

UNE SYNTHÈSE EFFICACE DE LA (\pm) GUATAMBUINE ET DE L'OLIVACINE

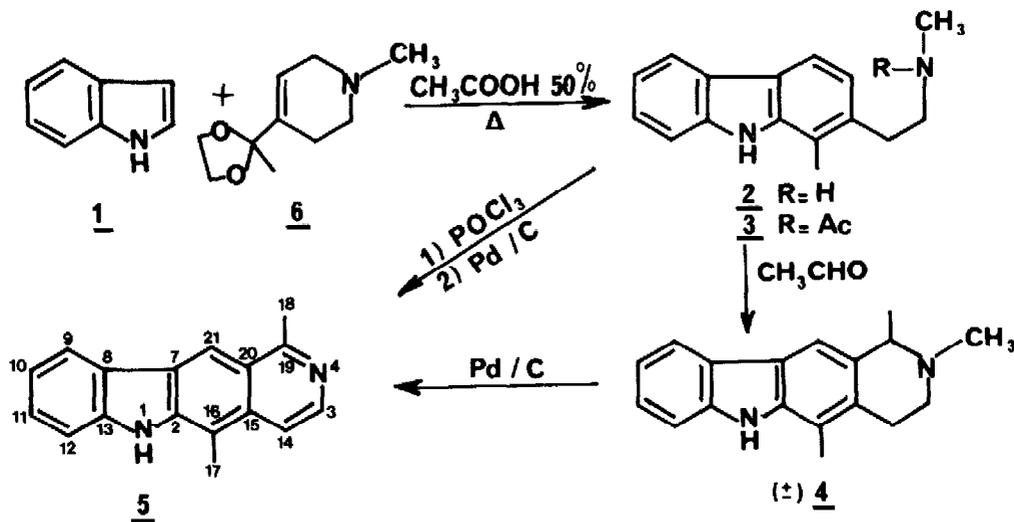
Richard Besselièvre et Henri-Philippe Husson*

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

(Received in France 25 March 1976; received in UK for publication 22 April 1976)

A la recherche de nouvelles méthodes de synthèse des alcaloïdes antitumoraux dérivés du 6H-pyrido[4,3b]carbazole, nous avons récemment publié une synthèse de l'ellipticine¹.

Dans la présente communication, nous décrivons une synthèse de son isomère, l'olivacine² 5 et de la (\pm)guatambuine³ 4. Les synthèses décrites jusqu'à maintenant⁴ nécessitent de nombreuses étapes ; la méthode exposée ici présente le double avantage d'être simple à mettre en oeuvre et de faire appel à deux matières premières facilement disponibles : l'indole et l'acétyl-4 pyridine.



La piperidéine 6 est préparée à partir de l'acétyl-4 pyridine selon une suite de trois réactions classiques à rendements élevés⁵.

L'indole 1 et le dérivé 6, en quantités équimoléculaires, sont portés à la température du reflux dans l'acide acétique aqueux à 50% pendant 56 heures, sous atmosphère d'argon.

Après extraction et chromatographie, le carbazole 2 est isolé sous forme de chlorhydrate (Rdt 74%) : F $> 300^{\circ}$ (méthanol) ; U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (log ϵ), 239(4,67) , 249(4,55) , 260(4,31) , 295(4,26) , 326(3,61) , 339(3,60) ; R.M.N. de la base (CDCl_3 , 60 MHz) : δ 1,87 ($\text{H}_{(4)}$, s), 2,42 (N-CH_3 , s), 2,90 ($\text{CH}_2(17)$ s).

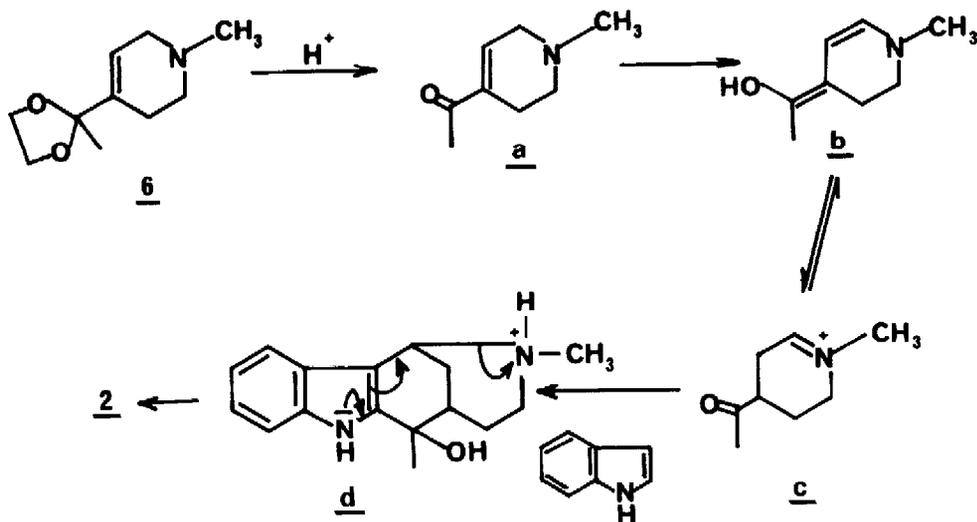
Le dérivé 2 est acétylé en 3 : amorphe, I.R. (CHCl_3) 1635 cm^{-1} ; R.M.N. (CDCl_3) : δ 1,82 , 2,04 ($\text{CH}_3\text{-C} = \text{O}$, 2s), 2,44 , 2,49 (N-CH_3 , 2s), 2,84 , 2,92 , ($\text{CH}_2(17)$, 2s).

Le carbazole 3 constitue un intermédiaire facilement accessible pour synthétiser l'olivacine 5 selon des méthodes bien connues⁴ : traité par l'oxychlorure de phosphore (réaction de Bischler-Napieralski), il conduit à un immonium intermédiaire facilement déméthylé et deshydrogéné en olivacine 5 par action du charbon palladié à 10% dans la décaline à reflux¹ (Rdt : 45%).

Le même immonium intermédiaire est réduit par le borohydrure de sodium en (\pm)guatambuine 4 (Rdt 3 \rightarrow 4 : 60%).

La (\pm)guatambuine 4 peut également être obtenue directement, selon une nouvelle voie, par condensation de l'amine secondaire 2 avec l'acétaldéhyde en milieu acide selon une réaction de type Pictet-Spengler (Rdt : 35%).

La possibilité d'obtenir directement 2 à partir de l'indole 1 et de la pipéridéine b a été imaginée en faisant deux hypothèses. Le traitement de b en milieu acide devrait conduire à la cétone conjuguée a qui peut être déconjuguée en c par analogie avec les travaux de Joule et al.⁶.



Ensuite, la condensation de c avec l'indole fournirait l'intermédiaire d qui, par fragmentation⁷, peut conduire à 2.

Bien qu'aucun intermédiaire n'ait été isolé, ce mécanisme semble le plus vraisemblable.

Remerciements

Les auteurs remercient Monsieur Pierre POTIER, Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

Références et Notes

- (1) R. Besselièvre, C. Thal, H.-P. Husson et P. Potier, J. C. S. Chem. Comm., 90 (1975).
- (2) La numérotation adoptée pour l'olivacine 5 est celle proposée à partir de considérations biogénétiques : P. Potier et M.-M. Janot, C. R. Acad. Sc. Paris, 276, 1727 (1973).
- (3) M.A. Ondetti et V. Deulofeu, Tetrahedron, 15, 160 (1961).
- (4) Autres synthèses de l'olivacine 5 : a) J. Schmutz et H. Wittwer, Helv. Chim. Acta, 43, 793 (1960) ; b) E. Wenkert et K.G. Dave, J. Amer. Chem. Soc., 84, 94 (1962) ; c) C.W. Mosher, O.P. Crews, E.M. Acton et L. Goodman, J. Med. Chem., 9, 237 (1966) ; d) J.P. Kutney et D.S. Grierson, Heterocycles, 3, 171 (1975) ; e) T. Kametani, Y. Ichikawa, T. Suzuki et K. Fukumoto, Heterocycles, 3, 401 (1975) ; f) T. Kametani, T. Susuki, Y. Ichikawa et K. Fukumoto, J. Chem. Soc., Perkin 1, 2102 (1975).
- (5) L'acétyl-4 pyridine est protégée sous forme d'éthylène-cétal par action de l'éthylène-glycol dans le toluène en présence d'acide para-toluène-sulfonique (Rdt : 80%) : Eb. 105-108°/10 mm Hg ; R.M.N.(CDCl₃) : δ 1,61 (CH₃,s), 3,80 et 4,08 (O-CH₂-CH₂-O - 2m), 7,42 et 8,60 (2 x 2H pyridine). La pyridine obtenue est ensuite transformée en sel de pyridinium par traitement avec l'iodure de méthyle à reflux dans l'acétonitrile (Rdt 90%) : F : 135° (benzène) ; R.M.N.(CDCl₃) : δ 1,65 (CH₃,s), 4,71 (N-CH₃,s).

L'iodométhylate de pyridinium est finalement réduit par le borohydrure de sodium dans le méthanol en 6 (Rdt 95% : Eb 114°/17mm Hg ; R.M.N.(CDCl₃) δ 1,43 (CH₃, s), 2,34 (N-CH₃, s), 2,93 (CH-CH₂-N, m), 3,76 (O-CH₂-CH₂-O, m), 5,82 (3 >= CH, m). 3 2 2

(6) A. Jackson, N.D.V. Wilson, A.J. Gaskell et J.A. Joule, J. Chem. Soc., (C) 2738 (1969).

(7) J.A. Joule et C. Djerassi, J. Chem. Soc., (C) 2777 (1964).

(8) 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.