

SYNTHÈSES TOTALES D'ALCALOÏDES α -ACYLINDOLIQUES† (\pm) OXO-6 SILICINE ET (\pm) ÉPI-16,20 $N_{(a)}$ MÉTHYLERVATAMINE‡

HENRI-PHILIPPE HUSSON,* KIYOSHI BANNAI, RAIMUNDO FREIRE et BERNARD MOMPON
Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190-Gif-Sur-Yvette, France

et

FRANCISCO A. M. REIS
Instituto de Quimica da Universidade Estadual de Campinas, C.P. 1170, 13.100-Campinas Sp, Brasil

(Received in France 6 October 1977; Received in the UK for publication 31 October 1977)

Résumé—La première synthèse totale stéréospécifique de la (\pm) oxo-6 silicine 18, alcaloïde indolique de la série de l'ervatamine, a été réalisée à partir d'un type de synthon qui a également permis de préparer l'épimère 26 de la (\pm) $N_{(a)}$ méthylervatamine 2 selon un schéma présumé biomimétique.

Abstract—The first stereospecific total synthesis of the indole alkaloid (\pm) 6-oxo silicine 18 in the ervatamine series has been accomplished. Starting from the same type of synthon the preparation of the epimer 26 of (\pm) $N_{(a)}$ methylervatamine 2 has been made according to a postulated biomimetic scheme.

INTRODUCTION

La mise en évidence² d'une activité remarquable de l'ervatamine 2 sur les perméabilités ioniques de la membrane axonale justifie les efforts de synthèse entrepris pour préparer les alcaloïdes de la série ou des analogues structuraux.

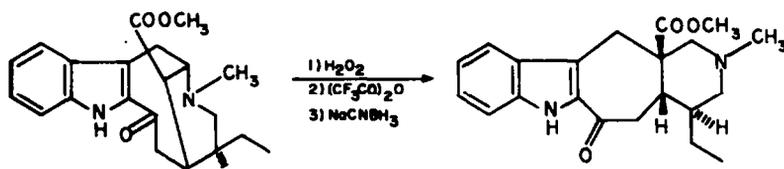
Les alcaloïdes α -acylindoliques de la série de l'ervatamine, 2, récemment isolés,³⁻⁵ représentent un squelet-nouveau où l'enchaînement éthanamine de la tryptamine n'apparaît plus.

Une hémisynthèse à haut rendement réalisée dans notre laboratoire⁷ confirme la vraisemblance de la filiation biogénétique des alcaloïdes du type dihydrovobasine (tabernaemontanine) 1 et ervatamine 2.

RÉSULTATS

Le même type de synthon 6 ou 7 permet d'accéder aux deux séries naturelles qui diffèrent par la présence ou l'absence d'un groupement carbométhoxy en $C_{(16)}$. L'intermédiaire-clé utilisé comprend tous les atomes nécessaires à l'élaboration de la série descarbométhoxy-16 ervatamine; pour la série ervatamine, l'atome de carbone supplémentaire sera apporté au cours d'une réaction de Mannich (Schéma 2).

En général, le groupement α -acylindolique est introduit au stade final des synthèses; la particularité du schéma ici présenté est de créer la fonction carbonyle dès le départ par condensation du dérivé lithié d'une γ -picoline sur les carbométhoxy-2 indoles 3 ou 4.⁹



Tabernaemontanine 1

Ervatamine 2

Schéma 1

Aucune synthèse totale d'un dérivé α -acylindolique naturel de la série dihydrovobasine 1 n'ayant été effectuée à ce jour, la transformation 1 \rightarrow 2⁷ ne peut être exploitée pour une synthèse totale de l'ervatamine 2 ou de ses dérivés.

Nous décrivons dans ce mémoire les premières synthèses totales de deux dérivés de la série ervatamine: la (\pm) oxo-6 silicine 18⁸ et la (\pm) épi-16,20 $N_{(a)}$ méthylervatamine 26.

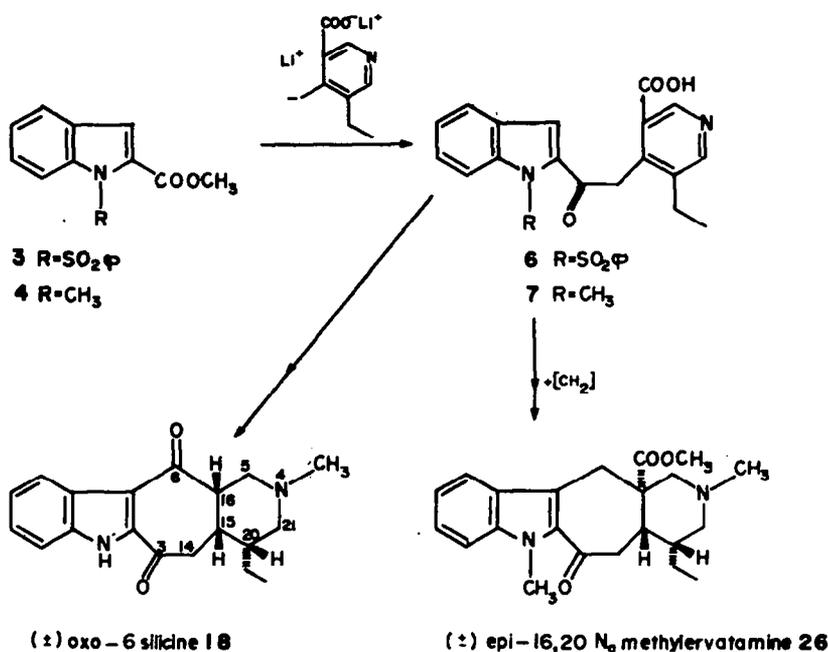
(\pm) Oxo-6 silicine ou descarbométhoxy-16 épi-20 ervatamine 18 (Tableau 1). L'oxo-6 silicine 18 possède trois hydrogènes *cis* en $C_{(15)}$, $C_{(16)}$ et $C_{(20)}$. L'introduction des hydrogènes en $C_{(15)}$ et $C_{(20)}$ peut être effectuée par hydrogénation catalytique d'une double liaison. La configuration de la position $C_{(16)}$ sera éventuellement contrôlable par énolisation de la cétone en $C_{(6)}$.

La condensation du dérivé lithié de l'hydroxyméthyl-3 méthyl-4 éthyl-5 pyridine sur 3,¹⁰ suivie de l'hydrolyse alcaline du groupement protecteur, conduit au dérivé α -acylindolique 5.

L'oxydation de 5 par MnO_2 ne fournit pas l'aldéhyde attendu mais la lactone d'énol 8. La genèse de 8 s'explique par l'oxydation de l'alcool primaire en $C_{(6)}$ en un aldéhyde intermédiaire conduisant à un lactol oxydé en lactone.

†Ces résultats sont extraits de la Thèse de Doctorat ès Sciences d'Etat de Francisco A.M. Reis, soutenue le 12 Janvier 1976 (Université de Paris-Sud, Centre d'Orsay).

‡Pour simplifier, la numérotation biogénétique des alcaloïdes indoliques¹ sera adoptée pour les intermédiaires de synthèse.



Schema 2

Pour éviter les réactions de voisinage entre les fonctions portées par le C₍₆₎ et le C₍₃₎, la transformation de la cétone en C₍₃₎ est nécessaire. Pour cela, le dérivé 5 est réduit en diol 9 par NaBH₄; cette opération aura en plus l'avantage d'augmenter la nucléophilie de l'indole en C₍₃₎, fortement diminuée dans un α-acylindole.

Le diol diacétylé 10 est ensuite partiellement hydrolysé par NaBH₄ en dérivé monoacétylé 11.

La lactone d'énol 8 peut être également préparée par condensation du dérivé lithié de l'acide méthyl-4 éthyl-5 nicotinique¹¹ sur 3, suivie de l'hydrolyse alcaline du groupement protecteur. La même suite de réaction que celle appliquée à 5 donne aussi le dérivé monoacétylé 11.

L'oxydation de 11 par MnO₂ fournit l'aldéhyde 12 peu stable. L'agitation d'une solution de 12 dans le THF en présence d'alumine standardisée (activité II-III) conduit au dérivé tétracyclique 13 amorphe. Cette réaction, effectuée dans des conditions inhabituelles, a l'avantage de ne pas provoquer l'hydrolyse du groupement acétylé et d'éviter ainsi la formation concurrentielle d'un hémiacétal entre les fonctions portées par C₍₃₎ et C₍₆₎. L'oxydation de 13 par MnO₂ conduit à 14.

La quaternarisation de N₍₆₎ de 14 par ICH₃ suivie d'une réduction par NaBH₄ conduit à la tétrahydropyridine 16. Il est à noter que le groupement carbonyle en C₍₆₎ n'est pas réduit dans ces conditions.

L'absence de protons oléfiniques en RMN laisse deux possibilités pour une double liaison tétrasubstituée: C₍₁₅₎=C₍₁₆₎ ou C₍₁₅₎=C₍₂₀₎. La bonne résolution des signaux correspondant aux protons de la chaîne éthylique (absence de proton en C₍₂₀₎) et leurs déplacements chimiques permettent de choisir la position C₍₁₅₎=C₍₂₀₎.

L'hydrogénation catalytique (PtO₂) de 16 conduit uniquement à l'alcool 17 identique au produit de réduction par NaBH₄ de l'oxo-6 silicine 18 ce qui fixe la stéréochimie au niveau de C₍₁₅₎, C₍₁₆₎ et C₍₂₀₎ identique à celle du produit naturel. La transformation de 17 en (+) oxo-6 silicine est effectuée par oxydation avec MnO₂.

Il est remarquable de constater que la double liaison de

16 s'hydrogène facilement pour donner un seul produit. En général, les doubles liaisons tétrasubstituées sont difficiles à hydrogéner sauf s'il y a possibilité de migration ou d'activation.

Dans le cas de 16, l'énolisation probablement facile de la cétone en C₍₆₎ peut conduire à une certaine proportion de diénol qui est hydrogéné. D'autre part, l'équilibre céto-énolique conduit au produit thermodynamiquement le plus stable, c'est-à-dire ayant une jonction de cycles *cis*.⁷ Ces raisons expliquent l'obtention stéréospécifique du produit naturel 18.

(±) *Epi*-16,20 N₍₆₎ methylervatamine 26. La synthèse de dérivés de pervatamine à partir du même type de synthon que celui utilisé pour la synthèse de l'oxo-6 silicine 18 nécessite l'introduction du méthylène C₍₆₎. Une double substitution du N,N-diméthylamino-méthylène immonium¹² analogue à celle que nous avons décrite pour une synthèse de l'ellipticine¹³ a été imaginée pour réaliser cet objectif (Schéma 3).

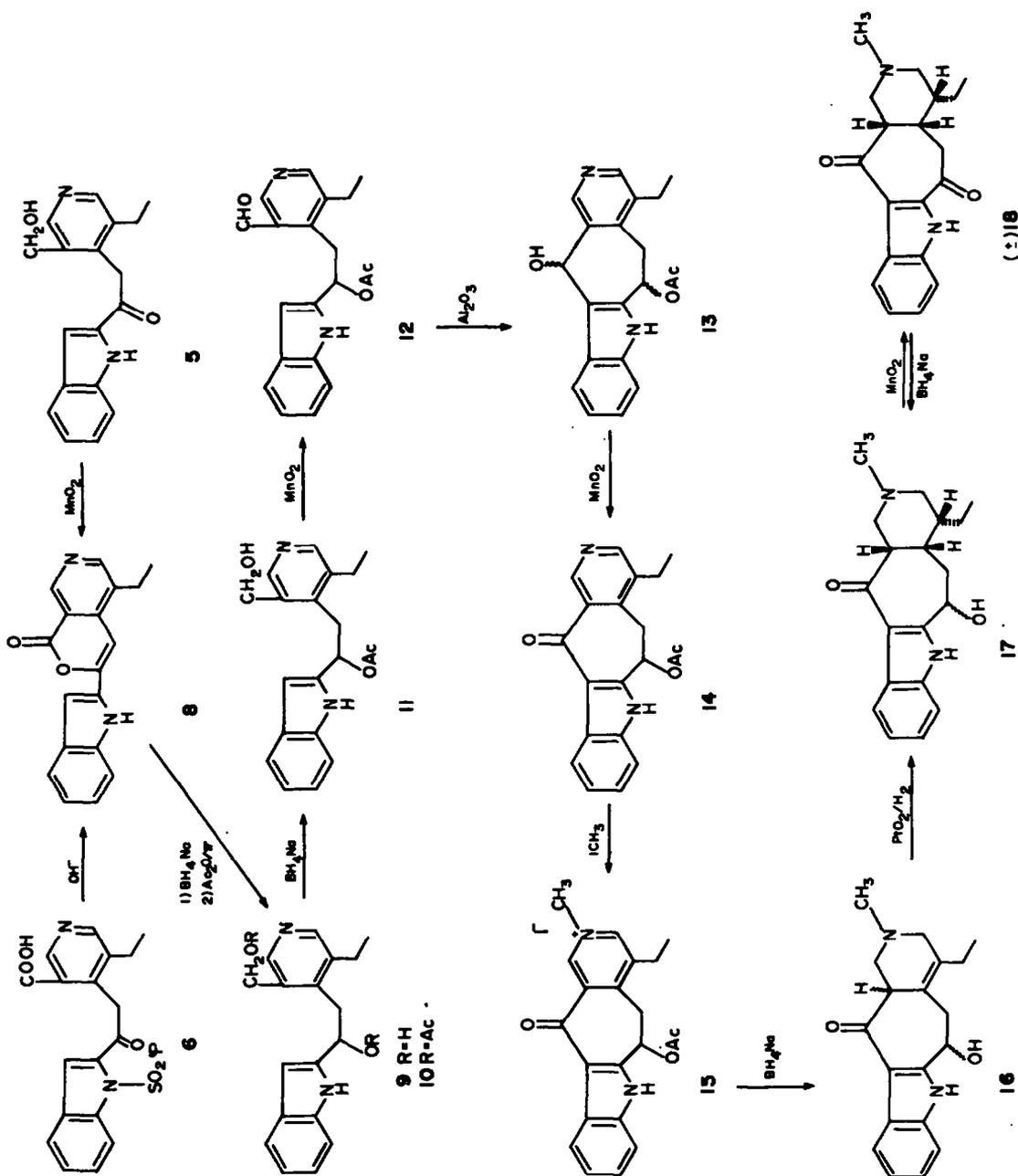
Ce schéma fait appel à l'intermédiaire 24 équivalent de l'intermédiaire présumé du réarrangement de la tabernaemontanine en ervatamine (Schéma 1). Le caractère biomimétique possible de cette synthèse est *a priori* un facteur important quant à ses chances de succès.

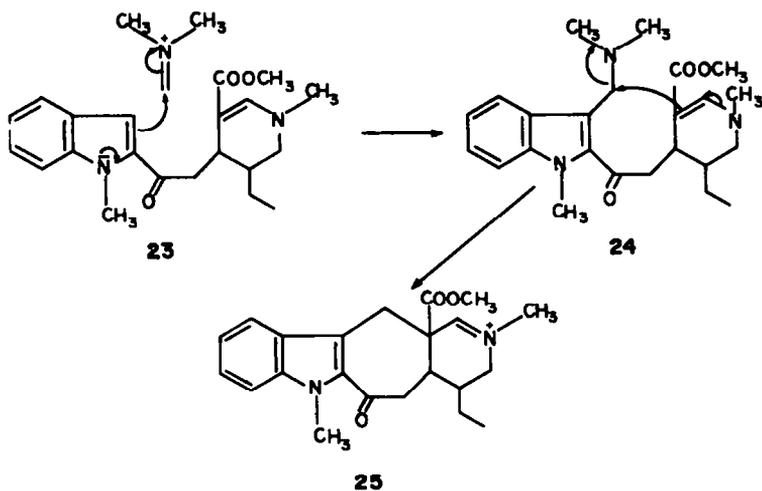
La réduction partielle d'un sel de pyridinium doit permettre d'obtenir l'énamine (tétrahydropyridine) souhaitée.

Les conditions utilisées dans la synthèse précédente pour la déprotection de N₍₆₎, conduisent à la formation d'une lactone d'énol 8 très stable. La nécessité d'avoir dès le départ le groupement carbométhoxy impose d'effectuer la synthèse en série N-CH₃, pour éviter l'étape d'hydrolyse du groupement protecteur conduisant à la lactone d'énol.

La condensation du dérivé lithié de l'acide méthyl-4 éthyl-5 nicotinique sur le carbométhoxy-2 N-méthylindole 4 conduit à l'acide 7 qui est estérifié en 19 par le diazométhane. L'ester méthylique 19 est quaternarisé par l'iodure de méthyle et le sel de pyridinium 20 obtenu est

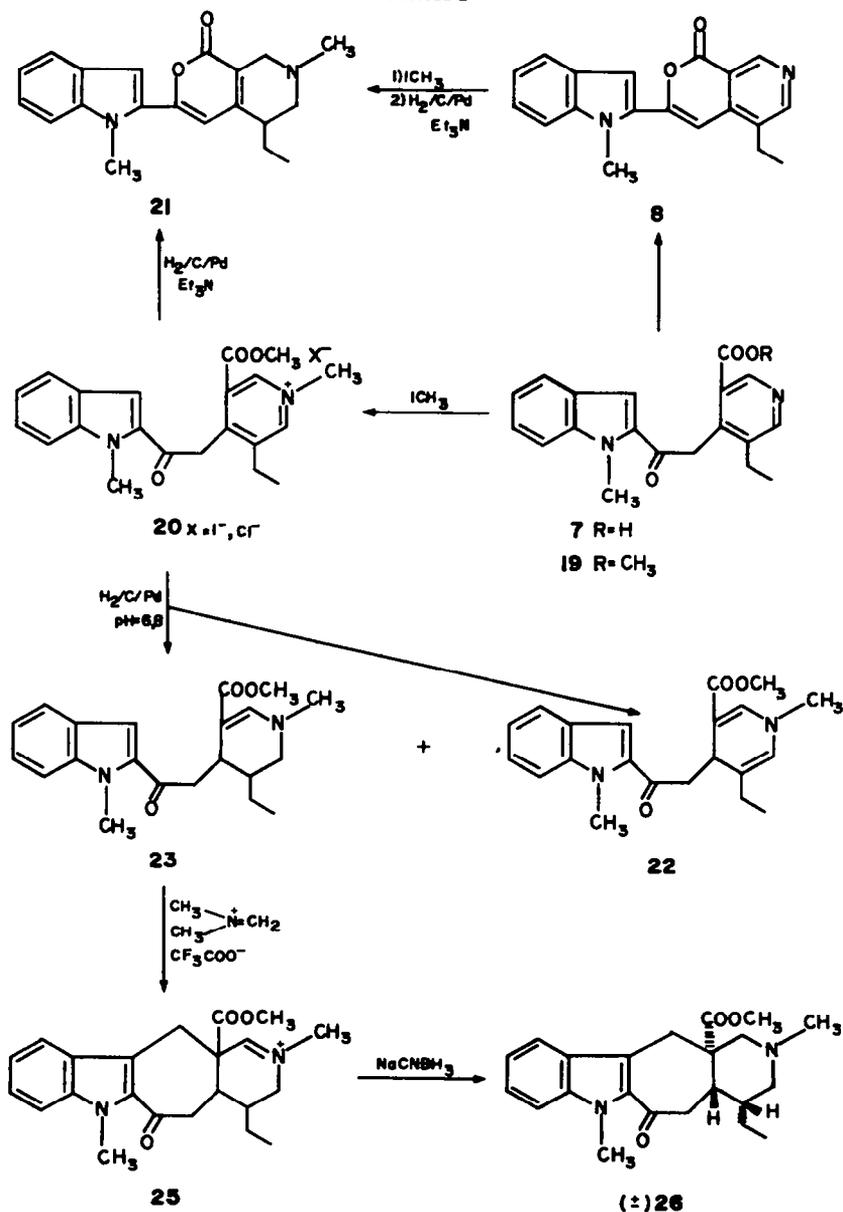
Tableau I





Schema 3

Tableau 2



hydrogéné selon Wenkert.¹⁴ Le seul produit obtenu dans ces conditions est la tétrahydropyridine lactone 21 et non l'énamine 23 recherchée (Tableau 2).

Ce résultat s'explique par l'énolisation du carbonyle en C₍₃₎ en présence de triéthylamine suivie d'une lactonisation conduisant à un nouveau pyridinium dérivé de 8 qui subit l'hydrogénation. Pour vérifier cette hypothèse, le sel de pyridinium provenant de l'action de l'iodure de méthyle sur 8 a été hydrogéné dans les mêmes conditions: il conduit bien à 21.

A la suite de ces résultats, il a été décidé de procéder à l'hydrogénation partielle du sel de pyridinium 20 en milieu tamponné à pH 6,8 dans les conditions que nous avons mises au point pour les cas où la méthode de Wenkert est en échec.¹⁵

L'énamine recherchée 23 est ainsi obtenue toutefois accompagnée de la dihydropyridine 22.

La réaction de 23 avec le trifluoroacétate de *N,N*-diméthylaminométhylène immonium suivie d'une réduction par NaCNBH₃ en milieu acide conduit avec un faible rendement (10%) à 26. (Tableau 2).

Ce dérivé est différent des *N*₍₁₆₎ méthylervatamine épimères en C₍₂₀₎ mais présente des caractéristiques spectrales très voisines (IR UV, RMN ¹H et SM). Selon toute vraisemblance les hydrogènes en C₍₁₅₎ et C₍₂₀₎, introduits par hydrogénation catalytique, ont une relation *cis* (vide supra). Ainsi seule la configuration en C₍₁₆₎ peut être différente de celle des produits naturels. Le composé 26 est donc la (\pm) épi-16, 20 ervatamine.

La structure de l'intermédiaire formé au cours de la dernière étape de la synthèse est vraisemblablement de type gramine 24, l' α -acylindole étant la plus réactive des deux énamines en présence.[†]

Le faible rendement obtenu a probablement pour origine la faible nucléophilie de l'autre énamine (vinylogue d'amide) vis-à-vis du groupement diméthylamino qui n'est pas tout à fait l'équivalent de l'immonium conjugué intermédiaire supposé de la biogénèse (Schéma 1).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion ont été pris sur banc Koffler. Les spectres IR (cm⁻¹) ont été enregistrés sur le spectromètre Perkin-Elmer 257; les spectres UV (nm) (log) sur appareil Bausch et Lomb, type "Spectronic 505". Les spectres de RMN ont été réalisés sur les appareils Varian A60A, T60 (60 MHz), Bruker HX 90E (90 MHz) ou IEF 240 (240 MHz)¹⁷ avec le TMS comme indicateur interne ($\delta = 0$). Les déplacements chimiques sont mesurés en ppm et les couplages en Hz. Les singulet, doublet, triplet, quadruplet, multiplet sont respectivement désignés par les lettres: s, d, t, q, m. Les spectres de masse ont été mesurés sur spectrographe A.E.I. type MS9 ou MS50.

Les chromatographies préparatives sur plaque sont faites avec le Kieselgel HF 254 + 366 imprégné ou non de soude (plaques neutres ou alcalines).

Les composés caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des résultats microanalytiques à $\pm 0.3\%$ de la théorie pour C et à 1% pour H, N et O.

Indolyl-2 méthyl-4 (hydroxyméthyl-3 éthyl-5) pyridyl cétone 5. L'hydroxyméthyl-3 méthyl-4 éthyl-5 pyridine (0.022 mole 3.1 g) est dissoute dans 100 ml de THF anhydre à -75° sous argon. On ajoute 26 ml de *n*-butyllithium 2M (0.044 mole) à l'aide d'une seringue. Quand le milieu est revenu à la température du laboratoire, on transvase la solution, sous pression d'argon à l'aide d'un jonc d'acier, dans une ampoule à brome adaptée à un tricol contenant le carbométhoxy-2 *N*-benzènesulfonyl indole 3 (0.022 mole 6.9 g) en solution dans 100 ml de THF anhydre.

[†]La substitution se fait bien en C₍₃₎, compte tenu du fait que l'acétyl-2 indole lui-même réagit dans cette position vis-à-vis du réactif de Mannich.¹⁶

La solution de lithien est versée goutte à goutte en 1 h dans la solution d'indole 3; 30 mn après la fin de l'addition, on ajoute de l'eau saturée de NaCl et extrait le milieu réactionnel par de l'éther. On obtient une huile jaune (9.5 g) composée des produits de départ et du composé de condensation.

Ce mélange (9.5 g) est dissous dans 200 ml de méthanol contenant 45 ml de soude 2N. On porte 1 h à reflux, noir avec de l'eau salée et extrait par du chloroforme. Le produit brut (6 g) est purifié par chromatographie sur colonne de silice Mallinckrodt CC4 (éluant: éther additionné de pourcentage croissant de méthanol). Les fractions homogènes en CCM sont rassemblées (Rdt 30%) et cristallisées dans l'acétone: F: 195°. C₁₈H₁₈N₂O₂. SM: 294 (M⁺ 21%) 276 (M-18, 12%) 247 (100%) 144 (98%). IR (CHCl₃): 3150 (NH) 1680 (C=O). UV (EtOH): 224 (4.10) 236 (4.01) 273 (3.68) 310 (4.27). RMN (CDCl₃): 9.12 (m, NH) 8.44 (s, C₍₅₎H) 7.00-7.71 (H aromatiques) \times 4.68 (s, C₍₁₄₎ H₂) 4.54 (s, C₍₆₎ H₂) 3.35 (q, 7 Hz, C₍₁₉₎ H₂) 1.27 (t, 7 Hz, C₍₁₈₎ H₃).

(Méthyl-1 indolyl)2 méthyl-4 (carboxy-3 éthyl-5) pyridyl cétone 7. Le composé 7 est préparé selon la technique utilisée pour 5. Seule l'extraction demande des conditions particulières pour extraire cet amino-acide et éviter la formation de la lactone d'énol 8. Après réaction, le milieu réactionnel dilué par de l'eau salée est extrait par de l'éther pour éliminer les produits neutres puis la phase aqueuse acidifiée à pH 3 avec HCl est alcalinisée à pH 10 avec NH₄OH. Une partie de l'eau est alors éliminée par distillation sous pression réduite. Le précipité de 7 qui se forme est filtré, lavé et séché (Rdt 50%). Le produit n'a pu être cristallisé. SM: 322 (M⁺, 49%) 304 (M-18, 55%) 294 (M-28, 12%) 275 (28%) 261 (22%) 158 (100%) 89 (95%). IR (Nujol): 2450 (large, OH) 1710 (C=O acide) 1650 (α acyl indole). UV (éthanol): 236 (4.26) 279 (3.88) 306 (4.29). RMN (C₂D₂N): 10.30 (s large, COOH) 9.66 (s, C₍₅₎ H) 8.83 (s, C₍₂₁₎ H) 7.43 (s, C₍₇₎ H) 7.10-8.00 (H aromatiques) 5.33 (s, C₍₁₄₎ H₂) 4.00 (s, NCH₃), 2.80 (q, 7 Hz, C₍₁₉₎ H₂) 1.20 (t, 7 Hz, C₍₁₈₎ H₃).

Lactone d'énol 8. L'alcool 5 (0.1 g) est dissous dans 5 ml de THF contenant 1 g de MnO₂ en suspension. On agite le milieu réactionnel pendant 1 h puis on filtre et distille le solvant. Le résidu cristallise dans l'éthanol: F 270. C₁₈H₁₄N₂O₂. SM: 290 (M⁺ 100%) 262 (M-28, 34%) 247 (30%) 144 (10%). IR (Nujol): 1740 (C=O lactone) 1634 et 1608 (C=C). UV (éthanol): 230 (4.22) 269 (3.86) 382 (4.39). RMN (D.M.S.O.): 12.0 (massif, NH) 8.76 (s, C₍₅₎ H) 8.50 (s, C₍₂₁₎ H) 7.50 (s, C₍₁₄₎ H) 7.23 (d, C₍₇₎ H) 2.93 (q, 7 Hz, C₍₁₉₎ H₂) 1.30 (t, 7 Hz, C₍₁₈₎ H₃).

Diol 9. Le diol 9 est obtenu par réduction de 5 ou de 8 par le borohydrure de sodium dans le méthanol selon la méthode habituelle (Rdt 90%). F: 150° (acétone-benzène). C₁₈H₂₀N₂O₂. SM: 296 (M⁺, 6%) 278 (M-18, 9%) 151 (100%) 145 (96%) 133 (44%) 132 (36%) 118 (51%). IR (CHCl₃): 3300 (NH, OH). UV (éthanol): 268 (4.06) 273 (4.06) 282 (3.96) 290 (3.86). RMN(CDCl₃): 9.26 (massif, NH) 4.98 (t, 7 Hz, C₍₅₎ H) 4.63 (d, 12 Hz, C₍₆₎ H_A) 4.31 (d, 12 Hz, C₍₆₎ H_B).

Dérivé diacétylé 10. Le diol 9 (300 mg) est acétylé à température ordinaire par le mélange anhydride acétique pyridine. Le produit brut (350 mg) cristallise dans le benzène. F: 154°. C₂₂H₂₄N₂O₄. SM: 380 (M⁺, 100%) 338 (M-42, 65%) 320 (M-60, 31%) 278 (17%) 260 (M-2 \times 60, 67%) 146 (98%) 130 (43%). IR (Nujol): 1740 (C=O acétate). RMN: 9.5 (massif NH) 6.26 (dd, 8.5 et 5, C₍₅₎ H) 5.1 (s, C₍₁₄₎ et C₍₆₎ H₂) 2.03 (s, CH₃CO) 1.95 (s, CH₃CO).

Dérivé monoacétylé 11: Le dérivé diacétylé 10 (300 mg) en solution dans le méthanol est traité par 300 mg de NaBH₄. Après 15 min on noie à l'eau et extrait par du chloroforme. Le produit brut est constitué du produit de départ 10, du diol 9 et en grande majorité du dérivé monoacétylé 11 (180 mg) qui est séparé sur couche épaisse de silice. Produit amorphe. SM: 338 (M⁺, 4%) 308 (M-30, 7%) 278 (M-60, 70%) 261 (38%) 249 (43%) 145 (60%) 133 (100%) 119 (58%). IR (CHCl₃): 3480 (NH) 3250 (OH) 1735 (C=O). RMN(CDCl₃): 9.40 (massif, NH) 6.28 (dd, 8.5 et 5 C₍₅₎ H) 4.71 (s, C₍₁₄₎ H₂), 1.95 (s, CH₃CO).

Aldéhyde 12. Le dérivé 11 (150 mg) en solution dans 5 ml de chloroforme est traité par 1.5 g de MnO₂ pendant 3 h sous agitation. Après filtration de l'oxydant et distillation du solvant, on obtient une huile (138 mg) homogène en CCM mais peu stable. SM: 336 (M⁺, 100%) 306 (12%) 276 (M-60, 18%) 259 (20%) 134

(40%) 120 (70%). IR (film): 3250 (NH) 1745 (C=O acétate) 1700 (aldéhyde). RMN(CDCl₃): 10.23 (s, CHO) 9.06 (massif NH).

Cyclisation de l'aldéhyde 12 → 13. L'aldéhyde 12 (100 mg) dissous dans 3 ml de THF est traité par 200 mg d'alumine standardisée (Activité II-III) sous agitation pendant 4 h. Le milieu est ensuite filtré et le solvant distillé. On obtient 13 (85 mg) amorphe. SM: 336 (M⁺, 7%) 318 (M-18, 3%) 276 (M-60, 22%) 258 (M-60-18, 100%) 243 (28%). IR (Nujol): 3250 (NH) 1740 (C=O acétate). RMN(CDCl₃): 9.00 (massif, NH) 6.13 (s, C₁₀ H) 1.96 (s, CH₃CO).

Oxydation de 13 en 14. Le composé 13 (80 mg) en solution dans 5 ml de chloroforme est oxydé par MnO₂ (1 g) sous agitation pendant 30 min à température ordinaire. Après filtration, le solvant organique est distillé. On obtient 78 mg de produit brut qui est purifié sur couche épaisse de silice. Le dérivé 14 (50 mg) cristallise dans le méthanol. F: 263°. C₂₀H₁₈N₂O₂. SM: 334 (M⁺, 88%) 306 (M-28, 13%) 292 (M-42, 25%) 274 (M-60, 100%) 259 (82%) 246 (43%) 131 (50%). IR (Nujol): 3150(NH) 1755 (C=O acétate) 1620 (C₁₆=O). UV (éthanol): 254 (4.16) 262 (4.12) 271 (4.04) 278 (4.04) 342 (4.01).

Déhydro-15,20 oxo-6 silicicol 16. A une solution du composé 14 (20 mg) dissous dans 3 ml de méthanol, on ajoute 1 ml de ICH₃. Après 12 h à la température du laboratoire, on amène à sec et reprend par 5 ml de méthanol. On ajoute par petites portions NaBH₄ (50 mg) et après 30 min, on extrait le milieu réactionnel. On obtient un mélange de deux épimères sous forme amorphe. SM: 310 (M⁺, 100%) 293 (M-17, 18%) 281 (M-29, 66%) 172 (37%) 136 (83%). RMN: 2 N-CH₃ à 2.52 et 2.39.

(±) **Oxo-6 silicicol 17.** Le dérivé 16 (10 mg) en solution dans le méthanol est hydrogéné en présence de PtO₂ à pression et température ordinaires pendant 4 h. Après purification sur couche épaisse de silice, on obtient 5 mg de 17 en tous points identiques (CCM, IR, UV, RMN et SM) aux oxo-6 silicicols.²

(±) **Oxo-6 silicine 18.** Le dérivé 17 (4 mg) en solution dans 5 ml du mélange CHCl₃-CH₃OH (50-50) est oxydé par MnO₂ (50 mg) sous agitation pendant 1 h. Après extraction, on obtient la (±) oxo-6 silicine (3 mg).^{3,18}

Estérification de l'acide 7 → 19. L'acide 7 (3 g) en suspension dans 50 ml de méthanol à 0°, on ajoute un excès de diazométhane en solution dans l'éther (coloration jaune persistante). Après 12 h d'agitation, le milieu est homogène et est amené à sec. L'huile obtenue est mise en solution dans l'éther et filtrée sur une colonne de silice. On obtient 19 (2.6 g) qui cristallise dans le mélange éther-hexane (50-50). F: 103°. C₂₀H₂₀N₂O₂. SM: 336 (M⁺, 34%) 308 (7%) 277 (M-59, 8%), 158 (100%). IR (CHCl₃): 1720 (C=O ester) 1670 (α-acylindole). UV (éthanol): 236 (4.60) 309 (4.57) 384 (3.95). RMN(CDCl₃): 9.07 (s, C₁₅ H) 8.60 (s, C₂₁ H) 7.50 (s, C₁₇ H) 7.00-7.90 (H aromatiques) 4.90 (s, C₁₄ H₂) 4.00 (s, N-CH₃) 3.80 (s, CO₂CH₃) 2.73 (q, 7 Hz, C₁₉ H₂) 1.23 (t, C₁₈ H₃).

Sel de pyridinium 20. Le composé 19 (2 g) est dissous dans 50 ml de CH₃OH contenant 5 ml de ICH₃. On porte à reflux 15 h. Après refroidissement, les cristaux sont séparés. F > 1200°. Les cristaux mis en solution dans le méthanol sont traités par le chlorure d'argent pour obtenir le chlorhydrate.

Hydrogénation de 20 selon Wenker.¹⁴ Le chlorure de pyridinium (100 mg) 20 en solution dans 6 ml de méthanol additionné de 40 μl de triéthylamine est hydrogéné à température et pression ordinaires pendant 16 h en présence de Pd/C à 10%. Après filtration du catalyseur et distillation du solvant, on reprend par du chloroforme pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine par filtration. On obtient un produit brut qui après purification sur couche épaisse de silice donne 21 (30 mg) cristallisé dans le mélange méthanol-benzène: F: 190°. C₂₀H₂₂N₂O₂. SM: 322 (M⁺, 100%) 293 (M-28, 47%) 279 (42%) 198 (50%) 144 (67%). IR (CHCl₃): 1710 (α pyrone). UV (éthanol): 234 (4.26) 278 (3.90) 365 (4.29). RMN(CDCl₃): 7.00-7.80 (H aromatiques) 6.83 (s, C₁₄ H) 6.43 (s, C₁₇ H) 3.93 (s, N_{1a} CH₃) 3.33 (s large, C₁₅ H₂) 2.63 (s large, C₂₁ H₂) 2.46 (s, N₁₀ CH₃).

Hydrogénation de 20 en milieu tamponné. 22 + 23. Le chlorhydrate de pyridinium (500 mg) 20 en solution dans

25 ml de méthanol est hydrogéné, en présence de Pd/C à 10% (200 mg) et d'un mélange de Na₂HPO₄ (540 mg) et NaH₂PO₄ (240 mg) pendant 48 h. Après filtration du milieu et distillation, on obtient un mélange (310 mg) de deux produits majoritaires 22 (60 mg) et 23 (110 mg) qui sont séparés sur couche épaisse de silice (éluant CHCl₃-CH₃OH 95-5). Dérivé 22 (R₄ 0.8) huile. SM: 352 (M⁺, 100%) 319 (38%) 293 (M-59, 68%) 180 (75%) 158 (98%). IR (CHCl₃): 1685 (large: ester + α-acylindole), 1630 (énamine). UV (éthanol): 237 (4.14) 276 (3.98) 306 (4.17) 416 (4.10). RMN (CDCl₃): 8.00 (s, C₁₅ H) 7.70 (s, C₂₁ H) 7.00-7.70 (H aromatiques) 4.10 (s, N_{1a} CH₃) 3.76 (s, CO₂CH₃) 3.13 (s, N₁₀ CH₃). Dérivé 23 (R₄ 0.5) huile. SM: 354 (M⁺, 39%) 353 (M-1, 95%) 321 (45%) 294 (35%) 182 (100%) 158 (91%) 152 (98%). IR (CHCl₃) 1670 (large: ester + acylindole) 1630 (énamine). UV (éthanol): 236 (4.12) 300 (4.29).

(±) **Épi-16,20 N_{1a} méthylervatamine 26.** A une solution de trifluoroacétate de N₁,N₁-diméthylaminométhylène immonium (0.228 mmole, 36 mg) dans 5 ml de chlorure de méthylène, on ajoute 23 (0.228 mmole, 80 mg) et on abandonne 48 h à température ordinaire. Après distillation du solvant, on reprend par 5 ml de méthanol acidifié par deux gouttes d'acide acétique et on ajoute NaCNBH₃ (50 mg).

Après 30 min, le milieu réactionnel est extrait. L'analyse en CCM du produit brut (75 mg) montre, outre 23 qui n'a pas réagi, un produit majoritaire accompagné de deux produits mineurs.

La séparation du produit majoritaire sur couche épaisse de silice permet d'isoler la (±) épi-16,20 N_{1a} méthylervatamine 26 (8 mg) amorphe. SM: 368 (M⁺, 35%) 354 (100%) 309 (M-59, 5%) 295 (24%) 196 (47%) 184 (44%) 182 (45%) 99 (75%). UV (éthanol, qualitatif): 240, 312. IR (CHCl₃): 1730 (ester) 1670 (α-acylindole). RMN (CDCl₃): 7.2-7.9 (H aromatiques) 4.00 (s, N_{1a} CH₃) 3.79 (s, CO₂CH₃) 2.36 (s, N₁₀ CH₃) 0.96 (t, 7 Hz, C₁₈ H₃).

Remerciements—Les auteurs remercient Monsieur Pierre Potier, Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

1. J. Le Men et W. I. Taylor, *Experientia* 21, 508 (1965).
2. M. P. Sauviat et Y. Pichon, *Proceedings of the XXVII International Union of Physiological Sciences*, Abstract of papers, p. 663 (1977).
3. J. R. Knox et J. Slobbe, *Tetrahedron Letters* 2149 (1971).
4. A.-M. Bui, M.-M. Debray, P. Boiteau et P. Potier, *Phytochemistry* 16, 703 (1977).
5. A.-M. Bui, G. Massiot, B.-C. Das et P. Potier, à paraître.
6. M. Andriantsiferana, R. Besselièvre, C. Riche et H.-P. Husson, *Tetrahedron Letters* 2587 (1977).
7. A. Husson, Y. Langlois, C. Riche, H.-P. Husson et P. Potier, *Tetrahedron* 29, 3095 (1973).
8. F. Reis, K. Bannai et H.-P. Husson, *Tetrahedron Letters* 1085 (1976).
9. Simultanément R. J. Sundberg et F.-X. Smith, *J. Org. Chem.* 40, 2613 (1975), ont utilisé le même schéma général pour synthétiser des composés indoliques non naturels.
10. R. J. Sundberg et H. F. Russel, *J. Org. Chem.* 38, 3324 (1973).
11. T. R. Govindachari, K. Nagarajan et S. Rajappa, *J. Chem. Soc.* 551 (1957).
12. A. Abond, A. Cavé, C. Kan-Fan, H.-P. Husson, J. de Rostolan et P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 5622 (1968).
13. R. Besselièvre, C. Thal, H.-P. Husson et P. Potier, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 90 (1975).
14. E. Weakert, *Accounts Chem. Res.* 1, 78 (1968).
15. L. Chevolut et H.-P. Husson, travaux non publiés.
16. A. Abond, communication personnelle.
17. P. Gonord, C. Duret, C. Vibet, J. Salsat et S. K. Kan, *Rev. Sci. Instrum.* 44, 1725 (1973).
18. Le dérivé obtenu est identique (R₄, SM, IR, UV, RMN) au produit naturel aimablement fourni par Madame A.-M. Bui.