

ÉTUDES EN SÉRIE INDOLIQUE—XI^a

SYNTHÈSES DANS LA SÉRIE DE LA DIHYDRO-18, 19-dl ANTIRHINE^{b,c}

L. CHEVOLOT, H.-P. HUSSON* et P. POTIER
Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190-Gif/Yvette, France

(Received in France 15 October 1974; Received in the UK for publication 8 May 1975)

Résumé—Trois méthodes ont été étudiées pour la synthèse de la dihydro-18,19-dl antirhine et de ses épimères en C-15 et C-20; une modification de la réaction de Polonovski, l'oxydation mercurique de la N-alkylpipéridine convenable, enfin l'hydrogénation selon Wenkert du sel de pyridinium approprié.

Abstract—Three methods for the synthesis of (dl) 18, 19-dihydroantirhine and its epimers at C-15 and C-20 have been compared; a modified Polonovski reaction, mercuric acetate oxidation of the appropriate N-alkylpiperidine, and hydrogenation according to Wenkert of the appropriate pyridinium salt.

La plupart des méthodes de synthèse totale des alcaloïdes indoliques font appel à une attaque électrophile du noyau indolique par un ion immonium convenable (2 → 3); toutes les synthèses de ce type impliquent donc la préparation des pipéridines précurseurs des ions immoniums nécessaires.

Wenkert¹ a publié une méthode générale de préparation des Δ^2 -pipéridines basée sur la réduction des acyl-3 ou des alkyloxycarbonyl-3 pyridiniums.

Les ions pipéridiniums de type 2 sont aussi accessibles en employant une modification que nous avons apportée à la réaction de Polonovski.^{2,3}

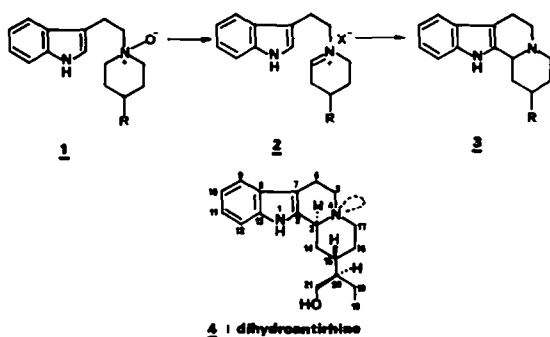


Tableau 1.

La synthèse, selon ce schéma, de la dihydroantirhine 4⁴ est théoriquement possible si la configuration trans des atomes d'hydrogène en C-3 et C-15, particularité majeure des alcaloïdes de cette série, peut être obtenue.

C'est pour cette raison que l'étape de cyclisation entre

les C-2 et C-3 qui conditionne la configuration relative des atomes d'hydrogène en C-3 et C-15 a d'abord été étudiée sur une molécule modèle 6 dans laquelle le C-20 n'est pas chiral.

RÉSULTATS

Le traitement du N-oxyde 9 de la N-alkylpipérideine 6 (Tableau 2) par l'anhydride trifluoroacétique, suivi de la cyclisation en milieu chlorohydrique de l'immonium formé, conduit uniquement au dérivé 7 de configuration C-3H, C-15H trans et de conformation cis quinolizidine.[†] Ce dérivé a été obtenu récemment⁵ accompagné de son diastéréoisomère 8 par réduction de l'immonium 10. L'oxydation de 6 par l'acétate mercurique conduit également au mélange des diastéréoisomères 7 et 8.

La stéréochimie de 7 et 8 a été déduite de la conformation de leurs cycles quinolizidine établie grâce aux spectres IR et de RMN.^{6,7} En effet, une configuration C-3H, C-15H trans impose une conformation cis-quinolizidine et inversement une configuration C-3H,

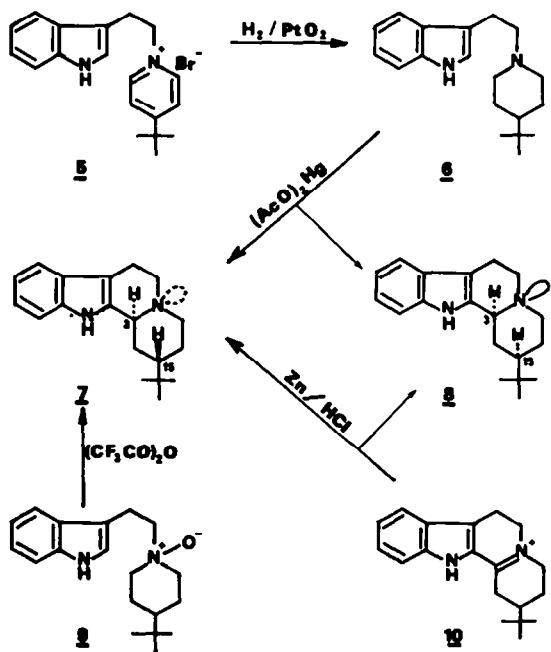


Tableau 2.

*Précédent mémoire: X. P. Mangeney, Y. Langlois et P. Potier, *Tetrahedron*, sous presse.

^bUne partie du travail relatif à la réaction de Polonovski modifiée, a été communiquée par Henri-Philippe Husson au 3ème Congrès International de Chimie Hétérocyclique, Sendai (Japon), Août 1971, Abstracts of Papers, A-24-5.

^cCes résultats sont extraits de la Thèse de Doctorat ès Sciences d'Etat de Lionel Chevolot, soutenue le 17.9.1974 (Université de Paris-Sud, Centre d'Orsay) et enregistrée sous le No. AO 10294 aux Archives du C.N.R.S.

[†]Pour simplifier, la nomenclature biogénétique des alcaloïdes indoliques⁸ sera adoptée tout au long de cette publication même pour des dérivés non naturels qui ne sont pas des alcaloïdes.

C-15H *cis* implique une conformation *trans*-quinolizidine. Cette interprétation a pu être vérifiée par la suite en étudiant la dihydroantirrhine 4 et son épimère en C-15 18, obtenu par synthèse, dont les configurations ont été établies avec certitude.

L'obtention stéréosélective du dérivé 7 de configuration *trans* grâce à la réaction de Polonovski modifiée montre l'intérêt de cette méthode pour la synthèse de la dihydroantirrhine.

La condensation du (pyridyl-4)-2 butanol⁹ avec le bromure de tryptophyle conduit au sel 11 qui est hydrogéné en 12. Après acétylation de la fonction alcool primaire, le dérivé 13 obtenu est transformé en N-oxyde 14.

Dans les mêmes conditions que celles utilisées pour passer de 9 à 7, on obtient, après hydrolyse, un produit homogène en chromatographie sur couche mince. Cependant, ce produit est, en fait, un mélange inséparable de dl-dihydroantirrhine 4 et de épi-20 dl-dihydroantirrhine 17. La preuve de l'existence d'un tel mélange d'épimères en C-20 a été apportée par examen du spectre de RMN du produit d'acétylation (4 + 17 → 15 + 16). Les autres caractéristiques physiques (*R_f*, spectres UV, IR et de masse) du mélange (4 + 17) sont identiques à celles de la dihydroantirrhine naturelle.†

Afin d'évaluer l'intérêt de la réaction de Polonovski, il convenait d'en comparer les résultats avec ceux d'autres

méthodes de synthèse: oxydation mercurique de 13 et méthode de Wenkert.¹

L'oxydation de 13 par l'acétate mercurique¹⁰ suivie d'une réduction par le borohydrure de sodium conduit à l'acétate d'épi-15 dl-dihydroantirrhine 19 et au mélange d'acétates de dl-dihydro antirrhine 15 et de son épimère en C-20 16 (Tableau 3).

La présence de bandes de Bohlman⁶ dans le spectre IR de 19 montre qu'il s'agit d'un dérivé de conformation *trans*-quinolizidine donc de stéréochimie C-3H, C-15H *cis* (vide supra). L'examen du spectre de RMN de 19 ne permet pas de savoir s'il s'agit d'un seul épimère en C-20.

Ban et coll¹¹ ont publié, alors que cette étude était en cours, leurs résultats sur l'oxydation mercurique du même substrat 13. Ces auteurs n'ont isolé que l'épi-15 dl-dihydroantirrhine 18. Les résultats que nous avons obtenus dans les mêmes conditions sont reproductibles et en accord avec ceux obtenus avec la série *t*-butyl-4 pipéridine prise comme modèle.

Une synthèse de la dl-dihydroantirrhine 4 a été récemment publiée par Wenkert.¹² Indépendamment et selon un schéma différent, la synthèse de la pyridine convenable 21 avait été effectuée. Le sel de sodium de l'acide propyl-4 nicotinique 20 est préparé à partir du céto-3 hexanoate de méthyle et du cyanacétamide selon une méthode analogue à celle utilisée pour obtenir l'acide méthyl-4 nicotinique.¹³ En opérant la formylation¹⁴ de 20 dans le mélange de deux solvants non miscibles (benzène et eau), on obtient presque exclusivement le dérivé

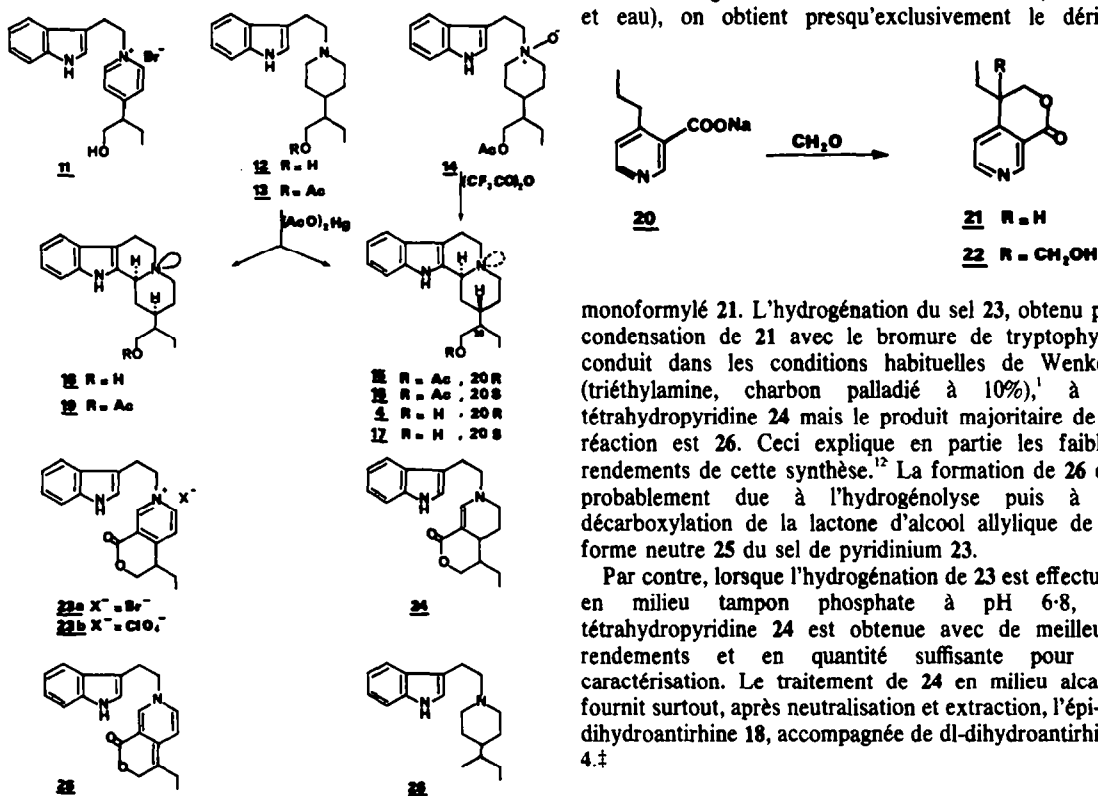


Tableau 3.

†Nous remercions le Dr. J. A. Lambertson (CSIRO, Melbourne) pour le don d'un échantillon de 1-antirrhine et de dihydro-1-18,19-antirrhine.

‡La quantité de dl-dihydroantirrhine 4 obtenue n'a pas été suffisante pour permettre l'enregistrement du spectre de RMN du dérivé acétylé correspondant; ce spectre aurait permis de voir s'il s'agissait d'un produit pur ou d'un mélange d'épimères en C-20.

monoformylé 21. L'hydrogénation du sel 23, obtenu par condensation de 21 avec le bromure de tryptophyle, conduit dans les conditions habituelles de Wenkert (triéthylamine, charbon palladié à 10%),¹ à la tétrahydropyridine 24 mais le produit majoritaire de la réaction est 26. Ceci explique en partie les faibles rendements de cette synthèse.¹² La formation de 26 est probablement due à l'hydrogénolyse puis à la décarboxylation de la lactone d'alcool allylique de la forme neutre 25 du sel de pyridinium 23.

Par contre, lorsque l'hydrogénation de 23 est effectuée en milieu tampon phosphate à pH 6-8, la tétrahydropyridine 24 est obtenue avec de meilleurs rendements et en quantité suffisante pour sa caractérisation. Le traitement de 24 en milieu alcalin fournit surtout, après neutralisation et extraction, l'épi-15 dihydroantirrhine 18, accompagnée de dl-dihydroantirrhine 4.‡

DISCUSSION

La cyclisation nucléophile de l'indole sur un ion immonium décrite dans ce mémoire est donc stéréosélective lorsqu'on utilise la réaction de Polonovski modifiée pour créer l'ion immonium nécessaire alors qu'elle conduit à un mélange d'épimères en C-3 lorsqu'on utilise l'oxydation mercurique.

Nos résultats ont été confirmés par Sakai et coll¹⁵ au cours d'une héli-synthèse de l'akuammigine. On peut

penser, a priori, que ces deux réactions ont pour intermédiaire commun un ion immonium; en fait, un tel intermédiaire ne peut réellement exister que dans le cas de la réaction de Polonovski modifiée du fait de la faible nucléophilie de l'ion trifluoroacétate.² Par contre, les ions acétates sont assez nucléophiles pour former des acétates d'aminoalcools après oxydation par l'acétate mercurique. Cette différence au niveau des intermédiaires des deux réactions suffit à expliquer les faits observés. En effet, dans le cas d'un immonium intermédiaire, la réaction est comparable à une addition électrophile sur une double liaison en série carbocyclique qui conduit normalement à l'isomère trans diaxial thermodynamiquement le moins stable.¹⁶

L'application de cette analogie implique que la partie nucléophile (l'indole) réagisse sur l'immonium de telle façon que le cycle pipéridinium évolue vers une forme "préchaîne" énergiquement plus favorisée et donc que l'attaque ait lieu sur la face opposée au substituant en C-15.

Dans les conditions de l'oxydation mercurique, l'ion immonium est en équilibre avec l'acétate d'aminoalcool provenant de l'addition d'un ion acétate vraisemblablement du côté opposé au substituant en C-15. La présence de différentes espèces intermédiaires peut rendre compte de la formation des diastéréoisomères en C-3 et C-15 dans ce cas.

Nous avons vérifié que ces diastéréoisomères préexistaient dans le mélange réactionnel avant traitement par le borohydrure de sodium. Ils ne proviennent donc pas exclusivement de la réduction de l'ion immonium de type 10 (Tableau 2) formé par oxydation des produits de cyclisation primaire. D'autre part, les dérivés de configuration C-3H, C-15H trans, thermodynamiquement les moins stables, n'ont pu être épipérisés dans les conditions de l'oxydation mercurique, en l'absence d'acétate mercurique. La réaction d'oxydation mercurique n'est donc à aucun moment stéréospécifique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris sur banc Koffler ou au microscope à platine chauffante Leitz et sont corrigés. Les spectres IR ont été enregistrés en solution dans CHCl_3 sur spectrophotomètre Perkin-Elmer 257; les spectres UV λ nm ($\log \epsilon$) sur appareil Bausch et Lomb, type "Spectronic 505", en solution dans l'éthanol. Les spectres de RMN ont été réalisés sur les appareils Varian A 60 A, T 60, Perkin-Elmer R 12, Bruker HX 90 E; les déplacements chimiques sont donnés en δ (ppm) par rapport au TMS en référence interne; le solvant utilisé, sauf indication contraire, est le CDCl_3 . Les spectres de masse ont été mesurés sur spectrographe AEI, type MS 9. 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. Les CCM sont faites avec le Kieselgel G selon Stahl imprégné ou non de soude, les systèmes éluants utilisés sont généralement à base de CHCl_3 et de MeOH dans des proportions variables. Les chromatographies sur plaques préparatives sont faites avec le Kieselgel HF 254 + 366, imprégné ou non de soude.

N-Tryptophyl t-butyl-4 pipéridine 6. On porte 2.5 g de bromure de tryptophyle et 8 ml (7.8 g) de t-butyl-4 pyridine à 80°C pendant 2 hr. Après refroidissement, on lave la gomme obtenue plusieurs fois avec Et_2O . Le résidu (bromure de pyridinium 5) dissous dans MeOH est traité par un excès de NaBH_4 pendant 2 hr. Cette solution diluée dans H_2O est extraite par CHCl_3 . La phase

organique est lavée, séchée puis distillée. Le résidu obtenu (2.9 g) est chromatographié sur 90 g d'alumine (activité II-III). L'élution par le benzène donne 1.8 g ($\text{Rdt} = 57\%$) de N-tryptophyl-tétrahydro-1,2,5,6 pyridine qui est hydrogéné dans MeOH en présence de PtO_2 à température et pression ordinaires pendant 24 hr. Après élimination du catalyseur par filtration et évaporation du solvant, on obtient 6 qui cristallise du MeOH (1 g, $\text{Rdt} = 55\%$) sous forme de prismes; $F = 157^\circ\text{C}$ (MeOH); IR 3480 cm^{-1} (NH); RMN 8.1 (1H, m, NH) 7.0 (1H, d, proton en 2 de l'indole) 0.9 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3$); SM m/e 284, 269, 155, 154 (100%) 144, 143, 130, 70, 69. $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2$ (C, H, N).

Oxydation de 6 par l'acétate mercurique: 7 et 8. On met en solution 6 (30 mg) dans un mélange EtOH (0.5 ml), AcOH à 10% (2 ml), on ajoute 320 mg de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$. Le milieu réactionnel est porté à reflux sous argon pendant 2 h. On observe la formation d'un précipité de $\text{Hg}_2(\text{OAc})_2$.

L'excès de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ est précipité par passage de H_2S dans la solution à 90°C pendant 2 h. Le précipité est éliminé sur filtre en papier de verre (Schleicher and Schull No. 6) et lavé avec un mélange EtOH-AcOH à 10% . Le pH est amené à 7 avec NaHCO_3 . La solution est traitée ensuite par un excès de NaBH_4 puis diluée à l'eau et extraite par AcOEt. L'extrait brut (27 mg) est purifié par chromatographie sur couche épaisse de silice neutre. Eluant: AcOEt. On isole ainsi 6 mg ($\text{Rdt} = 20\%$) de 8² ($R_f = 0.5$) et 9 mg ($\text{Rdt} = 30\%$) de 7² ($R_f = 0.25$).[†]

N-oxydes 9 et 14. Le mode opératoire est identique dans les deux cas. On dissout 1 g de 6 (ou 13) dans 20 ml d'un mélange à parties égales de CHCl_3 et EtOH. On ajoute à cette solution 2 ml de H_2O_2 à 110 vol et on porte à 55°C pendant 18 h. L'excès de H_2O_2 est détruit par agitation en présence de charbon palladié à 10% . Le catalyseur est éliminé par filtration et le solvant distillé.

Le résidu (1 g) cristallise difficilement, il est utilisé tel quel pour la suite.

Action de l'anhydride trifluoroacétique sur 9:7. On met en solution 9 (200 mg) dans 10 ml de CH_2Cl_2 sec et on traite sous argon à 0°C par 0.5 ml de $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$. Après agitation magnétique pendant 1 h à 0°C puis 1 h à température ordinaire (la coloration initiale jaune pâle vire rapidement au brun), 3 ml d'HCl 1 N sont additionnés. Le mélange hétérogène est porté à 70°C pendant 15 min sous argon et avec agitation. Après neutralisation et extraction, on obtient 180 mg de produit brut dont l'analyse par CCM révèle uniquement la présence de 7 et aucune trace de 8. La purification par chromatographie sur couche épaisse de silice neutre (éluant CHCl_3 , 90%, MeOH 10%) donne 60 mg de 7.² $\text{Rdt} = 30\%$.

Action de l'anhydride trifluoroacétique sur 14:4 et 17. Le mode opératoire décrit au paragraphe précédent est utilisé. La purification par chromatographie sur couche épaisse de silice neutre (éluant: AcOEt:85%, MeOH 15%, vapeurs de NH_3) donne 4 et 17 avec un rendement de 25%: produit amorphe; IR: 3475 (NH) 3280 (OH); RMN: 8.25 (1H, m, NH), 4.18 (1H, m, H_3); S.M. m/e 298 (M^{+} , 100%) 297 (95%) 267, 225, 223, 197, 184, 169, 156, 144. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$, H_2O (C, H, N). L'acétylation pyridinique de ce composé donne un mélange de 15 et 16. Produit amorphe; IR: 3460 (NH) 1720 (CO); RMN (C_6D_6): 8.24 (m, NH), 8.02 (m, NH), 4.23 (m, H_3), 4.69, 4.48, 3.86, 3.8 (2 systèmes CH_2O) 1.69 (s, CH_3CO). SM m/e : 340 (M^{+} , 100%) 339 (80%), 281, 225, 223, 197, 184, 170, 169, 156, 144, 143. RMN de l'acétyl dihydroantirrhine authentique (C_6D_6): 8.2 (1H, m, NH); système AB 4.69 (1H, d, J = 11 Hz, 1H du CH_2O) 3.86 (1H, d, J = 11 Hz, 1H du CH_2O); 4.28 (1H, m, H_3) 1.69 (3H, s, CH_3CO).

Action de l'acétate mercurique sur 13: 15, 16 et 19. Le mode opératoire décrit pour la synthèse de 7 et 8 est utilisé. L'extractum est purifié par chromatographie sur couche épaisse de silice alcaline (éluant: AcOEt 98%-MeOH 2%). On obtient ainsi 7% de 19,¹¹ 35% d'un mélange de 15 et 16 et 5% du mélange 4 et 17.[‡]

Acide propyl-4 nicotinique 20. Sel de pipéridinium de la dihydroxy-2,6 cyano-3 propyl-4 pyridine. On introduit dans un ballon 127.5 g (1.5 mole) de cyanacétamide ($\text{NC-CH}_2\text{-CONH}_2$), 237 g (1.5 mole) de butyrate d'éthyle ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOEt}$), 150 ml de pipéridine et 450 ml de MeOH. On porte à reflux 42 h. Après refroidissement, il se forme un précipité abondant qui est filtré et lavé avec C_6H_6 (105 g). Par concentration des eaux-mères, on obtient à nouveau 65 g de produit. $\text{Rdt} = 43\%$. F:

[†]L'étude par CCM du milieu réactionnel après neutralisation, mais avant la réduction par NaBH_4 , révèle déjà la présence des deux indolquinolizidines 7 et 8.

[‡]Les composés 15, 16 et 19 préexistent à la réduction par NaBH_4 .

198–200°C (MeOH); RMN: 9.56 (2H, m, N⁺H₂), 5.41 (1H, s, H arom.), 3.2 (4H, m, N⁺-(CH₂)₂), 2.48 (2H, t, J = 7 Hz, CH₂), 1.75 (8H, m, 4CH₂), 0.95 (3H, t, CH₃). C₁₄H₁₆N₂O₂ (C, H, N, O).

Dihydroxy-2,6 cyano-3 propyl-4 pyridine. On dissout le sel de pipéridinium obtenu précédemment (132 g) dans de l'eau chaude et on traite par HCl concentré jusqu'à pH 3. Il se forme un précipité abondant qui est filtré, lavé avec H₂O glacée et séché. Rdt: 80%. F > 260°C (EtOH aqueux); IR (Nujol) 2900 (OH, CH) 2220 (CN) 1620 (CO). S.M.: m/e 178 (M⁺), 163, 150 (100%), 122, 107. C₈H₁₀N₂O (C, H, N).

Dichloro-2,6 cyano-3 propyl-4 pyridine. On place dans un tube scellé 52 ml de POCl₃ et 25 g de la pyridine précédemment obtenue. On abandonne à 150°C pendant 18 h. Après refroidissement, le contenu du tube est jeté sur de la glace pilée. Il se sépare une huile noire qui est décantée. La phase aqueuse est extraite par CHCl₃. Les phases organiques sont rassemblées, lavées, séchées et le solvant est distillé. Le résidu (27 g) est purifié par filtration sur 130 g d'alumine (activité II–III-éluant C₆H₆). On obtient un liquide jaune pâle (26 g). Rdt: 85%; IR: 2220 (CN); RMN: 7.23 (1H, s, H pyr.), 2.86 (2H, t, J = 7 Hz, CH₂ en α de la pyridine), 1.78 (2H, m, CH₂), 1.03 (3H, t, J = 6 Hz, CH₃). SM m/e M⁺ [218 (5%) 216 (28%) 214 (40%)] [203 (5%) 201 (33%) 199 (50%)] [190 (10%) 188 (67%) 186 (100%)] 150 (40%). C₈H₈N₂Cl₂ (C, H, N).

Cyano-3 propyl-4 pyridine. A 100 ml de MeOH, on ajoute 20 g du dérivé chloré précédemment obtenu, 25 g de AcOK et 1 g de PdCl₂. On hydrogène à pression et température ordinaires pendant 18 h. Le mélange réactionnel est filtré et le résidu lavé avec MeOH. Les solutions méthanoliques sont concentrées puis diluées dans l'eau, alcalinisées jusqu'à pH 8–9 et extraites par CHCl₃. La phase chloroformique lavée, séchée est concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est filtré sur 400 g d'alumine (activité II–III-éluant C₆H₆). On obtient ainsi 11.5 g d'une huile jaune pâle. Rdt: 85%; IR: 2230 (CN). RMN 8.73 (1H, s, H₂), 8.59 (1H, d, J = 5 Hz, H₂), 7.26 (1H, d, J = 5 Hz, H₂), 2.83 (2H, t, J = 8 Hz, CH₂ en α de la pyridine), 1.8 (2H, m, CH₂), 1.01 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃). SM m/e 146 (M⁺), 145, 131, 118 (100%). C₈H₁₀N₂ (C, N, N).

Sel de sodium de l'acide propyl-4 nicotinique 20. On dissout le nitrile précédemment obtenu (16.3 g) dans 140 ml d'une solution de NaOH (14 g de NaOH pour 40 ml H₂O et 100 ml de EtOH). Le tout est porté à reflux pendant 18 h. La majeure partie du solvant est évaporée sous pression réduite. Le résidu est repris par 75 ml d'eau distillée, neutralisé par la quantité calculée d'acide chlorhydrique (pH ≈ 7) puis évaporé à sec. Le résidu est repris par EtOH abs. Le précipité formé (sel inorganique) est filtré, le filtrat donne 19 g du composé attendu. Rdt: 90%. F > 250°C. (MeOH–Et₂O-lamelles), IR (Nujol): 1600, 1570, 1450, 1370; RMN (CD₃OD): 8.55 (1H, s, H₂), 8.35 (1H, d, J = 5 Hz, H₂), 7.28 (1H, d, J = 5 Hz, H₂), 2.9 (2H, t, J = 7 Hz, CH₂ en α de la pyridine), 1.7 (2H, m, CH₂), 0.97 (3H, t, J = 8 Hz, CH₃). C₈H₁₀N₂O₂Na (C, H, N).

Pyridine-lactone 21. On introduit dans un autoclave de 125 ml 1 g de 20, 1 ml de CH₂O aqueux à 40%, 9 ml de H₂O et 70 ml de C₆H₆. L'autoclave est chauffé pendant 72 h à 100°C. Après refroidissement, la phase benzénique est décantée et la phase aqueuse extraite une fois avec 60 ml de C₆H₆. Les phases benzéniques rassemblées sont lavées puis séchées. Après évaporation du solvant, on obtient 300 mg de 21 sous forme d'une huile jaune pâle qui cristallise sous forme de picrate, F = 138°C (prismes) (MeOH) (lit¹²: 153–154°C). IR 1730 (CO) 1605. RMN 9.2 (1H, s, H₂), 8.72 (1H, d, J = 5 Hz, H₂), 7.3 (1H, d, J = 5 Hz, H₂), 4.66 (1H, Dd, J₁ = 11 Hz, J₂ = 4 Hz, H de CH₂O), 4.46 (1H, Dd, J₁ = 11 Hz, J₂ = 4 Hz, H de CH₂O), 2.9 (1H, m, CH), 1.5–2.1 (2H, m, CH₂), 1.07 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃). SM m/e 177 (M⁺, 75%) 147 (43%) 132 (100%).

Sels de pyridinium 23a et 23b. On dissout séparément dans Et₂O 2 g de 21 et 3 g de bromure de tryptophyle. Les deux solutions sont mélangées et évaporée à sec. On laisse 2 jours à température ambiante puis on porte pendant 1 h à 55°C. La gomme obtenue est triturée avec Et₂O puis avec CHCl₃, puis à nouveau avec Et₂O. La poudre cristalline obtenue est filtrée et donne 3.46 g de 23a. Les solutions provenant du lavage sont rassemblées et adsorbées sur silice (Mallinckrodt). La poudre ainsi obtenue est introduite dans une colonne à chromatographie, élue par Et₂O puis par Et₂O contenant 5% de MeOH (v/v); l'élution par MeOH pur donne à

nouveau 1 g de 23a. Rdt: 98%. Le bromure de pyridinium 23a obtenu est dissous dans de l'eau. La solution est filtrée puis traitée par un excès de NaClO₄. Le précipité formé est centrifugé, lavé plusieurs fois par de l'eau, puis recristallisé dans le méthanol. 23b F = 160°C (lit¹²: 150–153°C). C₂₀H₂₂N₂O₄Cl (C, H, N, O).

Hydrogénation du perchlorate 23b selon Wenkert¹⁷ et cyclisation en milieu basique: 4 et 26. Les modes opératoires décrits par Wenkert pour l'hydrogénation et la cyclisation en milieu basique sont suivis.¹⁷ Les produits résultant de cette dernière réaction sont séparés par chromatographie sur couche épaisse de silice alcaline (éluant: AcOEt 80%–MeOH 20%). On obtient, à côté d'une fraction (R_f ≈ 0.3) indiscernable d'un échantillon authentique de dihydroantirrhine 4, (Rdt ≈ 1%) principalement le composé 26 (R_f ≈ 0.75). Rdt: 20%. IR 3480 (NH). RMN 8.05 (1H, m, NH) 7.0 (1H, d, H en 2 de l'indole). SM m/e 284 (M⁺, 2%) 154 (100%) 144 (3%) 130 (2%). 26 est présent dans le mélange réactionnel après l'hydrogénation et avant le traitement en milieu basique.

Hydrogénation de 23a en milieu tamponné: 24. On dissout 23a (315 mg) dans 30 ml de MeOH. On ajoute ensuite à la solution 1.08 g de Na₂HPO₄ et 420 mg de NaH₂PO₄ et 98 mg Pd/C à 10%. L'hydrogénation est effectuée pendant 15 h à température et pression ordinaires. Le catalyseur et les sels minéraux sont filtrés. Le filtrat est évaporé à sec puis repris par un mélange AcOEt–MeOH (50/50). L'insoluble est éliminé par filtration; le filtrat, évaporé à sec, est chromatographié rapidement sur une courte colonne d'alumine (activité II–III-éluant par CHCl₃, 99%–MeOH 1%). 150 mg de 24 sont ainsi obtenus et utilisés tels quels par la suite. Rdt: 60%. Une petite fraction est purifiée pour analyses par chromatographie sur couche épaisse de silice neutre (éluant: CHCl₃, 99%–MeOH 1% vapeurs de NH₃). IR 3480 (NH) 1665, 1575 (système vinylique d'uréthane¹⁷); UV 223 (4.4) 308.5 (4.25).¹⁷ RMN 8.35 (1H, m, NH), 7.6 (1H, d, J = 2 Hz, H de l'énamine¹⁷), 6.95 (1H, d, H en 2 de l'indole), 4.38 (1H, Dd, J₁ = 11 Hz, J₂ = 2 Hz, H de CH₂O), 4.11 (1H, Dd, J₁ = 11 Hz, J₂ = 2 Hz, H de CH₂O), 0.98 (3H, t, déf., CH₃). SM m/e 324 (M⁺, 30%) 195 (50%) 194 (100%) 144 (20%) 130 (30%).

Cyclisation en milieu basique de 24: 4 et 18. On dissout 24 (35 mg) dans une solution méthanolique (1 v. H₂O pour 3 v. MeOH) à 10% de KOH. On porte à reflux sous N₂ pendant 25 h. La solution est concentrée, diluée dans l'eau puis extraite par AcOEt. Les composants de cet extrait sont séparés par chromatographie sur plaque préparative de silice alcaline (éluant: AcOEt 80%–MeOH 20%). On obtient ainsi 12 mg de 18 (Rdt: 35%) et 2 mg d'un produit non discernable de la dihydroantirrhine 4 par CCM et spectre de masse.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹E. Wenkert, *Accounts Chem. Res.* **1**, 78 (1968).
- ²A. Ahond, A. Cavé, C. Kan-Fan, H.-P. Husson, J. de Rostolan et P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5622 (1968).
- ³H.-P. Husson, L. Chevolot, Y. Langlois, C. Thal et P. Potier, *J.C.S. Chem. Comm.* 930 (1972).
- ⁴S. R. Johns, J. A. Lamberton et J. L. Occolowitz, *Aust. J. Chem.* **20**, 1463 (1967).
- ⁵G. W. Gribble et R. B. Nelson, *J. Org. Chem.* **38**, 2831 (1973).
- ⁶P. A. Crabb, R. F. Newton et D. Jackson, *Chem. Rev.* **71**, 107 (1971).
- ⁷M. Uskokovic, H. Bruderer, C. Von Planta, T. Williams et A. Brossi, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 3364 (1964).
- ⁸J. Le Men et W. I. Taylor, *Experientia* **21**, 508 (1965).
- ⁹M. Pailer et G. Beier, *Monatsh. Chem.* **88**, 830 (1957).
- ¹⁰E. Wenkert et B. Wickberg, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 4914 (1962).
- ¹¹T. Kimura et Y. Ban, *Chem. Pharm. Bull. Japan* **17**, 296 (1969).
- ¹²E. Wenkert, P. W. Sprague et R. L. Webb, *J. Org. Chem.* **38**, 4305 (1973).
- ¹³J. M. Bobbitt et D. A. Scola, *J. Org. Chem.* **25**, 560 (1960).
- ¹⁴N. Ikekawa, *Chem. Pharm. Bull. Japan* **6**, 263 (1958).
- ¹⁵N. Aimi, E. Yamanaka, J. Endo, S. I. Sakai et J. Haginiwa, *Tetrahedron Letters* 1081 (1972).
- ¹⁶L. Velluz, J. Valls et G. Nominé, *Angew. Chem. Intern. Ed.* **4**, 185 (1965).
- ¹⁷E. Wenkert, K. G. Dave et F. Haglid, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 5461 (1965).