

SYNTHÈSE TOTALE STÉRÉOSPÉCIFIQUE DE LA (<sup>1</sup>) OXO-6 SILICINE  
ou oxo-6 descarbométhoxy-16 épil-20 ervatamine<sup>1</sup>

Francisco Reis, Kiyoshi Bannai et Henri-Philippe Husson\*

(Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91190 Gif/Yvette, France)

(Received in France 2 February 1976; received in UK for publication 24 February 1976)

Nous décrivons dans cette communication la synthèse totale stéréospécifique de l'oxo-6 silicine 10, alcaloïde  $\alpha$ -acylindolique isolé d'une Apocynacée malgache *Hazunta silicicola* Pichon<sup>2,3</sup>. Ce travail constitue la première synthèse totale d'un dérivé  $\alpha$ -acylindolique naturel de la série dihydrovobasine-ervatamine<sup>4,5</sup>.

Lors de la plupart des synthèses déjà réalisées, le groupement  $\alpha$ -acylindolique est introduit en dernier lieu ; la particularité du schéma présenté ici est de le créer dès le départ par condensation du dérivé lithié d'une  $\gamma$ -picoline sur le carbométhoxy-2 indole. La seconde phase de la synthèse consiste à cycliser sur la position C<sub>(7)</sub><sup>6</sup> du noyau indolique un groupement convenable porté par le cycle pyridine.

La condensation du dérivé lithié de l'hydroxyméthyl-3 méthyl-4 éthyl-5 pyridine<sup>8</sup> sur 1<sup>9</sup>, suivie de l'hydrolyse alcaline du groupement protecteur<sup>10</sup>, conduit au dérivé  $\alpha$ -acylindolique 2 : F 195° (acétone) ; I.R. (CHCl<sub>3</sub>) : 3150, 2800, 1680 cm<sup>-1</sup> ; U.V. :  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  (log  $\epsilon$ ) 224(4,1), 236(4,01), 273(3,68), 310(4,27) ; R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  4,54 2H<sub>(6)</sub> s, 4,68 2H<sub>(14)</sub> s, 8,41 H<sub>(21)</sub> s, 8,44 H<sub>(5)</sub> s, 9,12 NH m.

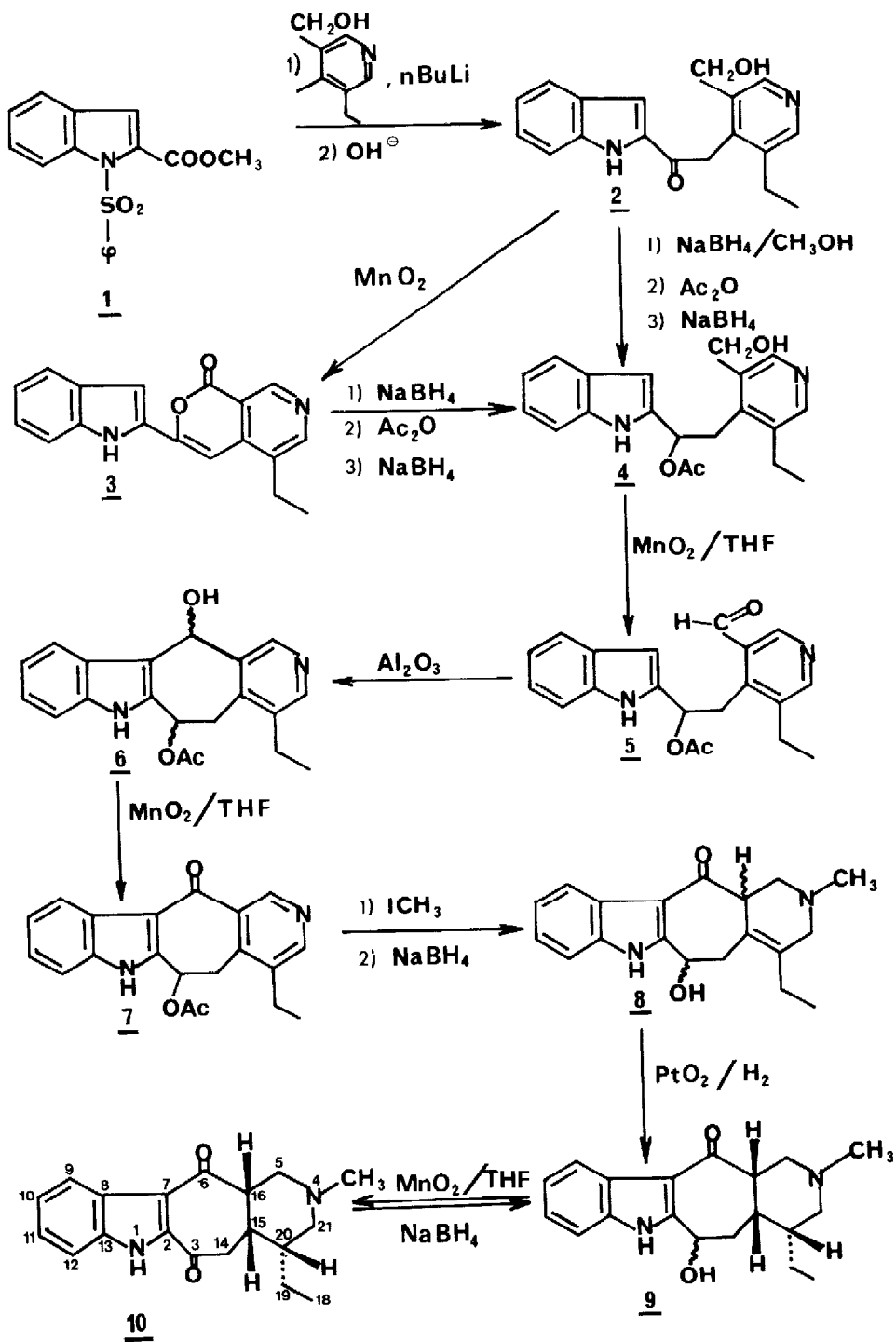
L'oxydation de 2 par MnO<sub>2</sub> ne conduit pas à l'aldéhyde attendu mais à la lactone d'énol 3 (Rdt 95%) : F > 270° (méthanol) ; I.R. (nujol) : 1740, 1634 cm<sup>-1</sup> ; U.V. :  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  (log  $\epsilon$ ) 230(4,22), 269(3,86), 382(4,39) ; R.M.N. (DMSO) :  $\delta$  7,23 H<sub>(7)</sub> d (J=2), 7,50 H<sub>(14)</sub> s, 8,50 H<sub>(21)</sub> s, 8,76 H<sub>(5)</sub> s.

La genèse de 3 s'explique par l'oxydation de l'alcool primaire en C<sub>(6)</sub> en un aldéhyde intermédiaire conduisant à un lactol oxydé en lactone 3.

Pour éviter les réactions de voisinage entre les fonctions portées par le C<sub>(6)</sub> et C<sub>(3)</sub>, la transformation de la cétone en C<sub>(3)</sub> est nécessaire. Pour cela, 2 est réduit en diol<sup>11</sup> par NaBH<sub>4</sub>. Le diol diacétylé est ensuite partiellement hydrolysé par NaBH<sub>4</sub> en dérivé monoacétylé 4 (Rdt 70% à partir de 2) : amorphe, I.R. (CHCl<sub>3</sub>) : 1735 cm<sup>-1</sup> ; R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1,95 CH<sub>3</sub>-C=O s, 6,28 H<sub>(3)</sub> dd (J = 8,5 ; J' = 5), 6,55 H<sub>(7)</sub> d (J = 2).

Le dérivé 4 est oxydé par MnO<sub>2</sub> en aldéhyde 5 (Rdt 94%) : huile peu stable, I.R. (film) : 1745, 1700 cm<sup>-1</sup> ; R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  10,23 H<sub>(6)</sub> s.

L'agitation d'une solution de l'aldéhyde 5 dans le T.H.F. en présence d'alumine conduit au dérivé tétracyclique 6 (Rdt 85%) amorphe :



R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>) : δ 6,13 H<sub>(6)</sub> s, 6,23 H<sub>(3)</sub> dd (J = 8,5 ; J' = 5). Cette réaction, effectuée dans des conditions douces, a l'avantage de ne pas provoquer l'hydrolyse du groupement acétyle et d'éviter ainsi la formation concurrentielle d'un hémiacétal entre les fonctions portées par C<sub>(3)</sub> et C<sub>(6)</sub>.

Le traitement de 6 par MnO<sub>2</sub> conduit à 7 (Rdt 60%) : F 263° (méthanol), I.R. (nujol) : 1755, 1620, 1590 cm<sup>-1</sup>.

La quaternarisation de N<sub>(4)</sub> de 7 par ICH<sub>3</sub> suivie d'une réduction par NaBH<sub>4</sub> conduit à 8 (Rdt 50%). L'absence de protons oléfiniques en R.M.N. laisse deux possibilités pour une double liaison tétrasubstituée : C<sub>(15)</sub> = C<sub>(16)</sub> ou C<sub>(15)</sub> = C<sub>(20)</sub>. La bonne résolution des signaux correspondant aux protons de la chaîne éthyle (absence de proton en C<sub>(20)</sub>) et leurs déplacements chimiques permettent de choisir la position C<sub>(15)</sub> = C<sub>(20)</sub>. Il existe, en fait, d'après le spectre de R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>) un mélange d'épimères, dans le rapport 7/3 ; cette proportion est modifiée (5/5) par introduction de D<sub>2</sub>O. Il s'agit vraisemblablement de l'épimérisation facile du proton en C<sub>(16)</sub>.

La double liaison de 8 est facilement hydrogénée en présence de PtO<sub>2</sub>. Le composé 9, seul obtenu, est identique (F, S.M., I.R., U.V., R.M.N., C.C.M.) au composé de réduction par NaBH<sub>4</sub> du produit naturel 10. La transformation de 9 en (<sup>±</sup>) oxo-6 silicine est effectuée par oxydation avec MnO<sub>2</sub> (Rdt 80%).

L'hydrogénation de la double liaison C<sub>(15)</sub> = C<sub>(20)</sub> conduit à une configuration relative cis des protons en C<sub>(15)</sub> et C<sub>(20)</sub> ; d'autre part, l'équilibre céto-énolique conduit au produit thermodynamiquement le plus stable, c'est-à-dire ayant une jonction de cycles cis<sup>3</sup>. Ces raisons expliquent l'obtention stéréospécifique du produit naturel 10.

La méthode de synthèse décrite dans cette communication est susceptible de généralisation pour la préparation des alcaloïdes de la série dihydrovobasine-ervatamine.

#### REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Monsieur P. Potier, Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., pour les discussions suscitées par ce travail.

#### RÉFÉRENCES ET NOTES

1. Cette publication fait partie de la Thèse de Doctorat d'Etat ès Sciences Physiques de F. Reis, soutenue le 12 Janvier 1976 à l'Université de Paris-Sud (Centre d'Orsay).
2. A.-M. Bui, M.-M. Debray, P. Boiteau et P. Potier, Phytochemistry, à paraître.
3. A.-M. Bui, G. Massiot, B.-C. Das et P. Potier, à paraître.

4. A. Husson, Y. Langlois, C. Riche, H.-P. Husson et P. Potier, Tetrahedron, 29, 3095 (1973).
5. Synthèses d'analogues structuraux : T. Shiori et S. Yamada, Tetrahedron, 24, 4159 (1968) ; R.J. Sundberg, W.V. Ligon et L.S. Lin, J. Org. Chem., 36, 2471 (1971) ; Y. Langlois et P. Potier, Tetrahedron, 31, 419, 423 (1975).
6. Pour simplifier, les intermédiaires de synthèse sont numérotés selon la nomenclature biogénétique<sup>4,7</sup> : on tient compte de la position que l'atome occupera dans le produit naturel envisagé.
7. J. Le Men et W.I. Taylor, Experientia, 21, 508 (1965).
8. L'hydroxyméthyl-3 méthyl-4 éthyl-5 pyridine est obtenue par réduction par  $\text{AlLiH}_4$  du dérivé carbométhoxy-3 préparé selon : T.R. Govindachari, K. Nagarajan et S. Rajappa, J. Chem. Soc., 551 (1957).
9. R.J. Sundberg et H.F. Russel, J. Org. Chem., 38, 3324 (1973).
10. Le rendement en produit condensé est d'environ 50% après chromatographie sur colonne de silice qui permet d'autre part de récupérer les matières premières non transformées (30%). L'élimination du groupement protecteur (reflux dans la soude méthanolique 2N) est effectuée avec un rendement de 85%.
11. Le même diol est obtenu en réduisant 3 par le borohydrure de sodium en solution dans le méthanol.
12. Les produits 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 spectres de masse sont en accord avec les structures proposées