

CONFIGURATION RELATIVE ET SYNTHÈSE DE LA (±)-MOSTUEINE

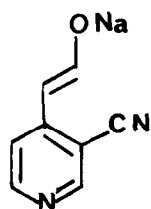
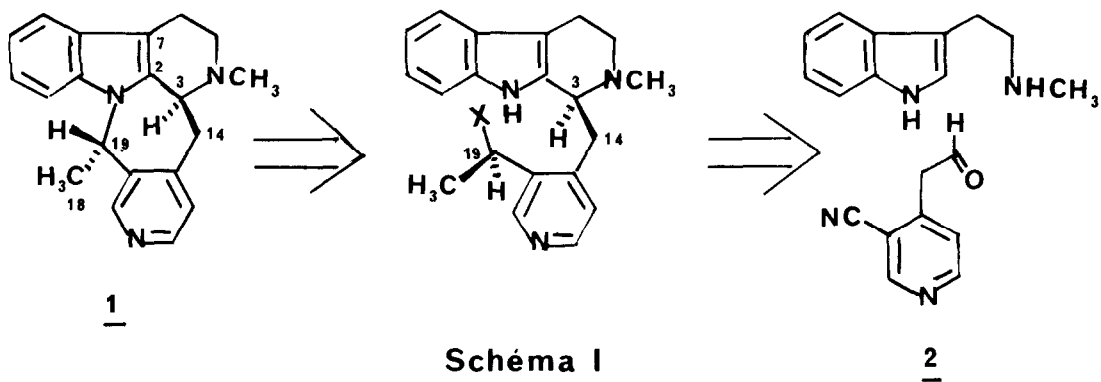
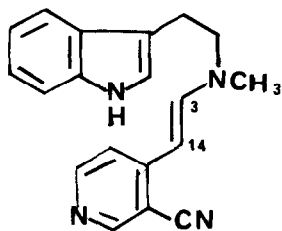
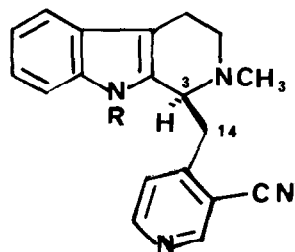
Maurice Onanga et Françoise Khuong-Huu*

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S.,
91190 Gif-sur-Yvette, France.

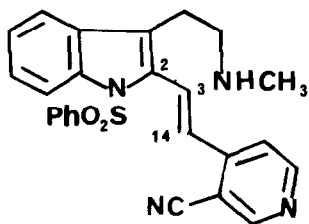
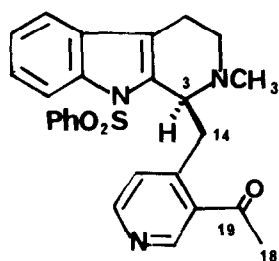
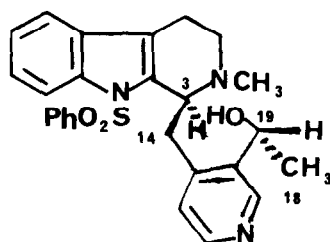
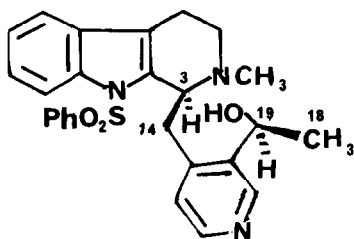
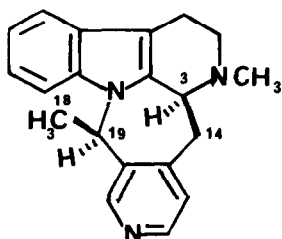
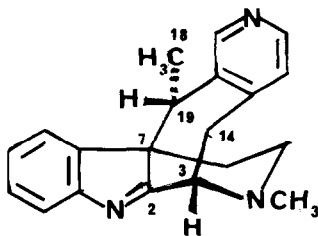
La synthèse de la (±)-mostuéine 1, dérivé 3SR, 19SR, a été réalisée, ce qui a permis de préciser la configuration relative des carbones 3 et 19 de la (+)-mostuéine, alcaloïde que nous avons précédemment isolé des feuilles de Mostuea brunonis (Loganiacées).¹

La stratégie retenue pour effectuer la synthèse de cet alcaloïde indolopyridinique a été de réaliser la condensation de la N-méthyltryptamine avec le [cyano-3' pyridyl]-2 acétaldéhyde 2 et de réaliser ensuite les aménagements fonctionnels adéquats (Schéma 1).

L'énolate 3, précurseur de 2, a été obtenu par réaction entre la cyano-3 méthyl-4 pyridine² et le formiate d'éthyle (HNa, température ordinaire, 2 jours, 75%). Sa condensation avec la N-méthyltryptamine (AcOH, THF, 4 h, température ambiante, 80%) fournit l'énamine 4, F 157°-158°, $C_{19}H_{18}N_4$,³ SM M⁺ 302, RMN^1H 2,95, 3H, s, N-CH₃, 5,18 et 7,03, 2H, AB, J = 14 Hz, H-3 et H-14. Cette énamine est cyclisée selon Pictet-Spengler⁴ en milieu acide (H₂SO₄ concentré, THF, addition à 0°, puis 24 h à la température ambiante ou HCO₂H, sans co-solvant, 3 h, température ambiante - neutralisation à 0° avant dilution et extraction, 90%) pour fournir 5a, F 120°, $C_{19}H_{18}N_4$, SM M⁺ 302, RMN^1H 2,47, 3H, s, N-CH₃, 3,21 et 3,32, 2H, ABX, J_{AB} = 14 Hz, J_{AX} = 8 Hz, J_{BX} = 4 Hz, CH₂-14, 3,92, 1H, d, J = 8 Hz, J' = 4 Hz, H-3. Cette réaction de cyclisation doit être soigneusement contrôlée, sinon il se forme des proportions variables du produit 6 de fragmentation de 5a en milieu acide, F 198°, SM M⁺ 302, RMN^1H 2,65, 3H, s, N-CH₃, 7,20 et 7,90, 2H, AB, J = 14 Hz, H-3 et H-14.

34

5 a R = H
b R = SO₂Ph

67891011

Après protection de l'azote indolique par benzènesulfonylation effectuée en transfert de phase⁵ (benzène, hydrogènesulfate de N-tetrabutylammonium, chlorure de benzènesulfonyle, NaOH 50%, température ordinaire, 30 min., 80%) (5b, F 206-208°, $C_{25}H_{22}N_4O_2S$) l'addition d'iodure de méthylmagnesium en solution benzénique⁶ (CH_3MgI , 3 éq., C_6H_6 , 72 h, température ordinaire, 60%) fournit la cétone 7, F 176°, $C_{26}H_{25}N_3O_3S$, $SM M^+$ 459, M-1, $IR \nu_{C=O}$ 1685 cm^{-1} , RMN^1H 2,2, 3H, s, $COCH_3$, 2,6, 3H, s, N- CH_3 , 3,27 et 3,57, ABX, 2H, $J_{AB} = 13$ Hz, $J_{AX} = 10$ Hz, $J_{BX} \approx 0$, CH_2-14 , 3,98, 1H, d, $J = 10$ Hz, H-3.

La réduction du carbonyle de 7 par le borohydrure de sodium (méthanol, 6 h, température ordinaire, 80%) fournit les deux alcools diastéréoisomères 8 (67%) et 9 (33%) séparables par chromatographie.

Une analyse cristallographique aux rayons X⁷ de l'alcool majoritaire 8, F 205°-206°, $C_{26}H_{27}O_3N_3S$, $SM M^+$ 461, RMN^1H 1,68, 3H, d, $J = 7$ Hz, CH- CH_3 , 2,23, 3H, s, N- CH_3 , 3,17 et 3,36, 2H, ABX, $J_{AB} = 14$ Hz, $J_{AX} = 10$ Hz, $J_{BX} \approx 0$, CH_2-14 , 4,25, 1H, d, $J = 10$ Hz, H-3, a permis de lui attribuer la configuration relative 3(SR), 19(RS).

L'alcool minoritaire 9, 3(SR), 19(SR) (non cristallisé, $SM M^+$ 461, RMN^1H , 1,58, 3H, d, $J = 7$ Hz, CH- CH_3 , 2,32, 3H, s, N- CH_3 , 3,33 et 3,50, ABX, 2H, $J_{AB} = 14$ Hz, $J_{AX} = 8$ Hz, $J_{BX} = 4$ Hz, CH_2-14 , 4,45, 1H, dd, $J = 4$ Hz, $J' = 8$ Hz, H-3) a été mesylé (Et_3N , CH_3SO_2Cl , THF, -30° à -10°, 30 min.) et sans isolement du mésylate, traité par du t-butylate de potassium⁸ (5 éq.) à 0° puis 18 h à la température ordinaire. Il se forme un mélange d'isomostuéine 10 dérivé 3SR, 19RS et du dérivé 11⁴ (25% du mélange, après isolement par chromatographie sur couche mince). L'examen du spectre de RMN^1H du mélange permet d'attribuer aux hydrogènes de l'isomostuéine les déplacements chimiques suivants, 1,66, 3H, d, $J = 7$ Hz, CH- CH_3 , 2,38, 3H, s, N- CH_3 , 5,80, 1H, q, $J = 7$ Hz, H-19 et aux hydrogènes du dérivé 11 1,73, 3H, d, $J = 7$ Hz, CH- CH_3 , 2,38, 3H, s, N- CH_3 , 2,78, 1H, q, $J = 7$ Hz, H-19.

Traité dans les mêmes conditions, l'alcool majoritaire **8** 3(SR), 19(RS) ne fournit que des produits de dégradation. Aussi, ce composé a-t-il été mésoylé à -20° ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, Et_3N , THF) et sans isolement du mésoylate, traité par une solution de *t*-butylate de potassium (8 éq. THF) et d'éther-couronne 18-crown-6 (8 éq.), 3 h à -20° . Après extraction et séparation chromatographique, on obtient la (\pm)-mostuéine **1** (20%) identique en tous points, (α)_D excepté, au produit naturel dont la configuration relative est donc 3(SR), 19(SR) (RMN^{1H}, 1,66, 3H, d, J = 7 Hz, CH-CH₃, 2,53, 3H, s, N-CH₃, 5,80, 1H, q, J = 7 Hz, H-19).⁹ Il faut noter que dans ce cas, la formation d'un dérivé analogue à **11** n'est pas observée.

Bibliographie

1. M. Onanga et F. Khuong-Huu, C.R. Acad. Sci Paris Série C, **291**, 191 (1980).
2. J.M. Bobbitt et D.A. Scola, J. Org. Chem. **25**, 560 (1960).
3. Les produits caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des analyses centésimales à $\pm 0,3\%$ de la théorie. Les spectres (UV, IR, RMN^{1H} et de masse) des produits décrits sont en accord avec les structures proposées. Dans le texte, les déplacements chimiques des protons en RMN^{1H} sont exprimés en ppm, référence zéro tétraméthylsilane.
4. F. Ungemach, J.M. Cook, Heterocycles, **9**, 1089 (1978).
5. A. Barco, S. Benetti, G.P. Pollini, Synthesis, 414 (1976).
6. P. Canonne, G.B. Foscolos, G. Lemay, Tetrahedron Letters, **21**, 155 (1980).
7. L'analyse cristallographique aux rayons X a été réalisée par C. Riche et A. Chiaroni que nous remercions ici. (Laboratoire de cristallographie de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles).
8. J. McMurry, Org. React., **24**, 187 (1976); D.S. Grierson, M. Vuilhorgne, H.P. Husson et G. Lemoine, J. Org. Chem., **47**, 4439 (1982).
9. Le CH₂-14 apparaît en RMN^{1H} à 3,15 et 3,52 et non 3,15 et 3,36 comme il a été publié par erreur dans la référence 1.

(Received in France 15 June 1983)