

ÉTUDES EN SÉRIE INDOLIQUE—IX

SYNTHÈSES TOTALES DE LA (\pm) DÉSÉTHYL-ERVATAMINE ET DE LA (\pm) DÉHYDRO-15,20 ERVATAMINE

Y. LANGLOIS et P. POTIER*

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

(Received in France 16 May 1974; Received in the UK for publication 19 July 1974)

Résumé—La synthèse totale de deux dérivés de squelette ervatamine **1a** est décrite. Celle-ci repose sur trois réactions, alkylation d'un β -céto-ester par la gramine, acylation en position 2 du noyau indolique, et aldolisation-cyclisation formant le cycle C.

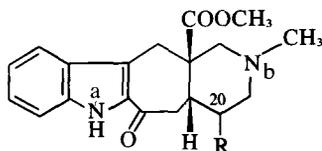
Abstract—The total synthesis of two derivatives of ervatamine **1a** is described. Three reactions are involved, alkylation of a β -keto-ester by gramine, acylation of the indole nucleus, and aldolisation-cyclisation.

L'ervatamine **1a** et ses dérivés **1b** et **1c** ont été isolés en 1971 par Knox et Slobbe¹ d'une Apocynacée australienne, *Ervatamia orientalis*. Ces alcaloïdes présentent un squelette nouveau dans lequel l'atome d'azote N_b se trouve séparé du noyau indolique par trois atomes de carbone. Biogénétiquement, l'ervatamine **1a** et ses dérivés **1b** et **1c** peuvent cependant dériver du tryptophane **2** par l'intermédiaire des alcaloïdes du groupe de la vobasine **3a**, comme nous l'avons montré *in vitro*² en utilisant une modification de la réaction de Polonovski.³

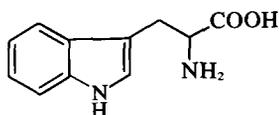
Parallèlement à l'étude de ce réarrangement, une synthèse totale de l'ervatamine et de certains de ses dérivés a été entreprise.

Les synthèses totales d'alcaloïdes α -acyl indoliques sont relativement peu nombreuses⁴ et présentent souvent la particularité de créer lors de la dernière étape, la fonction α -acyl indolique par acylation en présence d'acide polyphosphorique (PPA).

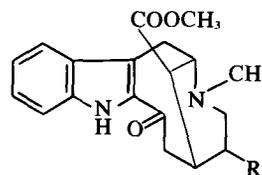
Ce même schéma a tout d'abord été envisagé à partir



- 1a** R = Et(20 R): ervatamine
1b R = Et(20 S): épi-20 ervatamine
1c R = Ethylidène: déhydro-19,20 ervatamine

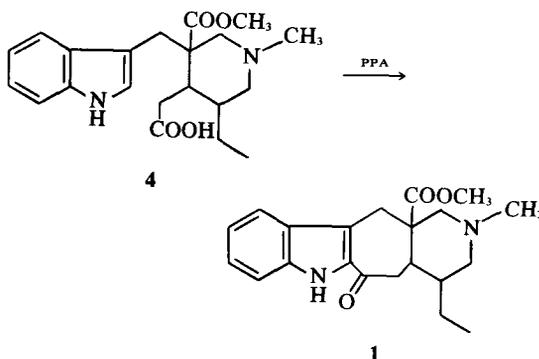


2



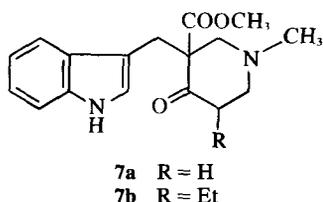
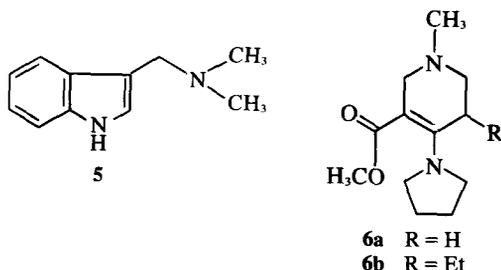
- 3a** R = Ethylidène: vobasine
3b R = Et 20 R: tabernaemontanine
3c R = Et 20 S: drégramine

d'un substrat convenablement fonctionnalisé tel que le composé **4**:

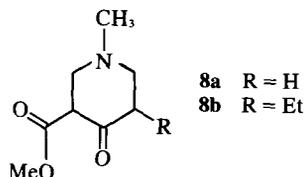


L'alkylation de la gramine **5** par l'énamine de la méthyl-1 carbométhoxy-3 pipéridone-4 **6** conduit après hydrolyse aux composés **7** (**7b** étant un mélange très inégal de diastéréoisomères séparables par chromatographie) (Rdt: 34% **7a** R = H; Rdt: 26% **7b** R = Et).

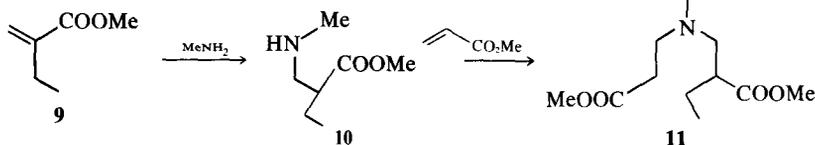
La même réaction est effectuée avec de meilleurs rendements (87% R = Et) en faisant réagir directement la méthyl-1 carbométhoxy-3 pipéridone-4 **8b** en présence de



carbonate de potassium anhydre dans l'acétone selon une méthode décrite récemment⁵ en série alicyclique.



La méthyl-1 carbométhoxy-3 éthyl-5 pipéridone-4 **8b** a été synthétisée de la façon suivante: la méthylamine, ajoutée à-5° au méthylène-2 butyrate de méthyle **9**⁶ conduit au carbométhoxy-2 méthylamino-1 butane **10** (Rdt: 35%). Celui-ci par une même réaction de Michael avec l'acrylate de méthyle fournit quantitativement le diester **11**.



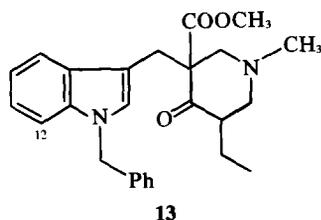
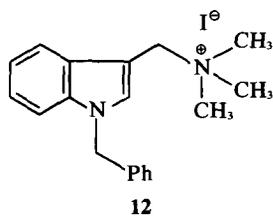
Le composé **11**, traité par le méthylate de sodium⁷ dans C₆H₆, conduit quantitativement à la pipéridone **8b**.

Les réactions de Wittig et de Knoevenagel⁸ ne pouvant convenir pour greffer une chaîne acétique dans le cas de la cétone trisubstituée **7**, la réaction de Reformatski,⁹ connue pour être moins sensible à l'encombrement

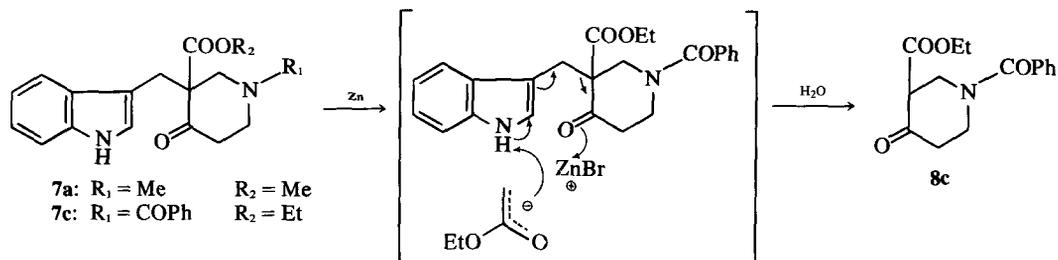
stérique, a été utilisée. En fait, **7a** traité par le bromoacétate d'éthyle subit sans doute une réaction de fragmentation déjà mise en évidence dans le cas du composé **7c**.

Dans ce dernier cas, après hydrolyse du milieu réactionnel, la pipéridone **8c** est isolée par chromatographie.

Afin d'éviter cette réaction de fragmentation, la benzyl gramine,¹⁰ transformée en iodométhylate **12** a été alkylée par la carbométhoxy-3 éthyl-5 pipéridone-4 **8b** selon la méthode utilisée précédemment (K₂CO₃) et fournit un mélange de diastéréoisomères **13** avec un faible rendement (19%):



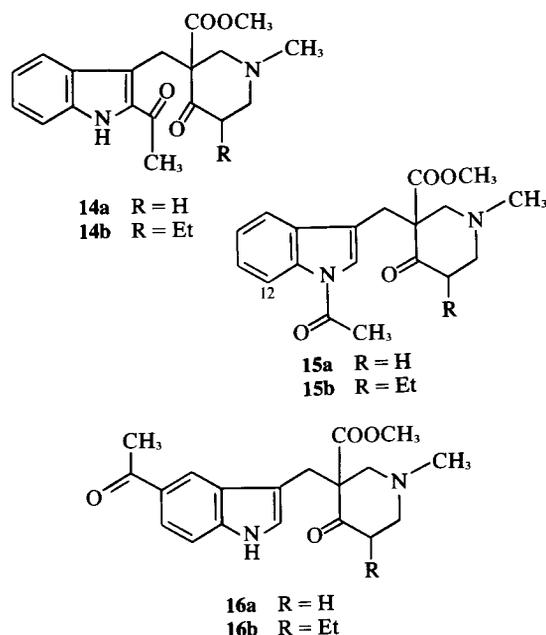
Le bromoacétate de benzyle employé dans diverses conditions^{11,12} n'a pas réagi avec la pipéridone **13**. Il en est de même, sans doute pour des raisons stériques, pour le dérivé lithié de l'acétate de tert-butyle.¹³



La réaction de Vilsmeier-Haack avait également été effectuée¹⁶ sur quelques indoles substitués en 3. Elle conduit, le plus souvent, à des mélanges de produits acylés en 1 et en 2.

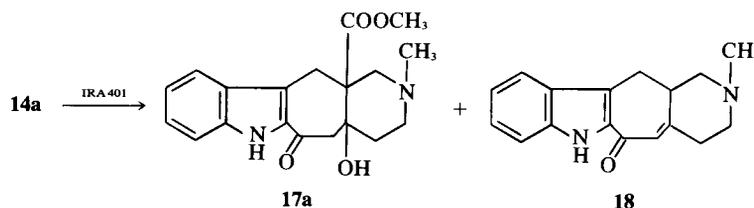
Les composés **7a** et **7b***, traités par le chlorure d'acétyle en présence de chlorure de zinc dans le nitrobenzène, conduisent à trois produits d'acylation.

Le produit d'acylation recherché **14** (**14a** Rdt: 24%; **14b** Rdt: 25%), le produit d'acylation en 1 (**15** (**15a** Rdt: 40%; **15b** Rdt: 33%), le produit d'acylation en 5 (**16a** Rdt: 11%; **16b** Rdt: 17%).



Différents acides de Lewis ont été essayés sans succès afin d'améliorer les rendements en produit **14** acylé en 2.[†]

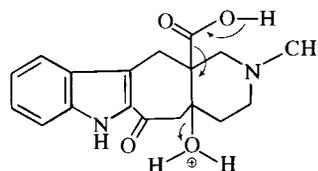
Une réaction d'aldolisation effectuée dans des conditions douces sur le composé **14a** en présence de résines anioniques IRA 401 permet d'obtenir le céto cyclisé **17a** (Rdt: 34%) accompagné du produit de départ **14a** (31%) et de traces de produit descarbométhoxylé et deshydraté **18** (Rdt: 6%).



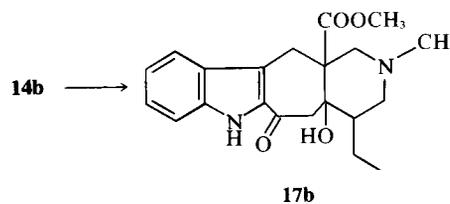
*L'acylation de **7b** a été effectuée sur le diastéréoisomère majoritaire.

[†]La réaction de photo-Fries récemment décrite¹⁷ sur l'acétyl-1 méthyl-3 indole conduit dans ce cas à un mélange d'acétyl-2 méthyl-3 indole (15%) et d'acétyl-6 méthyl-3 indole (20%). Cette réaction appliquée aux composés **15** acylés en 1 ne fournit que très peu de produit **14** acylé en 2.

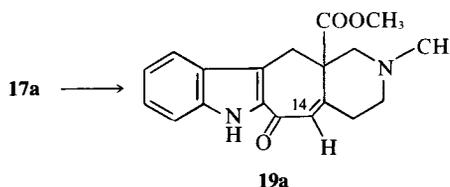
La réaction de décarboxylation est sans doute assistée dans ce cas par le départ d'une molécule d'eau:



Le composé **14b** ne se cyclise pas dans les mêmes conditions que le composé **14a** mais, traité par le t-butylate de potassium dans le dioxanne, il conduit au céto cyclisé **17b** (Rdt: 74%).



Les céto **17a** et **17b** traités par le méthanol chlorhydrique, se déshydratent quantitativement; **17a** fournit la cétone conjuguée **19a** ($C_{14}\text{-H}$, $\delta = 5.8$ ppm, λ_{max} 238 et 313 nm; ν_{max} 1650 cm^{-1}).

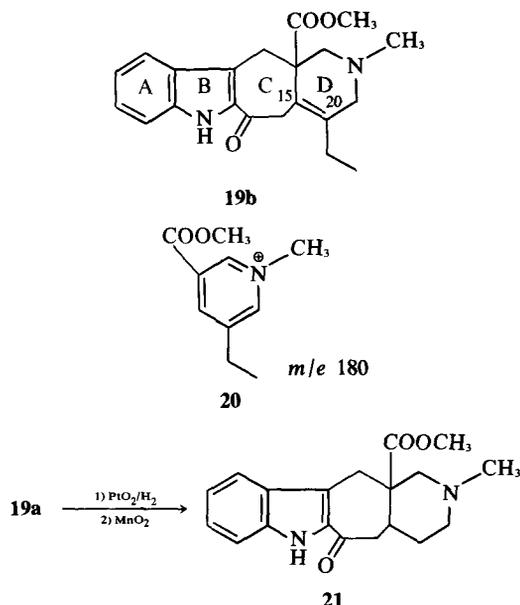


Le céto **17b** conduit, dans les mêmes conditions, à la cétone non conjuguée **19b**. Celle-ci ne présente pas de protons éthyléniques en RMN. De plus, on observe une modification des signaux correspondant à la chaîne éthyle due à la présence d'une double liaison 15.20. Enfin, la fragmentation en spectrométrie de masse du composé **19b** est très voisine de celle de la déhydro-19,20 ervatamine **1c** avec, notamment, un pic à m/e 180 caractéristique de

l'ion **20** et d'une insaturation dans le cycle D.^{18,19}

Le composé **19a** hydrogéné catalytiquement puis oxydé, conduit à une déséthyl-ervatamine **21**.

Par contre, le composé **19b** comportant une double liaison tétrasubstituée n'a pu jusqu'à présent, malgré de nombreux essais, être hydrogéné. Les essais de reconjugaison de la double liaison ont été vains.



CONCLUSION

Lors de cette étude, nous avons montré que l'alkylation de la gramine 5 par les pipéridones **8a** et **8b** conduit avec d'excellents rendements aux composés **7a** et **7b** dont la structure comporte les principaux éléments constitutifs du squelette de l'ervatamine.

Une réaction d'acylation directe suivie d'une aldolisation formant le cycle C constitue, en outre, une nouvelle voie d'accès à la synthèse totale de certains alcaloïdes α -acyl iodoliques.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres IR ont été enregistrés sur appareil Infracord Perkin-Elmer ou sur spectromètre Perkin-Elmer type 257 en solution dans le chloroforme, les spectres UV sur appareil Bausch et Lomb 'Spectronic 505'. Les longueurs d'ondes sont exprimées en nm. Les spectres de masse ont été exécutés sur spectrographe AEI MS 9 ou Atlas CH4. Les spectres de RMN ont été réalisés en solution dans le deutériochloroforme sur appareil Varian A60A ou sur Varian T60 avec TMS comme référence interne $\delta = 0$. Les déplacements chimiques sont exprimés en PPM. Les points de fusion corrigés ont été mesurés sur banc Kofler. Les purifications par chromatographie sur plaques épaisses (2 mm) ont été effectuées sauf indications contraires en utilisant l'adsorbant silice neutre MERCK F254.

Préparation des composés **7a** et **7b**

Méthode A. Dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'un Dean-Stark, on chauffe à reflux, sous azote et sous agitation pendant 16 h, un mélange de 0.342 g (2×10^{-3} mole) de méthyl-1 carbométhoxy-3 pipéridone-4 **8a** et de 0.710 g (1×10^{-2} mole) de pyrrolidine dans 100 ml de benzène anhydre. Un prélèvement du milieu réactionnel, évaporé à sec et examiné par RMN (déplacement des signaux N-Me et CO₂Me montre que la réaction s'est effectuée à plus de 80%). Le milieu réactionnel est évaporé sous vide plusieurs fois avec un excès de benzène et employé immédiatement sans purification.

1 g d'énamine **6a** (4.45×10^{-3} mole) est dissout avec 1 g

(5.75×10^{-3} mole) de gramine **5** dans 40 ml de dioxane fraîchement distillé sur sodium. Le milieu réactionnel est porté à reflux 22 h sous azote et 200 ml d'eau distillée sont ajoutés au milieu réactionnel préalablement refroidi. On laisse 1 h sous agitation puis extrait par du chloroforme et relargue les phases aqueuses avec ClNa.

Après séchage sur SO₂Na₂, filtration et évaporation, les phases organiques fournissent 1.893 g de produit brut. Celui-ci est purifié sur colonne de 60 g silice CC₄ Mallinckrodt. Le produit **7a** est élué avec un mélange benzène/chloroforme (50/50 volume par volume) 456 mg. Rdt: 34%. F: 155° (MeOH-éther). IR (ν cm⁻¹): 1720-1740. M⁺ à m/e 300, 269 (M-31), 170 (M-130), 138, 130 (100%). RMN: CO₂Me: s (3H) 3-5; N-Me: s (3H) 2-3.

Un mode opératoire analogue a été employé pour préparer le composé **7b**: 2.5 g (1×10^{-2} mole) d'énamine **6b** sont chauffés sous azote à reflux dans 100 ml de dioxane anhydre en présence de 2.5 g (1.45×10^{-2} mole) de gramine **5** pendant 6 h. Après refroidissement, le milieu réactionnel est repris par 500 ml de solution saturée de chlorure de sodium. Les phases aqueuses sont alors extraites par trois fois avec une quantité totale de 600 ml de chloroforme. Les phases organiques après séchage par SO₂Na₂ et filtration sont évaporées sous vide. Le produit brut (4.8 g) ainsi obtenu est purifié sur une colonne de 150 g d'alumine neutre II-III (éluant: benzène-chlorure de méthylène 90/10) puis sur plaques préparatives de silice alcaline (éluant: pentane-acétate d'éthyle 60/40). On obtient ainsi 162 mg (5%) de l'isomère le moins polaire et 675 mg (21%) de l'isomère le plus polaire. Isomère le moins polaire: IR (ν cm⁻¹): 1710-1730 M⁺ à m/e : 328, 297 (M-31), 198 (M-130), 166, 130 (100%). RMN: CO₂Me: s (3H) 3-6; N-Me: s (3H) 2-3. L'isomère le moins polaire redonne très facilement l'isomère le plus polaire par simple chauffage dans les proportions indiquées plus haut.

Isomère le plus polaire: IR (ν cm⁻¹): 1710-1730 (spectre non superposable au précédent). Spectre de masse pratiquement identique. RMN: CO₂Me: s (3H) 3-4; N-Me: s (3H) 2-3.

Méthode B. On chauffe à reflux sous azote et sous agitation un mélange de 840 mg (4.2×10^{-3} mole) de méthyl-1 carbométhoxy-3 éthyl-5 pipéridone-4 **8b**, 500 mg (4.6×10^{-3} mole) de gramine **5** et 1.5 g de carbonate de potassium anhydre en suspension dans 200 ml d'acétone pendant 48 h. Le milieu réactionnel après filtration est évaporé sous vide puis repris par du chloroforme et un tampon pH 4.5, celui-ci extrait la gramine qui n'a pas réagi; on lave à l'eau la phase organique et après séchage par SO₂Na₂, filtration et évaporation sous vide, on obtient 1.230 g du mélange des deux isomères **7b**. Rdt: 87%.

Après purification par chromatographie sur plaques préparatives de silice alcaline (éluant: hexane-acétate d'éthyle 40/60), on obtient 44% de l'isomère le moins polaire et 56% de l'isomère le plus polaire.

Préparation du composé **10**

A 13.5 ml de méthylamine (3×10^{-1} mole) en solution dans 60 ml de méthanol refroidi par un mélange glace-chlorure de sodium, on ajoute goutte à goutte en 3 h 31 g (2.7×10^{-1} mole) de méthylène-2 butyrate de méthyle⁶ en solution dans 60 ml de méthanol (la réaction est suivie par CCM silice alcaline (éluant chloroforme-méthanol 80/20)). Après 6 h, on ajoute à nouveau 13 ml de méthylamine puis le milieu réactionnel est placé 14 h à -18°; on le laisse ensuite revenir à température ordinaire sous agitation pendant 5 h (contact total 25 h). On distille après avoir chassé l'excès de méthanol et de méthylamine. On recueille la fraction Eb₁₈: 72-75° 14 g; Rdt: 35%. RMN: CO₂Me: s (3H) 3-6; N-Me: s (3H) 2-3; CH₂-CH₃: t 0.9.

Préparation du diester **11**

A 14 g de **10** en solution dans 40 ml de méthanol, on ajoute sous

agitation 9 ml d'acrylate de méthyle. On observe un échauffement du milieu réactionnel. Après 17 h à température ordinaire, on chasse l'excès méthanol. Rendement quantitatif: RMN: CO_2Me : s (6H) 3-6; N-Me : s (3H) 2-2; $\text{CH}_2\text{-CH}_3$: t 0-9.

Préparation de la Méthyl-1 carbométhoxy-3 éthyl-5 pipéridone-4 8b

A une suspension de 350 mg (6.5×10^{-3} mole) de méthylate de sodium dans 10 ml de benzène anhydre, portée à reflux sous agitation et sous azote, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 924 mg du diester 11 (4×10^{-3} mole) dans 15 ml de benzène anhydre. Après deux heures d'ébullition, la réaction est complète. On jette dans l'eau après refroidissement, reprend par du chloroforme, acidifie à pH 1 par un excès d'acide chlorhydrique à 10% puis neutralise avec une solution de NaHCO_3 . La phase organique est ensuite séchée et évaporée sous vide. On obtient 806 mg de pipéridone 8b liquide (Rendement quantitatif). IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 1740–1720, 1660–1630. M^+ à m/e : 199, 184 (M-15), 166, 140 (M-59). RMN: CO_2Me : s (3H) 3-9; N-Me : s 2-2.

Préparation de la pipéridone 8c

A 1.71 g (1×10^{-2} mole) de carbométhoxy-3 pipéridone-4 (FLUKA) en solution à 0° dans 50 ml de chloroforme, on ajoute sous vive agitation 5 ml d'une solution de soude 4N puis goutte à goutte une solution de 1.5 ml (1.5×10^{-2} mole) de chlorure de benzoyle dans 50 ml de chloroforme. Après 1 h à 0°, la réaction est complète. Après traitement habituel, on obtient 2.6 g de benzoyl-1 carbométhoxy-3 pipéridone-4 liquide (Rdt: 95%). RMN: 2s 7-3; 2t (3H) 1-1 (mal résolu). IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$) 1720, 1650, 1630.

Préparation du composé 7c

Méthode A. Rdt global: 30% (temps de réaction 24 h). On chauffe à reflux sous agitation et sous azote pendant 16 h un mélange de 320 mg (1.16×10^{-3} mole) de pipéridone 8c et de 4 ml de pyrrolidine dans 200 ml de benzène sec. Le benzène est ensuite évaporé sous vide. L'énamine ainsi obtenue est chauffée à reflux sous azote dans 50 ml de dioxane sec en présence de 350 mg (2×10^{-3} mole) de gramine 5. Après 24 h, le milieu réactionnel refroidi est repris par 300 ml d'eau et extrait avec du chloroforme; après extraction par un tampon, pH 4-5 de l'excès de gramine n'ayant pas réagi, la phase organique séchée, filtrée et évaporée fournit 630 mg de produit brut. Par chromatographie sur plaque préparative de silice neutre (éluant $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ 95/5), on obtient 143 mg (30%) de composé 7c amorphe. IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 1720, 1710, 1620. M^+ à m/e : 404, 359, 275 (M-129), 228, 130 (100%). RMN: $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$: q (2H) 4; $\text{CH}_2\text{-CH}_3$: t (3H) 1; N-H : s (1H) 8-6.

Réaction de Reformatski sur le Composé 7c

On chauffe à reflux une suspension de 143 mg (2.2×10^{-3} atg) de zinc en poudre et un mélange de 0.2 ml (2×10^{-3} mole) de bromoacétate d'éthyle et de 10 ml de diméthoxyméthane sec. On laisse en contact 2 h. On prélève 4 ml de cette solution (0.8×10^{-3} mole en réactif de Reformatski) que l'on ajoute à une solution de 135 mg (0.33×10^{-3} mole) de 7c en solution dans 10 ml de diméthoxyméthane. On observe la formation immédiate d'un précipité. On laisse en contact 1 h puis on reprend par 100 ml de chloroforme et lave à l'eau la phase organique. Après séchage et évaporation, le produit brut est purifié par chromatographie sur plaque préparative de silice neutre (éluant: $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ 90/10). On obtient ainsi 43 mg correspondant à 7c (32%) et 25 mg correspondant à la pipéridone 8c (27%).

Préparation de l'Iodométhylate de Benzyl-1 gramine 12

A 2.148 g (1.31×10^{-2} mole) de benzyl-1 gramine en solution à 0° dans 8 ml d'éthanol, on ajoute sous agitation 0.5 ml d'iodure de méthyle. Après 10 min, apparition d'un précipité blanc; on laisse en contact 1 h, puis on filtre cristaux obtenus: 2.583 g. Rdt: 85%.

F: 226°. RMN (Pyr d_3): s (2H) 5-5; s (2H) 5-3 ($\text{N}^+ \text{-CH}_2\text{-}$ et Ph $\text{CH}_2\text{-N-}$); s (9H) 3-4. ($\text{N}^+ \text{-} \langle \text{CH}_3 \rangle_3$).

Préparation du composé 13

Le composé 13 a été préparé suivant la méthode B (temps de réaction 36 h). A partir de 680 mg (3.4×10^{-3} mole) de pipéridone et de 1.3 g (4.25×10^{-3} mole) d'iodo-méthylate 12 après chromatographie sur 30 g de silice CC4 Mallinckrodt (éluant benzène-chloroforme 70/30), on obtient 272 mg (19%) d'un mélange de diastéréoisomères 13. Séparation par chromatographie sur plaque de silice neutre (éluant benzène-acétate d'éthyle 50/50). Produit le moins polaire 105 mg (7.4%); produit le plus polaire 167 mg (11.7%). Produit le moins polaire: IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 1730, 1700. M^+ à m/e : 418, 386 (M-32), 221, 220, 91 (100%). RMN: N-CH_2 Ph: s (2H) 5-1; CO_2Me : s (3H) 3-4; N-Me : s (3H) 2-2; $\text{CH}_2\text{-CH}_3$: t (3H) 0-9. Produit le plus polaire: IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 1725, 1700. Spectre de masse identique au précédent. RMN: N-CH_2 Ph: s (2H) 5-3; CO_2Me : s (3H) 3-5; N-Me : s (3H) 2-3; $\text{CH}_2\text{-CH}_3$: t (3H) 0-9.

Acylation ($\text{ZnCl}_2 + \text{AcCl}$) du Composé 7a \rightarrow 14a + 15a + 16a

A une solution de 400 mg (1.33×10^{-3} mole) du composé 7a dans 15 ml de nitrobenzène redistillé et 0.5 ml de AcCl (7×10^{-3} mole) on ajoute une suspension de 1 g (7.3×10^{-3} mole) de chlorure de zinc anhydre finement pulvérisé. On laisse en contact 45 min sous vive agitation. Le milieu réactionnel jaune pâle devient rapidement rouge foncé. On reprend le milieu réactionnel par 200 ml de chloroforme puis alcalinise par un excès d'une solution aqueuse à 10% de CO_3Na_2 . Après lavage à neutralité, séchage et filtration, on évapore le chloroforme puis le nitrobenzène sous 1 mm Hg. Le produit brut 410 mg est ensuite purifié par chromatographie sur plaque préparative de silice (éluant $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ 95/5). On obtient ainsi: (1) 187 mg (41%) F: 114°C (éther-hexane) de 15a (produit le moins polaire). IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 1720 (large) M^+ à m/e : 342, 311 (M-31), 283 (M-59), 172 (100%), 170 (M-172) (100%), 130. RMN: $\text{C}_{12}\text{-H}$: m (1H) 8-2; CO_2Me : s (3H) 3-5; COMe : s (3H) 2-6; N-Me : s (3H) 2-3. (2) 162 mg (35.5%) d'un mélange 70/30 (par RMN) de 14a et 16a soit 24% de 14a et 11% de 16a. 14a et 16a sont difficilement séparables par chromatographie. 14a cristallise du mélange dans benzène-éther. (F: 148°). On obtient ainsi 65 mg de 14a (14.5%). Les eaux-mères contiennent un mélange très enrichi en 16a. 14a: IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 1720, 1660, 1640. M^+ à m/e : 342, 311 (M-31), 173, 170 (100%), 158, 130. RMN: N-H : s (1H) 9-2; Ar-H : m (1H) 7-6; CO_2Me : s (3H) 3-2; COMe : s (3H) 2-4; N-Me : s (3H) 2-1. UV (EtOH) (λ_{max} , nm) (ϵ): 238 (17750); 314 (18600). 16a: n'a pas été isolé des eaux-mères 16a + 14a. Le composé 16a a été obtenu à l'état pur dans l'expérience suivante.

Acylation ($\text{SbCl}_5 + \text{AcCl}$) du Composé 7a \rightarrow 15a + 16a

A une solution de 42 mg de SbCl_5 (1.4×10^{-4} mole) dans un mélange de 0.05 ml de AcCl (7×10^{-4} mole) et de 1 ml de nitrobenzène, on ajoute 40 mg du composé 7a (1.3×10^{-4} mole) dans 1 ml de nitrobenzène. Après 1 h, on extrait comme ci-dessus. Par chromatographie sur plaque préparative de silice (éluant $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ 95/5), on obtient: 15 mg (33%) de 15a et 9 mg (20%) de 16a amorphe (à l'exclusion de 14a). 16a: IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 1740, 1720, 1680. RMN: N-H : s (1H) 8-6; $\text{Ar-(H}_3)$ m (mal résolu) (3H) 8-4 à 7; CO_2Me : s (3H) 3-6; COMe : s (3H) 2-7; N-Me : s (3H) 2-3. UV (EtOH): 254, (20400); 300 (8200).

Acylation du Composé 7b ($\text{ZnCl}_2 + \text{AcCl}$) \rightarrow 14b + 15b + 16b

Même mode opératoire que pour 7a. On obtient après purification sur plaque préparative de silice (éluant $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ 95/5). 15b (33%) produit le moins polaire (F: 96°-éther-hexane) IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 1720 (large). RMN: $\text{C}_{12}\text{-H}$: m (1H) 8-3; CO_2Me : s (3H) 3-5; COMe : s (3H) 2-6; N-Me : s (3H) 2-3; $\text{CH}_2\text{-CH}_3$: t (3H) 0-9; M^+

à *m/e*: 370, 339 (M-31), 311 (M-59), 198 (100%), 168, 166, 130. UV (EtOH): 242 (17200), 265 (7840), 274 (7100), 294 (6600), 315 (7000); 58% d'un mélange 70/30 de **14b** et **16b** (RMN) soit 40% de **14b** et 17.5% de **16b**. Ce mélange cristallisé dans benzène-hexane (60/40), fournit 153 mg (25%) de **14b** pur (F: 170°). IR (ν cm⁻¹): 1735, 1720, 1650. M⁺ à *m/e*: 370, 339 (M-31) 198, 173, 166 (100%), 130. RMN: N-H: s (1H) 8-8; Ar-H: m (1H) 7-4; CO₂Me: s (3H) 3-4; COMe: s (3H) 2-5; N-Me: s (3H) 2-2. UV (EtOH): 238 (13000), 313 (13000).

Préparation du Cétol **17a** + Composé **18**

Une solution de 24 mg de **14a** dans 2-4 ml de dioxanne et 1 ml d'eau est agitée lentement à 0° pendant 7 h en présence de 1 ml de résine IRA 401 (sous forme OH⁻). Le milieu réactionnel est ensuite placé une nuit au réfrigérateur puis versé dans une petite pipette et élué successivement avec 20 ml de MeOH, 5 ml d'H₂O, 5 ml de MeOH et 10 ml de CHCl₃. On recueille ainsi 22.7 mg d'un mélange de **14a** et **17a**.

Ce mélange est purifié sur plaque analytique de silice neutre Merck (éluant CHCl₃-MeOH 92.5/7.5). On obtient 7.4 mg de **14a** (31%) et 8.3 mg de **17a** (34%). **17a**: F: 212° (méthanol-éther). IR (ν cm⁻¹): 1720, 1650. M⁺ à *m/e*: 342, 324 (M-18), 265 (M-(18+59)), 222, 170. RMN: N-H: s (1H) 8-8; Ar-H: m (1H) 7-6; CO₂Me: s (3H) 3-2; N-Me: s (3H) 2-3. UV (EtOH): 240 (13300), 313 (16000). La colonne est ensuite éluee avec 25 ml de MeOH/HCl (préparé par action de 0.4 ml d'AcCl sur 25 ml de MeOH). Après évaporation, neutralisation et extraction par CHCl₃, on obtient 8 mg de mélange contenant **18**. Après purification sur plaque analytique (CHCl₃-MeOH 90/10), on obtient 1.5 mg (6.2%) de **18** pur. Masse M⁺ à *m/e*: 266, 223, 194, 170.

Préparation de la cétone **19a**

On dissout 10 mg (3×10^{-5} mole) de cétol **17a** dans 5 ml d'une solution MeOH/HCl (préparée en mélangeant 20 ml MeOH + 0.4 ml AcCl). On porte à reflux 2 h, puis on évapore sous vide, neutralise avec NH₄OH et extrait par CHCl₃. On obtient **19a** quantitativement (amorphe) IR (ν cm⁻¹): 1730, 1650. M⁺ à *m/e*: 324, 296, 281, 265 (M-59), 194, 152. RMN: N-H: s (1H) 8-9; Ar-H: m (1H) 7-7; C¹⁴-H: 5-8; CO₂Me: s (3H) 3-8; N-Me: s (3H) 2-2. UV (EtOH): 238 (17200), 313 (20600).

Hydrogénation de **19a** → déséthylervatamine **21**

16 mg (5×10^{-5} mole) de composé **19a**, en solution dans 5 ml de méthanol et en présence de 1-6 mg de PtO₂, sont hydrogénés sous pression normale pendant 3 jours. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur filtre d'amiante. Après évaporation du filtrat, l'alcool saturé ainsi obtenu est directement réoxydé en solution dans 10 ml de méthanol en présence de 70 mg de MnO₂ sous agitation pendant 16 h. Le milieu réactionnel est à nouveau filtré sur filtre d'amiante. Le filtrat, évaporé sous vide, fournit 15 mg de déséthylervatamine **21** (amorphe). IR (ν cm⁻¹): 1720, 1630. M⁺ à *m/e*: 326, 294 (M-32), 267 (M-59), 210, 167, 154 (100%), 130. RMN: CO₂Me: s (3H) 3-5; N-Me: s (3H) 2-2. UV (EtOH): 238 (14600), 314 (18600).

Préparation du Cétol **17b**

On dissout 18 mg (4.9×10^{-5} mole) du composé **14b** dans 1.2 ml

de dioxanne fraîchement distillé sur sodium. On ajoute 21 mg (2.2×10^{-4} mole) de tertibutylate de potassium fraîchement sublimé, sous agitation. Après 30 min la réaction est reprise par l'eau saturée de ClNa et extrait par le chloroforme. La phase organique est lavée par de l'eau à neutralité puis séchée par SO₂Na₂, filtrée et évaporée sous vide. On obtient 13.4 mg (74%) de cétol **17b** (F: 190°) (MeOH-éther). IR (ν cm⁻¹): 1715, 1655. Masse M⁺ à *m/e*: 370, 352 (M-18), 293 (M-59), 250, 198. RMN: N-H: s (1H) 8-9; Ar-H: m (1H) 7-6; CO₂Me: s (3H) 3-8; N-Me: s (3H) 2-2; CH₂-CH₃: t (3H) l.

Préparation de la Cétone **19b**

Même mode opératoire que pour **19a**. Rendement quantitatif. F: 195°C (benzène). IR (ν cm⁻¹): 1730, 1650. M⁺ à *m/e*: 352, 337 (M-15), 323, 293 (M-59), 194, 180. RMN: N-H: s (1H) 9-1; Ar-H: m (1H) 7-7; CO₂Me: s (3H) 3-8; N-Me: s (3H) 2-2; CH₂-CH₃: t (3H) l. UV (EtOH): 237 (15800), 312 (17600).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹J. R. Knox and J. Slobbe, *Tetrahedron Letters* 2149 (1971)
- ²A. Husson, Y. Langlois, C. Riche, H.-P. Husson et P. Potier, *Tetrahedron* **29**, 3095 (1973)
- ³A. Ahond, A. Cavé, C. Kan-Fan and P. Potier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3911 (1970)
- ^{4a}L. J. Dolby and H. Biere, *J. Org. Chem.* **35**, 3843 (1970); ^bT. Kametani and T. Suzuki, *J. Org. Chem.* **36**, 1921 (1971); ^cG. Büchi, S. J. Gould and F. Naf, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2492 (1971); ^dA. Jackson, N. D. V. Wilson, A. J. Gaskell and J. A. Joule, *J. Chem. Soc. (C)*, 2738 (1969); ^eS. Yamada and T. Shiori, *Tetrahedron* **24**, 4159 (1968); ^fF. E. Ziegler and P. A. Zoretic, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 2342 (1969)
- ⁵A. Barco, S. Benetti and G. P. Pollini, *Synthesis*, 316 (1973)
- ⁶Y. Iwakura, M. Sato and Y. Matsuo, *Nippon Kagaku Zasshi*, **80**, 502 (1959); *Chem. Abstr.* **55**, 3457 (1961)
- ⁷*Organic Reactions*, **15**, 1 Wiley, New York (1967)
- ⁸J. W. Apsimon, J. W. Hooper and B. A. Laishes, *Can. J. Chem.* **48**, 3064 (1970)
- ^{9a}M. Gaudemar, *Organometallic Chem. Rev.* **8**, 183 (1972); ^bJ. G. Noltes, *J. Organometal. Chem.* **48**, 77 (1973); ^cH. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 673 (1972), Benjamin Inc
- ¹⁰G. Ehrhart and I. Henning, *Arch. Pharm.* **294**, 550 (1961)
- ¹¹I. Granelli and K. Leander, *Acta Chem. Scand.* **24**, 1108 (1970)
- ¹²J. Curé and M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2471 (1969)
- ¹³M. W. Rathke and D. F. Sullivan, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3050 (1973)
- ^{14a}A. R. Katritsky, *J. Chem. Soc.* 2581 (1955); ^bK. F. Jennings, *J. Chem. Soc.* 497 (1957)
- ¹⁵R. A. Heacock and S. Kasperek, *Adv. Heterocyclic Chem.* **10**, 62 (1969)
- ¹⁶C. W. Whittle and R. N. Castle, *J. Pharm. Sci.* **52**, 645 (1963)
- ¹⁷M. Somei and M. Natsume, *Tetrahedron Letters* 2451 (1973)
- ¹⁸H. Budzikiewicz, C. Djerassi, F. Puisieux, F. Percheron and J. Poisson, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1899 (1963)
- ¹⁹J. Slobbe, Ph.D. Thesis, 1971, University of Western Australia, Nedlands, W.A. 6009