

ETUDE DE LA REACTION DE POLONOVSKI SUR UNE MOLECULE MODELE, LA DREGAMINE

P. MANGENEY

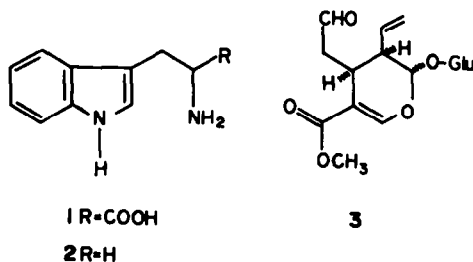
Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190 Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 20 July 1977; Received in the UK for publication 17 October 1977)

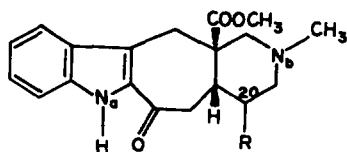
Résumé—L'influence de la nature du réactif sur le déroulement de la réaction de Polonovski a été étudiée sur une molécule modèle: la drégamine 5b. Dans ce travail, le N-oxyde de drégamine a été soumis à l'action de l'anhydride acétique, du trifluoroacétate d'acétyle (un anhydride mixte) et du chlorure d'acétyle dans les conditions de Schotten-Baumann.

Abstract—The effect of acylating reagent on the Polonovski reaction with dregamine, the N-oxide was studied using acetic anhydride, trifluoroacetyl acetate (a mixed anhydride) and acetyl chloride under Schotten-Baumann conditions.

La plupart des alcaloïdes indoliques complexes dérivent, biogénétiquement, de la condensation d'une ou deux molécules de tryptophane 1 ou de tryptamine 2 avec une unité terpénique en C₉ ou C₁₀, en général la sécologanine ou sécologanoside 3.¹

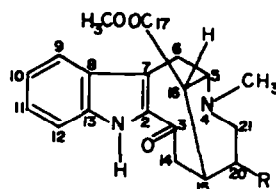


La chaîne éthanamine du tryptophane 1 ne se retrouve pas intacte dans tous les alcaloïdes indoliques. Certains d'entre-eux, comme l'ervatamine 4c,² présentent un squelette dans lequel l'atome d'azote N_b se trouve séparé du noyau indolique par trois atomes de carbone.



- 4a: R = éthylidène: déhydroervatamine
4b: R = 20(S) Et: épi-20 ervatamine
4c: R = 20(R) Et: ervatamine

Il a cependant été montré dans notre laboratoire³ en utilisant une modification de la réaction de Polonovski⁴ que les alcaloïdes de ce groupe peuvent être obtenus *in vitro* à partir des alcaloïdes du groupe de la vobasine 5a. C'est ainsi que l'épi-20 ervatamine 4b est obtenue par action de l'anhydride trifluoroacétique sur le N-oxyde de drégamine 5b après réduction de l'immonium intermédiaire formé.



- 5a: R = éthylidène: vobasine
5b: R = 20(S) Et: drégamine
5c: R = 20(R) Et: tabernaemontanine

Depuis, nous avons également montré⁵ que la réaction de Polonovski est très sensible aux facteurs stériques (antipallallélisme des liaisons susceptibles de se rompre⁶ ainsi qu'à la nucléophilie des espèces présentes dans le milieu.

Dans ce travail, l'influence de la conformation du produit de départ et de la nature du réactif sur le déroulement de la réaction ont été plus particulièrement étudiées.

L'analyse cristallographique⁷ de l'iodométhylate de vobasine 5a a permis de préciser la configuration et la conformation de cette molécule rigide dans laquelle les liaisons C₅-C₆ et C₁₄-C₁₅ sont axiales. Il est très vraisemblable que la drégamine 5b et la tabernaemontanine 5c possèdent des conformations très voisines. En effet, pour ces trois molécules, par suite de l'influence du noyau indolique,⁸ le signal en RMN du méthyle de la fonction ester portée par le carbone 16 est très déplacé vers les champs forts ($\delta = 2.6$ ppm). De plus, une étude de dichroïsme circulaire a montré⁹ qu'il n'y a pas d'interaction entre l'atome d'azote N_b et la fonction cétone portée par le carbone 3. Si l'on postule que l'oxygène porté par l'atome d'azote N_b est axial dans le N-oxyde de drégamine (hypothèse en accord avec l'examen des modèles moléculaires), deux substituants se trouvent placés convenablement pour participer à la réaction d'élimination de Polonovski modifiée; la liaison C₅-C₆ (voie a, Schéma 1) et le proton axial en C₂₁ (voie b, Schéma 1). Il est vraisemblable que la nucléophilie de l'anion présent dans le milieu réactionnel aura une influence importante sur l'orientation de la réaction.

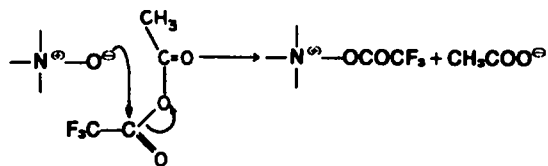
Si l'on traite le N-oxyde de drégamine 5b ou de taber-

naemontamine 5c par de l'anhydride acétique, la réaction évolue selon la voie b (Schéma). Dans ce cas, l'ion acétate est suffisamment nucléophile pour provoquer l'arrachement du proton axial en 21. Dans ces conditions expérimentales, l'énamine 6 (Δ^{20} -drégame) est isolée avec un rendement de 80%. Cette énamine 6, réduite par le borohydure de sodium dans le méthanol, conduit principalement à la drégame 5b alors que l'hydrogénation catalytique (Pt/H₂) conduit à un mélange de drégame 5a et de tabernaemontamine 5c. Il faut d'ailleurs noter que la fonction énamine de la Δ^{20} -drégame 6 est remarquablement stable par suite de la décontraction stérique apportée par la double liaison 20-21.

La présence d'ions OH⁻ dans le milieu réactionnel accélère considérablement la réaction d'élimination (voie b).¹⁰ En effet, dans les conditions de Schotten-Baumann, la formation de l'énamine est pratiquement quantitative après quelques minutes.

Le N-oxyde de drégame a également été soumis à l'action du trifluoroacétate d'acétyle. Il a été montré dans le cas du phénol et des ions phénates¹¹ que la coupure d'un tel anhydride dépend beaucoup de la nucléophilie du réactif attaquant. Il semble raisonnable d'envisager qu'un N-oxyde d'amine, entité fortement polarisée, réagira comme un phénate et conduira donc au dérivé

trifluoroacétylé correspondant:

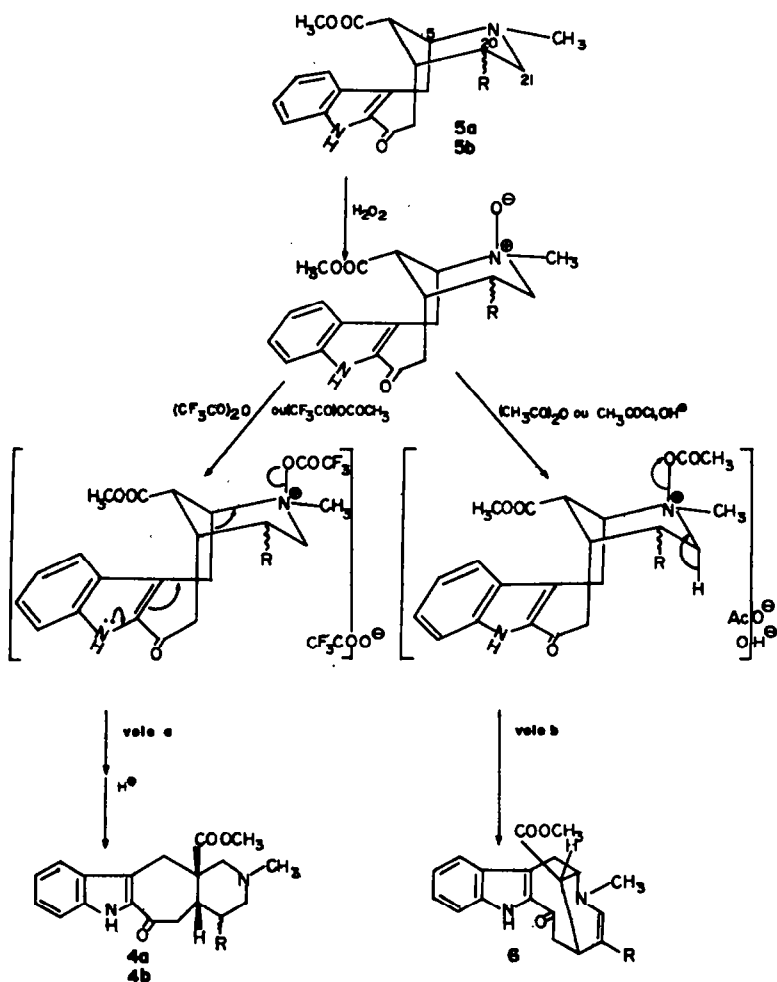


Dans ces conditions, le N-oxyde de drégame conduit, par une réaction de fragmentation, après réduction exclusivement (voie a) à l'épi-20 ervatamine 4b.

Il ressort de ces résultats que la présence d'un bon groupe partant sur l'atome d'azote N₆ est un facteur prépondérant pour l'orientation vers une réaction de fragmentation (voie a), réaction rapide. La présence d'un groupe nucléophile n'oriente vers la réaction d'élimination (voie b) que lorsque la fragmentation n'est plus possible.

Ces observations sont en accord avec le mécanisme intermoléculaire proposé par Huisgen¹² pour la réaction de Polonovski et avec les résultats publiés par Cavé et Michelot.¹³

Le choix de l'anhydride employé permet donc de modifier, comme nous l'avons déjà constaté par ailleurs,⁵ le cours de cette réaction.



PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres infra-rouge (IR) ont été enregistrés sur appareil Infracord Perkin-Elmer ou sur spectromètre Perkin-Elmer type 257, en solution dans le CHCl_3 ; les spectres ultra-violet (UV) sur appareil Bauach et Lomb type "Spectronic 505". Les spectres de masse ont été exécutés sur spectrographes AEI, type MS 9. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été réalisés sur les appareils Varian A 60 A et T 60 avec le tétraméthylsilane comme indicateur interne ($\delta = 0$). Les N-oxydes de drégamine et de tabernaemontamine ont été préparés selon la méthode déjà décrite.³

Préparation de la Δ^{20} drégamine 6

On ajoute 1.5 ml d'anhydride acétique à une solution de 300 mg (0.8 mM) de N-oxyde de drégamine à 0°. La solution est agitée sous azote pendant 15 h à température ambiante, puis évaporée à sec sous vide. L'excès d'anhydride est chassé par évaporation avec du benzène.

L'énamine (Δ^{20} -drégamine) est ensuite purifiée sur plaque préparative de silice neutre (chloroforme avec atmosphère saturée d'ammoniaque). On obtient 214 mg d'énamine (Rdt 75%). M^+ à m/e : 352 293, 180, 122. IR: 3450, 1725, 1640. RMN¹H: (CDCl_3) δ (ppm) (TMS = 0): $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ t(3H) 1.1; $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ Q (2H) 2.2; N- CH_3 et CO_2CH_3 S (6 H) 2.9; $\text{C}_{21}\text{-H}$ S (1 H) 5.7, RMN¹³C C_{18} 13.3; N- CH_3 40.3; CO_2CH_3 (50.3); C_7 (54.6); C_{20} (113.5); C_{17} (170.5); C_3 (189.4) [α]_D²⁰ (MeOH): 195°. UV (λ max; e) (EtOH): 240 (14,500); 318 (13,000).

Réduction de la Δ^{20} -drégamine 6

On ajoute 900 mg de borohydrure de sodium à une solution de 300 mg (0.8 mM) de Δ^{20} -drégamine dans 25 ml de méthanol à 0°. La solution est agitée 15 min à température ambiante, puis jetée dans l'eau saturée de chlorure de sodium et extraite par du chloroforme. On obtient après purification sur plaque de silice neutre (chloroforme avec atmosphère saturée d'ammoniaque) 156 mg de drégamine 5a (Rdt 50%).

Hydrogénation de la Δ^{20} drégamine 6

On ajoute 20 mg de palladium sur charbon activé à 10% à une solution de 30 mg de Δ^{20} -drégamine dans 5 ml de méthanol et on place le tout dans un appareil à hydrogène. Après 18 h le milieu réactionnel est filtré puis évaporé à sec sous vide. On obtient, après purification sur plaque d'alumine (hexane, acétate d'éthyle 60:40), 15 mg de drégamine 5a et 12 mg de tabernaemontamine 5b (Rdt global 89%).

[†]Cet anhydride a été préparé à partir d'un mélange équimoléculaire d'anhydride acétique et d'anhydride trifluoroacétique (l'apparition de l'anhydride mixte est suivie par RMN du ¹H).

Action du trifluoroacétate d'acétyle sur le N-oxyde de drégamine 5a[†]

145 mg de N-oxyde de drégamine (0.39 mM) sont mis en solution à 0° dans 20 ml de chlorure de méthylène anhydre contenant 10% en volume de trifluoroacétate d'acétyle. Le milieu réactionnel est agité pendant 12 h à température ambiante et sous azote. En fin de réaction, la solution est évaporée à sec, reprise deux fois par du benzène, remise en solution dans 5 ml de méthanol et réduite par un excès de borohydrure de sodium. Après purification sur plaques de silice neutre (chloroforme avec atmosphère saturée d'ammoniaque) on obtient 127 mg d'épi-20 ervatamine 4b (Rdt 87%).

Action du chlorure d'acétyle en présence de soude aqueuse

A 25 mg (0.07 mM) de N-oxyde de drégamine en suspension dans 1 ml de chlorure de méthylène on ajoute successivement sous agitation à 0° 1 ml de NaOH (à 100 mg/ml) et 0.1 ml de chlorure d'acétyle. Le milieu réactionnel est agité vigoureusement 10 min puis jeté dans de l'eau saturée de chlorure de sodium et extrait par du chloroforme. Après évaporation sous vide on obtient 22 mg de Δ^{20} -drégamine 6 (Rdt 88%).

Remerciements—L'auteur remercie MM. P. Potier et Y. Langlois pour de fructueuses discussions.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 A. R. Battersby, In *The Alkaloids* (Edited by J. E. Saxton) Vol. 1, pp. 160. Specialist Periodical Reports. The Chemical Society, London (1972).
- 2 J. R. Knox et J. Slobbe, *Tetrahedron Letters* 2149 (1971).
- 3 A. Husson, Y. Langlois, C. Riche, H. P. Husson et P. Potier, *Tetrahedron* 3095 29, (1973).
- 4 A. Cavé, C. Kan-Fan, P. Potier et J. Le Men, *Ibid.* 4681, 23 (1967).
- 5 P. Mangeney, R. Costa, Y. Langlois et P. Potier, *C.R. Acad. Sci. Paris* 284, 701 (1977).
- 6 C. A. Grob, *Angew. Chem. Int. Ed.* 8, 535 (1969).
- 7 V. Reaner et H. Jagge, *Chimia* 18, 173 (1964).
- 8 M. P. Cava, S. K. Talapatra, S. A. Weisbach, B. Douglas et G. O. Dudek *Tetrahedron Letters* 53 (1963).
- 9 K. Bláha et J. Trojáněk, *Coll. Czech. Chem. Comm.* 38, 929 (1973).
- 10 R. Michelot et B. Tchoubar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3039 (1966).
- 11 T. G. Bonner et E. G. Gabb, *J. Chem. Soc. (B)* 747 (1966).
- 12 R. Huisgen, W. Heydkamp et P. Bayerlein, *Ber.* 93, 363 (1960).
- 13 A. Cavé et R. Michelot, *C. R. Acad. Sci.* 265, 669 (1967).