

(±) DEHYDRO-14,15 NOR-17 EBURNAMONINE ET (±) DIHYDRO-2,7 NOR-17 EBURNAMONINE

R.Z. ANDRIAMIALISOA*, N. LANGLOIS, Y. LANGLOIS, B. GILLET et J.-C. BELOEIL

Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS,
91198 Gif-sur-Yvette Cédex, France

(Received in Belgium 22 January 1988)

Résumé - La déhydro-14,15 nor-17 éburnamonine **6** est préparée en trois étapes à partir de la dihydro-3,4-β-carboline **1**. Le composé **6** conduit, après hydrogénéation catalytique, à la dihydro-2,7 nor-17 éburnamonine **11**. La configuration relative des carbones 2 et 21 de ce composé a été déterminée par une étude de RMN à deux dimensions.

Abstract - 3,4-Dihydro-β-carboline **1** afforded after imino Diels-Alder reaction stereoselective alkylation and cyclisation, 14,15-dehydro-17-nor eburnamonine **6**. Catalytic hydrogenation of compound **6** gave rise to a simple product, 2,7-dihydro-17-nor eburnamonine **11**. The configuration of this compound has been secured by a two dimensional NMR study.

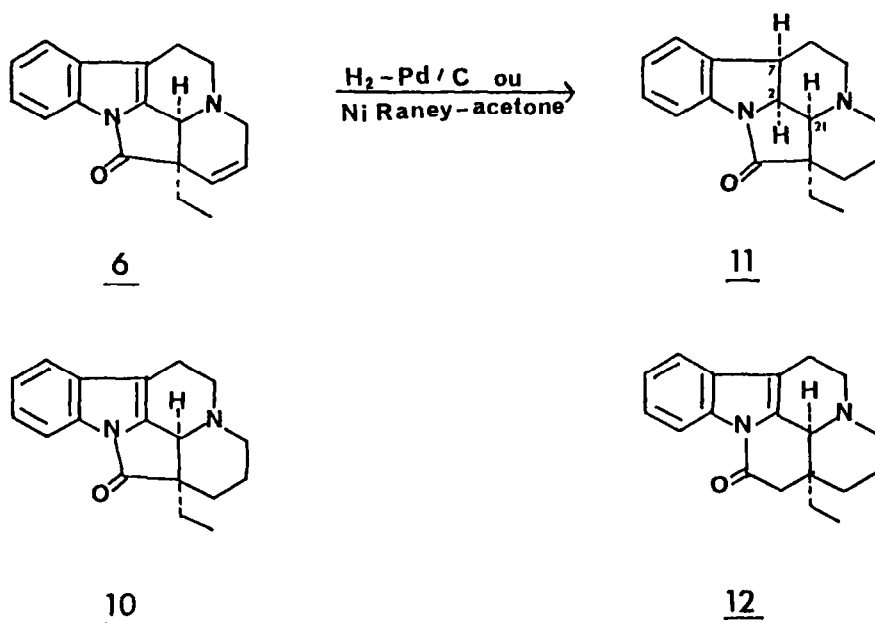
Récemment, nous avons montré que l'utilisation d'une réaction d'imino-Diels-Alder permettait d'accéder directement, à partir de la dihydro-3,4-β-carboline **1** et du pentadiénoate de méthyle, à des dérivés de type indoloquinolizidine **2** et que l'alkylation régio- et stéréosélective de ces intermédiaires conduisait aux indoloquinolizidines **3a** et **3b**, précurseurs de la vindoline **4**¹ et de la vincamine **5**² (schéma I).

Nous avons étudié cette réaction d'alkylation dans le cas de l'indoloquinolizidine **2b** ; selon les conditions expérimentales utilisées, elle peut, en effet, suivre un cours différent et conduire à la déhydro-14,15 nor-17 éburnamonine **6**. Une publication récente³ dans laquelle l'obtention de la déhydro-14,15 méthoxy-11 nor-17 éburnamonine est brièvement mentionnée nous incite à présenter nos résultats dans ce domaine.

L'indoloquinolizidine **2b**, non substituée sur l'azote indolique conduit, après déprotonation à basse température et alkylation par l'iodure d'éthyle, à l'indoloquinolizidine **3b**, où la chaîne éthyle portée par le carbone 20⁴ et l'hydrogène porté par le carbone 21 sont *cis*. La stéréosélectivité de cette réaction d'alkylation peut s'expliquer en terme de répulsions électrostatiques et d'équilibre conformationnel favorisant la conformation *cis*-quinolilizidine dans l'intermédiaire **7** et l'attaque de l'iodure d'éthyle par la face convexe de la molécule. Dans le cas où cette réaction est effectuée à - 40°C, l'indoloquinolizidine **3b** est effectivement le produit très majoritaire de la réaction (70%, schéma I).²

L'interprétation complète du spectre de RMN (400 MHz) après expérience de doubles irradiations confirme la structure proposée pour le composé 6. On observe, en particulier, l'absence d'un signal de NH indolique et la présence d'un singulet élargi à 4,33 ppm correspondant au proton C_{21} -H et caractéristique d'une jonction de cycle cis-quinolizidine. Cette conformation est confirmée par l'absence de bandes de Wenkert-Bohlmann⁵ dans l'infra-rouge. La formation de la déhydro-14,15 nor-17 éburnamonine 6 s'explique par une attaque nucléophile de la fonction ester par l'ion amidure de l'intermédiaire 8. Cette hypothèse a été vérifiée par une expérience complémentaire. L'indoloquinolizidine 3b, traitée à 0°C par le complexe LDA-HMPT dans le THF, conduit à la déhydro-14,15 nor-17 éburnamonine 6. Inversement, ce dernier composé régénère quantitativement l'indoloquinolizidine 3b, après traitement par le t-butylate de potassium dans le méthanol, ce qui confirme les configurations relatives cis pour la chaîne éthyle en C_{20} et l'hydrogène en C_{21} dans la déhydro-14,15 nor-17 éburnamonine 6.

Dans le but de réaliser une corrélation avec la nor-17 éburnamonine 10⁶, la déhydro-14,15 nor-17 éburnamonine 6 a été soumise à diverses conditions d'hydrogénation. En présence d'hydrogène et de charbon palladié (10%) ou de nickel de Raney, seule la dihydro-2,7 nor-17 éburnamonine 11 est obtenue (98%, schéma III). La réduction anormale de la double liaison 2,7 est vraisemblablement due à la tension du système résultant de la présence d'un γ -lactame. En effet, dans les mêmes conditions d'hydrogénation, l'éburnamonine 12 reste inchangée.



SCHEMA III

Les configurations de la dihydro-2,7 nor-17 éburnamonine 11 n'ont pu être établies qu'après l'utilisation de plusieurs expériences de RMN.

En effet, l'hydrogénation catalytique de la double liaison C_2 - C_7 doit conduire à une orientation cis des hydrogènes C_2 -H et C_7 -H. La configuration relative des hydrogènes C_2 -H et C_{21} -H ne peut être déduite de la valeur de la constante de couplage $J_{2,21} = 4,6$ Hz ; une analyse complète du spectre RMN¹H et en particulier du signal de résonance du proton C_{21} -H a donc été nécessaire. Deux expériences ont été utilisées : une corrélation des déplacements chimiques ¹H-¹³C (fig. 1)

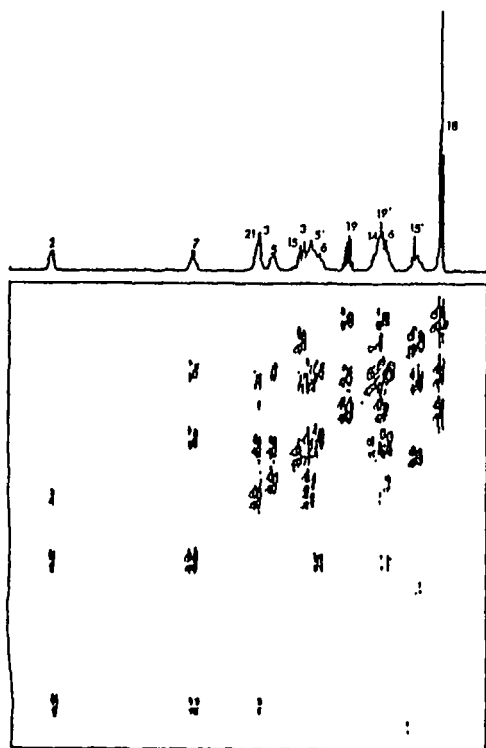


fig.1
COSY - DQF

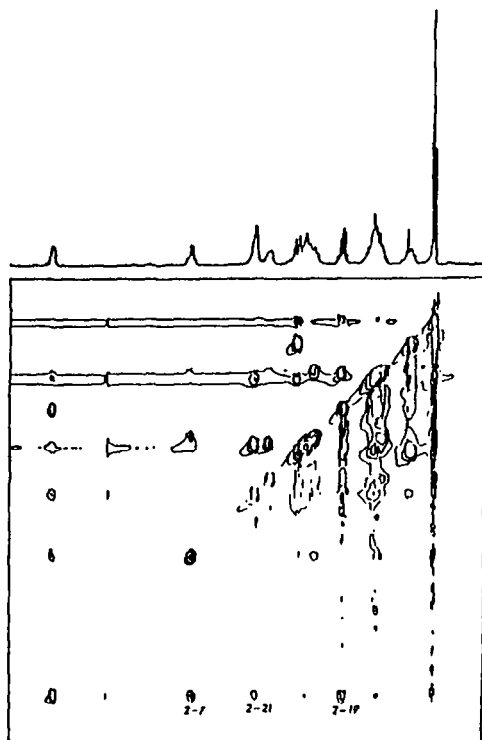


fig.3
NOESY

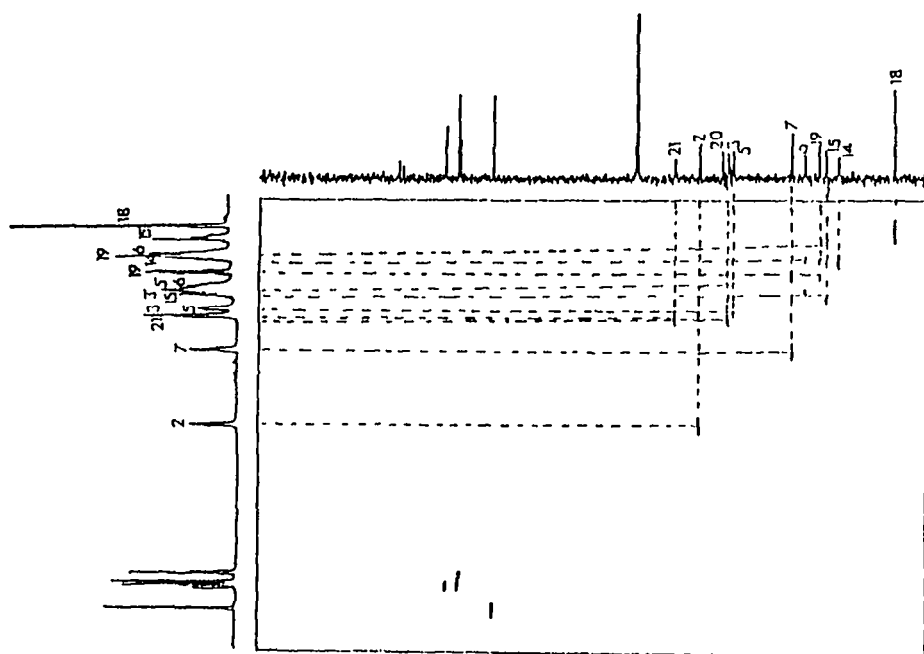


fig.2 $^1\text{H}-^{13}\text{C}$

et une corrélation des déplacements chimiques ^1H au travers des couplages scalaires, avec sélection par filtre double quanta COSY-DQF⁷ (fig. 2). Cette dernière expérience permet d'obtenir une surface avec tous les signaux détectés en absorption pure dans les deux dimensions; L'excellente résolution du spectre 2D COSY-DQF phasé permet de mesurer les constantes de couplage scalaire à partir des taches de corrélation. Finalement, une expérience de corrélation homo-nucléaire des déplacements chimiques, au travers des couplages dipôle-dipôle (NOESY) phasée, a permis de déterminer les configurations relatives des carbones C_2 et C_{21} . En effet, sur la surface obtenue (fig. 3), on observe des taches de corrélation entre le proton $\text{C}_2\text{-H}$ et les protons $\text{C}_7\text{-H}$, $\text{C}_{21}\text{-H}$ et $\text{C}_{19}\text{-H}$. Les effets Overhauser nucléaires entre les protons $\text{C}_2\text{-H}$ et $\text{C}_{21}\text{-H}$ d'une part et les protons $\text{C}_2\text{-H}$ et $\text{C}_{19}\text{-H}$ d'autre part, d'intensités comparables à celui existant entre les protons $\text{C}_2\text{-H}$ et $\text{C}_7\text{-H}$, confirment la configuration relative cis des hydrogènes portés par les carbones 7 et 21 et par suite, la configuration de la dihydro-2,7 nor-17 éburnamonine II.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les chromatographies sur colonnes ont été effectuées avec le gel de silice Merck (70-230 Mesh) et les chromatographies sur couches épaisses (CCE) avec la silice Kieselgel Merck HF 254-366. Les spectres IR (cm^{-1} , CHCl_3) ont été enregistrés sur spectromètre Perkin-Elmer type 297. Les spectres UV [MeOH, λ nm (ϵ)] ont été effectués sur un appareil Jobin-Yvon Duospac 203. Les spectres de RMN (CDCl_3 , avec le TMS comme indicateur interne $\delta = 0$ ppm) ont été enregistrés pour le ^1H sur appareils Bruker WP 80 ou WM 400 et pour le ^{13}C sur appareil Bruker WM 200 ; les constantes de couplage J sont exprimées en Hz, les lettres s, d, dd, t et m désignent respectivement les singulets, doublets, doublets de doublets, triplets et multiplets. Les expériences de RMN 2D ont été réalisées sur un spectromètre Bruker AM 400 WB. Les spectres de masse (SM) ont été enregistrés sur spectrographe type MS 50 ; les analyses en haute résolution des ions moléculaires ont été réalisées sur un appareil Varian MAT CH5 type SN 1839.

Alkylation de l'indoloquinolizidine 2b. - A une solution de LDA (4,4 mmoles) dans le THF anhydre (3 cm^3) maintenue à -70°C sous argon, on ajoute, sous agitation, du IMPT (0,9 cm^3 , 4,9 mmoles). Le mélange est agité à cette température pendant 45 min., avant l'addition de l'indoloquinolizidine 2b (275 mg, 0,98 mmole) dans du THF anhydre (3 cm^3). Après 10 min. d'agitation à -70°C , le milieu réactionnel est amené rapidement à 0°C puis on ajoute l'iodure d'éthyle (0,2 cm^3 , 25 mmoles). Après 20 min. d'agitation à 0°C , on ajoute une solution saturée de NH_4Cl puis de l'eau. Le mélange est extrait 3 fois par de l'éther, les phases organiques réunies sont lavées 3 fois par Na_2CO_3 à 10% puis de l'eau et de l'eau saturée de NaCl, séchées sur MgSO_4 et évaporées. On obtient 330 mg de résidu brut. Après séparation par chromatographie (éluant : éther-hexane-méthanol 80-20-1,5), on isole 2 fractions. La fraction la plus polaire correspond à la déhydro-14,15 nor-17 éburnamonine 6 (75 mg ; 28%). La fraction la moins polaire après CCE (éluant : éther-hexane-méthanol 80-20-1,5) fournit l'indoloquinolizidine 3b (55 mg, 20%) et 9 (28 mg, 9%).

Déhydro-14,15 nor-17 éburnamonine 6. - F = $108-110^\circ\text{C}$ (AcOEt). Analyse % C : 77,30, H : 6,25, N : 10,22 pour $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (Calc. % C : 77,67, H : 6,52, N : 10,07). IR : absence de bande de Winkert-Böhlmann, 1730 (CO). UV : 203(20000) ; 220(18800) ; 241(18500) et 298(2900). HCl : 217(19000) ; 238(20700) ; 290(3500) et 300(3200). SM m/z : 278, 1371 (Calc : 278, 1419 pour $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$), 250, 249, 156. RMN ^1H : interprétation après doubles irradiations : 7,87 (m, 1H, $\text{C}_{12}\text{-H}$) ; 7,43 (m, 1H, aromatique) ; 7,25 (m, 2H, aromatiques) ; 5,73 (ddd, 1H, $J_{14,15} = 10,5$; $J_{3a,14} = 6$ et $J_{3b,14} = 1,5$, $\text{C}_3\text{-H}$) ; 5,55 (dd, 1H, $J_{14,15} = 10,5$ et $J_{3,15} = 2$, $\text{C}_{15}\text{-H}$) ; 4,33 (sl, $\text{C}_{21}\text{-H}$) ; 3,40 (m, 2H, $\text{C}_7\text{-H}$ et $\text{C}_2\text{-H}$) ; 2,90 (m, 2H, $\text{C}_9\text{-H}$ et $\text{C}_6\text{-H}$) ; 2,53 (m, 2H, $\text{C}_3\text{-H}$ et $\text{C}_{21}\text{-H}$) ; 2,02 (q, 2H, $J_{18,19} = 7,3$, $\text{C}_{19}\text{-H}$) et 1,10 (t, 3H, $J_{18,19} = 7,5$, $\text{C}_{18}\text{-H}$). RMN ^{13}C : 172,7 (C_6) ; 141,4 (C_3) ; 134,7 (C_8 et C_{13}) ; 128,3 ; 125,2 ; 124,3 et 123,8 (C_{10} , C_{11} , C_{14} et C_{15}) ; 59,16 (C_{20}) ; 55,3 (C_{21}) ; 49,4 (C_5) ; 42,5 (C_3) ; 29,9 (C_{19}) ; 17,8 (C_{16}) et 9,2 (C_{18}).

Indoloquinolizidine 3b. - F = 140°C (éther). Analyse % C : 73,43, H : 7,07, N : 9,14 pour $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (Calc. % C : 73,62, H : 7,14, N : 9,02). IR : 3400 (OH), 2850-2800-2750 (bandes de Winkert-Böhlmann), 1710 (CO_2CH_3). UV : 285, 292 (chromophore indolique). SM m/z : 310, 170 (pic de base), 169. RMN ^1H : 7,89 (sl, 1H) N-H ; 7,48 (d, 1H, $J = 7,9$) ; 7,31 (d, 1H, $J = 7,5$, $\text{C}_9\text{-H}$ et $\text{C}_{21}\text{-H}$) ; 7,15 (dd, 1H, $J = 7,5$) ; 7,08 (dd, 1H, $J = 7,5$, $\text{C}_{10}\text{-H}$ et $\text{C}_{11}\text{-H}$) ; 5,96 (ddd, 1H, $J_{14,15} = 10,5$ et $J_{3,14} = 4,5$, $\text{C}_3\text{-H}$) ; 5,78 (ddd, 1H, $J_{14,15} = 10,5$, $\text{C}_{15}\text{-H}$) ; 3,82 (s, 1H, $\text{C}_{21}\text{-H}$) ; 3,46 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 1,07 (t, 3H, $J_{18,19} = 7,3$, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

Indoloquinolizidine 9. - F = $136-138^\circ\text{C}$ (éther). Analyse % C : 75,05, H : 7,53, N : 8,31 pour $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ (Calc. % C : 74,52, H : 7,74, N : 8,28). IR : 1710 (CO_2CH_3). UV : 285 ; 292 (chromophore indolique). SM m/z : 338, 198 (pic de base). RMN ^1H : 7,51 (d, 1H, $J = 10$, aromatique) ; 7,22 (dd, 1H, $J = 10$, aromatique) ; 6,03 (sl, 2H, $\text{C}_4\text{-H}$ et $\text{C}_{15}\text{-H}$) ; 4,17 (sl, 1H, $\text{C}_{21}\text{-H}$) ; 3,20 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 1,31 (t, 3H, $J = 7$, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_3$) ; 1,02 (t, 3H, $J_{18,19} = 7$, $\text{C}_{19}\text{-H}$).

Action de LDA-HMPT sur 3b. - A une solution de LDA (0,8 mmole) dans du THF anhydre (1 cm³) à 70°C sous argon, on ajoute du HMPT (0,16 cm³, 0,9 mmole). Après 30 min. d'agitation à -70°C, on ajoute l'indoloquinolizidine 3b (50 mg, 0,18 mmole) dans du THF anhydre (1 cm³). Après 10 min. d'agitation à -70°C, le milieu réactionnel est réchauffé à 0°C puis l'agitation est maintenue à cette température pendant 35 min. On ajoute une solution saturée de NH₄Cl puis de l'eau. Après extraction par l'éther puis séchage sur MgSO₂ et évaporation, on obtient 54 mg de résidu brut qui, après purification sur CCE (éluant : éther-hexane-méthanol 76-25-5) fournit la déhydro-14,15 nor-17 éburnamone 6 (18 mg, 36%).

Action de CH₃OH-tBuOK sur la déhydro-14,15 nor-17 éburnamone 6. - A une solution de 6 (52 mg, 0,19 mmole) dans le méthanolanhydre (3 cm³), on ajoute du tBuOK (16 mg, 0,64 mmole). Le mélange est porté à 70°C pendant 10 min. puis repris à température ordinaire par du dichlorométhane (70 cm³) puis lavé par de l'eau et de l'eau saturée de NaCl. On obtient ainsi l'indoloquinolizidine 3b (48 mg quantitatif).

Hydrogénation de la déhydro-14,15 nor-17 éburnamone 6. - A une solution de 6 (30 mg) dans l'acétone (10 cm³), on ajoute une suspension de Nickel de Raney dans l'eau (0,5 cm³). Après 1 heure de réaction au reflux, on filtre le milieu réactionnel sur célite et après évaporation des solvants, on obtient la dihydro-2,7 nor-17 éburnamone 11 (30 mg quantitatif). F : 138-140°C (pentane-éther). Analyse Z C : 76,23, H : 7,87, N : 10,07 pour C₁₈H₂₇N₂O (Calc. Z C : 76,56, H : 7,85, N : 9,92). IR : 2900 ; 2800 ; 2750 (bandes de Wenkert-Böhlmann) ; 1700 (CO). UV : 214(10400) ; 254(10400) ; 280 (3600) ; 287 (2800). HCl 214(10000) ; 252(10300) ; 275(3000) ; 287 (2600). SM m/z : 282, 1719 (Calc. 282, 1730 pour C₁₈H₂₇N₂O). RMN¹H : Le spectre de corrélation homonucléaire ¹H-¹H avec sélection par filtre double quanta (COSY-DOF) a été réalisé avec la séquence d'impulsions : $\pi/2-t_1-\pi/2-\pi/2-FID-t_2$. La largeur spectrale est égale à 4000 Hz dans les deux dimensions. On a enregistré 256 expériences de 96 accumulations sur 2048 points d'acquisition. Avant la transformée de Fourier, on augmente la résolution digitale dans la dimension 1 par addition de points nuls et on applique un filtre "COS²" dans chaque dimension. La figure 1 représente un agrandissement de la surface obtenue sur 4 ppm (1 à 5 ppm) après phasage des pics de corrélation en pure absorption. 7,58 (d, 1H, J = 10, aromatique) ; 7,15 (m, 2H, aromatiques) ; 6,98 (dd, 1H, J = 10, aromatique) ; 4,50 (dd, 1H, J_{2,7} = 9 et J_{2,21} = 4,6, C₂-H) ; 3,23 (dd, 1H, J_{7,2} = 18 et J_{7,7} = 9, C₇-H) ; 2,67 (d + m, 2H, J_{2,7} = 4,6, C₂₁ et C₃-H) ; 2,50 (m, 1H, C₅-H) ; 2,17 (m, 4H, C₁₅-H^a, C₃-H^a, C₅-H^b et C₆-H^a) ; 1,83 (m, 1H, C₁₉-H^a) ; 1,53 (m, 4H, C₁₄-H^a, C₁₄-H^b, C₁₉-H^b et C₆-H^b) ; 1,23 (m, C₁₅-H^b) et 1,00 (tr, 3H, J_{18,19} = 7, C₁₈-H). RMN¹³C : Le spectre de corrélation des déplacements chimiques ¹H-¹³C a été obtenu avec la séquence d'impulsions : $\pi/2-H-t_{1/2}-\pi-C-t_{1/2}-\zeta_1-\pi/2-H-\pi/2-C-C_2-BB-H-FID-t_2$ avec $\zeta_1 = 0,0035$ et $\zeta_2 = 0,00175$. Les largeurs spectrales sont respectivement égales à 4000 MHz dans la dimension 1 et 25000 Hz dans la dimension 2. On a enregistré 256 expériences de 288 accumulations sur 1024 points d'acquisition. Avant la transformée de Fourier, on applique un filtre "sinus" décalé de $\pi/10$ dans la dimension 2 et un filtre de Lorentz-Gauss dans la dimension 1. On augmente la résolution digitale par addition de points nuls dans chaque dimension. On calcule la surface en module. 140,2 et 139,1 (C₆ et C₁) ; 127,7 ; 124,4 ; 123,9 et 115,2 (C₉, C₁₀, C₁₁ et C₂) ; 67,0 (C₂₁) ; 60,4 (C₂) ; 52,8 (C₃) ; 52,1 (C₂₀) ; 51,4 (C₅) ; 36,0 (C₇) ; 32,4 (C₆) ; 28,6 (C₁₉) ; 23,5 (C₁₄) et 8,7 (C₁₈).

Détermination des configurations relatives des carbones C₂, C₂₁ (NOESY phasée). - La séquence d'impulsions utilisée est $\pi/2-t_1-\pi/2-t_m-\pi/2-FID-t_2$ où t_m est le temps de mixage (0,4 s) variant aléatoirement autour d'une valeur spécifiée pour éliminer les cohérences zéro quanta. La largeur spectrale est égale à 4000 MHz dans chaque dimension. On a enregistré 256 expériences de 96 accumulations sur 2048 points d'acquisition. Avant la transformée de Fourier, on augmente la résolution digitale dans la dimension 1 par addition de points nuls. On applique dans chaque dimension un filtre "COS²".

Remerciements. Nous remercions les Docteurs G. Bouchoux et J.C. Tabet (Ecole Polytechnique) pour les analyses en haute résolution des ions moléculaires en spectrométrie de masse.

BIBLIOGRAPHIE

1. R.Z. Andriamialisoa, N. Langlois et Y. Langlois, *J. Org. Chem.*, **50**, 961 (1985).
2. a) D. Génin, R.Z. Andriamialisoa, N. Langlois et Y. Langlois, *J. Org. Chem.*, **52**, 353 (1987).
b) D. Génin, Thèse de Docteur-Ingénieur, Paris (1985).
3. P.L. Feldman et H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1603 (1987).
4. Système de numérotation biogénétique des alcaloïdes indoliques : J. Le Men et W.I. Taylor, *Experientia*, **21**, 508 (1965).
5. a) E. Wenkert et D. Roychadhuri, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 6417 (1956).
b) F. Böhlmann, *Angew. Chem.*, **69**, 641 (1957).
6. a) A. Buzas, J.-P. Jacquet et G. Lavielle, *J. Org. Chem.*, **45**, 32 (1980).
b) A. Buzas, *Chem. Abstr.*, **91**, P.39454e (1979).
7. U. Piontini, O.W. Soerensen et R.R. Ernst, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6800 (1982).
8. G. Bodenhausen, H. Kogler et R.R. Ernst, *J. Magn. Res.*, **58**, 370 (1984).