

CONFIGURATION RELATIVE ET SYNTHÈSE DE LA (±)-MOSTUEINE

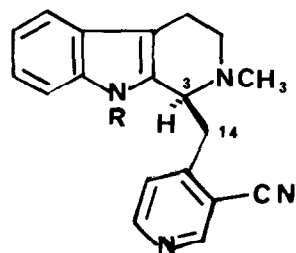
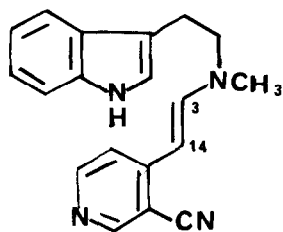
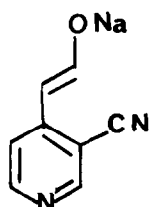
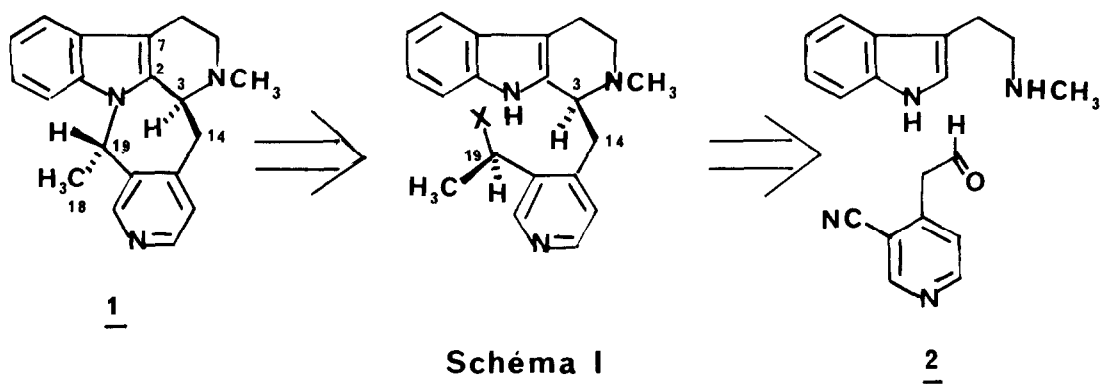
Maurice Onanga et Françoise Khuong-Huu*

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

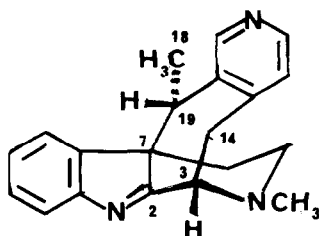
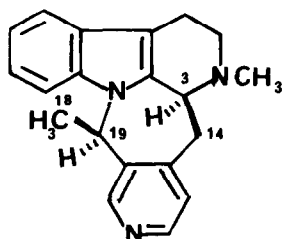
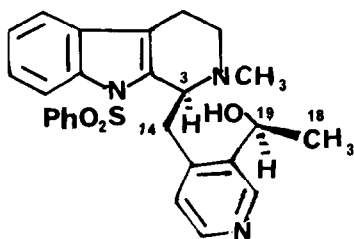
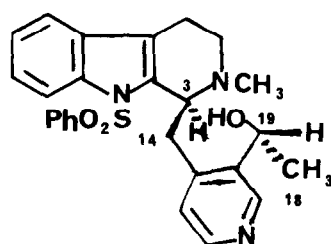
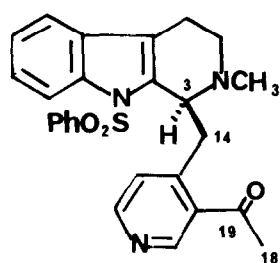
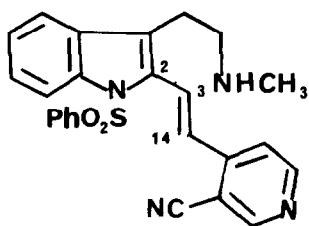
La synthèse de la (±)-mostuéine 1, dérivé 3SR, 19SR, a été réalisée, ce qui a permis de préciser la configuration relative des carbones 3 et 19 de la (+)-mostuéine, alcaloïde que nous avons précédemment isolé des feuilles de Mostuea brunonis (Loganiacées).¹

La stratégie retenue pour effectuer la synthèse de cet alcaloïde indolopyridinique a été de réaliser la condensation de la N-méthyltryptamine avec le [cyano-3' pyridyl]-2 acétaldéhyde 2 et de réaliser ensuite les aménagements fonctionnels adéquats (Schéma 1).

L'énolate 3, précurseur de 2, a été obtenu par réaction entre la cyano-3 méthyl-4 pyridine² et le formiate d'éthyle (HNa, température ordinaire, 2 jours, 75%). Sa condensation avec la N-méthyltryptamine (AcOH, THF, 4 h, température ambiante, 80%) fournit l'énamine 4, F 157°-158°, C₁₉H₁₈N₄,³ SM M⁺ 302, RMN¹H 2,95, 3H, s, N-CH₃, 5,18 et 7,03, 2H, AB, J = 14 Hz, H-3 et H-14. Cette énamine est cyclisée selon Pictet-Spengler⁴ en milieu acide (H₂SO₄ concentré, THF, addition à 0°, puis 24 h à la température ambiante ou HCO₂H, sans co-solvant, 3 h, température ambiante - neutralisation à 0° avant dilution et extraction, 90%) pour fournir 5a, F 120°, C₁₉H₁₈N₄, SM M⁺ 302, RMN¹H 2,47, 3H, s, N-CH₃, 3,21 et 3,32, 2H, ABX, J_{AB} = 14 Hz, J_{AX} = 8 Hz, J_{BX} = 4 Hz, CH₂-14, 3,92, 1H, d, J = 8 Hz, J' = 4 Hz, H-3. Cette réaction de cyclisation doit être soigneusement contrôlée, sinon il se forme des proportions variables du produit 6 de fragmentation de 5a en milieu acide, F 198°, SM M⁺ 302, RMN¹H 2,65, 3H, s, N-CH₃, 7,20 et 7,90, 2H, AB, J = 14 Hz, H-3 et H-14.



5 a $R = H$
b $R = SO_2Ph$



Après protection de l'azote indolique par benzènesulfonylation effectuée en transfert de phase⁵ (benzène, hydrogènesulfate de N-tetrabutylammonium, chlorure de benzènesulfonyle, NaOH 50%, température ordinaire, 30 min., 80%) (5b, F 206-208°, $C_{25}H_{22}N_4O_2S$) l'addition d'iodure de méthylmagnesium en solution benzénique⁶ (CH_3MgI , 3 éq., C_6H_6 , 72 h, température ordinaire, 60%) fournit la cétone 7, F 176°, $C_{26}H_{25}N_3O_3S$, SM M^+ 459, $M-1$, IR $\nu_{C=O}$ 1685 cm^{-1} , RMN^1H 2,2, 3H, s, $COCH_3$, 2,6, 3H, s, $N-CH_3$, 3,27 et 3,57, ABX, 2H, $J_{AB} = 13$ Hz, $J_{AX} = 10$ Hz, $J_{BX} \approx 0$, CH_2-14 , 3,98, 1H, d, $J = 10$ Hz, H-3.

La réduction du carbonyle de 7 par le borohydrure de sodium (méthanol, 6 h, température ordinaire, 80%) fournit les deux alcools diastéréoisomères 8 (67%) et 9 (33%) séparables par chromatographie.

Une analyse cristallographique aux rayons X⁷ de l'alcool majoritaire 8, F 205°-206°, $C_{26}H_{27}O_3N_3S$, SM M^+ 461, RMN^1H 1,68, 3H, d, $J = 7$ Hz, $CH-CH_3$, 2,23, 3H, s, $N-CH_3$, 3,17 et 3,36, 2H, ABX, $J_{AB} = 14$ Hz, $J_{AX} = 10$ Hz, $J_{BX} \approx 0$, CH_2-14 , 4,25, 1H, d, $J = 10$ Hz, H-3, a permis de lui attribuer la configuration relative 3(SR), 19(RS).

L'alcool minoritaire 9, 3(SR), 19(SR) (non cristallisé, SM M^+ 461, RMN^1H , 1,58, 3H, d, $J = 7$ Hz, $CH-CH_3$, 2,32, 3H, s, $N-CH_3$, 3,33 et 3,50, ABX, 2H, $J_{AB} = 14$ Hz, $J_{AX} = 8$ Hz, $J_{BX} = 4$ Hz, CH_2-14 , 4,45, 1H, dd, $J = 4$ Hz, $J' = 8$ Hz, H-3) a été mesylé (Et_3N , CH_3SO_2Cl , THF, -30° à -10°, 30 min.) et sans isolement du mésylate, traité par du t-butylate de potassium⁸ (5 éq.) à 0° puis 18 h à la température ordinaire. Il se forme un mélange d'isomostuéine 10 dérivé 3SR, 19RS et du dérivé 11⁴ (25% du mélange, après isolement par chromatographie sur couche mince). L'examen du spectre de RMN^1H du mélange permet d'attribuer aux hydrogènes de l'isomostuéine les déplacements chimiques suivants, 1,66, 3H, d, $J = 7$ Hz, $CH-CH_3$, 2,38, 3H, s, $N-CH_3$, 5,80, 1H, q, $J = 7$ Hz, H-19 et aux hydrogènes du dérivé 11 1,73, 3H, d, $J = 7$ Hz, $CH-CH_3$, 2,38, 3H, s, $N-CH_3$, 2,78, 1H, q, $J = 7$ Hz, H-19.

Traité dans les mêmes conditions, l'alcool majoritaire 8 3(SR), 19(RS) ne fournit que des produits de dégradation. Aussi, ce composé a-t-il été mésylé à -20° ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, Et_3N , THF) et sans isolement du mésylate, traité par une solution de t-butylate de potassium (8 éq. THF) et d'éther-couronne 18-crown-6 (8 éq.), 3 h à -20° . Après extraction et séparation chromatographique, on obtient la ($\pm$)-mostuéine 1 (20%) identique en tous points, (α)_D excepté, au produit naturel dont la configuration relative est donc 3(SR), 19(SR) (RMN^1H , 1,66, 3H, d, $J = 7$ Hz, $\text{CH}-\text{CH}_3$, 2,53, 3H, s, $\text{N}-\text{CH}_3$, 5,80, 1H, q, $J = 7$ Hz, H-19).⁹ Il faut noter que dans ce cas, la formation d'un dérivé analogue à 11 n'est pas observée.

Bibliographie

1. M. Onanga et F. Khuong-Huu, C.R. Acad. Sci Paris Série C, 291, 191 (1980).
2. J.M. Bobbitt et D.A. Scola, J. Org. Chem. 25, 560 (1960).
3. Les produits caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des analyses centésimales à $\pm 0,3\%$ de la théorie. Les spectres (UV, IR, RMN^1H et de masse) des produits décrits sont en accord avec les structures proposées. Dans le texte, les déplacements chimiques des protons en RMN^1H sont exprimés en ppm, référence zéro tetraméthylsilane.
4. F. Ungemach, J.M. Cook, Heterocycles, 9, 1089 (1978).
5. A. Barco, S. Benetti, G.P. Pollini, Synthesis, 414 (1976).
6. P. Canonne, G.B. Foscolos, G. Lemay, Tetrahedron Letters, 21, 155 (1980).
7. L'analyse cristallographique aux rayons X a été réalisée par C. Riche et A. Chiaroni que nous remercions ici. (Laboratoire de cristallographie de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles).
8. J. McMurry, Org. React., 24, 187 (1976); D.S. Grierson, M. Vuilhorgne, H.P. Husson et G. Lemoine, J. Org. Chem., 47, 4439 (1982).
9. Le CH_2 -14 apparaît en RMN^1H à 3,15 et 3,52 et non 3,15 et 3,36 comme il a été publié par erreur dans la référence 1.

(Received in France 15 June 1983)