

ÉTUDES EN SÉRIE INDOLIQUE—VIII SYNTHÈSE TOTALE DE 1.A (±) DESCARBOMÉTHOXY-16 VOBASINE

Y. LANGLOIS et P. POTIER*

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

(Received in France 16 May 1974, Received in the UK for publication 19 July 1974)

Résumé—La synthèse totale de la descarbométhoxy-16 vobasine 1b est décrite. La condensation entre l'indole et l'intermédiaire 5 est suivie d'une série de transformations fonctionnelles faisant intervenir notamment une transposition de Claisen suivie d'une cyclisation par l'acide polyphosphorique.

Abstract—The total synthesis of 16-descarbomethoxy-vobasine 1b is described. Condensation between indole and intermediate 5 is followed by several transformations including Claisen rearrangement and cyclisation with polyphosphoric acid.

L'isolement d'un alcaloïde de type α -acyl indolique^{1,2,3} auquel la structure 1c a été attribuée,⁴ nous a incités à effectuer la synthèse totale de ce type de molécule qui se distingue des composés de la série vobasine 1a⁵ par la perte du groupe carbométhoxyle porté par le C₁₆.

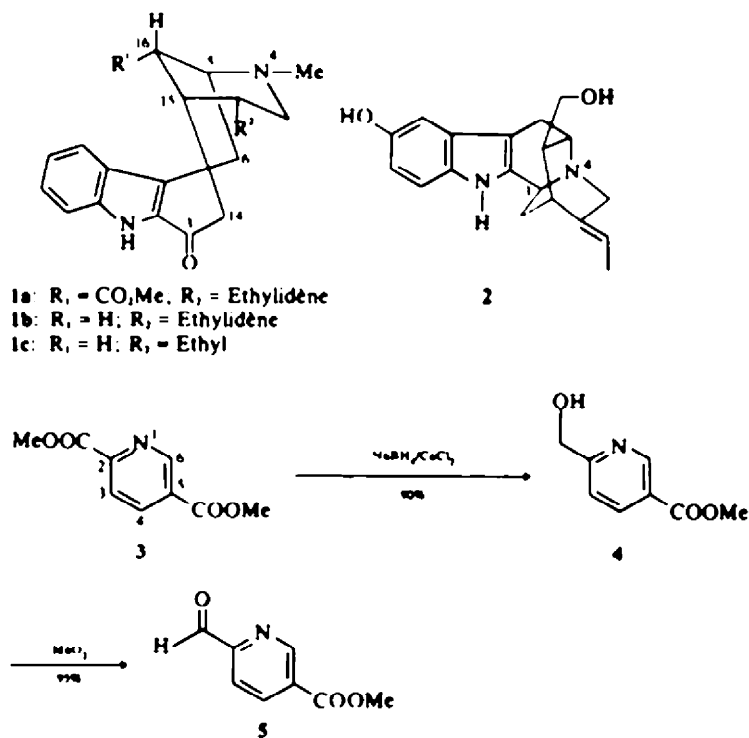
La synthèse totale d'alcaloïdes de type vobasine n'a fait l'objet jusqu'à présent, que de travaux peu nombreux.⁶⁻⁸ On ne peut en effet accéder à de telles molécules en faisant appel aux réactions, habituelles en série indolique, de Pictet-Spengler et de Bischler-Napieralski.

Parmi les possibilités synthétiques qui s'offrent, celle, biomimétique, qui consiste à passer du squelette sarpagine (par exemple 2) au squelette vobasine (par exemple 1a),

par rupture de la liaison 3-4,⁹ dépend évidemment des rendements obtenus lors de la synthèse de molécules pentacycliques de type 2.⁶

Une synthèse directe, originale, a finalement été préférée. Elle consiste à condenser l'indole avec une pyridine convenablement substituée 4, pour obtenir le composé 6, puis, à partir de là, à préparer 12, cyclisé ensuite en 1b, la conformation de la molécule de vobasine 1a,⁵ comportant deux liaisons C₁-C₆ et C₁₇-C₁₁, axiales par rapport au cycle pipéridinique, constitue un obstacle supplémentaire à une telle cyclisation.

La formyl-2 carbométhoxy-5 pyridine 5 a été préparée suivant le Schéma I.



SCHEMA I.

La dicarbométhoxy-2,5 pyridine 3 est réduite⁸ en hydroxyméthyl-2 carbométhoxy-5 pyridine 4. La fonction alcool est ensuite oxydée en aldéhyde.

La formyl-2 carbométhoxy-5 pyridine 5 condensée sur l'indole en présence de soude⁹ conduit à l'alcool 6 (Rdt 93%) (Schéma II). Celui-ci hydrogénélysé en présence de charbon palladié fournit le [(carbométhoxy-5' pyridyl)-méthyl-2']-3 indole 7 après purification sur colonne d'alumine (Rdt 61%).

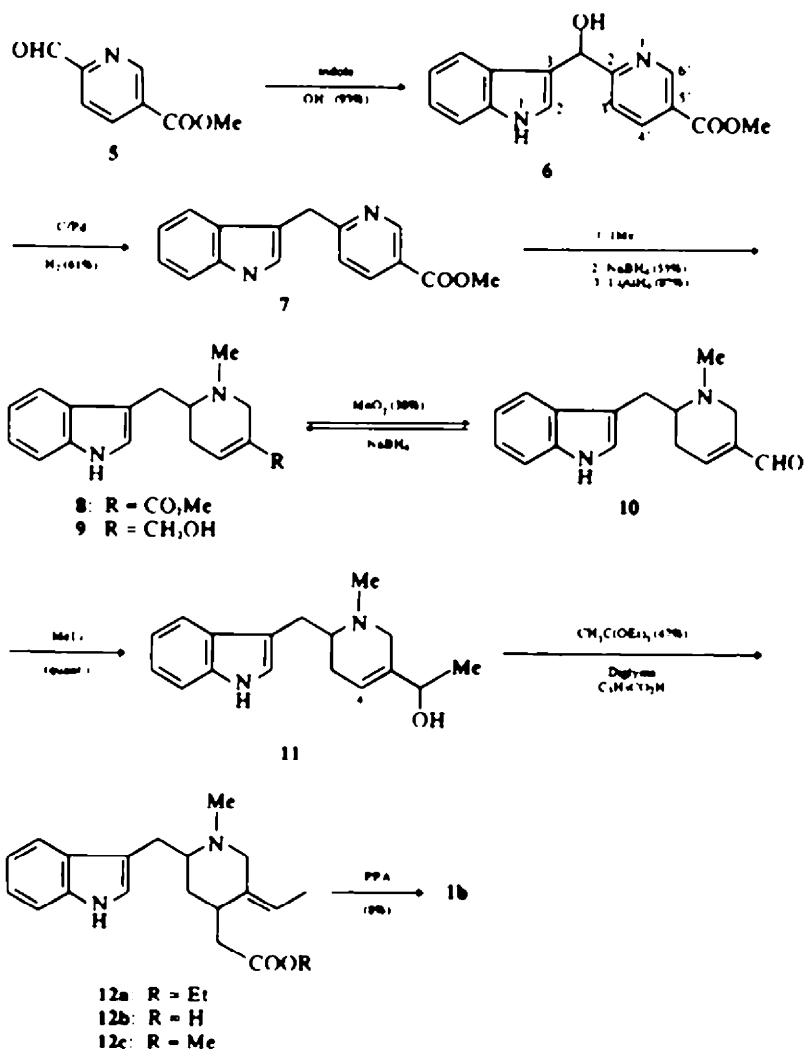
L'action de l'iodure de méthyle suivie d'une réduction par le borohydrure de sodium permet d'obtenir le [(méthyl-1' carbométhoxy-5' tétrahydro-1', 2', 3', 6' pyridyl)-méthyl-2']-3 indole 8 (Rdt 55%).

L'alcool primaire 9 isolé après réduction par l'hydruire de lithium et d'aluminium (Rdt 87%) est oxydé en aldéhyde éthylénique 10 (Rdt 30%) par le dioxyde de manganèse. Le composé 10 réduit par le borohydrure de sodium redonne l'alcool précurseur 9.

L'aldéhyde 10 traité par le méthyl lithium fournit quantitativement l'alcool secondaire 11. Celui-ci traité par l'ortho-acétate d'éthyle conduit par une transposition de Claisen^{10,11} à l'ester 12a. La fonction ester 12a saponifiée par la baryte fournit l'acide 12b qui conduit après action du diazométhane à l'ester méthylique 12c.

L'examen des spectres de RMN de l'ester 12c montre clairement que ce produit est constitué par un mélange 1:1 de diastéréoisomères qui n'ont pu être séparés.

L'acide 12b traité par l'acide polyphosphorique^{12,13} conduit à la descarbométhoxy-16 vobasine 1b avec un rendement de 8% seulement. Un seul des diastéréoisomères peut en effet conduire au produit cyclisé après changement de conformation du cycle piperidine. L'examen des modèles moléculaires semble en effet indiquer que seule une conformation dans laquelle les liaisons C₁-C₂ et C₁₁-C₁₂ sont axiales engendre le cycle à huit atomes de carbone.



SCHEMA II

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été enregistrés sur appareil Infracord Perkin-Elmer ou sur spectromètre Perkin-Elmer type 257 en solution dans le chloroforme, les spectres UV en solution dans l'éthanol sur appareil Bausch et Lomb type "Spectronic 505". Les spectres de masse ont été exécutés sur spectrographe AFI MS9 ou Atlas CH4. Les spectres de RMN ont été réalisés en solution dans le deutéro-chloroforme, sauf indication contraire, sur appareil VARIAN A60A ou T60 (TMS référence interne $\delta = 0$ ppm). Les points de fusion corrigés ont été mesurés sur banc Kofler.

Les produits ont été purifiés soit par chromatographie sur colonne soit par chromatographie sur plaques épaisses (2 mm). Adsorbant silice neutre Merck F254.

Préparation de la Formyl-2 carbométhoxy-5 pyridine 5

130 mg d'Hydroxyméthyl-2 carbométhoxy-5 pyridine en solution dans 10 ml de chloroforme sont agités pendant 3 h en présence de 15 g de dioxyde de manganèse. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur filtre en fibre de verre et le filtrat est évaporé sous vide. On obtient ainsi 125 mg de pyridine 5 (Rdt 95%) IR (ν cm⁻¹) 2840, 1730, 1710 RMN CHO s (1H) 10.2, C-H s (1H) élargi 9.5, C-H dd (1H) J = 8 Hz 8.5, C-H d (1H) J = 8 Hz 8.1, CO, Me s (3H) 4.

Préparation du composé 6

A une solution de 750 mg d'indole (6.4×10^{-3} mole) dans 5 ml de MeOH et 0.066 ml de lessive de soude 10 N, on ajoute goutte à goutte, sous agitation à 0°, 825 mg (5×10^{-3} mole) de formyl-2 carbométhoxy-5 pyridine 5. On laisse sous agitation une nuit à 0°. Les cristaux obtenus par filtration sont lavés avec un mélange acétone-hexane (30/70) (volume/volume), on obtient ainsi 1.302 g (93%) de cristaux blancs F 167°C IR (ν cm⁻¹) 1715 M⁺ à m/e 282, 251, 146, 118 RMN (CD₃OD) C-H (1H) 9.1, C-H + C-H 2d(8Hz)(1H + 2) 8.4, 7.8, HO-C-H s(1H) 6.2, CO, Me s (3H) 4.

Préparation du composé 7

1.3 g (4.9×10^{-3} mole) de l'alcool 6 en solution dans 100 ml de MeOH est agité à pression normale sous hydrogène en présence de 130 mg de charbon palladié à 10% pendant 24 h. Après filtration et évaporation, le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine activité II-III (éluant benzène-chloroforme 95/5). On obtient ainsi 753 mg de composé 7 pur (61%) IR (ν cm⁻¹) 1720, 1550 RMN C-H 9.1, N-H 8.3, C-H dd(8Hz) 8.1, CH₂ s(2H) 4.3, CO, Me s(3H) 3.9 M⁺ à m/e 266, 235, 207, 130 F 132°C (MeOH).

Préparation du composé 8

2 g (7.5×10^{-3} mole) de composé 7 en solution dans 10 ml de MeOH sont chauffés à 40° en présence de 10 ml d'iode de méthyle. Appantion d'un précipité. Filtration. Recristallisation (F 240°C) (MeOH). L'indométhylate ainsi obtenu est dissout dans 150 ml de MeOH puis réduit sous agitation à 0° par un excès de NaBH₄. Le milieu réactionnel est évaporé partiellement sous vide puis extrait de la manière habituelle. Après purification sur plaque épaisse de silice neutre (2 mm) (CHCl₃-MeOH 90/10), on obtient 1.07 g de la tétrahydropyridine 8 (amorphe) IR (ν cm⁻¹) 1710 M⁺ à m/e 284, 253, 154 (100%), 130 RMN N-H s (1H) 8.3, CO, Me s (3H) 3.6, N-Me s (3H) 2.5.

Préparation de l'alcool 9

On ajoute goutte à goutte à une suspension de 2.5 g de LiAlH₄ à 0° dans 50 ml de THF, sous agitation et sous atmosphère de N₂, une solution de 2.846 g (1×10^{-2} mole) de tétrahydropyridine 8. Après 30 min, on ajoute avec précaution une solution aqueuse saturée de SO₂Na₂. On filtre le précipité obtenu que l'on lave avec

du THF. Après évaporation sous vide du filtrat et recristallisation dans le MeOH, on obtient 2.232 g (87%) d'alcool 9 (F 177°) RMN (Pyridine, d.) C-H s (1H) 5.7, CH₂-OH s (2H) 4.3, N-Me s (3H) 2.5 IR (Nujol) absence de bande >C=O

Oxydation de l'alcool 9 donnant l'aldéhyde 10

500 mg (1.5×10^{-3} mole) d'alcool 9 en solution dans 120 ml de MeOH sont oxydés par 10 g de MnO₂ en suspension. Après 5 h, la suspension est filtrée sur amiant puis évaporée sous vide. Après purification sur plaque épaisse de silice, on obtient 150 mg (30%) d'aldéhyde 10 amorphe IR (ν cm⁻¹) 1680 RMN CHO s (1H) 9.5, N-H (1H) 8.1, C-H (1H) 7.8, N-Me s (3H) 2.6. On récupère en outre 20 mg d'alcool 9.

Préparation de l'alcool 11

A 15 ml de solution (2M) de MeLi dans l'éther diluée dans 100 ml de THF fraîchement distillé sur LiAlH₄, sous agitation et sous argon, on ajoute goutte à goutte une solution de 283 mg (1.1×10^{-3} mole) d'aldéhyde 10. Après 2 h, on hydrolyse par 100 ml d'éther saturé d'eau. Après extraction par du chloroforme et traitement habituel, on obtient 300 mg d'alcool 11 RMN (pyridine, d.) NH s (1H) 8.7 ppm, C-H m (1H) 5.7 ppm, CH₂-CH-OH q (1H) (J = 7Hz) 3.8, N-Me s (3H) 2.5, CH₂-CH-OH d (1H) (J = 7Hz) 1.4.

Préparation de l'ester 12a

Une solution de 300 mg (1.1×10^{-3} mole) d'alcool 11 dans 30 ml de diglyme sec additionnée de 1.62 g (1×10^{-2} mole) d'ortho-acétate d'éthyle et de 10 mg d'acide butyrique est chauffée sous agitation et sous N₂ pendant 1 h 30. Le diglyme est distillé sous vide (1.5 mm Hg). Le produit brut ainsi obtenu est purifié sur plaque épaisse de silice (éluant CHCl₃-MeOH 85/15), on obtient 12a pur 180 mg amorphe (47%) IR (ν cm⁻¹) 1730 M⁺ à m/e 340, 295 (M-45), 210 (100%), 130, 122 RMN N-H s (1H) 8.6, -CH-CH₂ m(1H) 5.3, O-CH₂-CH₂ 2q (2H) 3.9, N-Me s (élargi) (3H) 2.5, -CH-CH₂ d (élargi) (3H) 1.6, O-CH₂-CH₂ t (3H) 1.

Saponification de l'ester 12a → 12b

64 mg (0.19×10^{-3} mole) d'ester 12a en solution dans 5 ml de dioxanne sont saponifiés par 5 ml d'une solution saturée de Ba(OH)₂ sous argon à 80° pendant 2 h. Le milieu réactionnel dilué par de l'eau est ensuite amené à pH = 5 par harbotage de CO₂. Après deux filtrations sur filtre en fibre de verre, on obtient 60 mg d'acide 12b (amorphe).

Préparation de l'ester 12c

22 mg (0.07×10^{-3} mole) en solution dans 10 ml d'un mélange 50/50 de MeOH-Et₂O à 0° sont traités par un excès d'une solution éthérée de diazométhane. On obtient ainsi après évaporation et purification sur plaque analytique de silice neutre (CHCl₃-MeOH 80/20) 17 mg d'ester 12c RMN (A60A) N-H s (1H) 8.5, -CH-CH₂ m (1H) 5.3, CO, Me 2s (3H) 3.55 et 3.45, N-Me 2s (3H) 2.6 et 2.55, -CH-CH₂ d (élargi) 1.65.

Cyclisation de l'acide 12b

60 mg d'acide 12b (0.19×10^{-3} mole) en suspension dans 100 g d'acide polyphosphorique sont chauffés sous argon et sous vive agitation mécanique à 75° pendant 3 h. Le milieu réactionnel est ensuite jeté sur de la glace et alcalinisé par NH₄OH, après extraction par le chloroforme, on obtient 16 mg de produit brut. Celui-ci est purifié sur plaque analytique Merck (20 × 20) (éluant CHCl₃-MeOH 75/25). On obtient ainsi 4.6 mg de decarbométhoxy-16 vobasine 1b (R⁺) amorphe IR (ν cm⁻¹) 1640 M⁺ à m/e 294, 122 (100%) RMN (F T 240 MHz) N-H 9.1, Ar-H (d) (élargi) 7.9, -CH-CH₂ (m) 5.6, N-Me (s) 2.6, -CH-CH₂ (d) 1.8. L'irradiation du signal à 5.6 ppm transforme en

singulet le signal à 1.8 ppm. UV (EtOH) λ (nm) 234 (e. 17500), 318 (e. 15700)

BIBLIOGRAPHIE

- ¹G. Combes, L. Fonzes et F. Wintermiz, *Phytochemistry* **7**, 477 (1968)
- ²A. M. Bui, M. Debray, et P. Potier, travaux non publiés.
- ³A. M. Bui, Diplôme d'Etudes Supérieures de Sciences, Paris (1970); ⁴U. Renner, D. A. Prins, A. L. Burlingame, et K. Biemann, *Helv. Chim. Acta* **46**, 2186 (1963)
- ⁵T. Shion et S. Yamada, *Tetrahedron* **4159** (1968)
- ⁶R. J. Sundberg, W. V. Ligon, et I. S. Lin, *J. Org. Chem.* **36**, 2471 (1972)
- ⁷J. D. Albright et I. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 4317 (1969)
- ⁸E. E. Van Tamelen et I. K. Oliver, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 2136 (1970)
- ⁹U. Renner et H. Jagg, *Chimia* **18**, 173 (1964)
- ¹⁰Japan Kokai 7329, 783, *Chem. Abstr.* **79**, 31912j (1973)
- ¹¹S. Berthelot, Thèse Ingénieur-Docteur (1971) Paris
- ¹²W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brockson, et T. T. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 741 (1970)
- ¹³F. E. Ziegler et G. B. Bennett, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 7458 (1973) et références citées
- ¹⁴L. J. Dolby et H. Biere, *J. Org. Chem.* **35**, 3843 (1970); ¹⁵T. Kametani et T. Suzuki, *J. Org. Chem.* **36**, 1921 (1971); ¹⁶F. E. Ziegler et P. A. Zoretic, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 2342 (1969)
- ¹⁷S. Kan, P. Gonord, C. Duret, J. Salzet, C. Vibet, *Rev. Sci. Instrum.* **44**, 1725 (1973)
- ¹⁸Nous remercions spécialement G. Massiox pour l'enregistrement et le découplage du spectre de RMN (240 MHz FT) de la descarbométhoxy 16 vobasine 1b et P. Fricou pour la préparation de certaines matières premières