

METHYLENE-INDOLINES, INDOLENINES ET INDOLENINIUMS, XV<sup>(1)</sup>

SUR LA DESAMINATION D'UNE INDOLENINE - APPLICATION EN SERIE MESEMBRANE

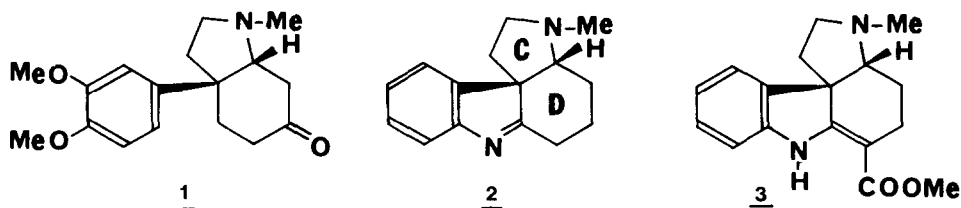
Jean LÉVY\* et Françoise SIGAUT

Laboratoire de transformations et synthèse de substances naturelles. E.R.A. au C.N.R.S.

Faculté de Pharmacie, Université de Reims, 51 rue Cognacq-Jay - 51096 REIMS CEDEX FRANCE

**Summary** : Upon treatment with  $\text{NaNO}_2/\text{HCl}$  followed by basification, indolenine 4 yielded hemiketal 5. Indolenine 2 was similarly deaminated to 7 and further acetylated to 8, a compound with the mesembrane skeleton.

Les nombreuses synthèses de la mésebrine 1 et de composés apparentés<sup>(2)</sup> ont permis de mettre au point de nouvelles méthodologies, et d'accéder à d'autres alcaloïdes des Amaryllidacées.

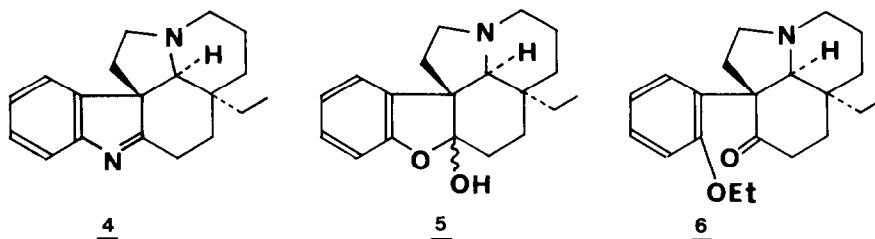


L'indolénine 2, qui possède deux enchaînements indoliques accolés, semblait constituer une matière première potentielle pour ce type de composés, à condition de couper la double liaison imine. Cette indolénine assez instable, peut être préparée par saponification et décarboxylation de l'ester 3<sup>(3)</sup>. Elle possède, comme la mésebrine, une jonction *cis* de la partie octahydroindole.

Alors que l'action de l'acide nitreux sur les indoles a fait l'objet de nombreux travaux<sup>(4)</sup>, à notre connaissance l'action de ce réactif sur les indolénines a été peu étudiée<sup>(5)</sup>. Nous avons d'abord choisi comme modèle la déhydro-1,2 aspidospermidine 4 :

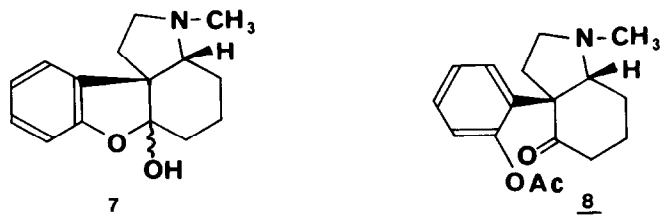
A une millimole de (-)-déhydro-1,2 aspidospermidine 4 dans HCl 5N à 0° sont ajoutés goutte à goutte 10 ml de  $\text{NaNO}_2$  0,1N. La solution est maintenue 2 heures à 0°, puis 12 heures à 5° et enfin neutralisée par la soude diluée et extraite à l'éther. On isole le dérivé 5 (65%)

( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>20</sup> = +1° (CHCl<sub>3</sub>, c=2,35) ; +35°6 (MeOH, c=2,27) ; C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>, M<sup>+</sup>calc.:299,1886 ; tr.:299,1906 ;  
 $\lambda_{\max}$  (nm) 224,285 ; IR, 1600 et 1700 cm<sup>-1</sup> (faibles), 3420 cm<sup>-1</sup> ; RMN, 1H échangeable à 3,8 ppm).

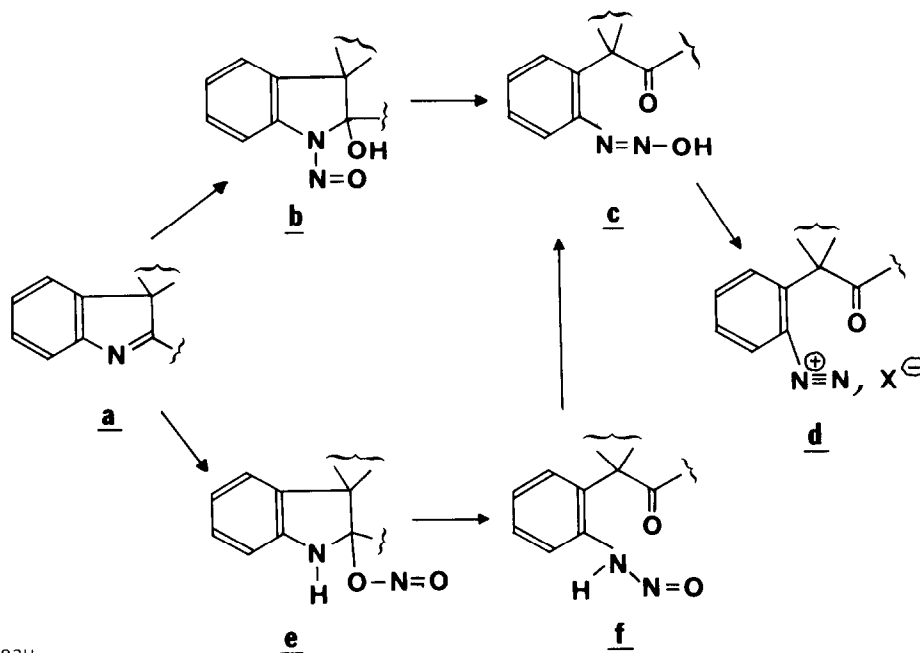


Si, après action du nitrite de sodium, le mélange réactionnel est ajouté à une solution éthanolique de sulfate de cuivre (30 minutes, 60°), après neutralisation on isole à nouveau le composé 5 (40%), accompagné de l'éther éthylique 6 (14%), (C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>O<sub>2</sub>N, M<sup>+</sup>calc.:327,2197 ; tr.:327,2182 ;  $\lambda_{\max}$  (nm), 215,265 ; IR 1600, 1700 cm<sup>-1</sup> (intenses) ; RMN, 3,68 ppm, 2H, q., O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

L'indolénine 2 est préparée par chauffage (reflux 15 minutes, sous azote) de l'ester 3 en solution dans HCl 4N. Le nitrite de sodium est ajouté à la solution refroidie à 0°. Après alcalinisation, le dérivé 7 est isolé, et purifié par ccm (R=57%) C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>calc.:245,1416 ; tr.:245,1536 ;  $\lambda_{\max}$  (nm) 225,280). Il présente sur son spectre IR de très faibles bandes à 1600 et 1700 cm<sup>-1</sup>, et une bande OH intense à 3350 cm<sup>-1</sup>. L'hydroxyle hémicétalique est également responsable d'un singulet à 4,85 ppm, disparaissant par échange avec D<sub>2</sub>O. Par acétylation (Ac<sub>2</sub>O, pyridine, R=87%) le carbonyle est démasqué et on obtient l'acétoxy-oxo-mésembrane 8, C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>calc.:287,1521 ; tr.:287,1551 ;  $\lambda_{\max}$  (nm) 215,265 ;  $\nu_{\text{CO}}$  1710, 1760 cm<sup>-1</sup> (très intenses, film) ; <sup>1</sup>H<sub>RMN</sub> (60MHz) : 2,25 ppm (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2,30 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) ; 3,25 (m, 2H, -C-C-CH<sub>2</sub>-) ; 6,9-7,8 (m, 4H aromatiques).



L'action de l'acide nitreux sur l'indolénine 2 conduit donc effectivement au squelette des alcaloïdes de type mésembrane. Elle permet en outre l'introduction d'un groupement carbonyle, utile pour la synthèse d'alcaloïdes apparentés.



Tableau

La désamination des indolénines a (tableau) pourrait impliquer la formation d'une N-nitrosocarbinolamine b, suivie de réarrangement vers un hydroxyazoïque c, précurseur du sel de diazonium d. L'addition d'un ion nitrite sur l'imine protonée, conduisant au nitrite de carbinolamine e, précurseur de c *via* f peut également être envisagée.

Combinée avec la synthèse d'indolénines par cyclisation "de Fischer" des phénylhydrazones de cétones  $\alpha$ -substituées, cette réaction fournit une bonne méthode d'arylation angulaire, dont quelques applications sont en cours d'étude au laboratoire.

#### REFERENCES

- 1) Méthylène indolines et indoléniniums, XIV, G.Hugel et J.Lévy, *Tetrahedron*, 39, 1539 (1983).
- 2) Revues : R.V.Stevens, the total synthesis of natural products, J.Apsimon Ed., John Wiley and Sons, New-York, 1977, vol.4, pp.443-453 ; P.W.Jeffs, The Alkaloids, R.H.F.Manske et R.G.A. Rodrigo Ed., Academic Press, New-York, Vol.XIX, pp.1-80 (1981).

- Références récentes : J.B.P.A.Wijnberg et W.N.Speckamp, *Tetrahedron*, 34, 2579 (1978) ; S.F.Martin, T.A.Puckette et J.A.Colapret, *J.Org.Chem.*, 44, 3391 (1979); H.F.Strauss et A.Wiechers, *Tetr.Lett.*, 4495 (1979) ; S.Takano, C.Murakata et Y.Imamura, *Heterocycles*, 16, 1291 (1981); S.Takano, Y.Imamura et K.Ogasawara, *Chem.Lett.*, 1385 (1981) ; *Tetr.Lett.*, 45, 4479 (1981) ; G.E.Keck, R.R.Webb et J.B.Yates, *Tetrahedron*, 23, 4007 (1981) ; I.H.Sanchez et T.F.Ramon, *Chem.Lett.*, 891 (1981) ; L.E.Overmann et L.T.Mendelson, *J.Amer.Chem.Soc.*, 103, 5579 (1981) ; S.F.Martin et P.J.Garrison, *J.Org.Chem.*, 47, 1513 (1982) ; L.E.Overman et E.Jon Jacobson, *Tetr.Lett.*, 23, 2741 (1982) ; G.E.Keck et R.R.Webb, *J.Org.Chem.*, 47, 1302 (1982) ; S.Danischefsky, J.Morris, G.Mullen et R.Gammil, *J.Amer.Chem.Soc.*, 104, 7591 (1982) ; L.E.Overman, L.T.Mendelson et L.A.Flippin, *Tetr.Lett.*, 23, 2733 (1982) ; N.A.Cortese et J.Wolfram, *J.Org.Chem.* 47, 3881 (1982) ; P.M.Muller et R.Pfister, *Helv.Chem.Acta*, 66, 771 (1983) ; I.H.Sanchez, J.J.Soria, M.I.Carraza et H.J.Flores, *Tetr.Lett.*, 24, 551 (1983) ; A.S.Howard, R.B.Katz et J.P.Michael, *Tetr.Lett.*, 24, 829 (1983).
- 3) M.Dôé de Maindreville et J.Lévy, *Bull.Soc.Chim.France*, 179 (1981).
- 4) Revue : K.Rush, *Indoles*, W.J.Houlihan éd., Wiley-Interscience, vol.2, pp.540-544.
- 5) cf S.G.P.Plant et M.L.Tomuson, *J.Chem.Soc.* 298 (1933), cité dans M.F.Bartlett, D.F.Dickel et W.I.Taylor, *J.Amer.Chem.Soc.*, 80, 127 (1958).

(Received in France 13 July 1983)