

ÉTUDES EN SÉRIE INDOLIQUE—IX

SYNTHÈSES TOTALES DE LA (±) DÉSÉTHYL-ERVATAMINE ET DE LA (±) DÉHYDRO-15,20 ERVATAMINE

Y. LANGLOIS et P. PUTIER*

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 deux dérivés de squelette ervatamine 1a est décrite. Celle-ci repose sur trois réactions, alkylation d'un β-céto-ester par la gramine, acylation en position 2 du noyau indolique, et aldolisation-cyclisation formant le cycle C.

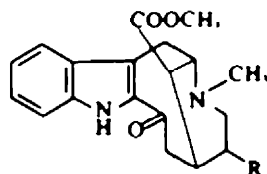
Abstract—The total synthesis of two derivatives of ervatamine 1a is described. Three reactions are involved, alkylation of a β-keto-ester by gramine, acylation of the indole nucleus, and aldolisation-cyclisation.

L'ervatamine 1a et ses dérivés 1b et 1c ont été isolés en 1971 par Knox et Slobbe¹ d'une Apocynacée australienne, *Ervatamia orientalis*. Ces alcaloïdes présentent un squelette nouveau dans lequel l'atome d'azote N₆ se trouve séparé du noyau indolique par trois atomes de carbone. Biogénétiquement, l'ervatamine 1a et ses dérivés 1b et 1c peuvent cependant dériver du tryptophane 2 par l'intermédiaire des alcaloïdes du groupe de la vobasine 3a, comme nous l'avons montré *in vitro*² en utilisant une modification de la réaction de Polonovski.³

Parallèlement à l'étude de ce réarrangement, une synthèse totale de l'ervatamine et de certains de ses dérivés a été entreprise.

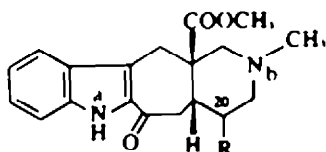
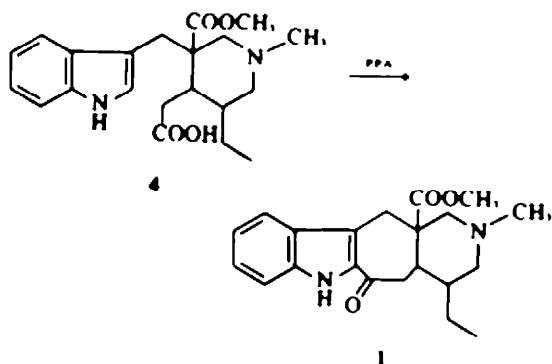
Les synthèses totales d'alcaloïdes α-acyl indoliques sont relativement peu nombreuses⁴ et présentent souvent la particularité de créer lors de la dernière étape, la fonction α-acyl indolique par acylation en présence d'acide polyphosphorique (PPA).

Ce même schéma a tout d'abord été envisagé à partir

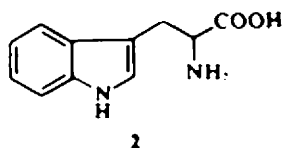


- 3a R = Ethylidène vobasine
- 3b R = Et 20 R: tabernaemontanine
- 3c R = Et 20 S: drégamine

d'un substrat convenablement fonctionnalisé tel que le composé 4:

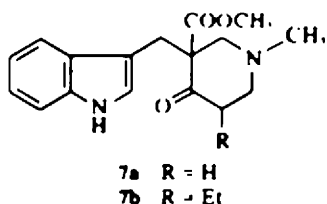
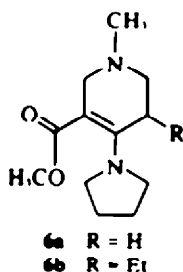
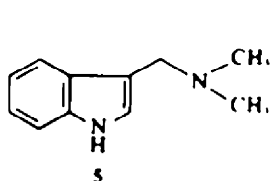


- 1a R = Et(20 R): ervatamine
- 1b R = Et(20 S): épi-20 ervatamine
- 1c R = Ethylidène déhydro-19,20 ervatamine

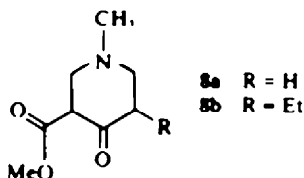


L'alkylation de la gramine 5 par l'énamine de la méthyl-1 carbométhoxy-3 pipéridone-4 6 conduit après hydrolyse aux composés 7 (7b étant un mélange très inégal de diastéréoisomères séparables par chromatographie) (Rdt: 34% 7a R = H; Rdt: 26% 7b R = Et).

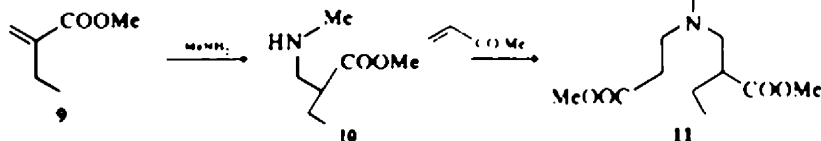
La même réaction est effectuée avec de meilleurs rendements (87% R = Et) en faisant réagir directement la méthyl-1 carbométhoxy-3 pipéridone-4 8b en présence de



carbonate de potassium anhydre dans l'acétone selon une méthode décrite récemment en série alicyclique



La méthyl-1-carbométhoxy-3-éthyl-5-pipéridone-4 **8b** a été synthétisée de la façon suivante: la méthylamine, ajoutée à 5° au méthylène-2-butyratate de méthyle **9** conduit au carbométhoxy-2-méthylamino-1-butane **10** (Rdt: 35%). Celui-ci par une même réaction de Michael avec l'acrylate de méthyle fournit quantitativement le diester **11**.



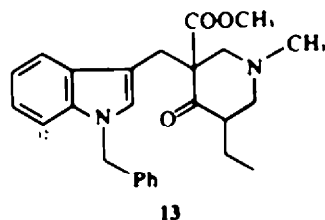
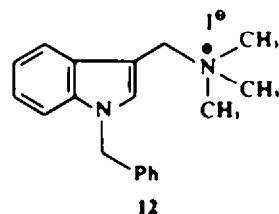
Le composé **11**, traité par le méthylate de sodium dans C_2H_5 , conduit quantitativement à la pipéridone **8b**.

Les réactions de Wittig et de Knoevenagel⁷ ne pouvant convenir pour greffer une chaîne acétique dans le cas de la cétone insubstituée **7**, la réaction de Reformatski,⁸ connue pour être moins sensible à l'encombrement

stérique, a été utilisée. En fait, **7a** traité par le bromoacétate d'éthyle subit sans doute une réaction de fragmentation déjà mise en évidence dans le cas du composé **7c**.

Dans ce dernier cas, après hydrolyse du milieu réactionnel, la pipéridone **8c** est isolée par chromatographie.

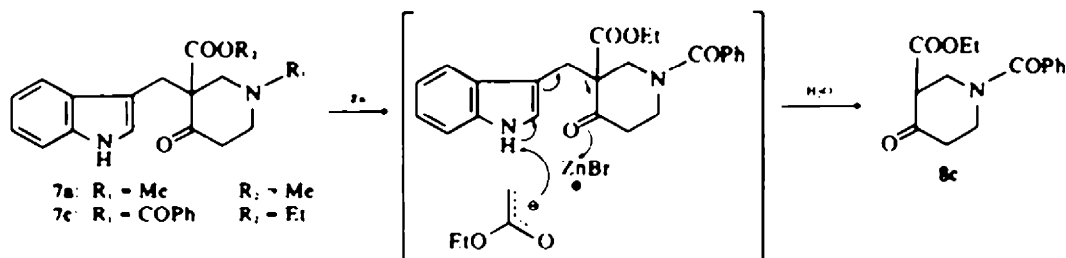
Afin d'éviter cette réaction de fragmentation, la benzylgramine,¹⁰ transformée en iodométhylate **12** a été alkylée par la carbométhoxy-3-éthyl-5-pipéridone-4 **8b** selon la méthode utilisée précédemment (K_2CO_3) et fournit un mélange de diastéréoisomères **13** avec un faible rendement (19%).



Le bromoacétate de benzyle employé dans diverses conditions^{11,12} n'a pas réagi avec la pipéridone **13**. Il en est de même, sans doute pour des raisons stériques, pour le dérivé lithié de l'acétate de tert-butyle.¹³

Devant ces échecs, une nouvelle voie d'accès au squelette de l'ervatamine **1** a été envisagée.

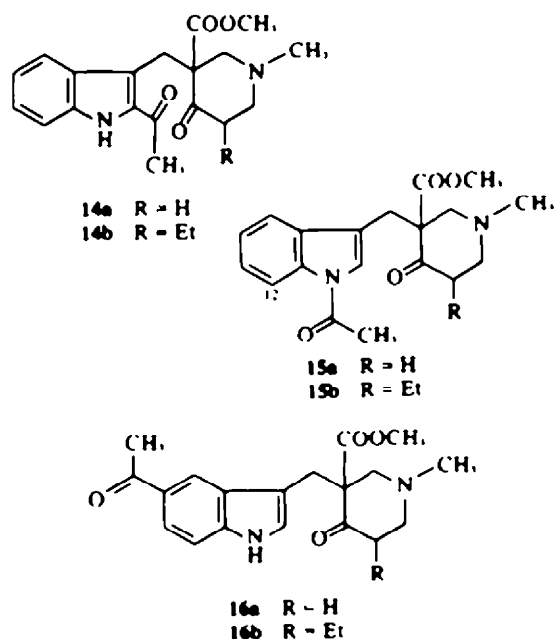
L'acylation au moyen d'un chlorure d'acide avait été effectuée sur des substrats relativement simples soit sur un indole 1,3-disubstitué en présence d'acide de Lewis,¹⁴ soit sur le magnésien ou le lithien de l'indole.¹⁵



La réaction de Vilsmeier-Haack avait également été effectuée¹⁰ sur quelques indoles substitués en 3. Elle conduit, le plus souvent, à des mélanges de produits acylés en 1 et en 2.

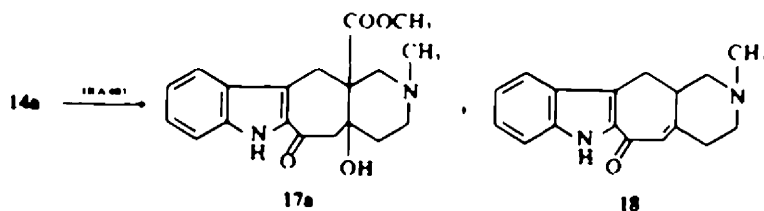
Les composés 7a et 7b⁹, traités par le chlorure d'acétyle en présence de chlorure de zinc dans le nitrobenzène, conduisent à trois produits d'acylation

Le produit d'acylation recherché 14 (14a Rdt: 24%, 14b Rdt: 25%), le produit d'acylation en 1 (15a Rdt: 40%, 15b Rdt: 33%), le produit d'acylation en 5 (16a Rdt: 11%, 16b Rdt: 17%)



Différents acides de Lewis ont été essayés sans succès afin d'améliorer les rendements en produit 14 acylé en 2.⁹

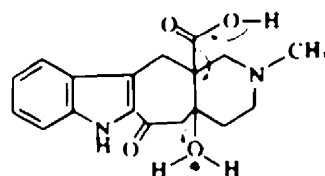
Une réaction d'aldolisation effectuée dans des conditions douces sur le composé 14a en présence de résines anioniques IRA 401 permet d'obtenir le céto cyclisé 17a (Rdt: 34%) accompagné du produit de départ 14a (31%) et de traces de produit descarbométhoxyle et déshydraté 18 (Rdt: 6%).



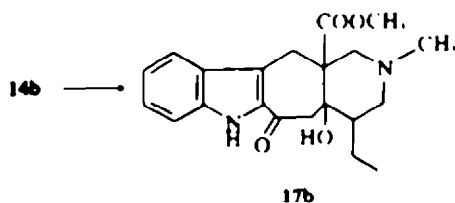
⁹L'acylation de 7b a été effectuée sur le diastéromère majoritaire

¹⁰La réaction de photo-Fries récemment décrite¹¹ sur l'acétyl 1-méthyl-3-indole conduit dans ce cas à un mélange d'acétyl 2-méthyl-3-indole (15%) et d'acétyl 6-méthyl-3-indole (20%). Cette réaction appliquée aux composés 15 acylés en 1 ne fournit que très peu de produit 14 acylé en 2.

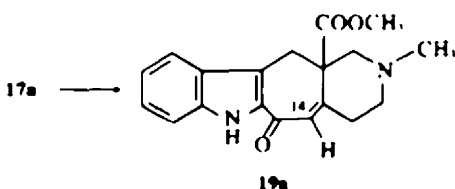
La réaction de décarboxylation est sans doute assistée dans ce cas par le départ d'une molécule d'eau



Le composé 14b ne se cyclise pas dans les mêmes conditions que le composé 14a mais, traité par le t-butylate de potassium dans le dioxane, il conduit au céto cyclisé 17b (Rdt: 74%)



Les céto 17a et 17b traités par le méthanol chlorhydrique, se déshydratent quantitativement. 17a fournit la cétone conjuguée 19a (C₁₇H₁₇, δ = 5,8 ppm, λ_{max} 238 et 313 nm; ν_{max} 1650 cm⁻¹)

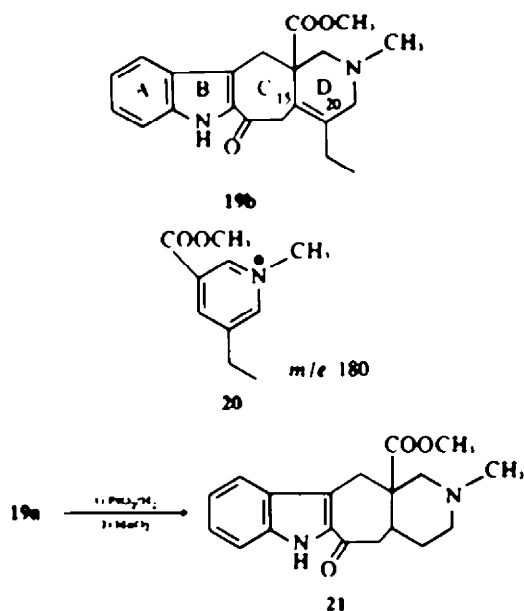


Le céto 17b conduit, dans les mêmes conditions, à la cétone non conjuguée 19b. Celle-ci ne présente pas de protons éthyléniques en RMN. De plus, on observe une modification des signaux correspondant à la chaîne éthyle due à la présence d'une double liaison 15,20. Enfin, la fragmentation en spectrométrie de masse du composé 19b est très voisine de celle de la déhydro-19,20-ervatamine le avec, notamment, un pic à *m/e* 180 caractéristique de

l'ion 20 et d'une insaturation dans le cycle D^{12,13}

Le composé 19a hydrogéné catalytiquement puis oxydé, conduit à une déséthyl-ervatamine 21

Par contre, le composé 19b comportant une double liaison tétrasubstituée n'a pu jusqu'à présent, malgré de nombreux essais, être hydrogéné. Les essais de reconjugaison de la double liaison ont été vains



CONCLUSION

Lors de cette étude, nous avons montré que l'alkylation de la gramine 5 par les pipéridones 8a et 8b conduit avec d'excellents rendements aux composés 7a et 7b dont la structure comporte les principaux éléments constitutifs du squelette de l'ervatamine.

Une réaction d'acylation directe suivie d'une aldolisation formant le cycle C constitue, en outre, une nouvelle voie d'accès à la synthèse totale de certains alcaloïdes α -acyl indoliques.

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 sur appareil Bausch et Lomb "Spectronic 405". Les longueurs d'ondes sont exprimées en nm. Les spectres de masse ont été exécutés sur spectrographe AEI MS 9 ou Atlas CH4. Les spectres de RMN ont été réalisés en solution dans le deutériochloroforme sur appareil Varian A60A ou sur Varian T60 avec TMS comme référence interne $\delta = 0$. Les déplacements chimiques sont exprimés en PPM. Les points de fusion corrigés ont été mesurés sur banc Kofler. Les purifications par chromatographie sur plaques épaisses (2 mm) ont été effectuées sauf indications contraires en utilisant l'adsorbant silice neutre MERCK F254.

Préparation des composés 7a et 7b

Méthode A. Dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'un Dean Stark, on chauffe à reflux, sous azote et sous agitation pendant 16 h, un mélange de 0,342 g (2×10^{-3} mole) de méthyl-1-carbométhoxy-3-pipéridone 4 8a et de 0,710 g (1×10^{-2} mole) de pyrrolidine dans 100 ml de benzène anhydre. Un prélèvement du milieu réactionnel, évaporé à sec et examiné par RMN (déplacement des signaux $N-Me$ et CO_2Me montre que la réaction s'est effectuée à plus de 80%). Le milieu réactionnel est évaporé sous vide plusieurs fois avec un excès de benzène et employé immédiatement sans purification.

1 g d'énamine 6a ($4,45 \times 10^{-2}$ mole) est dissout avec 1 g

($5,75 \times 10^{-2}$ mole) de gramine 5 dans 40 ml de dioxane fraîchement distillé sur sodium. Le milieu réactionnel est porté à reflux 22 h sous azote et 300 ml d'eau distillée sont ajoutés au milieu réactionnel préalablement refroidi. On laisse 1 h sous agitation puis extrait par du chloroforme et relargue les phases aqueuses avec $CaCl_2$.

Après séchage sur SO_2Na_2 , filtration et évaporation, les phases organiques fournissent 1,893 g de produit brut. Celui-ci est purifié sur colonne de 60 g silice CC, Mallinckrodt. Le produit 7a est élué avec un mélange benzène/chloroforme (50/50 volume par volume) 456 mg Rdt 34%. F 155° (MeOH éther). IR ($\nu_{cm^{-1}}$) 1720-1740 M^+ à *m/e* 300, 269 (M-31), 170 (M-130), 138, 130 (100%). RMN CO_2Me s (3H) 3,5, N-Me s (3H) 2,3.

Un mode opératoire analogue a été employé pour préparer le composé 7b. 2,5 g (1×10^{-2} mole) d'énamine 6b sont chauffés sous azote à reflux dans 100 ml de dioxane anhydre en présence de 2,5 g ($4,45 \times 10^{-2}$ mole) de gramine 5 pendant 6 h. Après refroidissement, le milieu réactionnel est repris par 500 ml de solution saturée de chlorure de sodium. Les phases aqueuses sont alors extraites par trois fois avec une quantité totale de 600 ml de chloroforme. Les phases organiques après séchage par SO_2Na_2 et filtration sont évaporées sous vide. Le produit brut (4,8 g) ainsi obtenu est purifié sur une colonne de 150 g d'alumine neutre II-III (éluant benzène-chlorure de méthylène 90/10) puis sur plaques préparatives de silice alcaline (éluant pentane-acétate d'éthyle 60/40). On obtient ainsi 162 mg (5%) de l'isomère le moins polaire et 675 mg (21%) de l'isomère le plus polaire. Isomère le moins polaire IR ($\nu_{cm^{-1}}$) 1710-1730 M^+ à *m/e* 328, 297 (M-31), 198 (M-130), 166, 130 (100%). RMN CO_2Me s (3H) 3,6, N-Me s (3H) 2,3. L'isomère le moins polaire redonne très facilement l'isomère le plus polaire par simple chauffage dans les proportions indiquées plus haut.

Isomère le plus polaire IR ($\nu_{cm^{-1}}$) 1710-1730 (spectre non superposable au précédent). Spectre de masse pratiquement identique RMN CO_2Me s (3H) 3,4, N-Me s (3H) 2,3.

Méthode B. On chauffe à reflux sous azote et sous agitation un mélange de 840 mg ($4,2 \times 10^{-2}$ mole) de méthyl-1-carbométhoxy-3-éthyl-5-pipéridone 4 8b, 500 mg ($4,6 \times 10^{-2}$ mole) de gramine 5 et 1,5 g de carbonate de potassium anhydre en suspension dans 200 ml d'acétone pendant 48 h. Le milieu réactionnel après filtration est évaporé sous vide puis repris par du chloroforme et un tampon pH 4,5, celui-ci extrait la gramine qui n'a pas réagi, on lave à l'eau la phase organique et après séchage par SO_2Na_2 , filtration et évaporation sous vide, on obtient 1,230 g du mélange des deux isomères 7b Rdt 87%.

Après purification par chromatographie sur plaques préparatives de silice alcaline (éluant hexane-acétate d'éthyle 40/60), on obtient 44% de l'isomère le moins polaire et 56% de l'isomère le plus polaire.

Préparation du composé 10

A 13,5 ml de méthylamine (1×10^{-1} mole) en solution dans 60 ml de méthanol refroidi par un mélange glace-chlorure de sodium, on ajoute goutte à goutte en 3 h 31 g ($2,7 \times 10^{-2}$ mole) de méthylène-2-butylate de méthyle⁹ en solution dans 60 ml de méthanol (la réaction est suivie par CCM silice alcaline (éluant chloroforme-méthanol 80/20)). Après 6 h, on ajoute à nouveau 13 ml de méthylamine puis le milieu réactionnel est placé 14 h à 18°, on le laisse ensuite revenir à température ordinaire sous agitation pendant 5 h (contact total 25 h). On distille après avoir chassé l'excès de méthanol et de méthylamine. On recueille la fraction Eb., 72-75°/14 g, Rdt 35%. RMN CO_2Me s (3H) 3,6, N-Me s (3H) 2,3, CH_2 1,0-9.

Préparation du diester 11

A 14 g de 10 en solution dans 40 ml de méthanol, on ajoute sous

agitation 9 ml d'acrylate de méthyle. On observe un échauffement du milieu réactionnel. Après 17 h à température ordinaire, on chasse l'excès méthanol. Rendement quantitatif. RMN CO_2Me : s (6H) 3.6, N-Me: s (3H) 2.2, $\text{CH}_2\text{-CH}$, t 0.9

Préparation de la Méthyl-1 carbométhoxy-3 éthyl-5 piperidone-4

A une suspension de 350 mg (6.5×10^{-3} mole) de méthylate de sodium dans 10 ml de benzène anhydre, portée à reflux sous agitation et sous azote, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 924 mg du diester 11 (4×10^{-3} mole) dans 15 ml de benzène anhydre. Après deux heures d'ébullition, la réaction est complète. On jette dans l'eau après refroidissement, reprend par du chloroforme, acidifie à pH 1 par un excès d'acide chlorhydrique à 10% puis neutralise avec une solution de NaHCO_3 . La phase organique est ensuite séchée et évaporée sous vide. On obtient 806 mg de piperidone 10 liquide (Rendement quantitatif) IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$) 1740-1720, 1660-1630 M^* à *m/e* 199, 184 (M 15), 166, 140 (M 59) RMN CO_2Me : s (3H) 3.9, N-Me: s 2.2

Préparation de la piperidone 10

A 1.71 g (1×10^{-2} mole) de carbométhoxy-3 piperidone-4 (FI, UKA) en solution à 0° dans 50 ml de chloroforme, on ajoute sous vive agitation 5 ml d'une solution de soude 4N puis goutte à goutte une solution de 1.5 ml (1.5×10^{-2} mole) de chlorure de benzoyle dans 50 ml de chloroforme. Après 1 h à 0°, la réaction est complète. Après traitement habituel, on obtient 2.6 g de benzoyl-1 carbométhoxy-3 piperidone-4 liquide (Rdt: 95%) RMN 2s 7.3, 2t (3H) 1.1 (mal résolu) IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$) 1720, 1650, 1630

Préparation du composé 7c

Méthode A Rdt global 30% (temps de réaction 24 h) On chauffe à reflux sous agitation et sous azote pendant 16 h un mélange de 320 mg (1.16×10^{-2} mole) de piperidone 10 et de 4 ml de pyrrolidine dans 200 ml de benzène sec. Le benzène est ensuite évaporé sous vide. L'énamine ainsi obtenue est chauffée à reflux sous azote dans 50 ml de dioxane sec en présence de 350 mg (2×10^{-2} mole) de gramine 5. Après 24 h, le milieu réactionnel refroidi est repris par 300 ml d'eau et extrait avec du chloroforme, après extraction par un tampon, pH 4.5 de l'excès de gramine n'ayant pas réagi, la phase organique séchée, filtrée et évaporée fournit 630 mg de produit brut. Par chromatographie sur plaque préparative de silice neutre (éluant CHCl_3 , MeOH 95/5), on obtient 143 mg (30%) de composé 7c amorphe IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$) 1720, 1710, 1620 M^* à *m/e* 404, 359, 275 (M-129), 228, 130 (100%) RMN O- $\text{CH}_2\text{-CH}$, q (2H) 4, $\text{CH}_2\text{-CH}$, t (3H) 1, N-H: s (1H) 8.6

Réaction de Reformatski sur le Composé 7c

On chauffe à reflux une suspension de 143 mg (2.2×10^{-2} atg) de zinc en poudre et un mélange de 0.2 ml (2×10^{-2} mole) de bromoacétate d'éthyle et de 10 ml de diméthoxyméthane sec. On laisse en contact 2 h. On prélève 4 ml de cette solution (0.8×10^{-2} mole en réactifs de Reformatski) que l'on ajoute à une solution de 135 mg (0.33×10^{-2} mole) de 7c en solution dans 10 ml de diméthoxyméthane. On observe la formation immédiate d'un précipité. On laisse en contact 1 h puis on reprend par 100 ml de chloroforme et lave à l'eau la phase organique. Après séchage et évaporation, le produit brut est purifié par chromatographie sur plaque préparative de silice neutre (éluant CHCl_3 , MeOH 90/10). On obtient ainsi 43 mg correspondant à 7c (32%) et 25 mg correspondant à la piperidone 10 (27%)

Préparation de l'iodométhylate de Benzyl-1 gramine 12

A 2.148 g (1.31×10^{-2} mole) de benzyl-1 gramine en solution à 0° dans 8 ml d'éthanol, on ajoute sous agitation 0.5 ml d'iodure de méthyle. Après 10 min, apparition d'un précipité blanc, on laisse en contact 1 h, puis on filtre cristaux obtenus 2.583 g. Rdt: 85%

F 226° RMN (Pyr d₂): s (2H) 5.5; s (2H) 5.3 ($\text{N}^+ \text{-CH}_2$ - et Ph $\text{CH}_2\text{-N}$); s (9H) 3.4. ($\text{-N}^+ \text{-(CH}_2\text{)}_3$).

Préparation du composé 13

Le composé 13 a été préparé suivant la méthode B (temps de réaction 36 h). A partir de 680 mg (3.4×10^{-2} mole) de piperidone et de 1.3 g (4.25×10^{-2} mole) d'iodo-méthylate 12 après chromatographie sur 30 g de silice CC4 Mallinckrodt (éluant benzène-chloroforme 70/30), on obtient 272 mg (19%) d'un mélange de diastéréoisomères 13. Séparation par chromatographie sur plaque de silice neutre (éluant benzène-acétate d'éthyle 50/50) Produit le moins polaire 105 mg (7.4%), produit le plus polaire 167 mg (11.7%) Produit le moins polaire. IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$) 1730, 1700 M^* à *m/e* 418, 386 (M-32), 221, 220, 91 (100%) RMN N- CH_2 , Ph: s (2H) 5.1, CO_2Me : s (3H) 3.4, N-Me: s (3H) 2.2, $\text{CH}_2\text{-CH}$, t (3H) 0.9. Produit le plus polaire IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$) 1725, 1700. Spectre de masse identique au précédent RMN N- CH_2 , Ph: s (2H) 5.3; CO_2Me : s (3H) 3.5, N-Me: s (3H) 2.3, $\text{CH}_2\text{-CH}$, t (3H) 0.9

Acylation (ZnCl_2 - AcCl) du Composé 7a \rightarrow 14a + 15a + 16a

A une solution de 400 mg (1.33×10^{-2} mole) du composé 7a dans 15 ml de nitrobenzène redistillé et 0.5 ml de AcCl (7×10^{-2} mole) on ajoute une suspension de 1 g (7.3×10^{-2} mole) de chlorure de zinc anhydre finement pulvérisé. On laisse en contact 45 min sous vive agitation. Le milieu réactionnel jaune pâle devient rapidement rouge foncé. On reprend le milieu réactionnel par 200 ml de chloroforme puis alcalinise par un excès d'une solution aqueuse à 10% de CO_2Na_2 . Après lavage à neutralité, séchage et filtration, on évapore le chloroforme puis le nitrobenzène sous 1 mm Hg. Le produit brut 410 mg est ensuite purifié par chromatographie sur plaque préparative de silice (éluant CHCl_3 -MeOH 95/5). On obtient aussi (1) 187 mg (41%) F: 114°C (éther-hexane) de 15a (produit le moins polaire) IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$) 1720 (large) M^* à *m/e* 342, 311 (M-31), 283 (M-59), 172 (100%), 170 (M-172) (100%), 130. RMN $\text{C}_\alpha\text{-H}$: m (1H) 8.2, CO_2Me : s (3H) 3.5, COMe : s (3H) 2.6; N-Me: s (3H) 2.3 (2) 162 mg (35.5%) d'un mélange 70/30 (par RMN) de 14a et 16a soit 24% de 14a et 11% de 16a. 14a et 16a sont difficilement séparables par chromatographie. 14a cristallise du mélange dans benzène-éther (F 148°). On obtient ainsi 65 mg de 14a (14.5%). Les eaux mères contiennent un mélange très enrichi en 16a. 14a IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$) 1720, 1660, 1640 M^* à *m/e* 342, 311 (M-31), 173, 170 (100%), 158, 130. RMN N-H: s (1H) 9.2, Ar-H: m (1H) 7.6; CO_2Me : s (3H) 3.2, COMe : s (3H) 2.4, N-Me: s (3H) 2.1. UV (EtOH) (λ_{max} , nm) (ϵ) 238 (17750), 314 (18600). 16a n'a pas été isolé des eaux-mères 16a + 14a. Le composé 16a a été obtenu à l'état pur dans l'expérience suivante.

Acylation (SbCl_5 - AcCl) du Composé 7a \rightarrow 15a + 16a

A une solution de 42 mg de SbCl_5 (1.4×10^{-2} mole) dans un mélange de 0.05 ml de AcCl (7×10^{-2} mole) et de 1 ml de nitrobenzène, on ajoute 40 mg du composé 7a (1.3×10^{-2} mole) dans 1 ml de nitrobenzène. Après 1 h, on extrait comme ci-dessus. Par chromatographie sur plaque préparative de silice (éluant CHCl_3 , MeOH 95/5), on obtient 15 mg (33%) de 15a et 9 mg (20%) de 16a amorphe (à l'exclusion de 14a). 16a IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$) 1740, 1720, 1680. RMN N-H: s (1H) 8.6, Ar-(H)₂: m (mal résolu) (3H) 8.4 à 7, CO_2Me : s (3H) 3.6, COMe : s (3H) 2.7, N-Me: s (3H) 2.3. UV (EtOH) 254, (20400), 300 (8200).

Acylation du Composé 7b (ZnCl_2 - AcCl) \rightarrow 14b - 15b + 16b

Même mode opératoire que pour 7a. On obtient après purification sur plaque préparative de silice (éluant CHCl_3 -MeOH 95/5) 15b (33%) produit le moins polaire (F: 96° éther-hexane) IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$) 1720 (large) RMN $\text{C}_\alpha\text{-H}$: m (1H) 8.3, CO_2Me : s (3H) 3.5, COMe : s (3H) 2.6, N-Me: s (3H) 2.3, $\text{CH}_2\text{-CH}$, t (3H) 0.9, M^*

a *m/e* 370, 339 (M-31), 311 (M-59), 198 (100%), 168, 166, 130 UV (EtOH) 242 (17200), 265 (7840), 274 (2100), 294 (6600), 315 (2000), 58% d'un mélange 70/30 de 14b et 16b (RMN) soit 40% de 14b et 17.5% de 16b. Ce mélange cristallisé dans benzène-hexane (60/40), fournit 153 mg (25%) de 14b pur (F 170°) IR (ν cm⁻¹) 1735, 1720, 1650 M⁺ à *m/e* 370, 339 (M-31), 198, 173, 166 (100%), 130 RMN N-H s (1H) 8.8, Ar-H m (1H) 7.4, CO₂Me s (3H) 3.4, COMe s (3H) 2.5, N-Me s (3H) 2.2 UV (EtOH) 238 (14000), 313 (13000)

Préparation du Cétol 17a - Composé 18

Une solution de 24 mg de 14a dans 2.4 ml de dioxanne et 1 ml d'eau est agitée lentement à 0° pendant 7 h en présence de 1 ml de résine IRA 401 (sous forme OH). Le milieu réactionnel est ensuite placé une nuit au réfrigérateur puis versé dans une petite pipette et élué successivement avec 20 ml de MeOH, 5 ml d'H₂O, 5 ml de MeOH et 10 ml de CHCl₃. On recueille ainsi 22.7 mg d'un mélange de 14a et 17a

Ce mélange est purifié sur plaque analytique de silice neutre Merck (éluant CHCl₃-MeOH 92/5/7/5). On obtient 7.4 mg de 14a (31%) et 8.3 mg de 17a (34%) F 212° (méthanol-éther) IR (ν cm⁻¹) 1720, 1650 M⁺ à *m/e* 342, 324 (M-18), 265 (M-(18+59)), 222, 170 RMN N-H s (1H) 8.8, Ar-H m (1H) 7.6, CO₂Me s (3H) 3.2, N-Me s (3H) 2.3 UV (EtOH) 240 (13300), 313 (16000). La colonne est ensuite éluee avec 25 ml de MeOH/HCl (préparé par évaporation de 0.4 ml d'AcCl sur 25 ml de MeOH). Après évaporation, neutralisation et extraction par CHCl₃, on obtient 8 mg de mélange contenant 18. Après purification sur plaque analytique (CHCl₃-MeOH 90/10), on obtient 1.5 mg (6.2%) de 18 pur. Masse M⁺ à *m/e* 266, 223, 194, 170

Préparation de la Cétoine 19a

On dissout 10 mg (3×10^{-4} mole) de cétol 17a dans 5 ml d'une solution MeOH/HCl (préparée en mélangeant 20 ml MeOH - 0.4 ml AcCl). On porte à reflux 2 h, puis on évapore sous vide, neutralise avec NH₄OH et extrait par CHCl₃. On obtient 19a quantitativement (amorphe) IR (ν cm⁻¹) 1730, 1650 M⁺ à *m/e* 324, 296, 281, 265 (M-59), 194, 152 RMN N-H s (1H) 8.9, Ar-H m (1H) 7.7, C¹³H s 8, CO₂Me s (3H) 3.8, N-Me s (3H) 2.2 UV (EtOH) 238 (12200), 313 (20600)

Hydrogénation de 19a - déséthylervatamine 21

16 mg (5×10^{-4} mole) de composé 19a, en solution dans 5 ml de méthanol et en présence de 1.6 mg de PtO₂, sont hydrogénés sous pression normale pendant 3 jours. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur filtre d'amiante. Après évaporation du filtrat, l'alcool saturé ainsi obtenu est directement reoxydé en solution dans 10 ml de méthanol en présence de 70 mg de MnO₂ sous agitation pendant 16 h. Le milieu réactionnel est à nouveau filtré sur filtre d'amiante. Le filtrat, évaporé sous vide, fournit 15 mg de deséthylervatamine 21 (amorphe) IR (ν cm⁻¹) 1720, 1630 M⁺ à *m/e* 326, 294 (M-32), 267 (M-59), 210, 167, 154 (100%), 130 RMN CO₂Me s (3H) 3.5, N-Me s (3H) 2.2 UV (EtOH) 238 (14600), 314 (12600)

Préparation du Cétol 17b

On dissout 18 mg (4.9×10^{-4} mole) du composé 14b dans 1.2 ml

de dioxanne fraîchement distillé sur sodium. On ajoute 21 mg (2.2×10^{-4} mole) de tertobutylate de potassium fraîchement sublimé, sous agitation. Après 30 min la réaction est reprise par l'eau saturée de ClNa et extrait par le chloroforme. La phase organique est lavée par de l'eau à neutralité puis séchée par SO₂(Na), filtrée et évaporée sous vide. On obtient 13.4 mg (74%) de cétol 17b (F 190°) (MeOH-éther) IR (ν cm⁻¹) 1715, 1655. Masse M⁺ à *m/e* 370, 352 (M-18), 293 (M-59), 250, 198 RMN N-H s (1H) 8.9, Ar-H m (1H) 7.6, CO₂Me s (3H) 3.8, N-Me s (3H) 2.2, CH₂CH₃ t (3H) 1

Préparation de la Cétoine 19b

Même mode opératoire que pour 19a. Rendement quantitatif. F 195°C (benzène) IR (ν cm⁻¹) 1730, 1650 M⁺ à *m/e* 352, 337 (M-15), 323, 293 (M-59), 194, 180 RMN N-H s (1H) 9.1, Ar-H m (1H) 7.7, CO₂Me s (3H) 3.8, N-Me s (3H) 2.2, CH₂-CH₃ t (3H) 1 UV (EtOH) 237 (15800), 312 (17600)

BIBLIOGRAPHIE

- ¹J. R. Knox and J. Slohbe, *Tetrahedron Letters* 2149 (1971)
²A. Husson, Y. Langlois, C. Riche, H.-P. Husson et P. Potier, *Tetrahedron* 29, 3095 (1973)
³A. Abond, A. Cavé, C. Kan Fan and P. Potier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3911 (1970)
⁴L. J. Dolby and H. Biere, *J. Org. Chem.* 35, 3843 (1970), *T. Kametani and T. Suzuki, *J. Org. Chem.* 36, 1921 (1971), *G. Buchi, S. J. Gould and F. Naf, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 2492 (1971), *A. Jackson, N. D. V. Wilson, A. J. Gaskell and J. A. Joule, *J. Chem. Soc. (C)*, 2738 (1969), *S. Yamada and T. Shiori, *Tetrahedron* 24, 4159 (1968), *F. E. Ziegler and P. A. Zoretic, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 2342 (1969)
⁵A. Barco, S. Benetti and G. P. Pollini, *Synthesis*, 316 (1973)
⁶Y. Iwakura, M. Sato and Y. Matsuo, *Nippon Kagaku Zasshi*, 80, 502 (1959), *Chem. Abstr.* 55, 3457 (1961)
⁷*Organic Reactions*, 15, 1 Wiley, New York (1967)
⁸J. W. Apsimon, J. W. Hooper and B. A. Laishes, *Can. J. Chem.* 48, 3064 (1970)
⁹M. Gaudemar, *Organometall. Chem. Res.* 8, 183 (1972), *J. G. Noltes, *J. Organometal. Chem.* 48, 77 (1973), *H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 673 (1972), Benjamin Inc.
¹⁰G. Ehrhart and I. Henning, *Arch. Pharm.* 294, 550 (1961)
¹¹I. Granelli and K. Leander, *Acta Chem. Scand.* 24, 1108 (1970)
¹²J. Curé and M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2471 (1969)
¹³M. W. Rathke and D. F. Sullivan, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 3050 (1973)
¹⁴A. R. Katnitsky, *J. Chem. Soc.* 2581 (1955), *K. F. Jennings, *J. Chem. Soc.* 497 (1957)
¹⁵R. A. Heacock and S. Kasperek, *Adv. Heterocyclic Chem.* 10, 62 (1969)
¹⁶C. W. Whittle and R. N. Castle, *J. Pharm. Sci.* 52, 645 (1963)
¹⁷M. Somet and M. Natsume, *Tetrahedron Letters* 2451 (1973)
¹⁸H. Budzikiewicz, C. Djerassi, F. Puisieux, F. Percheron and J. Poisson, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1899 (1963)
¹⁹J. Slohbe, Ph.D. Thesis, 1971, University of Western Australia, Nedlands, W. A. 6009