}$, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_3$). SM: *m/e* à 343 (M^+) (100%), 270 ($\text{M}-73$) (48%).

Réduction du nitrile de 21: préparation de 22

21 (0.13 g) conduit à **22** (0.12 g) selon la technique d'hydrogénation catalytique décrite pour la préparation de **18** à partir de **17**. IR: 1695 cm^{-1} (uréthane). RMN: 7.29 (5H, s, C_6H_5); 4.21 (2H, q, $J = 7\text{ Hz}$, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_3$); 1.28 (3H, t, $J = 7\text{ Hz}$, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_3$) 1.66 (2H, s, NH_2). SM: *m/e* 347 (M^+) (90%), 318 (50%) 303 (30%), 302 (29%), 173 (70%), 131 (100%), 104, 91 et 70.

Préparation de 23

Le chlorure de l'acide phényl-propionique est ajouté goutte à goutte à une solution de **22** dans CH_2Cl_2 , à 0° et sous agitation. La condensation est poursuivie 1 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est alors lavé par de l'eau bicarbonatée, puis par de l'eau distillée. La phase organique fournit un résidu qui est chromatographié sur plaques préparatives de gel de silice. **23** ainsi obtenu pur ne cristallise pas dans les solvants usuels. IR: 1695, 1670 et 1540 cm^{-1} (amide). RMN: 7.25 (10H, m, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 6.58 (1H, m, N, H); 5.75 (1H, m, H_{11}); 4.14 (2H, q, $J = 6.5\text{ Hz}$, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_3$); 1.23 (3H, t, $J = 6.5\text{ Hz}$, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_3$). SM: *m/e* 479 (M^+) (4%), 406, 376 (4%), 374, 347 (8%), 346 (3%), 332 (26%), 277 (3%), 275 (18%), 257 (5%), 242 (2%), 231 (11%), 204 (24%), 201 (7%), 200 (4%), 173 (10%), 153 (5%), 150 (98%), 131 (100%), 105, 91, 84 et 70.

Préparation de 24

On acyle **19** en **24** selon la technique utilisée pour préparer **23** à partir de **22**. Le résidu obtenu (0.63 g) est chromatographié sur silice. L'élution par $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 99/1$ conduit à **24** (0.45 g) amorphe. IR: 2255 cm^{-1} (CN). RMN: 7.25 (10H, m, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 5.59 (1H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH-N}$); 3.66 (3H, s, OCH_3). SM: *m/e* 507 (M^+).

Réduction du nitrile 24: préparation de 25

24 (0.4 g) conduit à **25** (0.39 g) amorphe selon la technique d'hydrogénation catalytique décrite pour la préparation de **18** à partir de **17**. RMN: 7.26 (10H, m, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.66 (3H, s, OCH_3). SM: *m/e* 511 (M^+).

Saponification de l'ester 25: préparation de 26

25 (0.35 g) est saponifié en **26** selon la technique utilisée pour la préparation de **20** à partir de **19**.

N-éthoxycarboxyl tétrahydropéphylline 27

(a) À partir de **26**. **26** (0.29 g) est soumis aux conditions de cyclisation déjà décrites lors de la préparation de **21** à partir de **20**. Le mélange obtenu, chromatographié sur plaques préparatives de gel de silice, fournit **27** (0.015 g) amorphe.

(b) À partir de la tétrahydropéphylline. La protection de l'amine secondaire de la tétrahydropéphylline est réalisée selon la technique utilisée pour préparer **16** à partir de **15**. IR: 1695, 1675 et 1540 cm^{-1} (amides); 3050 cm^{-1} (C-H benzéniques). RMN: 7.26 (10H, m, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 6.01 (1H, m, N, H); 4.85 (1H, m, H en 11). SM: *m/e* 479 (M^+) (23%), 406 (6%), 374 (5%), 346 (100%), 277 (32%), 257 (12%), 242 (22%), 231 (33%), 201 (27%), 200 (25%), 173 (17%), 153 (23%), 131, 105, 91, 84 et 70.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹R. Hocquemiller, H.-P. Husson et A. Cavé, *Tetrahedron* **33**, 645 (1977).
- ²C. W. Tabor, H. Tabor et U. Bachrach, *J. Biol. Chem.* **239**, 2194 (1964).
- ³B. O. Handford, J. H. Jones, G. T. Young et T. F. N. Johnson, *J. Chem. Soc.* 6814 (1965).
- ⁴H.-P. Husson, C. Poupat, B. Rodriguez et P. Potier, *Tetrahedron* **29**, 1405 (1973).
- ⁵H.-P. Husson, C. Poupat et P. Potier, *C.R. Acad. Sci., Paris Série C*, 1039 (1973).
- ⁶C. Poupat, *Tetrahedron Letters* 1669 (1976).
- ⁷J. E. Richman et T. J. Atkins, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 2268 (1974).
- ⁸P. F. Butskus, *Izvest. Vysshikh. Ucheb. Zavedenii, Khim i Khim. Tekhnol.* **3**, 122 (1960); *C.A.* **54**, 17275 (1960).
- ⁹R. A. Boissonnas, *Helv. Chim. Acta* **34**, 874 (1951); ¹⁰T. Wieland, J. Faesel et W. Konz, *Ann. Chem.* **722**, 197 (1969); ¹¹T. Wieland, J. Faesel et H. Faulstich, *Ibid.* **713**, 201 (1968).
- ¹²T. B. Johnson et J. E. Kivak, *J. Am. Chem. Soc.* **58**, 299 (1936).