

Na-METHYLATION D'ALCALOIDES INDOLIQUES

STRUCTURE CRISTALLINE DE LA DESCARBOMETHOXY-16 EPI-20 ERVATAMINE

A Shafiee<sup>\*\*</sup>, A Ahond, A -M Bui, Y Langlois, C Riche et P Potier<sup>\*</sup>

\* - Institut de Chimie des Substances Naturelles du C N R S , 91190 - Gif s/Yvette  
France

\*\* - Adresse actuelle Faculté de Pharmacie, Université de Téhéran, Téhéran (Iran).

(Received in France 26 January 1976; received in UK for publication 2 February 1976)

L'isolement et la caractérisation d'un nouveau type d'alcaloïdes  $\alpha$ -acyl indoliques, l'ervatamine <sup>1</sup>, 3a, ainsi que les corrélations effectuées <sup>2</sup>, avec les alcaloïdes du groupe de la drégamine <sup>3</sup>, 8a, ont conduit à réviser la structure d'un certain nombre d'alcaloïdes  $\alpha$ -acyl indoliques <sup>4</sup>, auxquels les structures 5 ou 6 et 7 avaient été auparavant attribuées <sup>5a,b</sup> (schéma)

C'est pourquoi, conjointement à la synthèse totale du composé 7, <sup>6</sup>, et à l'analyse des spectres du <sup>13</sup>C des alcaloïdes de type vobasine (déhydro-19,20 drégamine) et ervatamine <sup>7</sup>, quelques réactions de dégradation (élimination d'Hofmann) ont été entreprises. Celles-ci ont évolué vers une réaction de transméthylation, déjà observée sur ce substrat, <sup>5a</sup>, qui a été ensuite généralisée. Enfin, la détermination de la structure de l'alcaloïde 1a par les rayons X, a permis de fixer la configuration absolue de ce composé

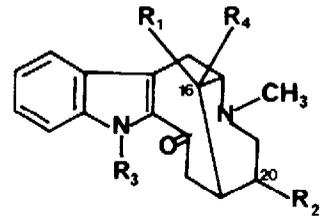
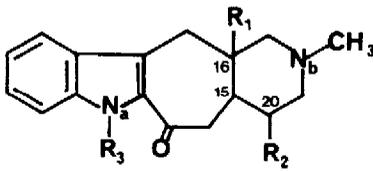
L'hydroxyde de Nb-méthyl descarbométhoxy-16 épi-20 ervatamine <sup>4</sup>, 10, chauffé à 200° sous 0,1mmHg, fournit, avec 90% de rendement, la Na-méthyl descarbométhoxy-16 épi-20 ervatamine 1b à la place du produit d'élimination de type Hofmann normalement attendu

La même expérience, répétée sur l'hydroxyde d'ammonium correspondant à 1b, conduit à l'éther d'énol 12 (42%), accompagné de 25% de 1b

Le rendement élevé obtenu au cours de la transméthylation 10  $\rightarrow$  1b permet en première analyse de supposer que cette réaction est intramoléculaire. La molécule 1a devrait dans ce cas pouvoir prendre une conformation dans laquelle les atomes d'azote Na et Nb se trouveraient à proximité l'un de l'autre ce qui, d'après l'examen des modèles moléculaires, impliquerait une jonction cis entre les cycles C et D

Pour étayer cette hypothèse, il était nécessaire de connaître la configuration de la descarbométhoxy-16 épi-20 ervatamine 1a

Celle-ci a été établie en déterminant la structure cristalline de son bromhydrate. Les cristaux appartiennent au système orthorhombique, groupe spatial



**1a** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Et-20S, R<sub>3</sub> = H

**1b** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Et-20S, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub> [90%]

**2a** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Ethylidène, R<sub>3</sub> = H

**2b** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Ethylidène, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub> [47%]

**3a** R<sub>1</sub> = COOCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = Et-20R, R<sub>3</sub> = H

**3b** R<sub>1</sub> = COOCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = Et-20R, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub> [90%]

**4a** R<sub>1</sub> = COOCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = Et-20S, R<sub>3</sub> = H

**4b** R<sub>1</sub> = COOCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = Et-20S, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub> [87%]

**5** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Et-20S, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = H

**6** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Et-20R, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = H

**7** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Ethylidène, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = H

**8a** R<sub>1</sub> = COOCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = Et-20S, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = H

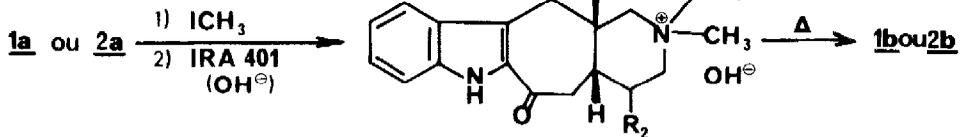
**8b** R<sub>1</sub> = COOCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = Et-20S, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H [30%]

**8c** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Et-20S, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = COOCH<sub>3</sub> [26%]

**9a** R<sub>1</sub> = COOCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = Et-20R, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = H

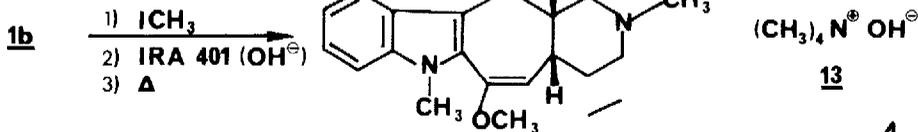
**9b** R<sub>1</sub> = COOCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = Et-20R, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H [39%]

**9c** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Et-20R, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = COOCH<sub>3</sub> [15%]



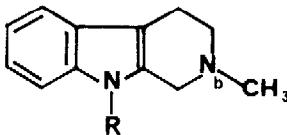
**10** R<sub>2</sub> = Et-20S

**11** R<sub>2</sub> = Ethylidène



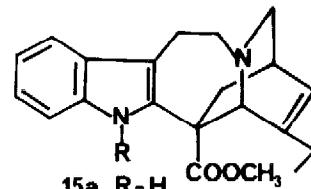
**12**

**13**



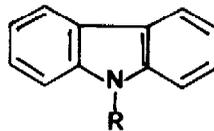
**14a** R = H

**14b** R = CH<sub>3</sub> [75%]



**15a** R = H

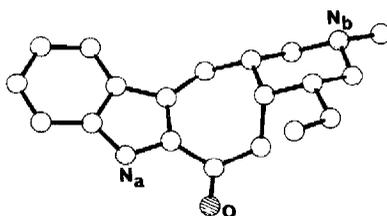
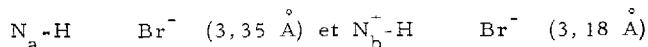
**15b** R = CH<sub>3</sub> [62%]



**16a** R = H

**16b** R = CH<sub>3</sub> [90%]

P 2, 2, 2, 1 et les paramètres de la maille sont  $a = 9,213$ ,  $b = 13,381$  et  $c = 14,232$  Å. La structure a été résolue par la méthode de l'atome lourd et la configuration absolue déterminée en utilisant la diffusion anormale de l'atome de brome. La structure moléculaire de la descarbométhoxy-16 épi-20 ervatamine 1a, est représentée sur la figure suivante. Les atomes d'hydrogène en C-15 et C-16 sont en position cis, la chaîne éthyle en C-20 est  $\alpha$  (configuration absolue 15S, 16R, 20S). Dans le cristal, l'ion brome participe à deux liaisons hydrogènes et relie ainsi deux molécules suivant le schéma



L'ammonium 11 dérivé de la descarbométhoxy-16 déhydro-19,20 ervatamine 2a conduit dans les mêmes conditions que précédemment au dérivé Na-méthylé correspondant 2b (Rdt 47 %)

Les expériences de transméthylation croisée ne permettent pas de démontrer le caractère inter ou intramoléculaire de la réaction, ces deux processus étant probablement en compétition (Tableau)

Produits initiaux	Produits finaux * (Rdt)	
<u>10</u>	<u>1b</u> (87%)	<u>1a</u> (3%)
<u>11</u>	<u>2b</u> (47%)	<u>2a</u> (18%)
<u>10</u> + <u>2a</u> (équimoléculaire)	<u>1b</u> (22%)	<u>1a</u> (13%)
	<u>2b</u> (11%)	<u>2a</u> (37%)
<u>11</u> + <u>1a</u> (équimoléculaire)	<u>1b</u> (5%)	<u>1a</u> (43%)
	<u>2b</u> (14%)	<u>2a</u> (15%)

\* - Chauffage à 200° pendant 2 heures sous 0,1 mmHg

TABLEAU

Ces résultats nous ont conduits à généraliser cette méthode en utilisant l'hydroxyde de tétraméthylammonium 13 comme agent alcoylant

Divers alcaloïdes ont été ainsi Na-méthylés avec des rendements variables la tétrahydro-1,2,3,4 Nb-méthyl  $\beta$ -carboline <sup>8</sup>, 14a, la catharanthine <sup>9</sup>, 15a, la drégamine <sup>3</sup>, 8a, la tabernaemontanine <sup>3</sup>, 9a, l'ervatamine, 3a, l'épi-20 ervatamine, 4a et le carbazole 16a.

Dans le cas où l'alcaloïde comporte un hydrogène suffisamment mobile, il peut y avoir épimérisation. C'est ainsi que la drégamine 8a et la tabernaemontanine 9a conduisent aux composés 8b et 9b et à leurs épimères en 16, 8c et 9c.

Cette méthode assez générale et simple du point de vue expérimental <sup>10</sup>, permet d'alcoyler des composés indoliques,  $\alpha$ -acyl indoliques où même carbazoliques sans avoir à utiliser une base forte dans un solvant dipolaire aprotique <sup>11</sup>. Elle permet également d'éviter la réduction du noyau indolique en dihydro-indole afin de rendre l'azote Na plus basique <sup>12</sup>.

Nous tenons à remercier particulièrement Mlle C. POUPAT pour un don de tétrahydro-1,2,3,4 Nb méthyl  $\beta$ -carboline

#### BIBLIOGRAPHIE

- 1a - J. R. Knox, J. Slobbe, Tetrahedron Letters, 2149 (1971)
- 1b - J. R. Knox, J. Slobbe, Austral J. Chem., 28, 1813, 1825, 1843 (1975)
- 2 - A. Husson, Y. Langlois, C. Riche, H.-P. Husson, P. Potier, Tetrahedron, 29, 3095 (1973).
- 3 - U. Renner, D. A. Prins, A. L. Burlingame, K. Biemann, Helv. Chim. Acta, 46, 2186 (1963)
- 4 - A.-M. Bui, P. Potier, travaux non publiés
- 5a - G. Combes, L. Fonzes, F. Winternitz, Phytochemistry, 7, 477 (1968)
- 5b - A.-M. Bui, Diplôme d'Etudes Supérieures de Sciences, Orsay, (1970)
- 6 - Y. Langlois, P. Potier, Tetrahedron, 31, 419 (1975)
- 7a - A. Ahond, A.-M. Bui, P. Potier, E. W. Hagaman, E. Wenkert, J. Org. Chem., sous presse.
- 7b - A.-M. Bui, A. Ahond, P. Potier, résultats non publiés
- 8 - T. F. Platonova, A. D. Kusowkov, P. S. Massagetov, Zhur. Obshechi. Khim. (USSR), 28, 3128 (1958), Chem. Abstr. 58, 7506 e (1959)
- 9 - N. Neuss, M. Gorman, Tetrahedron Letters, 206 (1961)
- 10 - 1 mole de substrat est broyée avec 2 moles d'ammonium 13, le mélange introduit dans un sublimateur est chauffé à 200°, 2h sous 0,1 mmHg
- 11 - W. J. Houlihan, Indoles. The Chemistry of Heterocyclic Compounds, p 90 et 128, J. Wiley (1972)
- 12 - J. Le Men, L. Olivier-Le Men, J. Levy, M. C. Levy-Appert-Colin, J. Hannart, Ger. Offen., 2, 410, 651 Chem. Abstr., 82, 43640U (1975)