

ÉTUDES EN SÉRIE INDOLIQUE—X

RÉACTIONS DE VOISINAGE ET DÉMÉTHYLATION EN SÉRIE DRÉGAMINE

P. MANGENFY, Y. LANGLOIS et P. POTIER*

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

(Received in France 28 June 1974, Received in the UK for publication 19 July 1974)

Résumé—Quatre composés de type dihydro-19,20 pèrvines ont été préparés. L'hydrolyse des cyanamides, obtenus par la réaction de von Braun, a permis de mettre en évidence une réaction de voisinage avec épimérisation du carbone 16.

Abstract—The preparation of four compounds of the 19,20-dihydropervine type is described. A neighbouring group reaction involving epimerisation at C-16 is demonstrated.

La réaction de von Braun,¹ action du bromure de cyanogène sur une amine tertiaire, constitue une bonne méthode de déalkylation conduisant à un cyanamide. L'hydrolyse aisée de ce dernier, via un iminoéther, selon une réaction décrite récemment² (Schéma 1), nous a encouragés à appliquer ce schéma à la préparation des dihydro-19,20 pèrvines 4a et 4b.³

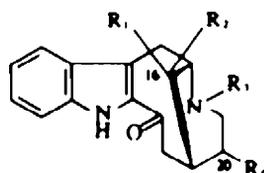
La drégamine 1a⁴ et la tabernaemontanine 1b⁴ par action du bromure de cyanogène conduisent aux cyanamides correspondants 2a (Rdt: 94%) et 2b (Rdt: 94%).

Les cyanamides 2a et 2b traités par le cyanure de potassium dans le méthanol à reflux fournissent respectivement 3a + 3c (Rdt global: 85%; 3a: 58%; 3c: 41%) et 3b + 3d (Rdt global: 86%; 3b: 82%; 3d: 18%).

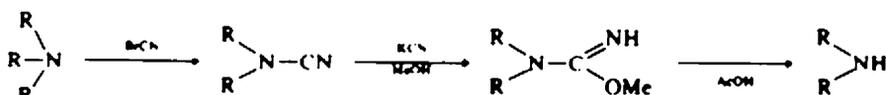
La présence des isomères 3a - 3c et 3b - 3d obtenus par épimérisation du carbone 16 peut s'expliquer par une réaction de voisinage: (a) attaque de la fonction C≡N axiale par un ion méthanolate par la face la moins encombrée de la molécule, (b) arrachement du proton en 16 axial, et (c) protonation du carbanion obtenu conduisant à deux épimères en C₁₆ (Schéma 2).

L'existence d'une telle réaction de voisinage a été mise en évidence en effectuant la même suite de réactions (BrCN puis MeOH-KCN) sur l'épi-16 drégamine 1c.^{4,5} Dans ce cas, on obtient uniquement l'iminoéther 3c. De plus la drégamine 1a traitée dans les mêmes conditions ne subit aucune épimérisation en C₁₆. Enfin les proportions très inégales d'épimères en 16 3b et 3d obtenus dans le cas du cyanamide 2b (série tabernaemontanine 1b et 20R (axial)⁶) s'expliquent par l'existence d'une interaction 1,3-diaxiale entre les substituants portés par les carbones 16 et 20 (Schéma 2).

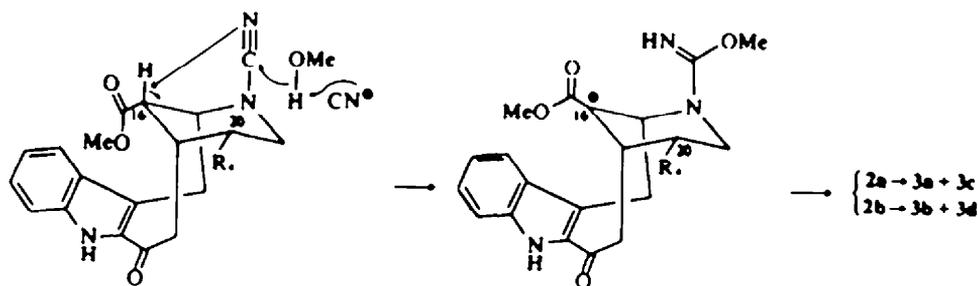
L'hydrolyse acide des iminoéthers (reflux 24 h sous N₂ dans AcOH) 3a - 3c et 3b - 3d conduit normalement aux amines secondaires correspondantes 4a - 4c et 4b - 4d.



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1a drégamine	CO ₂ Me	H	Me	20 S Et
1b tabernaemontanine	CO ₂ Me	H	Me	20 R Et
1c épi-16 drégamine	H	CO ₂ Me	Me	20 S Et
1d vobasine	CO ₂ Me	H	Me	éthylidène
2a	CO ₂ Me	H	CN	20 S Et
2b	CO ₂ Me	H	CN	20 R Et
2c	H	CO ₂ Me	CN	20 S Et
3a	CO ₂ Me	H		20 S Et
3b	CO ₂ Me	H		20 R Et
3c	H	CO ₂ Me		20 S Et
3d	H	CO ₂ Me		20 R Et
4a	CO ₂ Me	H	H	20 S Et
4b	CO ₂ Me	H	H	20 R Et
4c	H	CO ₂ Me	H	20 S Et
4d	H	CO ₂ Me	H	20 R Et

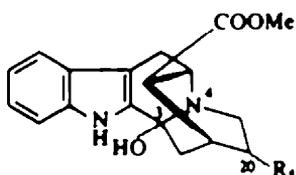


SCHEMA 1.



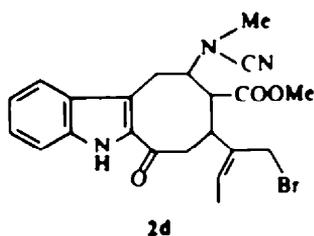
SCHEMA II.

Comme dans le cas de la pérvine et l'épi-16 pérvine⁴ **4a** et **4b** présentent dans l'infra-rouge une absorption correspondant à la fonction acyl indole (1640 cm^{-1}) alors que **4c** et **4d** épimères en 16 existent sous la forme carbinol amine.

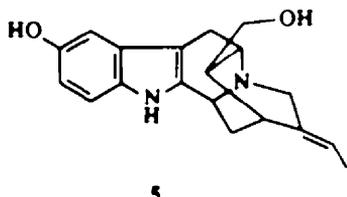


4c: $R_1 = 20(S)Et$
4d: $R_1 = 20(R)Et$

Par action du bromure de cyanogène la vobasine **1d** conduit classiquement¹ au composé **2d** (Rdt: 90%).

**2d**

Les composés **4*** obtenus avec de bons rendements sont les précurseurs directs¹ des alcaloïdes pentacycliques de type sargamine **5**.

**5**

*Les composés **4a** et **4c** méthylés par la méthode d'Eschweiler-Clarke régénèrent la drégamine **1a** et l'épi-16 drégamine **1c** respectivement.

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 AEI MS9 ou Atlas CH4. Les spectres de RMN ont été réalisés en solution dans le deutéro-chloroforme, sauf indication contraire, sur appareil Vanan A60A ou T60 (TMS référence interne $\delta = 0$ ppm). Les points de fusion corrigés ont été mesurés sur banc Koffler.

Les produits ont été purifiés soit par chromatographie sur colonne soit par chromatographie sur plaques épaisses (1 mm) Adsorbant silice neutre Merck F254.

Préparation des Cyanamides **2a**, **2b**, **2c**, **2d**

Un mode opératoire commun a été employé pour préparer ces 4 composés. A $0,5 \times 10^{-3}$ mole d'amine en solution dans 3 ml de CH_2Cl_2 anhydre, on ajoute goutte à goutte sous agitation une solution de 5×10^{-3} mole (525 mg) de bromure de cyanogène dans 3 ml de C_6H_6 anhydre. Le milieu réactionnel, agité pendant 6 h à température ordinaire, est ensuite évaporé à sec sous vide, repris par du C_6H_6 et évaporé à nouveau afin de chasser l'excès de BrCN . Le résidu obtenu est repris par du chloroforme, lavé à l'eau et évaporé à sec. **2a** (Rdt: 94%) M^+ à m/e : 365, 333 (M-32), 172, 130 IR ($\nu_{\text{cm}^{-1}}$) (CHCl_3) 3450, 2220, 1725, 1640 RMN (CDCl_3) δ (ppm) (TMS $\delta = 0$) CO_2Me s (3H) 2,6 F = 217°C (MeOH) **2b** (Rdt: 94%) Spectre de masse identique IR mêmes bandes caractéristiques RMN CO_2Me s (3H) 2,55 F 214°C (MeOH) **2c**: (Rdt: 90%) Spectre de masse identique IR mêmes bandes caractéristiques RMN CO_2Me s (3H) 3,6 **2d** (Rdt: 90%) M^+ à m/e : 458, 378, 322, 172 IR 3450, 2220, 1735, 1650 RMN $-\text{CH}=\text{CH}-$, q (1H) 5,8, CH_2-Br s (2H) 4; CO_2Me s (3H) 3,5, N Me s (3H) 2,95, $-\text{CH}=\text{CH}-$, d (3H) 1,7 F 210°C (MeOH).

Préparation des Iminoéthers **3a**, **3b**, **3c**, **3d**

$0,5 \times 10^{-3}$ mole de cyanamide sont chauffés à reflux pendant 15 h sous N_2 en présence de 65 mg (1×10^{-3} mole) de KCN dans 60 ml de MeOH. Le milieu réactionnel est ensuite repris par de l'eau saturée de NaCl et extrait par du chloroforme. La phase organique est séchée par Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous vide. **2a** \rightarrow **3a** + **3c** (Rdt global 85%) Séparation par chromatographie sur couche épaisse de silice neutre (CCF) (éluant CHCl_3 -MeOH 90-10 vol/vol) **3a** (le moins polaire) (58%) M^+ à m/e : 397, 365, 239, 225, 172, 168 IR 3400, 1725, 1640 (large) RMN CO_2Me s (3H) 2,6, OMe s (3H) 3,8 **3c** (le plus polaire) (41%) Spectre de masse identique IR mêmes bandes caractéristiques RMN CO_2Me s (3H) 3,6, OMe s (3H) 4,02 **2b** \rightarrow **3b** + **3d** (Rdt global 86%) Purification CCF (CHCl_3 -MeOH 90/10) **3b** (le moins polaire) (82%) RMN CO_2Me s (3H) 2,5, OMe s (3H) 3,9 **3d** (le plus polaire) (18%) RMN CO_2Me s (3H) 3,4, OMe s (3H) 3,8 Spectres de masse et bandes caractéristiques en IR identiques à **3a** pour ces deux produits.

Préparation des dihydro-19,20 pénones et épi-16 pénones 4a, 4b, 4c, 4d

Une solution de $0,5 \times 10^{-3}$ mole d'iminoéther dans 50 ml d'acide acétique cristallisable est mise à reflux 24 h sous N_2 . Le milieu réactionnel refroidi est neutralisé par $NaHCO_3$, extrait par $CHCl_3$, lavé par H_2O , séché sur Na_2SO_4 , filtré et évaporé sous vide. 4a (60%) Purification CCE ($CHCl_3$ -MeOH 90-10) M^* à m/e 340, 323, 308, 198, 195, 184, 168 IR 3450, 1725, 1640 RMN CO_2Me s (3H) 2,6 [α] $_{D}^{25}$ (MeOH) -37° U V (A max e) (EtOH) 238 (16 500), 318 (17 500) 4b (89%) M^* à m/e 340, 323, 308, 184, 168 IR 3425, 1725, 1640 RMN mal résolu 4c (60%) Purification CCE ($CHCl_3$ -MeOH 90-10) M^* à m/e 340, 323, 308, 198, 185, 184, 168 IR 3450, 1725 RMN CO_2Me s (3H) 3,65 [α] $_{D}^{25}$ (MeOH) $+56^\circ$ U V 228 (21 000), 284 (5 100), 292 (5 100) 4d (90%) M^* à m/e 340, 323, 281, 185, 184, 168 IR 3450, 1725 RMN CO_2Me s (3H) 3,6

BIBLIOGRAPHIE

- ¹J von Braun, *Chem. Ber.* 44, 1252 (1911). ²*Organic Reactions*, Vol. VII, p. 129 Wiley, New York (1953)
- ³A. Donetti et E. Bellora, *J. Org. Chem.* 37, 3352 (1972)
- ⁴M. Gorman et J. Sweeny, *Tetrahedron Letters* 3105 (1964)
- ⁵U. Renner, D. A. Prins, A. L. Burlingame et K. Biemann, *Helv. Chim. Acta* 46, 2186 (1963). ⁶U. Renner et H. Jagg, *Chimia* 18, 173 (1964)
- ⁷J. Slobbe, Ph.D. Thesis, 1971, University of Western Australia, Nedlands, W.A. 6009
- ⁸A. Husson, Y. Langlois, C. Riche, H.-P. Husson et P. Potier, *Tetrahedron* 29, 3095 (1973)
- ⁹R. Ottinger, J. C. Braekman, J. Pecher et R. H. Martin, *Tetrahedron Letters*, 4889 (1966)