

SYNTHÈSE DE LA BORRERINE

MICHÈLE DÔÉ DE MAINDREVILLE, JEAN LÉVY*

E.R.A. 319/C.N.R.S., Faculté de Pharmacie,
51 rue Cognacq-Jay, E-51096 Reims Cedex, France

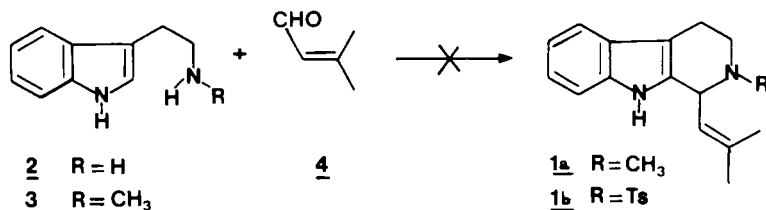
FRANÇOIS TILLEQUIN, et MICHEL KOCH

Département de Pharmacognosie de l'Université René Descartes,
E.R.A. 950/C.M.R.S., Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,
4 avenue de l'Observatoire, F-75006, Paris, France

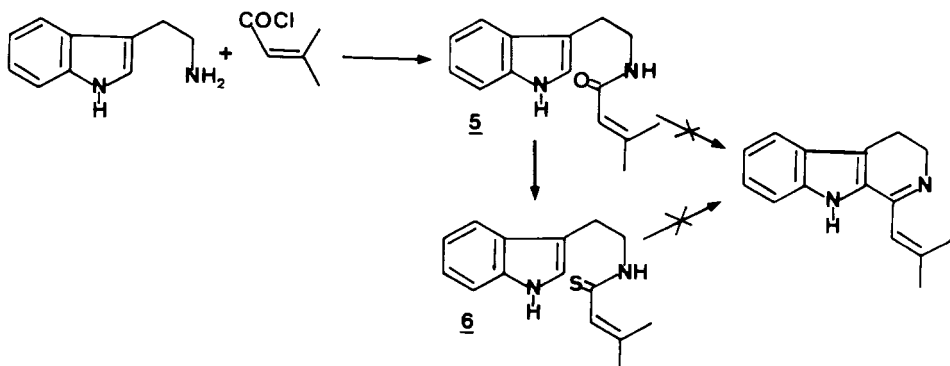
ABSTRACT.—Attempts to synthesize borrerine (**1a**) using the classical method of Pictet-Spengler or Bischler-Napieralski have failed. Borrerine (**1a**) has been synthesized finally by isomerisation of isoborrerine (**11**).

La borrerine (**1a**) est un alcaloïde indoloisoprénique isolé de *Borreria verticillata* (L.) Mey (1) et de *Flindersia fourmieri* Panch. et Seb. (2) qui renferment également les alcaloïdes dimères borrévérine et isoborrévérine, obtenus tous deux par traitement acide de la borrerine (3). Il était dès lors intéressant de réaliser la synthèse de la borrerine (**1a**) elle-même, en vue d'achever la synthèse totale des alcaloïdes dimères et de leurs dérivés (4,5)

La voie d'accès la plus simple à la borrerine (**1a**) semblait être la condensation de type Pictet-Spengler entre la tryptamine (**2**) ou la N- ω -méthyltryptamine (**3**) et l'aldéhyde sénécioïque (**4**). Mais aucun exemple de réaction de Pictet-Spengler intéressant un aldéhyde α,β insaturé ne figurait dans la littérature et les nombreux essais pratiqués n'ont pas permis d'obtenir la cyclisation souhaitée. Très récemment toutefois, Harrison a décrit (6) la préparation de **1b** par condensation de l'aldéhyde sénécioïque avec la tryptamine en présence de chlorure de *p*-toluène sulfonyle et de pyridine.

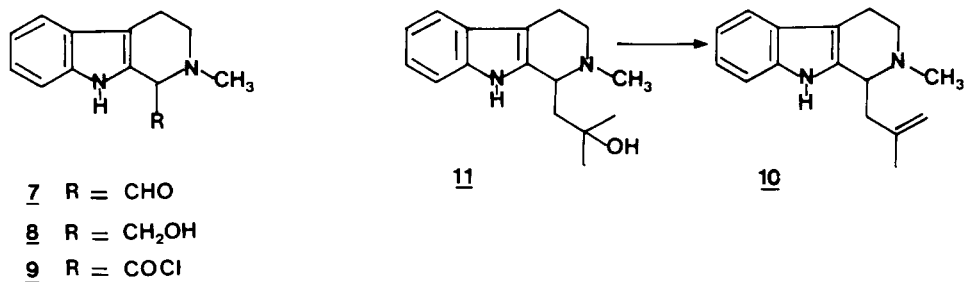


De la même manière, les tentatives de cyclisation selon Bischler-Napieralski de l'amide (**5**) ou du thioamide (**6**) ont échoué, vraisemblablement ici encore à cause de la présence de la double liaison conjuguée au groupement C=O ou C=S.



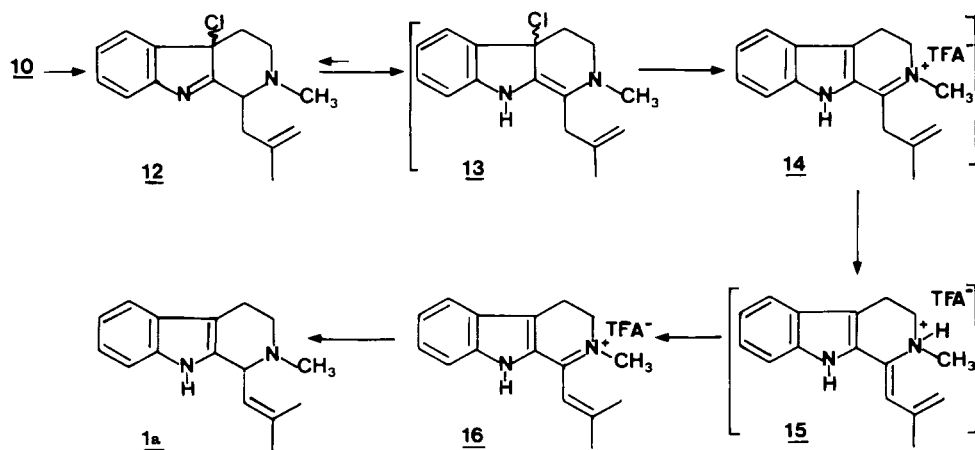
D'autre part, l'alcool primaire **8**, préparé par condensation de l'aldéhyde glycolique avec la *N*-méthyltryptamine, n'a pu être oxydé en aldéhyde **7**: dans tous les cas, l'acide correspondant a été obtenu. De même, les essais d'hydrogénolyse du chlorure d'acide **9** (préparé par condensation de l'acide glyoxylique avec la *N*-méthyltryptamine, suivie d'un traitement par SOCl_2) ont échoué, interdisant la préparation de **1a** par une réaction Wittig.

L'isoborrérine (**10**), autre alcaloïde indoloisoprénique de *Flindersia fourneri* Panch. et Seb., a été obtenue par déshydratation de l'alcool tertiaire (**11**) sous l'action de POCl_3 ou de SOCl_2 dans la pyridine (7). L'emploi des mêmes réactifs en milieu benzénique conduit également à l'isoborrérine (**10**) (accompagnée de traces de borrérine [**1a**]), avec un rendement plus faible. Il est possible que le doublet de l'azote tertiaire de l'alcool (**11**) intervienne au cours de la réaction pour orienter le sens de la déshydratation. Cependant, d'autres essais de déshydratation, pratiqués en milieu acide fort (CF_3COOH , $\text{CF}_3\text{COOH}/(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, H_2SO_4 à différentes concentrations . . .), ainsi que des tentatives de pyrolyse de l'ester acétique de l'alcool (**11**) ont également échoué.



La borrérine (**1a**) a finalement été préparée par isomérisation de l'isoborrérine (**10**). L'isoborrérine (**10**) est oxydée quantitativement par l'hypochlorite de *t*-butyle en la chloroindolénine (**12**) qui est traitée immédiatement par CF_3COOH à 20° pendant 5 min. Après dilution par l'eau, alcalinisation et extraction, un composé jaune, hydrosoluble est obtenu. Son spectre de rmn présente les signaux de deux groupements $\text{C}-\text{CH}_3$ (1,65 ppm, s et 2,18, d, $J=1$ Hz) et d'un groupement $\text{N}-\text{CH}_3$ (3,42 ppm, s). Son spectre uv présente des maximums à 205, 248, 290, et 370 nm. Sur la base de ces données, la structure **16** est envisagée pour ce composé. Il peut provenir de **12** par les intermédiaires **13**, **14** et **15**.

Réduit par le borohydrure de sodium dans le méthanol, le composé **16** conduit à un dérivé identique à la borrérine naturelle (**1a**). Le rendement global de la transformation de l'isoborrérine (**10**) en borrérine (**1a**) est de 61%. Il est intéressant de souligner que,



dans ces conditions et comme il a déjà été signalé dans des cas comparables (8), l'iminium conjugué **16** subit seulement une réduction "1,2," à l'exclusion de toute réduction "1,4."

PARTIE EXPÉRIMENTALE¹

AMIDE DE L'ACIDE METHYL-3 BUTENE-2 OÏQUE ET DE LA TRYPTAMINE 5.—Une solution de 7 g de tryptamine base (**2**) dans 40 ml de pyridine est additionnée de 5 g de chlorure de méthyl-3 butène-2 oyle. Le milieu réactionnel est abandonné dix jours à 20° à l'obscurité puis distillé sous pression réduite. Le résidu obtenu fournit, après chromatographie sur colonne de silice (éluant: CHCl₃-MeOH 99:1), 3,50 g d'amide (**5**), non obtenu à l'état cristallisé (Rdt: 34%).

5: uv: λ EtOH max nm (log ε): 223(4,07), 275(3,49), 283(3,50), 291(3,42); ir (KBr): ν max cm⁻¹: 3200, 1660, 1630, 1520, 1455, 1435, 1260, 1185, 1100, 1035, 1015, 850, 745; sm: *m/z*(%): 242(M⁺)(5), 159(2), 144(100), 130(65), 115(5), 103(8); rmn (80 MHz, CDCl₃, TMS): δ=8,25 (1H, s, éch. D₂O, NH indolique), 7,35-6,90 (5H, m, 5 Ar-H), 5,37 (1H, s, H oléfinique), 3,80 (2H, m, N-CH₂), 2,95 (2H, t, *J*=7 Hz, Ar-CH₂), 2,10 et 1,75 (2 x 3H, 2s. CMe₂), 1,70 (1H, m, éch. D₂O, NH amide).

THIOAMIDE (6).—Une solution de 1,5 g d'amide (**5**) dans 50 ml de benzène anhydre est additionnée de 2,5 g de décasulfure de phosphore puis chauffée à reflux pendant une heure. Le milieu réactionnel est ensuite dilué par 100 ml de CHCl₃, filtré et lavé à l'eau. La phase organique, séchée sur Na₂SO₄ anhydre, permet d'obtenir, après évaporation sous pression réduite un résidu fournissant par chromatographie sur colonne de silice (éluant: CHCl₃, 350 mg de thioamide (**6**) non obtenu à l'état cristallisé (Rdt: 22%).

6: uv: λ EtOH max nm (log ε): 224(4,05), 274(3,47), 283(3,50), 292(3,43); ir (CHCl₃): ν max cm⁻¹: 3270, 3000, 2960, 1640, 1620, 1500, 1435, 1410, 1315, 1215, 1200, 1135, 1080, 920; sm: *m/z* (%): 258(M⁺)(6), 183(1), 159(1), 144(25), 143(100), 130(23), 115(5), 103(4); rmn (80 MHz, CDCl₃, TMS): δ=8,10 (1H, s. éch. D₂O, NH indolique), 7,70-6,90 (5H, m, 5 Ar-H), 5,95 (1H, s, H oléfinique), 4,07 (2H, m, N-CH₂), 3,15 (2H, t, *J*=7 Hz, Ar-CH₂), 1,75 (6H, s, CMe₂), 1,60 (1H, m, éch. D₂O, NH thioamide).

HYDROXYMETHYL-1 METHYL-2 TETRAHYDRO-β-CARBOLINE (8).—Une solution de 1,2 g de chlorhydrate de *N*-ω-méthyltryptamine dans 12 ml d'eau est additionnée de 1,2 g d'aldéhyde glycolique puis d'HCl concentré jusqu'à pH=1. Le milieu réactionnel est maintenu à 20° dans l'obscurité pendant huit jours puis dilué à l'eau, alcalinisé par NH₄OH et extrait par CHCl₃. La solution organique, lavée à l'eau, séchée sur Na₂SO₄ anhydre et évaporée sous pression réduite fournit un résidu permettant d'isoler, après chromatographie sur colonne de silice (éluant: CHCl₃-MeOH 70:30), 520 mg d'alcool primaire (**8**) non obtenu à l'état cristallisé (Rdt: 42%).

8: uv: λ EtOH max nm (log ε): 226(4,08), 284(3,58), 291(3,57); ir (CHCl₃): ν max cm⁻¹: 3500, 3050, 2990, 2900, 2850, 1515, 1485, 1360, 1065; sm: *m/z* (%): 216(M⁺)(10), 199(12), 185(100), 144(25), 143(10); rmn (80 MHz, CDCl₃, TMS): δ=8,54 (1H, s, éch. D₂O, NH), 7,75-7,05 (4H, m, 4 Ar-H), 4,45 (1H, m, éch. D₂O, OH), 4,05-2,65 (7H, m), 2,52 (3H, s, N-Me).

CHLORURE D'ACIDE (9).—Une solution de 1,05 g de chlorhydrate de *N*-ω-méthyltryptamine dans 10 ml d'eau est additionnée de 460 mg d'aldéhyde glyoxylique puis d'HCl concentré jusqu'à pH=1. Le milieu réactionnel est abandonné huit jours à 20° à l'obscurité puis évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est constitué de 1,20 g d'acide non obtenu à l'état cristallisé (Rdt: 90%). Ir (CHCl₃): ν max cm⁻¹: 3400, 3010, 2950, 1740, 1650, 1460, 1350, 750; sm: *m/z* (%): 230(M⁺)(1), 186(25), 185(12), 144(20), 143(100).

Une suspension de 1,00 g de cet acide dans 10 ml de SOCl₂ est chauffée à reflux pendant une heure. Le milieu réactionnel, évaporé à sec sous pression réduite, fournit 1,02 g de chlorure d'acide (**9**) (Rdt: 94%).

9: ir (CDCl₃): ν max cm⁻¹: 3020, 2980, 2940, 1845, 1765, 1755, 1640, 1455, 1345, 1180, 1020; sm: *m/z* (%): 250(M⁺)(0,5), 248(M⁺)(1,5), 213(10), 185(20), 144(22), 143(100), 130(25).

COMPOSE 16.—Une solution de 82 mg d'isoborrerine (**10**) dans 2 ml de CH₂Cl₂ et 0,2 ml de NEt₃ est refroidie à -10° puis additionnée d'une quantité équivalente de, *t*-BuOCl dissous dans CH₂Cl₂. La chloroindolénine (**12**) se forme instantanément et quantitativement. Après évaporation de CH₂Cl₂, elle est immédiatement traitée par 3 ml de CF₃COOH à 20° pendant 5 min. La solution trifluoroacétique, diluée à l'eau puis alcalinisée par Na₂CO₃ est extraite par CH₂Cl₂. La solution organique, séchée sur Na₂SO₄ anhydre et évaporée sous pression réduite fournit un résidu jaune de 80 mg de composé **16**.

16: uv: λ MeOH max nm: 205, 248, 290, 370; ir (CHCl₃): ν max cm⁻¹: 1680, 1540, 1200; rmn (80 MHz, CDCl₃, TMS): 10,00 (1H, s, NH indolique), 7,80-7,00 (4H, m, 4 Ar-H), 6,00 (1H, s, H oléfinique), 3,42 (3H, s, N-Me), 2,18 (3H, d, *J*=1 Hz, *c*-Me), 1,65 (3H, s, *C*-Me).

¹Les spectres ont été enregistrés sur les appareils suivants: uv Unicam SP800; ir Beckman 4250; sm AEI MS 902; rmn Brüker WP 80.

BORRERINE (**1a**).—Une solution de 80 mg du composé **16** dans 5 ml de MeOH est additionnée de 200 mg de NaBH₄ puis agitée cinq minutes à 20°. Le milieu réactionnel est ensuite dilué par 50 ml d'eau et extrait par CH₂Cl₂. La phase organique, séchée sur Na₂SO₄ anhydre, permet d'obtenir, après évaporation sous pression réduite un résidu fournissant par chromatographie préparative sur couche mince de silice (solvant: CHCl₃-MeOH 95:5), 50 mg de borrérine (**1a**) (Rdt: 61%), identique au produit naturel (F, ccm, uv, ir, sm, rnm).

Received 10 July 1981

BIBLIOGRAPHIE

1. J. L. Pousset, J. Kerharo, G. Maynard, X. Moneur, A. Cavé, et R. Goutarel, *Phytochemistry*, **12**, 2308 (1973).
2. F. Tillequin, R. Rousselet, M. Koch, M. Bert, et T. Sevenet, *Ann. Pharm. Fr.*, **37**, 543 (1979).
3. F. Tillequin, M. Koch, J. L. Pousset, et A. Cavé, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 826 (1978).
4. F. Tillequin et M. Koch, *Phytochemistry*, **18**, 1559 (1979).
5. F. Tillequin et M. Koch, *Phytochemistry*, **18**, 2066 (1979).
6. D. M. Harrison, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 2501 (1981).
7. F. Tillequin et M. Koch, *Phytochemistry*, **19**, 1282 (1980).
8. D. S. Grierson, M. Harris, et H. P. Husson, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 1064 (1980).