

0040-4039(93)E0373-R

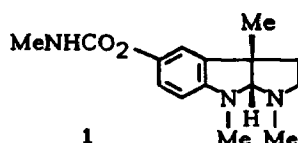
Nouvelle Voie d'Accès au Squelette de la (\pm)-Physostigmine

Martha S. Morales-Ríos*, María A. Bucio et Pedro Joseph-Nathan

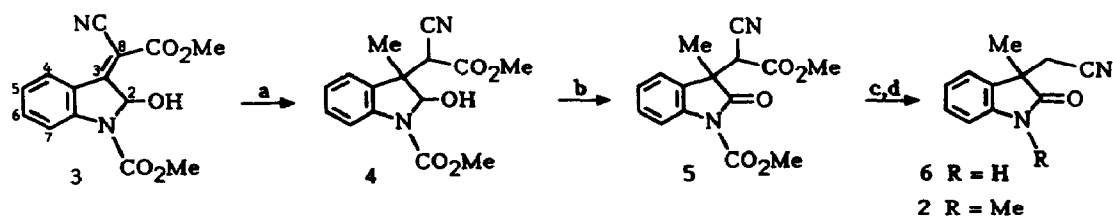
Departamento de Química del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados,
 Instituto Politécnico Nacional, Apartado Postal 14-740, México, D.F., 07000 México.

Abstract: Grignard 1,4-addition of methyl magnesium iodide to 2-hydroxyindolenine **3**, followed by oxidation with CrO_3/AcOH , led diastereoselectively to methyl 2-cyano-2-(1-carbomethoxy-3-methyl-2-oxo-3-indolyl)acetate **5**. Decarboxylation of **5** and thence N-methylation gave 3-acetonitril-3-methylindol-2-one, **2**, which is an intermediate in the synthesis of the (\pm)-physostigmine **1** framework.

La synthèse de la physostigmine **1** a fait l'objet de nombreuses études^{1,2}. Il faut citer en particulier le travail élégant de Julian³ qui a pour intermédiaire la 3-acétonitril-1,3-diméthylindol-2-one **2**.



Nous avons récemment décrit l'accès aux 2-hydroxyindolénines de configuration Z^4 par oxydation des alkyl 2-cyano-2-(1-alcoyrcarbonyl-3-indolyl)acétates avec l'acide nitrique dans l'acide acétique. La présente communication a pour objet montrer leur intérêt potentiel dans la synthèse d'alcaloïdes indoliques à noyau hexahydropyrrolo[2,3-b]indole. A cet effet nous décrivons la préparation de la 3-acétonitril-1,3-diméthylindol-2-one **2** à partir de la 2-hydroxyindolénine **3** en 4 étapes selon le schéma réactionnel suivant.



a. 4 éq. MeMgI , éther, THF, 25° , 15 min; b. CrO_3 , AcOH, $0^\circ \rightarrow 25^\circ$, 1h; c. NaCN , DMSO, H_2O , 160° , 2h (R=H); d. Me_2SO_4 , K_2CO_3 , acétone, reflux 10h (R=Me).

L'addition 1,4 de l'iodure de méthylmagnésium sur la 2-hydroxyindolénine **3** conduit au mélange de deux diastéréomères **4** (rendement global 40%), formés par suite d'une épimérisation au niveau du carbone porteur du groupe hydroxyle. Cette épimérisation résulte d'une équilibration en milieu alcalin mettant en jeu une forme aldéhydique intermédiaire⁵. Les diastéréomères ainsi obtenus se distinguent en RMN ¹H par des signaux différents des hydrogènes de la fonction hémiaminalique (rapport 60/40). Dans la perspective de la synthèse, la séparation de ces diastéréomères et leur configuration n'est pas essentielle. Donc, l'oxydation chromique du mélange diastéréomérique **4** conduit à l'oxindole **5** (72%), dont l'analyse de RMN ¹H montre qu'il s'agit d'un seul isomère. L'oxindole **5** traité par le NaCN dans le diméthylsulfoxyde⁶ donne la 3-acétonitril-3-méthylindol-2-one **6** (93%), résultant d'une double décarboxylation. L'oxindole **6** est finalement méthylé, pour conduire au dérivé indolique **2** (80%). La structure des composés **4-6** a été établie sur la base des données spectroscopiques⁷ (RMN ¹H, IR et masse) et de l'analyse élémentaire.

En conclusion, la 2-hydroxyindolénine **3** permet de proposer un accès efficace à la 3-acétonitril-1,3-diméthylindol-2-one **2**, et donc, ultérieurement³ au squelette de la (±)-physostigmine **1**.

Remerciements: Nous remercions le CONACyT (Mexique) pour son aide financière.

Références et Note

1. Lee, T.B.K.; Wong, G.S.K. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 872-875 et références citées.
2. (a) Node, M.; Itoh, A.; Masaki, Y.; Fuji, K. *Heterocycles*, **1991**, *32*, 1705-1707. (b) Takano, S.; Moriya, M.; Ogasawara, K.; *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5982-5984. (c) Grieco, P.A.; Carroll, W.A., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4401-4404. (d) Marino, J.P.; Bogdan, S.; Kimura, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 5566-5572.
3. (a) Julian, P.L.; Pikel, J.; Boggess, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1934**, *56*, 1797-1801. (b) Julian, P.L.; Pikel, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, *57*, 539-544 et 563-566.
4. Morales-Ríos, M.S.; Bucio-Vásquez, M.A.; Joseph-Nathan, P. *J. Heterocycl. Chem.*, **1993**, *30*, 953-956.
5. (a) Rees, C.W.; Sabet, C.R. *J. Chem. Soc.* **1965**, 870-875. (b) Buchardt, O.; Lohse, C. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 4355-4361. (c) Buchardt, O.; Kumler, P.L.; Lohse, C. *Acta Chem. Scand.* **1969**, *23*, 1155-1167. (d) Harrison, D.M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 6063-6064.
6. Krapcho, A.P. *Synthesis*, **1982**, 805-822 et 893-914.
7. Données spectroscopiques: **4** huile (deux diastéréomères). IR (CHCl₃) 3591, 3347, 2250, 1746, 1722 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,77(1H, très large, H-7), 7,33 et 7,21(1H, d, H-4), 7,31(1H, td, H-6), 7,08(1H, td, H-5), 6,09 et 5,94(1H, d, H-2), 3,91(3H, s, N-CO₂Me), 3,68 et 3,62(3H, s, C-CO₂Me), 3,62 et 3,52(1H, s, H-8), 1,64 et 1,63(3H, s, C-Me). **5** F=125-126° (CHCl₃-hexane). IR (CHCl₃) 2253, 1796, 1752 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,98(1H, d, H-7), 7,61(1H, d, H-4), 7,40(1H, td, H-6), 7,23(1H, td, H-5), 4,31(1H, s, H-8), 4,05(3H, s, N-CO₂Me), 3,57(3H, s, C-CO₂Me), 1,66(3H, s, C-Me). **6** F=75-77° (stockage 25° à sec). IR (CHCl₃) 3434, 3202, 2254, 1724 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,44(1H, s large, NH), 7,44 (1H, d, H-4), 7,28(1H, td, H-6), 7,10(1H, td, H-5), 7,04(1H, d, H-7), 2,85 et 2,65 (2H, système AB, H-8 et H-8'), 1,55(3H, s, C-Me). **2** Composé déjà connu, réf. 3. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48(1H, ddd, H-4), 7,36 (1H, td, H-6), 7,14(1H, td, H-5), 6,91(1H, d, H-7), 3,25(3H, s, N-Me), 2,84 et 2,57(2H, système AB, H-8 et H-8'), 1,53(3H, s, C-Me).

(Received in France 13 September 1993; accepted 3 December 1993)