



0040-4039(94)01226-1

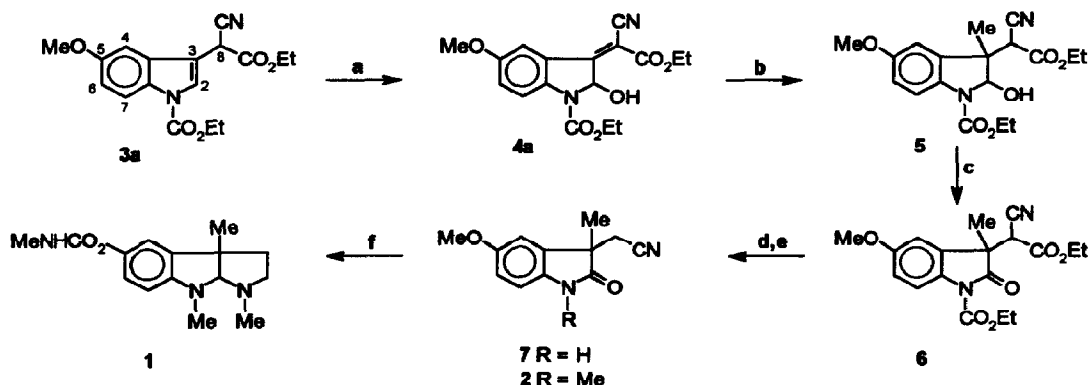
Synthèse Formelle de la (\pm)-Physostigmine

Martha S. Morales-Ríos*, María A. Bucio, Cirilo García-Martínez 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.

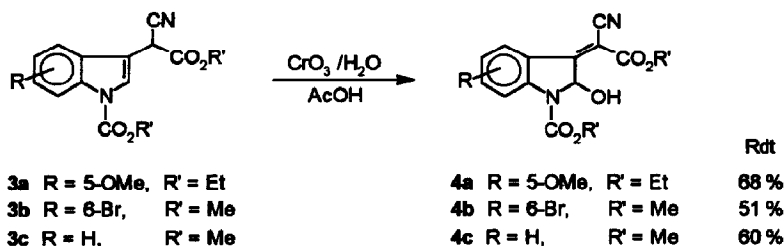
Abstract: The synthesis of 3-cyanomethyl-1,3-dimethyl-5-methoxyindol-2-one **2**, a precursor for physostigmine **1**, was achieved from ethyl 2-cyano-2-(1-carboethoxy-5-methoxy-3-indolyl)acetate **3a**.

Dans des travaux récents^{1,2}, nous avons mis au point une synthèse originale du squelette de la physostigmine **1**, dont la stratégie consiste en l'addition 1,4 du réactif de Grignard sur une 2-hydroxyindolénine, elle-même aisément préparée par oxydation d'un indole stratégiquement substitué, avec l'aide de l'acide nitrique. Compte tenu de ces résultats positifs, une réactivité analogue pourrait être possible dans le cas d'hydroxyindolénines fonctionnalisées sur le noyau benzénique, contribuant dans ce cas à la généralité de cette nouvelle voie d'accès à des composés naturels du type hexahydropyrrolo[2,3-b]indoles. Nous montrerons dans ce travail l'intérêt d'une telle stratégie en l'appliquant à la synthèse de la 3-cyanométhyl-1,3-diméthyl-5-méthoxyindol-2-one **2**, déjà signalée dans la littérature³ comme précurseur de la physostigmine **1**. Les résultats sont résumés dans le schéma réactionnel suivant.



Réactifs: a. $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{O}$, AcOH, 25°C 1 h; b. 4 éq. MeMgI/éther, THF, 25°C 18 min; c. $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{H}_2\text{SO}_4\text{-H}_2\text{O}$, éther, 0°C 10 min; d. NaCN/ H_2O , DMSO, 160°C 1 h (R=H); e. K_2CO_3 , Me_2SO_4 , acétone, reflux 5 h (R=Me); f. voir Ref. 3.

L'obtention de la 2-hydroxyindolénine **4a** à partir de **3a** présentait un problème particulier car l'emploi de l'acide nitrique comme agent oxydant pourrait donner lieu à une réaction concurrente de nitration¹. Après avoir constaté que l'action de l'acide nitrique sur le 5-méthoxyindole **3a** ne conduit qu'au dérivé nitré en C-4, nous avons été amenés à envisager l'utilisation d'un autre agent oxydant. Ainsi, le traitement du 5-méthoxyindole **3a** par CrO_3 dans l'acide acétique conduit de façon hautement stéréosélective à la 2-hydroxyindolénine **4a** de géométrie *Z*. La réaction paraît générale, et a été appliquée avec succès aux indoles **3b** et **3c**.



En traitant la 2-hydroxyindolénine **4a** par l'iodure de méthylmagnésium on obtient l'addition stéréospécifique des éléments du méthane sur la double liaison exocyclique pour donner l'indoline **5** avec un rendement de 54%. On observe toujours dans cette réaction la présence de deux isomères qui provient certainement d'une équilibration au niveau de la fonction hémiaminalique⁴ de l'indoline **5**. Cependant, cette équilibration n'est pas gênante pour la suite des opérations, car la chiralité de C-2 est perdue lors de l'oxydation de la fonction alcool.

Nous avons montré précédemment² que l'emploi du CrO₃ dans l'acide acétique permet d'oxyder la fonction alcool d'une 2-hydroxyindoline non substituée sur le noyau aromatique, pour donner l'oxindole correspondant. Cependant, nous avons constaté que dans ces conditions le composé **5**, en mélange d'isomères, ne réagit pas. Par contre, lorsqu'on traite le mélange d'isomères **5** avec le réactif de Jones⁵ on obtient un produit unique, l'oxindole **6** (67%). La double décarboéthoxylation de l'oxindole **6**, facilitée par la présence du nitrile en α, a été effectuée à l'aide de NaCN dans le diméthylsulfoxyde⁶ pour donner l'oxindole **7** (88%). Finalement, le sel de potassium dérivé de **7** réagit sur le sulfate de diméthyle pour conduire à l'oxindole **2** (90%) précurseur de la physostigmine **13**. La structure des composés 4-7 a été établie sur la base des données spectroscopiques⁷ (RMN ¹H, IR et masse) et de l'analyse élémentaire.

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

Références et Note

- Morales-Ríos, M.S.; Bucio-Vásquez, M.A.; Joseph-Nathan, P. *J. Heterocycl. Chem.*, **1993**, *30*, 953-956.
- Morales-Ríos, M.S.; Bucio, M.A.; Joseph-Nathan, P. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 881-882.
- (a) Julian, P.L.; Pihl, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, *57*, 563-566. (b) Schönerberger, B.; Brossi, A. *Helv. Chim. Acta*, **1986**, *69*, 1486-1497. (c) Yu, Q.-S.; Brossi, A. *Heterocycl.*, **1988**, *27*, 745-750 et 1709-1712. (d) Lee, T.B.K.; Wong, G.S.K. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 872-875.
- (a) Rees, C.W.; Sabet, C.R. *J. Chem. Soc.*, **1965**, 870-875. (b) Bucuhrdt, O.; Lohse, C. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 4355-4361. (c) Buchard, O.; Kümmler, P.L.; Lohse, C. *Acta Chem. Scand.*, **1969**, *23*, 1155-1167. (d) Harrison, D.M. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 6063-6064.
- Brown, H.C.; Garg, C.P.; Liu, K.-T. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 387-390.
- Krapcho, A.P. *Synthesis*, **1982**, 805-822 et 893-914.
- Données spectroscopiques: **4a** F = 162-164^o (MeOH). IR (CHCl₃) 3580, 3560, 2220, 1726 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,77(1H, très large, H-7), 7,74(1H, d, J=2,7 Hz, H-4), 7,28(1H, dd, J=9,0 et 2,7 Hz, H-6), 7,27(1H, d, J=7,8 Hz, OH), 6,62(1H, d, J=7,8 Hz, H-2), 4,31 et 4,26(4H, 2q, J=7,0 Hz, 2OCH₂), 3,77(3H, s, OMe), 1,33(6H, t, J=7,0 Hz, 2Me). **4b** F = 198-199^o (AcOEt). IR (CHCl₃), 3568, 2222, 1728 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16(1H, d, J=8,6 Hz, H-4), 8,04(1H, très large, H-7), 7,52(1H, d, J=7,8 Hz, OH), 7,49(1H, dd, J=8,6 et 1,9 Hz, H-5), 6,70(1H, d, J=7,8 Hz, H-2), 3,86 et 3,84(6H, 2s, 2OMe). **4c** Composé déjà connu, réf. 1. **5** huile (deux diastéréomères). IR (CHCl₃) 3594, 2250, 1744, 1726 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,70 et 7,37(1H, très large, H-7), 6,87-6,79 (3H, m, H-4 et H-6 et OH), 6,09 et 5,93(1H, d, J=4,3 Hz et signal large, H-2), 4,33 et 4,09(4H, q, J=7,0 Hz et signal large, 2OCH₂), 3,80(3H, s, OMe), 3,60 et 3,53(1H, s large et s, H-8), 1,63 et 1,62(3H, 2s, Me-C3), 1,39 et 1,15(6H, t, J=7,0 Hz et signal large, 2Me). **6** F = 89-90^o (éther/hexane). IR (CHCl₃), 2252, 1794, 1740 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,92(1H, d, J=9,0 Hz, H-7), 7,16(1H, d, J=2,7 Hz, H-4), 6,90(1H, dd, J=9,0 et 2,7 Hz, H-6), 4,49(2H, q, J=7,0 Hz, OCH₂), 4,30(1H, s, H-8), 4,02(2H, m, OCH₂), 3,82(3H, s, OMe), 1,66(3H, s, Me-C3), 1,46 et 1,04(6H, 2t, J=7,0 Hz, 2Me). **7** F = 126-127^o (CHCl₃-hexane). IR (CHCl₃), 3436, 3194, 2252, 1730 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,31(1H, s large, NH), 7,04(1H, d, J=2,5 Hz, H-4), 6,91(1H, d, J=8,5 Hz, H-7), 6,81(1H, dd, J=8,5 et 2,5 Hz, H-6), 3,81(3H, s, OMe), 2,85 et 2,65(2H, système AB, J=16,6 Hz, H-8 et H-8'), 1,55(3H, s, Me-C3).

(Received in France 28 April 1994; accepted 23 June 1994)