

Alcaloïdes Indoliques : Nouvelles Approches De Synthèse *via* Les Hydrates De Carbone

Q. Khuong-Huu*, J. Nemlin, J. Kervagoret

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91198 Gif-sur-Yvette, France

et A. Pancrazi*

Ecole Polytechnique, Laboratoire de Synthèse Organique, D.C.S.O., 91128 Palaiseau, France

(Received in Belgium 10 June 1992)

Keywords: Pictet-Spengler, carbohydrates, alkaloids, indoloquinolizidinones, acyliminium

Abstract: New approach in total synthesis of indole alkaloids was invented using carbohydrates. Stereocontrolled 15 α -H and 15 β -H derivatives such as 26a,b and 30a,b were obtained using the same sugar 24. A pure 3 α -H, 15 α -H compound 32a,b was also prepared *via* an acyliminium intermediate in a Pictet-Spengler condensation with tryptamine.

Lors des synthèses totales d'alcaloïdes indoliques, de type corynanthéine ou hétéroyohimbine comme la (-)-ajmalicine **1**, une des difficultés les plus souvent rencontrées concerne le contrôle de la stéréochimie 15 α -H de ces composés ^{1,2}. Une des approches couramment utilisée pour accéder aux composés **5** (15 α -H) consiste à effectuer une réaction de type Pictet-Spengler ou Bischler-Napieralsky entre une tryptamine protégée ou non, **2** ou **3** et un aldéhyde de type **4** ¹⁻³; dans le cas d'une synthèse énantiosélective, la préparation d'un dérivé de structure 15 β -H de type **7** ³, on doit faire intervenir comme synthon de départ, l'aldéhyde de configuration *ent*-**4**. (Schéma 1)

La recherche de nouvelles stratégies visant en particulier la synthèse totale d'alcaloïdes tels que la (-)-ajmalicine **1**, ou la (-)-antirrhine **6**, nous a conduit, à préparer des composés énantiomériquement purs tels que **8** à partir d'hydrates de carbone; nous présentons ici deux approches de synthèse d'alcaloïdes de structure 15 α -H et 15 β -H, ainsi qu'une préparation stéréosélective d'un dérivé de configuration 3 α -H, 15 α -H *via* un acyliminium chiral **34**.

Dans un précédent travail ⁴, une approche de synthèse de la (-)-ajmalicine **1** avait été abordée à partir du D-mannose: le di-*O*-benzylidène du D-mannose traité par le *n*-BuLi selon la méthode de Klemmer et Rodemeyer permet un accès commode au 3-ulose **9** ⁵; la réaction de Wadsworth-Emmons appliquée à **9** conduit ensuite à

d'oxydation de **21** par le periodate de sodium fournit l'aldéhyde **22** qui est immédiatement réduit en alcool **23**; le traitement acide de ce furanoside conduit ensuite aisément au pyranose attendu **24** (Schéma 3); une condensation de Pictet-Spengler de "l'aldéhyde" **24** avec la Nb-benzyltryptamine **2** fournit les deux composés épimères 3α -H et 3β -H **20a** et **20b**.

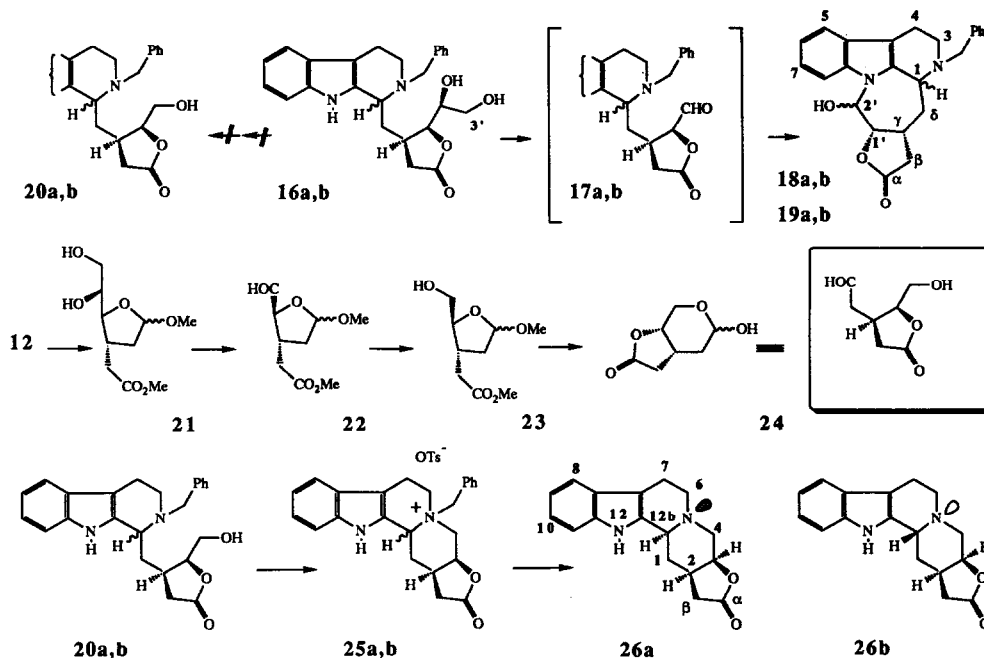


Schéma 3

A ce stade, la réaction d'estérification des alcools **20a,b** (TsCl/Py) conduit directement aux benzylammoniums **25a,b** (**25a** / **25b** = 1/1); l'hydrogénolyse ultérieure de **25a,b** (H_2 , Pd/C 10 %, MeOH-AcOH 5 %) permet d'accéder aux deux indoloquinolizidinones isomères **26a** et **26b** (67 %, **26a** / **26b** $\approx$ 1/1) qui ont été purifiées par chromatographie sur gel de silice et qui constituent des intermédiaires potentiels dans différentes synthèses d'alcaloïdes indoliques (schéma 3).

Dans l'optique d'une synthèse conduisant, non plus à un alcaloïde de structure 15α -H, mais 15β -H comme la (-)-antirrhine **6**, il était envisagé, à partir du pyranose **14**, une condensation avec la tryptamine **3**, l'intermédiaire obtenu **27** devant conduire après lactamisation aux dérivés **28a,b** (schéma 4).

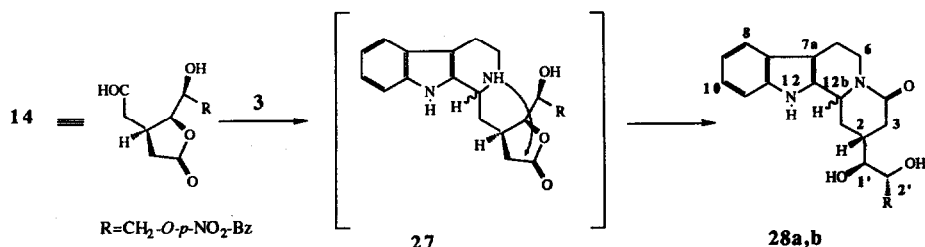


Schéma 4

Le traitement acide du pyranose **14** en présence de tryptamine **3** (C_6H_5 , AcOH 5 %, reflux 2 h) n'a pas conduit aux lactames attendus **28a,b** mais au composé **29** (85 %). Les lactames **28a,b** ont finalement été obtenus par un traitement acide plus drastique de **29** (H_2O , AcOH 30 %, reflux 3 h, 90 %) (Schéma 5).

L'interprétation de ces résultats a été envisagée par formation intermédiaire de l'imine **14a** en équilibre avec les formes N-glycosides **14b** et **14c**, cette dernière de structure α -N-glycoside conduisant de manière irréversible au lactame **29** (schéma 5). Concernant la formation des diols **28a,b** à partir de **29**, l'ouverture acide du pont oxygéné génère directement un acyl-iminium intermédiaire **29a** responsable de la formation des indoloquinolizidinones **28a,b** par cyclisation de Pictet-Spengler (schéma 5)

Ces résultats nous ont conduit à partir du pyranose **24**, par couplage avec la tryptamine et en milieu neutre, au lactame **31**, ce qui corrobore le mécanisme envisagé pour la formation du lactame **29** ; les diols **30a,b** ont été également préparés par traitement acide de **31** (toluène, AcOH 20 %, reflux 48 h, 90 % **30a** / **30b** $\approx$ 1/1).

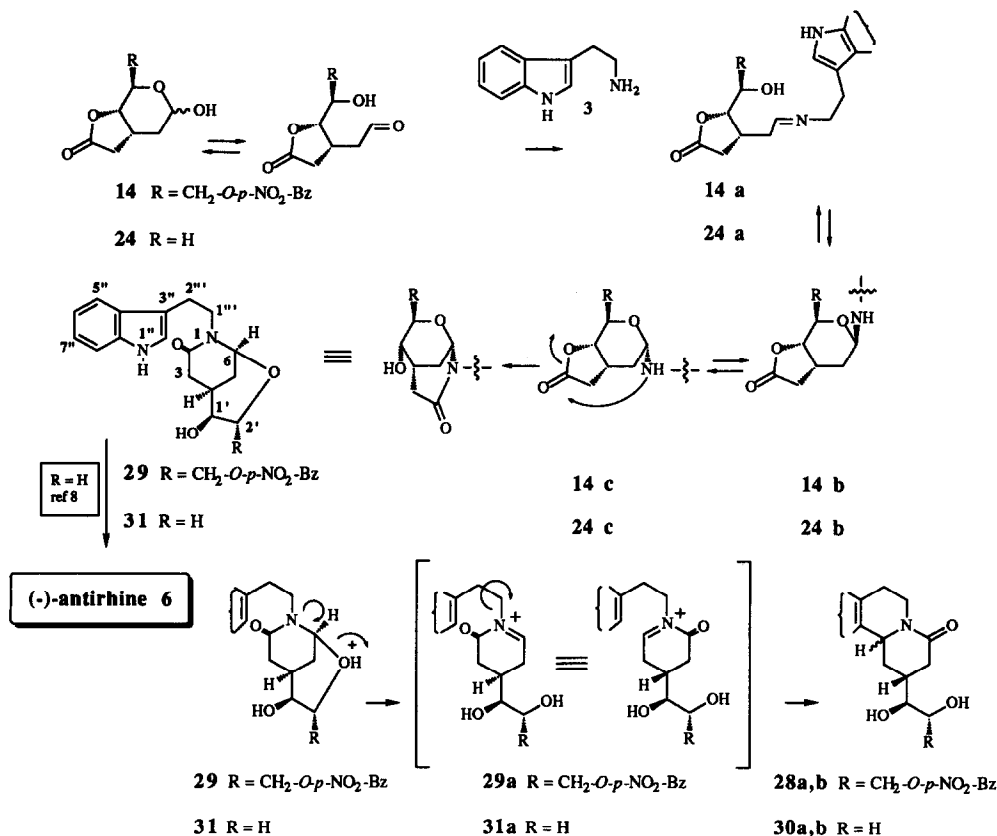


Schéma 5

Au cours des approches de synthèse de la (-)-ajmalicine **1**, et de la synthèse totale de la (-)-antirrhine **6**, réalisée à partir du lactame **31**⁸, l'objectif avoué de contrôler totalement la stéréochimie $15\alpha\text{-H}$ ou $15\beta\text{-H}$ de ces composés a bien été atteint. En revanche, lors de la formation du cycle C de ces alcaloïdes par cyclisation de Pictet-Spengler à partir d'intermédiaires iminium **A** ou acyl-iminium **B** (schéma 6), aucune stéréosélectivité n'a été obtenue au niveau du carbone C-3, et les deux isomères $3\alpha\text{-H}$ et $3\beta\text{-H}$ sont obtenus de manière égale (schémas 2

et 5)^{1,2}. Les travaux de Speckamp ont par ailleurs montré que les acyl-iminiums pouvaient, dans certaines conditions, induire une bonne stéréosélectivité lors de ces réactions de cyclisation ⁹.

Selon la même stratégie, et toujours à partir des hydrates de carbone, nous avons envisagé la préparation stéréospécifique d'un intermédiaire chiral de configuration 3 α -H,15 α -H susceptible de conduire à la synthèse totale d'alcaloïdes indoliques.

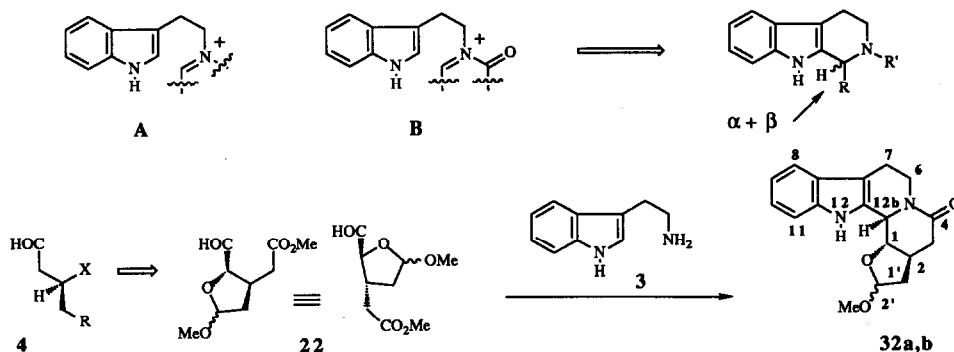


Schéma 6

L'aldéhyde **22** soumis aux conditions acides de cyclisation de Pictet-Splenger avec la tryptamine **3** nous a conduit aux composés **32a,b** avec un excellent rendement (90 %, **32a** / **32b** $\approx$ 1/1) ¹⁰ (schéma 6). L'analyse structurale des dérivés **32a,b** et en particulier l'interprétation des spectres R.M.N.¹H à 400 MHz et R.M.N.¹³C permet d'établir que les composés **32a** et **32b** sont épimères au niveau du carbone C-2' mais qu'ils possèdent tous deux une structure 12bR identique à la structure 3 α -H des alcaloïdes indoliques.

Cette remarquable stéréospécificité qui intervient sans épimérisation de l'aldéhyde **22**, s'interprète par la formation intermédiaire de l'acyl-iminium **34** lui-même obtenu à partir du carbinol-amine **33** ⁹ ; la présence sur la face α de l'acyl-iminium **34** du cycle tetrahydrofuranique induit l'attaque nucléophile de l'énamine sur la face opposée (schéma 7).

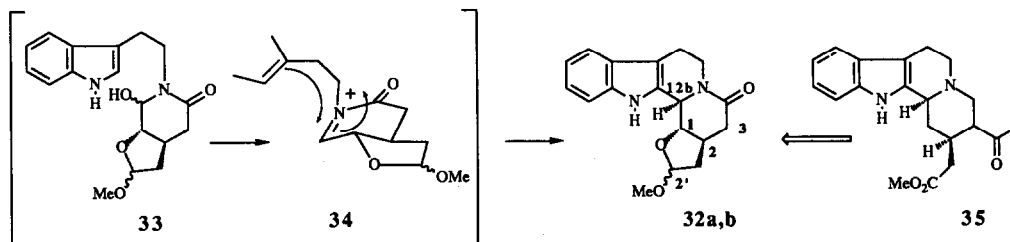


Schéma 7

La formation des amides **32a,b** constitue une étape clef vers la préparation de nombreux alcaloïdes indoliques dans la mesure où ces composés sont accessibles en peu d'étapes et en grande quantité et surtout parce que la préparation d'un synthon de type van Tamelen **35** peut être facilement mise en oeuvre (schéma 7).

Partie Expérimentale

- Les solvants sont distillés comme suit : le tétrahydrofurane (THF), l'éther diéthylique (Et₂O) et le dioxanne sur l'anion radical sodé de la benzophénone; le dichlorométhane (CH₂Cl₂), le chloroforme (CHCl₃) et de diméthylsulfoxyde (DMSO) sur hydrure de calcium; le pentane, l'hexane, le N-N diméthylformamide et l'acétonitrile sur le phosphore pentaoxyde
- Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont effectuées sur plaques de silice Merck 60F 254 (Art 7735).
- Les chromatographies sur colonne sont effectuées en présence de silice Merck 60 (0,063-0,2 mm, Art 7734) ou Merck 60 (0,04-0,063 mm, Art 9375).
- Les spectres infra-rouge (IR) ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer type 297, soit en suspension dans le nujol, soit en solution chloroformique à 10 % ; les fréquences sont exprimées en nombre d'ondes (cm⁻¹).
- Les spectres de masse ont été effectués sur un appareil AEI-Kratos type MS 50, en impact électronique.
- Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre électronique Perkin-Elmer type 141 MC pour la raie D du sodium.
- Les points de fusion ont été pris en tubes capillaires sur un appareil Büchi et ne sont pas corrigés.
- Les spectres de RMN du proton ont été enregistrés sur des appareils Varian T-60, EM-360 à l'ICSN de Gif-sur-Yvette et à l'Institut d'Electronique d'Orsay dans le Laboratoire de Monsieur KAN sur des appareils Cameca 250 MHz et 400 MHz ⁽¹¹⁾.
- Les spectres de RMN du ¹³C ont été réalisés sur Bruker HXE 90 ou sur Bruker 400.; Le tétraméthylsilane est utilisé comme référence interne (TMS, δ = 0), les déplacements chimiques (δ) exprimés en ppm par rapport au TMS, les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz).
- Les analyses ont été effectuées dans le Laboratoire de Microanalyse de l'ICSN à Gif-sur-Yvette.

Méthyl 4,6-*O*-benzylidène-2-désoxy-α-*D*-*erythro*-hexapyranoside-3-ulose **9**. Il est préparé selon (5).

Méthyl 4,6-*O*-benzylidène-3-*C*-(carbométhoxy-méthylène)-2,3-didésoxy-α-*D*-*erythro*-hexapyranoside **10**. Il est préparé selon (5) (6).

Méthyl 4,6-*O*-benzylidène-3-*C*-(carbométhoxy-méthylène)-2,3-didésoxy-α-*D*-*ribo*-hexapyranoside **11** Il est préparé selon (6).

Méthyl 3-*C*-(carboxyméthylène)-2,3-didésoxy-α-*D*-*ribo*-hexapyranoside-2',4-γ-lactone **12**

A une solution de **11** (1,97g, 9,7mmoles) dans le méthanol (100ml) est additionné 0,6g de charbon palladié à 10% ; après 12h d'agitation magnétique sous atmosphère d'hydrogène, la solution est filtrée et évaporée sous vide ; on obtient 1g de **12** (80%) sous forme d'huile non cristallisable .

[α]_D = + 118° (c = 1,06, CHCl₃) ; I.R.: 1770, 1170, 1130, 1100; S.M.: m/z 202 (M⁺), 171 (M-31), 153 (M-31-18).

R.M.N. ¹H: 1,82 (ddd, J = 14,5, 6,5, 3,5 Hz, 1H, H-2a); 1,98 (dt, J = 14,5, 5,5 Hz, 1H, H-2b); 2,62 (dd, J = 15, 8 Hz, 1H, H-1'a); 2,7 (m, 1H, H-3); 2,78 (dd, J = 15, 8 Hz, 1H, H-1'b); 3,36 (s, 3H, OCH₃); 3,76 (ddd, J = 9,5, 2,5, 5 Hz, 1H, H-5); 3,76 (dd, J = 13, 5 Hz, 1H, H-6a); 3,91 (dd, J = 13, 2,5 Hz, 1H, H-6b); 4,55 (dd, J = 9,5, 7 Hz, 1H, H-4); 4,82 (dd, J = 5,5, 3,5 Hz, 1H, H-1).

R.M.N. ¹³C: 29,7 (C-1'); 30,2 (C-3); 33,5 (C-2); 55,2 (OCH₃); 62,3 (C-6); 68,5 (C-5); 74,5 (C-4); 98,4 (C-1); 177 (C=O).

Analyse: C₉H₁₄O₅, 202,20; Calc%: C 53,46; H 6,93; O 39,6; Tr%: C 53,35; H 7,01; O 39,7.

Méthyl 3-*C*-(carboxyméthylène)-6-*O*-*p*-nitrobenzoyl-2,3-didésoxy-α-*D*-*ribo*-hexapyranoside-2,4-γ-lactone **13**

L'alcool **12** (2g, 10mmoles) en solution dans 8 ml de pyridine est additionné de 3,7g de chlorure de *p*-nitrobenzoyl ; après 24 h à 20°C, le milieu est porté à 70°C pendant 1h ; après extraction au CH₂Cl₂ le résidu brut obtenu (3,5g) est recristallisé dans le chloroforme (2,8g, 80%).

F : 164° (CHCl₃) ; [α]_D = + 87° (c = 1,19, CHCl₃) ; I.R.: 1775, 1720, 1600, 1520, 1320, 1150.; S.M.: m/z 320 (M-31), 293, 275, 267, 184.

R.M.N. ¹H: 1,93 (m, 2H); 2,7 (m, 2H); 3,28 (s, 3H, OMe); 3,95 (dt, J = 9, 6 Hz, 1H, H-5); 4,48 (m, 1H, H-4); 4,48 (d, J = 6 Hz, 1H, H-6); 4,72 (dd, J = 5,5 Hz, 1H, H-1); 8,0 (d, J = 8 Hz, 2H arom); 8,07 (d, J = 8 Hz, 2H arom).

R.M.N. ¹³C: 29,6 (C-1'); 30,3 (C-3); 33,2 (C-2); 55,3 (OMe); 65,2 (C-6); 66,2 (C-5); 74,9 (C-4); 98,4 (C-1); 123,9, 131,0, 131,3, 135,4 (C arom); 164,6 (C=O); 176,3 (C=O).

Analyse: C₁₆H₁₇O₈N, 351,30; Calc%: C 54,70; H 4,88; N 3,99; O 36,44; Tr%: C 54,43; H 4,82; N 3,74; O 36,61

6-*O*-*p*-nitrobenzoyl-3-*C*-(carboxyméthylène)-2,3- didésoxy-α-β-*D*-*ribo*-hexapyranose-2,4-γ-lactone **14**

Le furanoside **13** (3g, 9,3mmoles) en solution dans 30 ml d'un mélange AcOH / H₂O (1/1) est porté au reflux pendant 12h ; la solution est ensuite concentrée sous pression réduite et l'extraction effectuée au CH₂Cl₂ ; les phases organiques sont lavées à l'eau bicarbonatée, à l'eau et à la saumure puis filtrées et évaporées sous pression réduite ; le brut de réaction est recristallisé du chloroforme pour fournir 2,5g de **14** (87%).

F : 155°C ; [α]_D = + 47° (c = 0,63, MeOH); I.R.: 3400, 1755, 1730; S.M.: m/z 337 (M⁺), 320 (M-17), 275, 259.

R.M.N. ^1H : 1,8-2,2 (m, 2H); 2,3-2,8 (m, 3H); 4,0 (m, 1H, H-5); 4,40 (m, 1H, H-4); 4,53 (m, 2H, H-6); 5,23 (dd, $J = 5,5$ Hz, 1H, H-1); 8,15 ("s", 4H arom).

R.M.N. ^{13}C : 31,1 (C-3); 31,3 (C-1'); 33,8 (C-2); 6,57 (C-6); 66,6 (C-5); 75,9 (C-4); 91,8 (C-1); 123,9, 131,0, 131,3, 135,4 (C arom); 164,6 (C=O); 176,3 (C=O)

Analyse : $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_8$, 337,28; Calc%: C 53,41; H 4,48; N 4,15; O 37,9; Tr%: C 53,44; H 4,70; N 3,95; O 37,8.

Réaction de Pictet-Spengler entre le pyranose 14 et la Nb-benzyl-tryptamine

Le pyranose 14 (1g, 2,9mmoles) en solution dans un mélange benzène/AcOH (100ml, 95/5) est additionné de 750mg de Nb-benzyl tryptamine et porté au reflux pendant 3h. Après extraction au CH_2Cl_2 et lavages à l'eau, le résidu obtenu après évaporation du solvant est purifié par chromatographie sur colonne de silice ; on obtient 642mg (38%) de l'isomère 15a et 620mg (37%) de l'isomère 15b.

$[\gamma\text{R}(1'S,2'R),(1R)]$ -acide- δ -[1-(Nb-benzyl-tétrahydro- β -carboline)]- γ -[1'-(3'-O-*p*-nitrobenzoyl-1',2',3'-trihydroxypropyl)]-butyrique-1', α - γ -lactone 15a

F : 135°C ; $[\alpha]_D = -30^\circ$ ($c = 0,69$, CHCl_3) ; I.R.: 3470, 3380, 1775, 1725, 1600, 1525, 1275, 1100.; S.M.: m/z 569 (M^+), 551 (M-18), 420, 400, 261.

R.M.N. ^1H : 1,56 (ddd, $J = 13, 7,5, 3$ Hz, 1H, H δ a); 2,08 (dd, $J = 13, 3,5$ Hz, 1H, H β a); 2,26 (ddd, $J = 13, 7,5, 3$ Hz, 1H, H δ b); 2,37 (dd, $J = 13, 8$ Hz, 1H, H β a); 2,67 (m, 1H, H- γ); 2,7-3,3 (m, 4H, H3a + H3b + H4a + H4b); 3,66 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H, N-CH-Ph); 3,66 (dd, $J = 10, 3$ Hz, 1H, H-1); 3,81 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H, N-CH-Ph); 4,04 (ddd, $J = 10, 3,5, 3$ Hz, 1H, H-2'); 4,34 (dd, $J = 10, 6$ Hz, 1H, H-1'); 4,42 (dd, $J = 12, 3,5$ Hz, 1H, H-3' α); 4,7 (dd, $J = 12, 3$ Hz, 1H, H-3' β); 8,15 (m, 4H arom).

R.M.N. ^{13}C : 16,9 (C-4); 32,8 (C- β); 35,2 (C- γ); 36,0 (C- δ); 49,6 (CH_2 -Ph); 53,4 (C-1); 57,0 (C-3); 67,4 (C-3'); 67,6 (C-2); 81,8 (C-1'); 107,4 (C-4a); 110,9 (C-8); 118,2 (C-7); 119,4 (C-5); 121,7 (C-6); 126,9 (C-4b); 126,9, 128,4, 129,7, 138,4 (CH_2 -Ph); 123,5, 130,8, 135,0, 154,0, 164,8 (C- $p\text{NO}_2\text{Ph}$); 133,3 (C-9a); 136,0 (C-8a); 176,6 (C=O).

Analyse : $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7$, 569,59; Calc%: C 67,47; H 5,49; N 7,38; O 19,66; Tr%: C 67,35; H 5,54; N 7,42; O 19,60.

$[\gamma\text{R}(1'S,2'R),(1S)]$ -acide- δ -[1-(Nb-benzyl-tétrahydro- β -carboline)]- γ -[1'-(3'-O-*p*-nitrobenzoyl-1',2',3'-trihydroxypropyl)]-butyrique-1', α - γ -lactone 15b

F : 140°C ; $[\alpha]_D = +30^\circ$ ($c = 0,9$, CHCl_3) ; I.R.: 3470, 3380, 1780, 1720, 1600, 1340; S.M.: m/z 569 (M^+), 551, 448, 400, 261.

R.M.N. ^1H : 1,82 (ddd, $J = 15, 10, 4,5$ Hz, 1H, H- δ a); 2,0 (dt, $J = 15, 1,5$ Hz, 1H, H- δ b); 2,34 (dd, $J = 17, 10,5$ Hz, 1H, H- β a); 2,52 (dd, $J = 17, 8$ Hz, 1H, H- β b); 2,59 (m, 1H, H- γ); 2,9-3,24 (m, 4H, CH_2 -3 + CH_2 -4); 3,50 (dd, $J = 10, 7$ Hz, 1H, H-1'); 3,68 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H, N-CH-Ph); 3,80 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H, N-CH-Ph); 3,84 (dd, $J = 10, 1,5$ Hz, 1H, H-1); 4,05 (ddd, $J = 10, 5, 2$ Hz, 1H, H-2); 4,46 (dd, $J = 12, 5$ Hz, 1H, H-3'a); 4,7 (dd, $J = 12, 2$ Hz, 1H, H-3'b); 8,18 (d, $J = 8$ Hz, 2H arom); 8,28 (d, $J = 8$ Hz, 2H arom).

R.M.N. ^{13}C : 17,4 (C-4); 32,9 (C- β); 34,2 (C- δ); 35,3 (C- γ); 45,4 (CH_2 -Ph); 53,7 (C-1); 57,5 (C-3); 67,8 (C-2' + C-3'); 80,8 (C-1'); 176,6 (C=O).

Analyse : $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7$, 569,59; Calc%: C 67,47; H 5,49; N 7,38; O 19,6; Tr%: C 67,40; H 5,51; N 7,42; O 19,6.

$[\gamma\text{R}(1'S,2'R),(1R,1S)]$ -acide- δ -[1-(Nb-benzyl-tétrahydro- β -carboline)]- γ -[1'-(1',2',3'-trihydroxypropyl)]-butyrique-1', α - γ -lactone 16a, 16b

L'ester 15a (ou 15b) (500mg, 0,9mmole) en solution dans 60ml de MeOH est traité par 1ml d'une solution 0,15N de méthylate de sodium ; après 1h à 20°C le milieu est extrait au CHCl_3 et le résidu brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Les diols 16a et 16b peu solubles dans les solvants usuels ont été caractérisés sous forme de diester *p*- NO_2 -benzoyl. Le diol 16a (ou 16b) (700 mg, 1,23 mmole) dans 5ml de pyridine est traité par le Cl-*p*- NO_2Bz (46 mg, 2 ϵ q) ; après 48h à 20°C et 1h à 70°C, l'extraction au CH_2Cl_2 fournit l'ester 16c (ou 16d) (706mg, 80%) purifié par chromatographie sur colonne de silice.

16c: $[\alpha]_D = -86^\circ$ ($c = 0,72$, CHCl_3) ; I.R.: 3480, 1780, 1720, 1600.; S.M.: m/z 717 (M^+), 568, 359, 338, 261, 177, 150, 120, 91.

R.M.N. ^1H : 3,44 (dd, $J = 10, 2$ Hz, 1H, H-1); 3,47 (d, $J = 13$ Hz, 1H, N-CH-Ph); 3,60 (d, $J = 13$ Hz, 1H, N-CH-Ph); 4,42 (dd, $J = 12,5, 5$ Hz, 1H, H-3'a); 4,68 (dd, $J = 10, 6$ Hz, 1H, H-1'); 4,80 (dd, $J = 12,5, 2$ Hz, 1H, H-3'b); 5,37 (ddd, $J = 10, 5, 2$ Hz, 1H, H-2') 8,30 (m, 8H arom).

Analyse: $\text{C}_{39}\text{H}_{34}\text{O}_{10}\text{N}_4$, 718,69; Calc%: C 65,17; H 4,77; N 7,80; O 22,26; Tr%: C 65,30; H 4,68; N 7,78; O 22,18.

16d: $[\alpha]_D = +4^\circ$ (c = 0,4, CHCl₃); I.R.: 3480, 1780, 1725, 1600.; S.M.: m/z 718 (M⁺), 568, 359, 338, 261, 177, 150, 120, 91.

R.M.N. ¹H: 3,63 (dd, J = 10, 2,5 Hz, 1H, H-1); 3,63 (d, J = 12,5 Hz, 1H, N-CH-Ph); 3,91 (d, J = 12,5 Hz, 1H, N-CH-Ph); 4,05 (dd, J = 10, 6 Hz, 1H, H-1'); 4,70 (dd, J = 12, 5 Hz, 1H, H-3'a); 5,13 (dd, J = 13, 3 Hz, 1H, H-3'b); 6,06 (ddd, J = 10, 5, 3 Hz, 1H, H-2'); 8,2 (m, 8H arom).

Analyse : C₃₉H₃₄O₁₀N₄, 718,69; Calc% C 65,17; H 4,77; N 7,80; O 22,26; Tr%: C 65,28; H 4,90; N 7,60; O 22,12.

Oxydation periodique de 16a et 16b

Le diol **16a** (ou **16b**) (984mg, 2,34mmoles) en solution dans 50ml d'éthanol est traité par 1g de NaIO₄ en solution dans 15 ml d'H₂O et 4ml d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ ; après 24h à 20°C l'excès de NaIO₄ est détruit par addition d'éthylène glycol ; le brut de réaction obtenu après extraction à l'éther est purifié par chromatographie sur colonne de silice pour fournir les deux isomères **18a** et **18b** (860mg, 95%, **18a** / **18b** ≈ 1,5/1) ou les deux isomères **19a** et **19b** (830mg, 91%, **24a** / **24b** ≈ 7/3).

18a: $[\alpha]_D = -3.5^\circ$ (c = 0,3, pyridine); I.R.: 3390, 1780, 1475, 1340, 1200, 1050.; S.M.: m/z 388 (M⁺), 370, 297, 289, 261.

R.M.N. ¹H (pyridine d₅) : 2,06 (ddd, J = 15, 12, 5 Hz, 1H, H-8a); 2,41 (dt, J = 15, 1,5 Hz, 1H, H-8b); 2,47 (dd, J = 16, 8,5 Hz, 1H, H-8a); 2,62 (m, 1H, H-γ); 2,62-3,35 (m, 2H, H-3a + H-3b); 2,65-3,35 (m, 2H, H-4a + H-4b); 2,83 (dd, J = 16, 14 Hz, 1H, H-βa); 3,72 (d, J = 12 Hz, 1H, N-CH-Ph); 4,01 (d, J = 12 Hz, 1H, N-CH-Ph); 4,67 (dd, J = 6,5, 3,5 Hz, 1H, H-1'); 4,70 (dd, J = 12, 1,5 Hz, 1H, H-1); 6,63 (d, J = 3,5 Hz, 1H, H-2').

R.M.N. ¹³C (pyridine d₅) : 20,0 (C-4); 31,8 (C-8); 33,6 (C-β); 37,2 (C-γ); 52,0 (C-1); 58,7 (C-3); 78,6 (C-1'); 81,0 (C-2'); 109,1 (C-4a); 104,3 (C-8); 118,8 (C-5); 120,0 (C-6); 121,9 (C-7); 127,5 (C-4b); 137,2 (C-9a); 139 (C-8a); 177,4 (C=O);

Analyse : C₂₄H₂₄O₃N₂, 388,45; Calc%: C 74,2; H 6,23; N 7,21; O 12,36; Tr%: C 73,95; H 6,17; N 7,28; O 12,45.

18b: $[\alpha]_D = +22^\circ$ (c = 1,2, CHCl₃); I.R.: 3390, 1780, 1475, 1200, 1050.; S.M.: m/z 388 (M⁺), 370, 297, 289, 261

R.M.N. ¹H (pyridine d₅) : 3,72 (d, J = 12 Hz, 1H, N-CH-Ph); 3,79 (d, J = 12 Hz, 1H, N-CH-Ph) ; 4,34 (dd, J = 10, 7,5 Hz, 1H, H-1); 5,11 (dd, J = 10, 6 Hz, 1H, H-1'); 6,41 (d, J = 6 Hz, 1H, H-2').

Analyse : C₂₄H₂₄O₃N₂, 388,45; Calc%: C 74,2; H 6,23; N 7,21; O 12,36; Tr%: C 74,25; H 6,33; N 7,18; O 12,15.

19a: $[\alpha]_D = +13^\circ$ (c = 0,4, CHCl₃); I.R.: 3390, 1700, 1460, 1200, 1045.; S.M.: m/z 388 (M⁺), 370, 297, 289, 261

R.M.N. ¹H (pyridine d₅) : 1,82 (ddd, J = 11,5, 12, 1,5 Hz, 1H, H-8a); 2,41 (dt, J = 13,5, 2,5 Hz, 1H, H-8b); 2,15 (m, 1H, H-4a); 2,49 (dd, J = 16,5, 13,5 Hz, 1H, H-βa); 2,70 (dd, J = 16,5, 7 Hz, 1H, H-βb); 2,89 (m, 1H, H-4b); 3,10 (m, 1H, H-γ); 3,73 (d, J = 14 Hz, 1H, N-CH-Ph); 3,87 (d, J = 14 Hz, 1H, N-CH-Ph); 3,93 (dd, J = 10,5, 1,5 Hz, 1H, H-1'); 4,32 (dd, J = 11,5, 2,5 Hz, 1H, H-1); 6,8 (d, J = 1,5 Hz, 1H, H-2').

Analyse : C₂₄H₂₄O₃N₂, 388,45; Calc%: C 74,20; H 6,22; N 7,21; O 12,36; Tr%: C 74,26; H 6,32; N 7,15; O 12,18

19b: $[\alpha]_D = +31^\circ$ (c = 0,79, CHCl₃); I.R.: 3400, 1780, 1475, 1200, 1050.; S.M.: m/z 388 (M⁺), 370, 297, 289, 261.

R.M.N. ¹H (pyridine d₅) : 2,53 (dd, J = 12, 5 Hz, 1H, H-8a); 2,62 (td, J = 12, 5 Hz, 1H, H-3a); 2,68 (q, J = 12 Hz, 1H, H-8b); 2,78 (dd, J = 17, 9 Hz, 1H, H-βa); 3,02 (dd, J = 17, 11,5 Hz, 1H, H-βb); 3,14 (dd, J = 12, 5 Hz, 1H, H-3b); 3,89 (dd, J = 12, 5 Hz, 1H, H-1); 5,08 (dd, J = 8, 1 Hz, 1H, H-1'); 6,69 (dd, J = 4,1 Hz, 1H, H-2').

Analyse : C₂₄H₂₄O₃N₂, 388,45; Calc%: C 74,20; H 6,23 ; N 7,21; O 12,36; Tr%: C 74,15; H 6,27; N 7,31; O 12,26.

Méthyl 3-C-(carbaméthoxy-méthylène)-2,3-didésoxy-α-β-D-erythro-hexafuranoside 21

10ml de chlorure d'acétyl sont additionnés lentement et à 0°C sur 150ml de MeOH ; le pyranoside **11** (2g, 9,8mmoles) est placé dans la solution de méthanol chlorhydrique préparée précédemment et le mélange est porté au reflux pendant 24h.

La solution refroidie est neutralisée par addition de résine Amberlite IR 45/OH, filtrée et évaporée sous pression réduite; la chromatographie sur colonne de silice fournit 1,5g de **21** (75%).

$[\alpha]_D = +11^\circ$ (c = 0,92, CHCl₃); I.R.: 3350, 1730, 1650, 1200, 1100.; S.M.: m/z 203 (M-31), 173, 141.

R.M.N. ¹H: isomère α : 1,77 (ddd, J = 13, 8,5 Hz, 2,5 Hz, 1H, H-2a); 2,25 (dd, J = 13, 8 Hz, 1H, H-2b); 2,38 (dd, J = 16,5, 7,5 Hz, 1H, H-1'a); 2,62 (dd, J = 16,5, 7 Hz, 1H, H-1'b); 2,83 (m, 1H, H-3); 3,70 (dt, J = 5,5, 4 Hz, 1H, H-5); 3,32 (s, 3H, OMe); 3,72 (s, 3H, OMe); 3,7-3,78 (m, 2H, H-6a + H-6b); 3,87 (t, J = 5,5 Hz, 1H, H-4); 4,99 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H-1).

isomère β : 1,70 (dd, J = 13,5, 2,5 Hz, 1H, H-2a); 2,25 (ddd, J = 13,5, 9,5, 5 Hz, 1H, H-2b); 2,55 (dd, J = 16, 6 Hz, 1H, H-1'a); 2,60 (m, 1H, H-3); 2,82 (dd, J = 16, 8 Hz, 1H, H-1'b); 3,31 (s, 3H, OMe); 3,65 (ddd, J = 6,5, 5, 4 Hz, 1H, H-5); 3,71 (dd, J = 11, 5 Hz, 1H, H-6a); 3,72 (s, 3H, OMe); 3,77 (dd, J = 11, 4 Hz, 1H, H-6b); 3,83 (dd, J = 6,5, 4,5 Hz, 1H, H-4); 5,02 (d, J = 5 Hz,

1H, H-1).

R.M.N. ^{13}C : 36,1, 35,8 (C-3); 38,5, 38,5 (C-1'); 39,5, 39,3 (C-2); 51,8, 51,8 (CO_2Me); 55,0, 54,7 (OMe); 64,1, 64,0 (C-6); 79,4, 73,9 (C-5); 84,7, 83,7 (C-4); 105,4, 105,3 (C-1); 174,2, 173,4 (C=O).

Analyse : $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_6$, 234,24. Calc.% C 51,28; H 7,75; O 40,98; Tr%: C 50,99; H 7,50; O 40,87.

Méthyl 3-C-(carbométhoxy-méthylène)-2,3-didésoxy-5-aldehyde- α - β -D-erythro-pentafuranoside 22

Le diol **21** (1,3g, 4mmoles) en solution dans 50ml d'éthanol est traité par 1,28g de NaIO_4 (1,56g) en solution dans 15ml d' H_2O et par 3ml d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 ; après 24h à 20°C l'excès de periodate est détruit par addition d'éthylène glycol et l'extraction au CH_2Cl_2 fournit après lavage à l'eau 750mg (98%) de l'aldéhyde **22** utilisé tel quel et sans purification.

$[\alpha]_D^{20} = +13^\circ$ (c = 1, CHCl_3); I.R.: 1730-1710.; S.M.: m/z 201 (M-1), 173, 171, 141.

Méthyl 3-C-(carbométhoxy-méthylène)-2,3-didésoxy- α - β -D-erythro-pentafuranoside 23

L'aldéhyde **22** (2,578g, 12,7mmoles) dans 150ml de MeOH est additionné à 0°-10°C de 120mg de NaBH_4 (0,256g), 50mg après 1h de contact, 15mg après 2h et enfin 20mg après 2h 30. Après extraction au CH_2Cl_2 le brut de réaction est purifié par chromatographie sur colonne de silice pour fournir 2,199g de l'alcool **23** (84%).

$[\alpha]_D^{20} = +19^\circ$ (c = 0,98, CHCl_3); I.R.: 3450, 1730.; S.M.: m/z 173 (M-31), 141 (M-31-32).

R.M.N. ^1H : isomère α : 1,78 (ddd, J = 13,5, 9,5, 5 Hz, 1H, H-2a); 2,26 (dd, J = 13,5, 7,5 Hz, 1H, H-2b); 2,45-2,65 (m, 2H, H-1'a + H-1'b); 2,77 (m, 1H, H-3); 3,38 (s, 3H, OMe); 3,60 (dd, J = 12, 4,5 Hz, 1H, H-5a); 3,69 (m, 3H, OMe); 3,78 (dd, J = 12, 4 Hz, 1H, H-5b); 3,95 (m, 1H, H-4); 5,0 (d, J = 5 Hz, 1H, H-1); isomère β : 1,68 (dd, J = 13, 4 Hz, 1H, H-2a); 2,33 (td, J = 13, 9,5 Hz, 1H, H-2b); 2,45-2,65 (m, 2H, H-1'a + H-1'b); 2,77 (m, 1H, H-3); 3,35 (s, 3H, OMe); 3,60 (m, 1H, H-5); 3,78 (m, 2H, H-6); 3,88 (m, 1H, H-4); 5,05 (dd, J = 13, 1 Hz, 1H, H-1).

R.M.N. ^{13}C : 34,2-35,0 (C-3); 38,0-38,4 (C-1'); 38,9-39,6 (C-2); 51,7-51,7 (CO_2Me); 54,9-54,9 (OMe); 63,8-64,6 (C-5); 83,5-85,8 (C-4); 105,0-105,2 (C-1); 172,4-173,1 (C=O).

Analyse : $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_5$, 204,22. Calc.%: C 52,93; H 7,90; O 39,17; Tr%: C 52,73; H 8,02; O 39,03.

3-C-(carboxy-méthylène)-2,3-didésoxy- α - β -D-erythro-pentapyranose 24

Le méthylfuranoside **23** (1,522g, 7mmoles) en suspension dans 150ml d'une solution aqueuse à 33% d'acide acétique est porté à 120°C pendant 48h; après extraction au CH_2Cl_2 , le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice pour fournir 1,15g du pyranose **24** (97%).

F: 100-101°C; $[\alpha]_D^{20} = +18^\circ$ (c = 1, CHCl_3); I.R.: 3360, 1730, 1450; S.M.: m/z 158, 140.

R.M.N. ^1H : isomère α : 1,65 (ddd, J = 14, 10,5, 3,5 Hz, 1H, H-2a); 1,82 (ddd, J = 14, 6, 3 Hz, 1H, H-2b); 2,33 (dd, J = 17, 1 Hz, 1H, H-2'a); 2,74 (dd, J = 17,5, 8 Hz, 1H, H-2'b); 2,88 (m, 1H, H-3); 3,98 (d, J = 13,5 Hz, 1H, H-5a); 4,20 (dd, J = 13,5, 1,5 Hz, 1H, H-5b); 4,44 (m, 1H, H-4); 5,33 (dd, J = 3,5, 3 Hz, 1H, H-1); isomère β : 1,45 (ddd, J = 14, 6,5, 2,5 Hz, 1H, H-2a); 2,03 (ddd, J = 14, 10, 8,5 Hz, 1H, H-2b); 2,44 (d, J = 16,5 Hz, 1H, H-2'a); 2,78 (dd, J = 16,5, 8,5 Hz, 1H, H-2'b); 2,88 (m, 1H, H-3); 3,85 (dd, J = 13,5, 3 Hz, 1H, H-5a); 4,30 (dd, J = 13,5, 3 Hz, 1H, H-5b); 4,38 (m, 1H, H-4); 4,86 (dd, J = 8,5, 2 Hz, 1H, H-1).

R.M.N. ^{13}C : isomère α : 27,6 (C-3); 30,2 (C-2); 36,5 (C-1'); 58,1 (C-5); 76,1 (C-4); 84,9 (C-1); 179,9 (C=O); isomère β : 31,9 (C-3); 32,9 (C-2); 36,5 (C-1'); 63,4 (C-5); 74,7 (C-4); 93,1 (C-1); 176,3 (C=O).

Analyse : $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4$, 158,15. Calc.%: C 53,16; H 6,37; O 40,47; Tr%: C 53,22; H 6,15; O 40,40.

$[\gamma\text{R}(1'S), (1\text{R}, 1\text{S})]$ -acide- δ -[1-(Nb-benzyl-tétrahydro- β -carboline)]- γ -[1'-(1',2'-dihydroxyéthyl)]-butyrique-1', α - γ -lactone **20a, b**

Le pyranose **24** (1,42g, 9mmoles) et la Nb-benzyl-tryptamine (2,247g, 16g) en solution dans 100ml d'un mélange benzène/AcOH (90/10) sont portés au reflux dans un appareil de Dean-Stark pendant 1h. Après évaporation sous pression réduite, le résidu est repris plusieurs fois dans le toluène et évaporé sous pression réduite: une chromatographie sur colonne de silice conduit au mélange 1/1 des deux épimères **20a** et **20b** (1,97g, 56%).

I.R.: 3370, 3400, 1760.; S.M. : m/z 390 (M^+), 359 (M-31), 261, 91.

R.M.N. ^1H **20a** isomère 3α -H : 1,63 (dd, J = 17,5, 9 Hz, 1H, H- β a); 1,69 (ddd, J = 15, 11, 3 Hz, 1H, H- δ a); 1,83 (ddd, J = 15, 11,3 Hz, 1H, H- δ b); 2,05 (dd, J = 17,5, 10 Hz, 1H, H- β b); 2,52 (m, 1H, H- γ); 2,85-3,17 (m, 4H, CH_2 -3 + CH_2 -4); 3,48 (dd, J = 11, 3 Hz, 1H, H-1); 3,57 (d, J = 12 Hz, 1H, N-CH-Ph); 3,70 (d, J = 12 Hz, 1H, N-CH-Ph); 3,60 (dd, J = 12,5, 3,5 Hz, 1H, H-2'a); 3,70 (dd, J = 12,5, 3,5 Hz, 1H, H-2'b); 4,4 (dt, J = 7,5, 3,5 Hz, 1H, H-1').

20b : isomère 3β -H : 1,87 (ddd, J = 15, 10, 3 Hz, 1H, H- δ a); 1,92 (ddd, J = 15, 4, 1,5 Hz, 1H, H- δ b); 2,23 (dd, J = 17, 11,5 Hz, 1H, H- β a); 2,35 (dd, J = 17, 9 Hz, 1H, H- β b); 2,52 (m, 1H, H- γ); 2,85-3,17 (m, 4H, CH_2 -3, CH_2 -4); 3,52 (dd, J = 12,5, 3, 5 Hz, 1H, H-2'a); 3,60 (dd, J = 10, 4 Hz, 1H, H-1); 3,65 (dd, J = 12, 3,5 Hz, 1H, H-2'b); 3,65 (d, J = 13 Hz, 1H, NCH-Ph);

3,73 (d, $J = 13$ Hz, 1H, NCH-Ph); 3,78 (ddd, $J = 7,5, 3,5$ Hz, 1H, H-1).

Analyse : $C_{24}H_{26}N_2O_3$, 390,46; Calc%: C 73,82; H 6,71; N 7,18; O 12,29; Tr%: C 74,11; H 6,85; N 7,24; O 12,15.

[2R,3R,12bS]-acide- β -[2-(3-hydroxy-indolo[2,3-a]quinolizidine)]-acétique-3, α - γ -lactone **26a**

[2R,3R,12bR]-acide- β -[2-(3-hydroxy-indolo[2,3-a]quinolizidine)]-acétique-3, α - γ -lactone **26b**

Les alcools **20a,b** (500mg, 1,28mmole) en solution dans 5ml de pyridine sont additionnés de 360mg de CITs (1,56q). Après 24h à 20°C, l'extraction au CH_2Cl_2 conduit après traitement habituel à un résidu qui est placé en solution dans un mélange MeOH/AcOH (100ml, 95/5) ; après addition de 50mg de charbon palladié à 10% l'hydrogénation sous pression ordinaire est maintenue 48 h. La purification du résidu brut obtenu est réalisée par chromatographie sur colonne de silice pour fournir 110mg (34%) du composé **26a** et 105mg (33%) de **26b**.

26a: F: 249-250°C ; $[\alpha]_D = -110^\circ$ (c = 0,77, acétone); I.R.: 3480, 1720, 1600.; S.M.: m/z 282 (M^+), 238, 211, 184, 169, 91.

U.V. (EtOH) : 227nm (Log ϵ 4,55); 277nm (Log ϵ 3,86); 283nm (Log ϵ 3,88); 291nm (Log ϵ 3,79).

R.M.N. 1H : 1,55 (q, $J = 13$ Hz, 1H, H-1a); 2,20 (ddd, $J = 13, 7, 2$ Hz, 1H, H-1b); 2,32 (d, $J = 17, 5$ Hz, 1H, H- β 'a); 2,63 (m, 1H, H-7a); 2,65 (m, 1H, H-2); 2,68 (dd, $J = 14, 3$ Hz, 1H, H-4a); 2,72 (m, 1H, H-7); 2,78 (dd, $J = 17,5, 7,5$ Hz, 1H, H- β 'b); 3,05 (m, 1H, H-6a); 3,10 (m, 1H, H-6b); 3,32 (dd, $J = 13, 2$ Hz, 1H, H-12b); 3,56 (dd, $J = 14, 1$ Hz, 1H, H-4b); 4,53 (ddd, $J = 5, 3, 1$ Hz, 1H, H-3); 7,17 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H-9); 7,23 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H-10); 7,38 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-11); 7,54 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-8); 7,8 (s, 1H, NH).

R.M.N. ^{13}C : 21,5 (C-7); 32,6 (C- β); 33,8 (C-1); 37,8 (C-2); 52,6 (C-6); 56,0 (C-4); 57,0 (C-12b); 77,4 (C-3); 109,2 (C-7a); 111,0 (C-11); 118,4 (C-8); 119,7 (C-9); 121,7 (C-10); 127,4 (C-7b); 133,2 (C-12a); 136,6 (C-11a); 176,8 (C=O).

Analyse : $C_{17}H_{18}O_2N_2$, 282,33; Calc%: C 72,32; H 6,43; N 9,92; O 11,30; Tr%: C 72,26; H 6,48; N 9,87; O 11,4.

26b: F: 208-209°C ; $[\alpha]_D = +36,2$ (c = 0,51, $CHCl_3$); I.R.: 3480, 1720, 1600; S.M.: m/z 282 (M^+), 238 ($M-44$), 211, 184, 169, 91.

R.M.N. 1H : 1,98 (ddd, $J = 14,5, 12, 5,5$ Hz, 1H, H-1a); 2,29 (ddd, $J = 14,5, 2, 1,5$ Hz, 1H, H-1b); 2,49 (dd, $J = 12, 10$ Hz, 1H, H-4a); 2,65 (dd, $J = 17,5, 8,5$ Hz, 1H, H- β a); 2,73 (dd, $J = 17,5, 12,5$ Hz, 1H, H- β b); 2,79 (m, 2H, H-7a + H-7b); 3,0 (m, 2H, H-2 + H-6a); 3,13 (m, 1H, H-6b); 3,35 (dd, $J = 12, 6$ Hz, 1H, H-4b); 3,61 (dd, $J = 12, 1,5$ Hz, 1H, H-12b); 4,83 (dt, $J = 10, 6$ Hz, 1H, H-3); 7,17 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H-9); 7,23 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H-10); 7,38 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-11); 7,54 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-8); 7,8 (s, 1H, NH).

R.M.N. ^{13}C : 21,3 (C-7); 29,8 (C- β); 30,1 (C-1); 32,9 (C-2); 53,2 (C-6); 53,9 (C-12b); 55,9 (C-4); 75,7 (C-3); 109,2 ((C-7a); 111,0 (C-11); 118,4 (C-8); 119,8 (C-9); 122,0 (C-10); 127,2 (C-7b); 133,1 (C-12a); 136,3 (C-11a); 176,2 (C=O).

Analyse : $C_{17}H_{18}N_2O_2$, 282,33; Calc%: C 72,32; H 6,43; N 9,92; O 11,32; Tr%: C 72,30; H 6,51; N 9,88; O 11,28.

[6S,4R(1'S,2'R)]-6-hydroxy-4-[1'-(3'-O-p-nitrobenzoyl-1',2',3'-trihydroxypropyl)]-N-tryptophyl-2-pipéridone-2'-6-anhydro **29**

Le pyranose **14** (2g, 5,9mmoles) en solution dans un mélange benzène-acide acétique (100ml, 95/5) est additionné de 950 mg de tryptamine (6mmoles, 16q) et porté à reflux pendant 2h. Après extraction au CH_2Cl_2 le résidu brut de réaction est purifié par chromatographie sur colonne de silice et 2,4g de **29** sont obtenus (85%).

$[\alpha]_D = -7^\circ$ (c = 1,19, $CHCl_3$); I.R.: 3350-3450, 1725, 1630, 1575, 1525.; S.M.: m/z 479 (M^+), 461 ($M-91$), 330 ($M-149$), 312 ($M-149-18$), 270, 167, 144, 143 (100 %), 130.

R.M.N. 1H (400 MHz, $CDCl_3$ + ϵ C_6D_6) : 1,56 (dt, $J = 13, 4$ Hz, 1H, H-5a); 1,68 (dt, $J = 13, 2$ Hz, 1H, H-5b); 2,14 (m, 1H, H-4); 2,38 (dd, $J = 19, 6,5$ Hz, 1H, H-3a); 2,88 (dd, $J = 19, 2$ Hz, 1H, H-3b); 3,42-3,56 (m, 3H, H-2''a + H-2''b + H-1'); 3,6 (td, $J = 5,5, 2,5$ Hz, 1H, H-2'); 4,36 (dd, $J = 12, 2,5$ Hz, 1H, H-3'a); 4,55 (dd, $J = 12, 5,5$ Hz, 1H, H-3'b); 4,68 ("s", 1H, H-6); 6,8 (d, $J = 2$ Hz, 1H, H-2''); 7,03 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, H-6''); 7,14 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, H-7''); 7,33 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, H-8''); 7,54 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, H-5''); 8,7 (d, $J = 2$ Hz, 1H, NH); 7,74 (d, $J = 7$ Hz, 2H); 7,88 (d, $J = 7$ Hz, 2H).

R.M.N. ^{13}C : 24,2 (C-1''); 30,8 (C-3); 31,3 (C-5); 32,0 (C-4); 49,1 (C-2''); 65,8 (C-3'); 67,4 (C-2'); 70,2 (C-1'); 83,1 (C-6); 111,8 (C-8'); 112,2 (C-3''); 118,7 (C-5''); 119,2 (C-7''); 122,0 (C-6''); 122,8 (C-2''); 127,7 (C-4''); 137,0 (C-9''); 172,2 (C-2).

Analyse : $C_{25}H_{25}N_3O_7$, 479,47; Calc%: C 62,63; H 5,26; N 8,76; O 23,36; Tr%: C 62,75; H 5,29; N 8,59; O 23,41.

[6S,4R(1'S)]-6-hydroxy-4-[1'-(1',2'-dihydroxyéthyl)]-N-tryptophyl-2-pipéridone-2'-6-anhydro **31**

Le pyranose **24** (1,9g, 12mmoles) en solution dans 50ml de benzène est additionné de 2,12g de tryptamine (15,8mmoles $\approx$ 1,36q) et porté à reflux sur un appareil de Dean-Stark pendant 3h; après évaporation du solvant sous pression réduite, le brut de réaction est purifié par chromatographie sur colonne de silice pour fournir 3,4g (95%) de **31**.

F: 135°C (acétone) ; $[\alpha]_D = -33^\circ$ (c = 1,06, MeOH); I.R.: 3300-3400, 1630; S.M.: m/z 300 (M^+), 270, 144, 1430, 130.

R.M.N. 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : 1,7 (ddd, $J = 13,5, 4,0, 1,5$ Hz, 1H, H-5a); 1,82 (ddd, $J = 13,5, 3,5, 1,5$ Hz, 1H, H-5b); 2,32 (m, 1H, H-4); 2,47 (dd, $J = 18,5, 7,0$ Hz, 1H, H-3a); 2,89 (dt, $J = 18,5, 1,5$ Hz, 1H, H-3b); 3,22 (dd, $J = 12,5, 10,5$ Hz, 1H, H-2'a); 3,72 (dd, $J = 12,5, 6$ Hz, 1H, H-2'b); 3,9 (m, 1H, H-1'); 4,67 (s, 1H, H-6).

R.M.N. ^{13}C : 23,8 (C-1''); 30,3 (C-5); 30,7 (C-3); 31,3 (C-4); 47,6 (C-2''); 61,3 (C-2'); 66,6 (C-1'); 81,2 (C-6); 111,3 (C-8''); 112,8 (C-3''); 118,7 (C-5''); 119,3 (C-7''); 121,4 (C-6''); 122,1 (C-2''); 127,4 (C-4''); 136,4 (C-9''); 171,4 (C-2).

Analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, 300,35; Calc%: C 67,98; H 6,71; N 9,33; O 15,98; Tr%: C 67,71; H 6,53; N 9,37; O 15,96.

[2R(1'S,2'R),12bR,12bS)]-2-[1'-(3'-O-p-nitrobenzoyl-1',2',3'-trihydroxypropyl)]-indolo[2,3-a]-4-quinolizidinone **28a,b**

Le lactame **29** (2,4g, 5mmoles) en solution dans 50ml d'une solution aqueuse à 30% d'acide acétique est porté à reflux pendant 3h. Après évaporation sous vide, l'extraction au CH_2Cl_2 est suivie de lavages avec une solution saturée de NaHCO_3 ; la phase organique séchée sur SO_4Na_2 est ensuite évaporée sous vide. Une chromatographie rapide du résidu brut fournit 2,16g du diol

28a,b (90%); I.R.: 3300-3200, 1715, 1600. S.M.: m/z 479 (M^+), 462 (M-17), 450 (M-29), 237, 143, 137, 120.

Le mélange des diols **28a,b** a été analysé par traitement $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$ et le mélange des diacétates **28c,d** purifié.

R.M.N. ^1H **28c** (isomère 12b β -H): 1,55 (ddd, J = 13, 12,5, 11 Hz, 1H, H-1a); 2,15 (s, 3H, COCH_3); 2,16 (s, 3H, COCH_3); 2,27 (dd, J = 13, 8 Hz, 1H, H-3a); 2,32 (m, 1H, H-2); 2,56 (ddd, J = 13, 4, 2 Hz, 1H, H-1b); 2,68 (dd, J = 13, 2 Hz, 1H, H-3b); 2,86 (m, 3H, H-7a + H-7b + H-6a); 4,43 (dd, J = 12,5, 6,5 Hz, 1H, H-3'a); 4,72 (dd, J = 12,5, 2 Hz, 1H, H-3'b); 4,77 (dd, J = 11, 4 Hz, 1H, H-12b); 5,17 (m, 1H, H-6b); 5,27 (dd, J = 7, 4 Hz, 1H, H-1'); 5,51 (ddd, J = 7, 6,5, 2 Hz, 1H, H-2'); 7,17 (t, J = 7 Hz, 1H, H-10); 7,25 (t, J = 7 Hz, 1H, H-9); 7,40 (d, J = 7 Hz, 1H, H-11); 7,56 (d, J = 7 Hz, 1H, H-8); 7,9 (s, 1H, NH); 8,24 (d, J = 8 Hz, 2H arom); 8,36 (d, J = 8 Hz, 2H arom)

28d (isomère 12b α -H): 1,87 (s, 3H, COCH_3); 2,08 (ddd, J = 13, 11, 4 Hz, 1H, H-1a); 2,18 (s, 3H, COCH_3); 2,27 (m, 1H, H-2); 2,27 (dd, J = 15, 10 Hz, 1H, H-3a); 2,47 (dd, J = 15, 3 Hz, 1H, H-3b); 2,71 (ddd, J = 11, 4, 2 Hz, 1H, H-1b); 2,98-3,05 (m, 3H, H-6a + H-7a + H-7b); 4,38 (dd, J = 12, 6 Hz, 1H, H-3'a); 4,62 (dd, J = 12, 2,5 Hz, 1H, H-3'b); 5,01 (dd, J = 13, 4 Hz, 1H, H-12b); 5,05 (m, 1H, H-6b); 5,26 (dd, J = 6, 3 Hz, 1H, H-1'); 5,66 (ddd, J = 6, 3, 2,5 Hz, 1H, H-2').

[2R(1'S),12bR,12bS)]-2-[1'-(1',2'-dihydroxyéthyl)]-indolo[2,3-a]-4-quinolizidinone **30a,b**

Le lactame **31** (1,5g, 5mmoles) en solution dans un mélange toluène-acide acétique 20% (100ml) est porté au reflux pendant 48h. Après extraction au CH_2Cl_2 , le résidu brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice et on obtient 1,3g du mélange **30a,b** (90%); le brut de réaction est traité par $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$ et les acétates correspondants **30c,d** purifiés.

I.R.: 3300-3200, 1600. S.M.: m/z 300 (M^+), 283 (M-17).

R.M.N. ^1H **30c** (isomère 12b H- α): 1,99 (s, 3H, COCH_3); 2,13 (s, 2H, COCH_3); 2,18 (m, 1H, H-1a); 2,18 (m, 1H, H-2); 2,33 (dd, J = 17, 10 Hz, 1H, H-3a); 2,49 (dd, J = 17, 5 Hz, 1H, H-3b); 2,72 (ddd, J = 12, 4, 2,0 Hz, 1H, H-1b); 2,98 (m, 1H, H-6a); 2,98 (m, H-7a + H-7b); 4,02 (dd, J = 12, 5,5 Hz, 1H, H-2'a); 4,55 (dd, J = 12, 5,5 Hz, 1H, H-2'b); 4,99 (m, 1H, H-6b); 5,02 (dd, J = 13, 4 Hz, 1H, H-12b); 5,07 (q, J = 5,5 Hz, 1H, H-1'); 7,15 (t, J = 7,5 Hz, 1H, H-10); 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H, H-9); 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-11); 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-8); 8,18 (s, 1H, NH);

30d (isomère 12b H- β): 1,58 (q, J = 12,5 Hz, 1H, H-1a); 2,24 (dd, J = 17, 13 Hz, 1H, H-3a); 2,37 (m, 1H, H-2); 2,54 (ddd, J = 12,5, 4, 1 Hz, 1H, H-1b); 2,63 (ddd, J = 17, 4, 2 Hz, 1H, H-3b); 2,84 (m, 2H, H-7a + H-7b); 2,87 (m, 1H, H-6a); 4,09 (dd, J = 12,5, 6 Hz, 1H, H-2'a); 4,42 (dd, J = 12,5, 4 Hz, 1H, H-2'b); 4,8 (dd, J = 12,5, 4 Hz, 1H, H-12b); 4,99 (m, 1H, H-1'); 5,17 (m, 1H, H-6b); Analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, 300,35; Calc%: C 67,98; H 6,71; N 9,33; O 15,98; Tr%: C 67,82; H 6,66; N 9,28; O 16,10.

[1S,2R(2'R,2'S),12bR]-2'-méthoxy-tétrahydrofurane[4',5'-d]indolo[2,3-a]-4-quinolizidinone **32a,b**

L'aldéhyde **22** (950mg) obtenu après oxydation périodique de **21**, en solution dans un mélange benzène-acide acétique (100 ml, 95/5) est additionné de 822mg de tryptamine et porté à 111°C pendant 3h. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice pour fournir 1,43g de **32a,b** (90% **32a** / **32b** = 1 / 1).

F: 203°C; $[\alpha]_D = -104^\circ$ (C = 0,75, CHCl_3); I.R.: 3430, 1630, 1200, 1100; S.M.: m/z 312 (M^+), 297 (M-15), 280, 169, 115.

R.M.N. ^1H (isomère β): 1,68 (td, J = 12,5, 5,5 Hz, 1H, H-1'a); 2,18 (dd, J = 12,5, 6 Hz, 1H, H-1'b); 2,26 (dd, J = 17, 13 Hz, 1H, H-3a); 2,35 (dd, J = 17, 13 Hz, 1H, H-3b); 2,48 (m, 1H, H-2); 2,85 (m, 3H, H-7a + H-7b + H-6ab); 3,51 (s, 3H, OMe); 3,62 (dd, J = 11, 9,5 Hz, 1H, H-1); 4,72 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-12b); 5,11 (m, 1H, H-6b); 5,28 (d, J = 5,5 Hz, 1H, H-2').

(isomère α): 1,55 (ddd, J = 13,5, 11,5, 4,5 Hz, 1H, H-1'a); 2,12 (m, 1H, H-2); 2,26 (dd, J = 17, 13 Hz, 1H, H-3a); 2,35 (dd, J = 17, 13 Hz, 1H, H-3b); 2,53 (ddd, J = 13,5, 8, 6 Hz, 1H, H-1'b); 2,85 (m, 3H, H-7a + H-7b + H-6b); 3,47 (dd, J = 11, 9,5 Hz, 1H, H-1); 3,48 (s, 3H, OMe); 4,65 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-12b); 5,11 (m, 1H, H-6a); 5,35 (dd, J = 6, 4,5 Hz, 1H, H-2').

R.M.N. ^{13}C : 21,0 (C-7); 36,1 (C-3); 37,8 (C-2'); 36,2-38,6 (C-2); 40,4 (C-6); 56,2-56,4 (OMe); 57,2-58,1 (C-12b); 79,7-82,7 (C-1); 107,1-107,9 (C-1'); 108,9 (C-7a); 111,2 (C-11); 118,7 (C-10); 119,7 (C-8); 122,3 (C-9); 126,5 (C-7b); 131,9-132,1 ((C-12a); 136,3 (C-11a); 167,9 (C-4).

Analyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, 312,36; Calc%: C 69,21; H 6,45; N 8,97; O 15,37; Tr%: C : 69,28; H 6,43; N 9,08; O 15,21.

BIBLIOGRAPHIE

1) van Tamelen, E.E. ; Placeway, C. ; Schiemenz, G.P. ; Wright, I.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7359-7371 ; Winterfeldt, E. ; Gaskell, A.J. ; Korth, T. ; Radunz, H.E. ; Walkowiak, M. *Chem. Ber.*, **1969**, *102*, 3558 ; Gutzwiller, J. ; Pizzolato, G. ; Uskokovic, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 5907-5908 ; Wenkert, E. ; Chang, C.J. ; Chwala, H.P.S. ; Cochran D.W. ; Hagamon E.W. ; King, J.C. ; Orito, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 3645-3655 ; Massiot G. ; Mulamba, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1983**, 1147-1149.

2) Ungemach, F. ; Cook, J.M. *Heterocycles*, **1978**, *9*, 1089-1119 ; Wu, G. ; Yamanaka, E. ; Cook, J.M. ; *Heterocycles*, **1978**, *9*, 175-183 ; Soerens, D. ; Sandrin, J. ; Ungemach, F. ; Mokry, P. ; Wu, G.S. ; Yamanaka, E. ; Hutchins, C. ; Dipiero, M. ; Cook J.M. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 535-545 ; Uskokovic, M.R. ; Lewis, R.L. ; Partridge, J.J. ; Despreaux, C.W. ; Pruess, D.L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 6742-6744 ; Stork, G. ; Guthikonda, R. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 5109-10 ; Aimi, N. ; Yamanaka, E. ; Endo, J. ; Sakai, S. ; Hageniwa, J. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2015-21. ; Hirai, Y. ; Hagiwara, A. ; Yamazaki, T. *Heterocycles* **1986**, *24*, 571-4. ; Aube, J. *Tetrahedron Letters*, **1988**, *29*, 4509-12. ; Hiray, Y. ; Terada, T. ; Hagiwara, A. ; Yamazaki, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 1343-50. ; Momose, T. ; Toyooka, N. ; Seki, S. ; Hiray, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2072-74. ; Hiray, Y. ; Terada, T. ; Okaji, Y. ; Yamazaki, T. ; Momose, T. *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 4755-56. ; Kuehne, M. E. ; Muth, R. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2701-12. ; Meyers, A. I. ; Highsmith, T.K. ; Buorona, P. T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2960-2964. ; Hancsian, S. ; Faucher, A-M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2947-49.

3) Johns, S.R. ; Lamberton, J.A. ; Occoclowitz, J.L. *Aust. J. Chem.*, **1968**, *20*, 1463-1471 ; Johns, S.R. ; Lamberton, J.A. ; Occoclowitz, J.L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1967**, 229-230 ; Takano, S. ; Takahashi, M. ; Ogasawara, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 4282-4283 ; Takano, S. ; Tamura, N. ; Ogasawara, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1981**, 1155-1156 ; Suzuki, T. ; Sato, E. ; Unno, K. *Heterocycles*, **1985**, *2*, 830-832 ; *ibid.*, **1985**, 839-842.

4) Kervagoret, J. ; Nemlin, J. ; Khuong-Huu, Q. ; Pancrazi, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1983**, 1120-1121.

5) Klemer A. ; Rodemeyer, G. *Chem. Ber.*, **1974**, *107*, 2612-2614 ; Horton D.H. ; Weckerle, W. *Carbohydr. Res.*, **1975**, *44*, 227-240.

6) Rosenthal, A. ; Catsoulacos, P. *Can. J. Chem.*, **1968**, *46*, 2863-2872.

7) Laronze, J. ; Laronze, J.Y. ; Levy, J. ; Le Men, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1977**, *112*, 1195-1206 ; Laronze, J.Y. ; Laronze, J. ; Caron, B. ; Levy, J. ; Le Men, J., *ibid.*, **1977**, *112*, 1207-1214.

8) Pancrazi, A. ; Kervagoret, J. ; Khuong-Huu, Q. *Tetrahedron Letters*, **1991**, *32*, 4303-4306 ; Pancrazi, A. ; Kervagoret, J. ; Khuong-Huu, Q. ; *ibid.*, **1991**, *32*, 4483-4486.

9) Speckamp, W.N. ; Hiemstra, H. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 4367-4416 ; Hamersma, J.A.M. ; Speckamp, W.N. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 3255-3266 ; van Tamelen, E.E. ; Shamma, M. ; Burgstahlu, A.W. ; Wolinsky, J. ; Tamm, R. ; Aldrich, P.E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 7315-7333 ; Hart, D.J. ; Yang, T-K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1983**, 135-136.

10) Pancrazi, A. ; Kervagoret, J. ; Khuong-Huu, Q. *Synlett*, **1991**, 589-591

11) Les auteurs remercient Monsieur KAN, Directeur de Recherche au CNRS qui à mis à notre disposition l'appareil de RMN ¹H à 400MHz Caméca de l'Institut d'Electronique d'Orsay et pour l'aide qu'il nous a apporté au cours de ce travail.