

UNE NOUVELLE SYNTHÈSE DE L'ACIDE LYSERGIQUE

M. JULIA, F. LE GOFFIC, J. IGOLEN et M. BAILLARGE

Institut PASTEUR, 28, rue du Docteur Roux, 75-PARIS 15^{ème}(France)

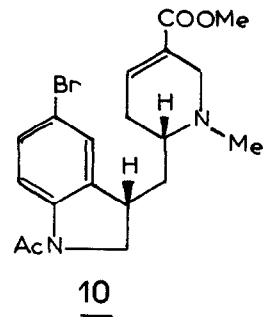
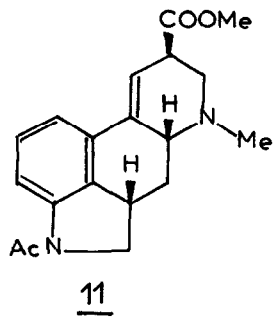
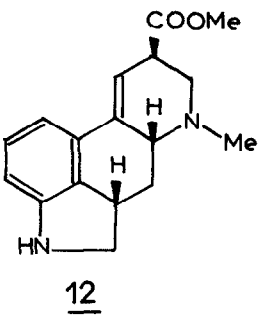
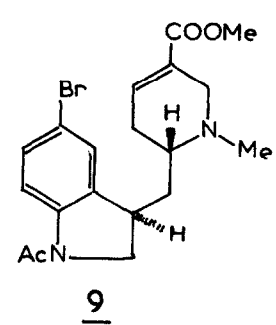
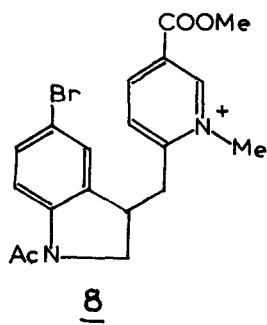
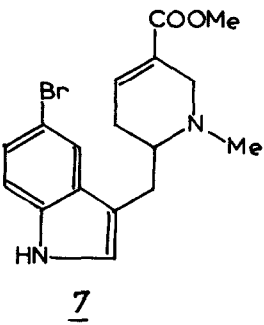
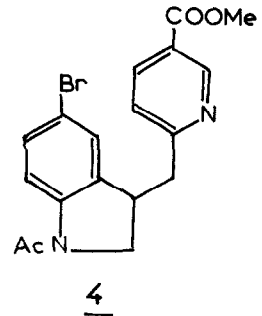
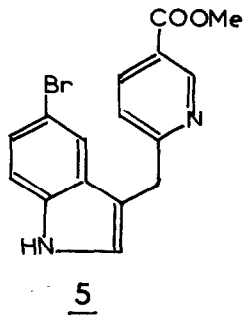
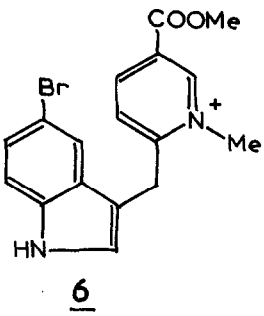
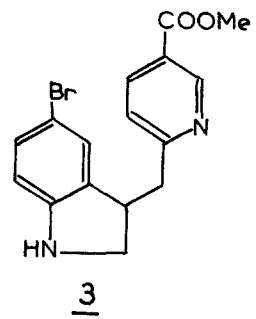
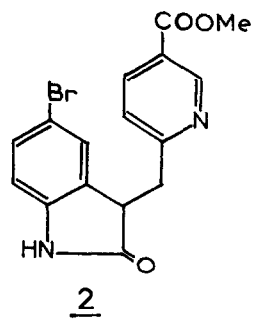
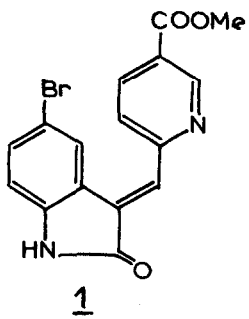
(Received in France 12 March 1969; received in UK for publication 24 March 1969)

L'acide lysergique a déjà été préparé (1) en passant par le N-acétyl dihydro-2, 3 lysergate de méthyle 11. La nouvelle synthèse de cet ester que nous décrivons comporte comme étape essentielle la fermeture du cycle C en créant une liaison entre le carbone -5 d'un système tétrahydronicotinique et le carbone -4 d'un dérivé indolique par cyclisation arynique (2, 3).

La bromo-5 isatine a été condensée avec le méthyl-6 nicotinate de méthyle. La double liaison du produit obtenu 1 (F = 302°) a été hydrogénée par le zinc et l'acide acétique, ce qui a fourni l'oxindole 2 (F = 194°). Le groupe amide de 2 a été réduit sélectivement par le diborane dans le tétrahydrofurane (4) en 3 (F = 99-100°) qui a été aromatisé par le bioxyde de manganèse dans le chlorure de méthylène en 5 (F = 149-150°). Ce produit a été quaternarisé par l'iodure de méthyle en 6 (F = 235°) que l'on a réduit par le borohydrure de potassium dans le méthanol aqueux (5) en 7 (F = 80-82°). L'aminoester 3 a aussi été acétylé en 4 (F = 119-120°) puis quaternarisé en iodométhylate 8 (F = 230°) que l'on a transformé par le borohydrure de potassium en un mélange de deux constituants principaux que nous avons appelés X (F = 112°) (picrate F = 120-130°) et Y (picrate F = 128-130°). Nous avons attribué respectivement à ces deux composés isomères les formules 9 et 10 à cause de leurs constantes spectrales et du fait que, après désacétylation, l'aromatisation de chacun d'eux par le bioxyde de manganèse fournit le (bromo-5' indolyl-3')-méthyl-6 méthyl-1 tétrahydro-1, 2, 5, 6 nicotinate de méthyle 7 (F = 82°) (picrate F = 150°). Pour la stéréochimie de 9 et 10 voir ci-dessous.

Il fallait maintenant créer le diénolate dans le cycle tétrahydronicotinique et l'aryne dans la partie benzénique de l'indole. Nous avons utilisé pour cela l'amidure de sodium dans l'ammoniac à reflux qui a donné de bons résultats dans des cas apparentés (2).

Lorsque les deux isomères X et Y ont été traités dans ces conditions, Y, mais non pas X, a fourni un mélange présentant une forte absorption U. V. à 245 et 252 nm, dénotant la présence du chromophore attendu (rendement ainsi déterminé 36 %). Par chromatographie en couche épaisse on a isolé avec un rendement de 15 % du N-acétyl dihydro-2, 3 lysergate de méthyle 11 (F = 139-140°) que nous avons identifié de la manière suivante. Nous avons synthétisé un échantillon de référence par réduction du D-lysergate de méthyle à l'aide



de zinc et d'acide chlorhydrique (6), en ester dihydrogéné 12 que nous avons acétylé en 11 ($\eta = 141^{\circ}$). L'identité de ces deux substances a été montrée par la comparaison de leurs spectres U. V., I. R., de R. M. N. (100 MHz) et de masse et par leur comportement en chromatographie en couche mince dans plusieurs systèmes de solvants.

La comparaison (spectres U. V., I. R. et de masse ; F et F mél. ; chromatographie en couche mince) avec un échantillon aimablement fourni par les Docteurs KORNFIELD et FORNEFELD (1) n'a pas montré non plus de différence.

Les composés décrits ont fourni des résultats analytiques corrects et possèdent des propriétés spectrales (U. V., I. R., R. M. N.) en accord avec les structures proposées.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) E. C. KORNFIELD, E. J. FORNEFELD, G. B. KLINE, M. J. MANN, D. E. MORRISON, R. G. JONES et R. B. WOODWARD, *J. amer. chem. Soc.*, **78**, 3087, (1956).
- (2) R. W. HOFMANN, *Dehydrobenzene and cycloalkynes*, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. (1967).
- (3) M. JULIA, Y. HUANG et J. IGOLEN, *C. R. Acad. Sci.*, **265**, série C, 110, (1967)
M. JULIA, J. IGOLEN et F. Le GOFFIC, *Bull. Soc. chim.*, 310, (1968)
M. JULIA, F. Le GOFFIC, J. IGOLEN et M. BAILLARGE, *Bull. Soc. chim.*, 1071, (1968)
M. JULIA, J. IGOLEN et F. Le GOFFIC, *Bull. Soc. chim.*, 4463, (1968).
- (4) M. J. KORNET, P. A. THIO et S. I. TAN, *J. org. Chem.*, **33**, 3637, (1968)
- (5) *Pour une revue de ces réductions* : R. E. LYLE et P. S. ANDERSON, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 6, Academic Press, New-York et Londres (1966).
- (6) P. A. STADLER, A. J. FREY, F. TROXLER et A. HOFMANN, *Helv. chim. Acta*, **47**, 256, (1964).