

ETUDE DE LA VINDOLININE—V¹

REACTIVITE DES IODO-19 TABERSONINES

L. DIATTA, R. Z. ANDRIAMIALISOA, N. LANGLOIS* et P. POTIER
Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91190 Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 29 March 1976; Received in the UK for publication 7 May 1976)

Abstract—Treated with a basic reagent, the two 19-iodo tabersonines lead to Δ^{18} -tabersonine accompanied by products of rearrangement of the skeleton and by a fragmentation product of ring D.

La vindolinine **1** et ses dérivés se fragmentent en milieu oxydant pour donner des composés présentant l'enchaînement α -méthylène indoline. Ainsi, la dihydro-14, 15 vindolinine **2** conduit, en présence d'iode, aux deux épimères de l'iodo-19 vincadifformine **3a** et **3b**.² Dans les mêmes conditions, la formation à partir de la vindolinine **1** des deux iodo-19 tabersonines **4a** et **4b** s'accompagne d'oxydation plus classique^{3,4} en α de l'azote N₆ et les lactames **5a** et **5b**, de polarité très voisine, sont également isolés. La structure oxo-3 iodo-19 tabersonine de ces derniers est établie par analyse spectrale (système AB simple pour les signaux de RMN des protons en C₁₄ et C₁₅) et par identification avec les produits d'oxydation de **4a** et **4b** par le bioxyde de manganèse.^{5,6}

La formation, dans chaque cas, des deux épimères en C₁₉ permet d'écartier, pour cette fragmentation, l'hypothèse d'un mécanisme concerté à quatre centres (schéma 1); par contre, ce résultat est compatible avec le mécanisme proposé antérieurement.²

bioxyde de manganèse sur la vindolinine **1**, qui provoque aussi la rupture de la liaison C₇—C₁₉; et (c) la préparation des oxo-3 et oxo-5 dihydro-14,15 vindolinines non fragmentées à partir du dérivé N₆-formylé de **2**.^{7a}

Par chauffage en présence de réactif basique favorisant l'élimination d'acide iodhydrique (diaza-1,8 bicyclo-[5,4,0]undécène-7; DBU), l'iodo-19 tabersonine **4a** fournit, comme produit majoritaire, la Δ^{18} -tabersonine **6** (Rdt ~ 50%). Les fragmentations en spectrométrie de masse comparées à celles bien connues de la tabersonine **7b** et la RMN du ¹H (signaux des protons éthyléniques Ha, Hb et Hc) suffisent à établir la structure **6**. L'obtention, de la même manière, de ce composé à chaîne vinyli à partir du mélange des dérivés iodés **4a** + **4b** a permis l'utilisation de ces derniers comme matière première dans l'hémisynthèse de l'andraginine et de l'épi-andraginine.⁸ A côté de la Δ^{18} -tabersonine **6** ont été également isolés un composé dihydro-indolique pour lequel la structure **8a** a été proposée⁹ et un composé strictement indolique **9**, UV dans EtOH λ_{max} nm (ϵ): 220 (19000), 285 (8000) et 293 (7900). Ce dernier, obtenu avec un rendement meilleur en utilisant d'autres conditions opératoires (DMF, NaOAc), est peu basique et se sépare facilement des autres constituants.

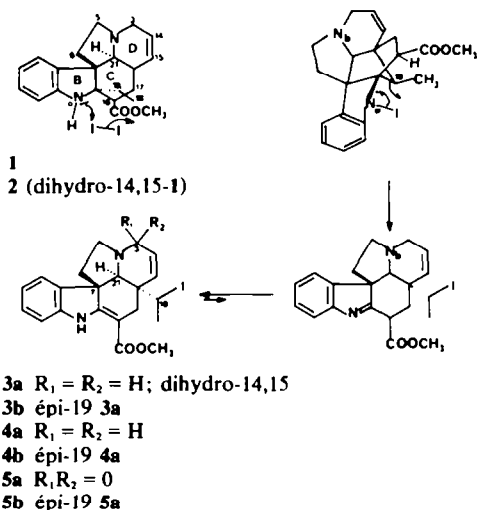
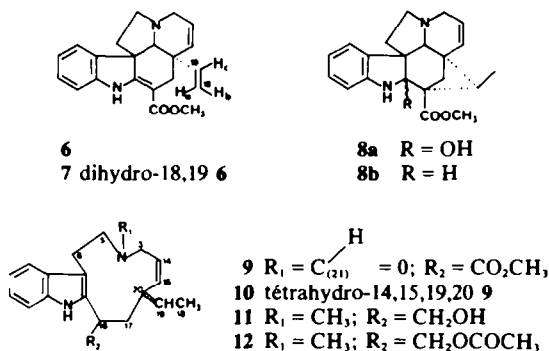


Schéma 1.

La rupture de la liaison C₇—C₁₉ s'effectue très facilement lorsque le doublet de l'azote N₆ peut participer à la réaction, comme en témoignent (a) l'évolution de la vindolinine libérée de son chlorhydrate vers un mélange complexe d'où peuvent être isolés plusieurs composés présentant des spectres IR et UV caractéristiques de l'enchaînement ester anilino-acrylique; (b) l'action du



Le composé **9**, dépourvu d'activité optique, répond à la formule brute C₂₁H₂₄N₂O₃ déterminée par analyse centésimale et confirmée par spectrométrie de masse. Toutes les données spectrales s'accordent avec la structure indiquée **9**; le spectre IR présente une bande NH à 3280 cm⁻¹ et des bandes d'absorption à 1735 et 1665 cm⁻¹ attribuées à des carbonyles d'ester et d'amide. Le spectre de RMN du ¹H, assez complexe permet cependant d'identifier les groupements fonctionnels; les signaux à 8.20 et 7.99 ppm, dont l'ensemble correspond à un seul

proton, sont imputables à un groupe N-formyle, ce qui concorderait avec la faible basicité de ce composé (il est connu que la présence de ce groupement fonctionnel peut être responsable du dédoublement de certains signaux de RMN,¹⁰ ce qui rend difficile une interprétation complète du spectre); la présence d'un proton éthylénique, en plus des protons en C₁₄ et C₁₅, et celle d'un doublet élargi de trois protons à 1.25 ppm (J ~ 6 Hz), sont compatibles avec l'existence d'une chaîne éthylidène.

La nature des groupements fonctionnels de **9** est confirmée par réactions chimiques. Par hydrogénation catalytique (PtO₂, EtOH), on obtient deux dérivés tétrahydrogénés diastéréoisomères **10a** et **10b**, racémiques. La réduction de **9** par LiAlH₄ fournit l'alcool **11**; la présence d'un signal caractéristique d'un groupe N₆-méthyle dans le spectre de RMN du ¹H de **11** (2.42 ppm; pyridine-D₅) atteste l'existence dans **9** d'un groupe N-formyle. En raison de la très faible solubilité de **11** le dérivé acétylé **12** a été préparé pour l'étude de la RMN du ¹³C qui confirme les résultats précédents: on observe à champ faible, en plus des pics caractéristiques du noyau indolique, les signaux de quatre carbones éthyléniques (3 carbones tertiaires et 1 carbone quaternaire) alors qu'à champ fort les carbones 3 et 5 se situent à 53.6 et 53.9 et le carbone 21 (N-méthyle) résonne à 43.9 ppm.

Le mécanisme représenté dans le Schéma 2 est proposé pour rendre compte de la formation de **9**. Un mécanisme du même type, où l'élimination de l'iode et la fragmentation du cycle D auraient lieu avant la rupture de la liaison C₇-C₂₁, ne peut être exclu.

La structure du composé **9** est à rapprocher de celle de la partie indolique d'alkaloïdes bis-indoliques isolés de diverses espèces de *Catharanthus* appartenant au groupe de la catharine **13**¹¹ (vinamidine,¹² catharinine^{9a}).

Du point de vue biogénétique, l'élaboration du groupe N₆-formyle de ces "bis-indoles" pourrait également résulter (Schéma 3, où les flèches → représenteraient plusieurs stades: hydrolyse, oxydation...) de la fragmentation du cycle pipéridinique d'un précurseur de squelette ibogane (au sens large) possédant un groupe partant X en γ de l'atome d'azote N₆: voie (a) (où X peut aussi être un carbonyle; la structure récemment assignée à la vinamidine comporte un carbonyle en position 15'¹²). On peut

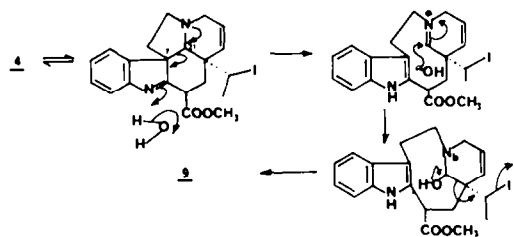


Schéma 2.

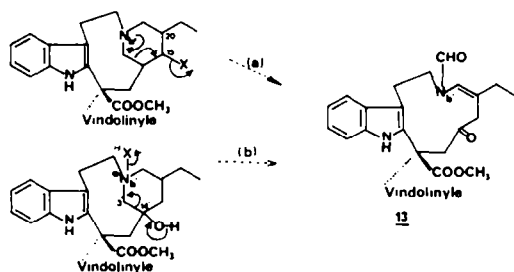


Schéma 3.

envisager aussi une fragmentation induite par la présence d'un groupe partant sur l'atome d'azote N₆: voie (b) (un alcaloïde bis-indolique du type de la vincalécoblastine, la leurocolombine,^{12,13} présentant des groupes hydroxyles en 14' et 20', c'est-à-dire les éléments nécessaires à la formation de la catharine **13**, a été en effet récemment caractérisé).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion ont été pris sur bloc Kofler et sont corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés au moyen du polarimètre électronique Perkin-Elmer 141MC. Les spectres IR (ν cm⁻¹, CHCl₃, sauf indication contraire) ont été enregistrés sur spectromètre Perkin-Elmer 257 et les spectres UV (EtOH, λ_{max} (nm) (ϵ)) sur appareil Bausch et Lomb Spectronic 505. Les spectres de RMN (sauf mention contraire dans CDCl₃, avec le TMS comme indicateur interne $\delta = 0$ ppm) ont été effectués, pour le ¹H sur appareils Perkin-Elmer R12 A ou IEF 240 MHz¹⁴ (les constantes de couplage sont exprimées en Hz, les lettres s, d, t, q, dd et m, désignent respectivement les singulets, doublets, triplets, quadruplets, doublets de doublets et multiplets) et, pour le ¹³C sur appareil Brüker HX 90 E. Les spectres de masse ont été enregistrés 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 les éléments indiqués. Les chromatographies sur couches épaisses (CCE) ont été effectuées avec le Kieselgel HF 254 + 366 Merck.

Iodo-19 tabersonines **4a** et **4b** et oxo-3 iodo-19 tabersonines **5a** et **5b**

A une solution de 12.5 g de vindolinine **1** dans 280 cm³ de THF, on ajoute, à température ordinaire, une solution de 17 g de Na₂CO₃ dans 240 cm³ d'eau distillée puis, goutte à goutte, sous agitation, une solution de 14.0 g d'iode dans 240 cm³ de THF. Après 50 min d'agitation, le milieu réactionnel est dilué par de l'eau et extrait par du chloroforme. Après lavages répétés par une solution aqueuse de Na₂S₂O₃ à 10% et traitements habituels, on obtient 14.0 g de produit brut qui est chromatographié sur une colonne de 300 g de silice 70-230 mesh (Merck). L'éluant par du chloroforme et par un mélange chloroforme/méthanol (99:1) fournit 11.60 g du mélange des deux iodo-19 tabersonines **4** (Rdt global 70%). L'éluant par un mélange chloroforme/méthanol (97:3) fournit 1.0 g du mélange des deux oxo-3 iodo-19 tabersonines **5**. La séparation des iodo-19 tabersonines **4a** (80%) et **4b** (20%) s'effectue sur CCE de silice (éluant: éther/hexane/méthanol 24:75:1). Iodo-19 tabersonine **4a** C₂₁H₂₃N₃O₂I, cristallisée sous forme de chlorhydrate; F déc. 210°; [α]_D²⁰ -210° (c = 0.78; MeOH); IR: 3360 (N₆-H), 1680, 1615 cm⁻¹ (ester anilinoacrylique); UV: 228 (11000), 298 (12000) et 330 (14000). SM: pics à *m/e* 462 (M⁺), 431, 335 (pic de base), 303, 228, 196, 168, 121. RMN (240 MHz): 8.91 (s large, 1H, N₆-H); 7.06 (2H) et 6.76 (2H) protons aromatiques; 5.85 (dd, 1H, J_{14,15} = 9.5 et J_{3,14} = 4.3, C₁₄-H); 5.66 (d élargi, 1H, J_{14,15} = 9.5, C₁₄-H); 3.85 (q, 1H, J_{18,19} = 7, C₁₉-H); 3.70 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.44 (dd, 1H, J_{1,2} = 16 et J_{3,14} = 4.3, C₁-H); 3.10 (d, J_{3,14} = 16, C₃-H); 3.02 (1H, attribué à C₅-H); 2.98 (s, C₂₁-H); 2.82 et 2.78 (2d, J_{17,17} = 15, C₁₇-H et C₁₇-H); 2.64 (m, 1H, C₆-H); 2.03 (m, 1H, C₆-H); 1.76 (dd, 1H, J = 11 et 4.5, C₆-H); 1.62 (d, 3H, J_{18,19} = 7, C₁₈-H).

Iodo-19 tabersonine **4b** cristallisée dans le méthanol. F 174°; [α]_D²⁰ -243° (c = 0.77; CHCl₃); IR: pratiquement identique (sauf la largeur d'une bande à 1180 cm⁻¹) à celui de **4a**; UV: 228 (12000), 298 (12000) et 330 (14000); SM pics à *m/e* 462 (M⁺), 431, 335 (pic de base), 303, 228, 196, 168, 142, 127, 121; RMN (240 MHz): 8.75 (1H, N₆-H); 7.25-6.65 (4H aromatiques); 5.78 (dd, 1H, J_{14,15} = 9.8 et J_{3,14} = 4.5, C₁₄-H); 5.59 (d élargi, 1H, J_{14,15} = 9.8, C₁₄-H); 3.70 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.66 (q, 1H, en partie masqué, J_{18,19} = 7, C₁₉-H); 3.40 (dd, 1H, J_{1,2} = 16 et J_{3,14} = 4.5, C₁-H); 3.19 (d, J_{3,14} = 16, C₃-H); 3.15 (s, C₂₁-H); 3.00 (m, 1H, C₇-H); 2.79 (d élargi par couplage en W, 1H, J_{17,17} = 16, C₁₇-H); 2.66 (m, 1H, C₆-H); 2.64 (d, J_{17,17} = 16, C₁₇-H); 2.04 (m, 1H, C₆-H); 1.75 (m, 1H en partie masqué, C₆-H); 1.73 (d, 3H, J_{18,19} = 7, C₁₈-H). La séparation des deux oxo-3 iodo-19 tabersonines s'effectue par CCE de silice (éluants (a) benzène/cyclohexane/méthanol 50:50:2; deux migra-

tions de 18 cm; (b) benzène/méthanol 25:1: deux migrations de 18 cm). Les deux épimères **5a** et **5b** sont ainsi séparés dans le rapport 2/1. Oxo-3 iodo-19 tabersonine **5a** cristallise dans le mélange méthanol/éther. F 172-4°; $[\alpha]_D^{25} = 102^\circ$ ($c = 0.69$; CHCl_3); IR: 3360 (NH), 1680-1610 (absorption de la fonction lactame masquée par celle de l'enchaînement ester anilinoacrylique); UV: 230 (épaulement), 296 (11800) et 330 (13000). SM: pics à m/e : 476 (M^+), 445, 418, 401, 349 ($M-1$, pic de base), 228, 195, 168, 167, 154, 149 (127 faible). RMN (60 MHz): 9.12 (1H, N_{H} -H); 7.4-6.8 (4H aromatiques); 6.50 (d, 1H, $J_{14,15} = 10$) et 6.08 (d, 1H, $J_{14,15} = 10$, C_{14} -H et C_{15} -H); 3.76 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.95 (dd, 1H, $J_{17,17} = 16$ et $J_{17,17} \sim 2$, C_{17} -H); 2.35 (d, 1H, $J_{17,17} = 16$, C_{17} -H'); 1.70 (d, 3H, $J_{18,19} = 6.7$, C_{18} -H).

Oxo-3 iodo-19 tabersonine **5b** cristallise dans le mélange méthanol/éther. F 176°; $[\alpha]_D^{25} = 114^\circ$ ($c = 0.66$, CHCl_3); IR: voisin de celui de **5a** (sauf entre 1000 et 1110 cm^{-1}). UV: 230 (11600), 296 (11000) et 332 (14000); SM: pics à m/e 476 (M^+), 445, 401, 349 (pic de base), 228, 195, 168, 167, 154; RMN (60 MHz): 9.0 (1H, N_{H} -H); 7.4-6.7 (4H aromatiques); 6.42 (d, 1H, $J_{14,15} = 10$) et 5.96 (d, 1H, $J_{14,15} = 10$) C_{14} -H et C_{15} -H; 3.76 (s, 3H, CO_2CH_3); 2.90 (dd, 1H, $J_{17,17} = 16$ et $J_{17,17} \sim 2$, C_{17} -H); 2.22 (d, 1H, $J_{17,17} = 16$, C_{17} -H'); 1.78 (d, 3H, $J_{18,19} = 7$, C_{18} -H).

Oxydation des iodo-19 tabersonines 4

(a) Iode. Une solution de 100 mg du mélange des iodo-19 tabersonines **4a** + **4b** (issu de l'oxydation par l'iode de la vindoline 1) dans 2.6 cm^3 de THF est traitée par de l'iode dans les conditions décrites au paragraphe précédent on obtient 90 mg de produit brut qui fournit, après séparation sur CCE de silice (éluant éther: hexane: méthanol 75:24:1) 12 mg d'un composé identifié à l'oxo-3 iodo-19 tabersonine **5a** et 12 mg d'un composé identifié à **5b** (R_f et IR comparés).

(b) MnO_2 . A une solution de 30 mg de iodo-19 tabersonine **4b** dans 3 cm^3 de chlorure de méthylène, on ajoute, à température ordinaire, 500 mg de MnO_2 et on maintient l'agitation pendant 2 h. Après filtration, évaporation du solvant et purification du résidu par CCE de silice (éluant CHCl_3 : MeOH 98:2), on obtient 9 mg de produit identifié à l'oxo-3 iodo-19 tabersonine **5b** (R_f et IR comparés).

Traitement des iodo-19 tabersonines 4 par le DBU: préparation de Δ^8 -tabersonine 6(+8+9)

A une solution de 7.0 g des iodo-19 tabersonines **4a** et **4b** dans 7 cm^3 de DMSO, on ajoute 16 cm^3 de DBU et le mélange est chauffé à 80° sous atmosphère d'azote. Le milieu réactionnel refroidi est ensuite dilué par une solution aqueuse d'HCl à 3%, puis extrait par de l'éther. La phase étherée fournit, après traitements habituels, 0.75 g de composé indolique; après cristallisation dans le méthanol, ce dernier présente les mêmes caractéristiques que le composé **9** dont la préparation est décrite dans le paragraphe suivant. La phase aqueuse est alcalinisée à pH 9.5 par de l'ammoniaque et extraite par du chloroforme. La phase organique, lavée à l'eau, fournit, après traitements classiques, 4.75 g d'un résidu qui est chromatographié sur silice 70-230 mesh (Merck). L'élution par du chloroforme permet d'isoler 2.50 g de Δ^8 -tabersonine **6** pure, cristallisée sous forme de chlorhydrate dans le mélange méthanol/éther: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$. F > 250°; $[\alpha]_D^{25} = 296^\circ$ ($c = 1.0$; MeOH); IR: 3365, 2790, 1675, 1610; UV: 227 (9800), 301 (9000) et 330 (14000); SM: pics à m/e 334 (M^+), 319, 303, 229, 228, 214, 170, 168, 167, 154, 133, 120, 119, 105; RMN (60 MHz): 8.97 (1H, N_{H} -H); 7.4-6.6 (4H aromatiques) 5.7 et 5.6 (C_{14} -H et C_{15} -H); 5.47 [dd, $J_{\text{ac}} = 16.5$ et $J_{\text{bc}} = 10.5$, C_{19} -H (H_{c}); 4.73 [dd, $J_{\text{bc}} = 10.5$ et $J_{\text{ab}} \sim 1.3$, C_{18} -H (H_{a}); 4.48 [dd, $J_{\text{ac}} = 16.5$ et $J_{\text{ab}} \sim 1.3$, C_{18} -H (H_{b}); 3.75 (s, 3H, CO_2CH_3).

Préparation du composé 9 (4a → 9)

A une solution de 0.42 g d'iodo-19 tabersonine **4a** dans 35 cm^3 de DMF, on ajoute, sous azote, 0.36 g d'acétate de sodium sec et on porte le mélange sous agitation à 100° pendant 24 h. Le milieu réactionnel refroidi est dilué par 200 cm^3 d'éther et extrait par une solution aqueuse d'HCl à 5%. Les phases acides sont extraites à nouveau par de l'éther; les phases organiques réunies fournissent, après traitements habituels 0.25 g de composé **9** (Rdt = 78%) cristallisé dans le méthanol, $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. F 238°; $[\alpha]_D^{25}$ et

$[\alpha]_{589} = 0$ ($c = 0.54$; CHCl_3); IR (CHCl_3): 3280 (N_{H} -H), 1735 (CO_2CH_3), 1660 ($N_{\text{H}}\text{CHO}$); UV: 220 (19000), 285 (8000) et 293 (7900); SM: pics à m/e 352 (M^+ , pic de base), 320, 293, 214, 169, 154, 143; RMN (60 MHz): 8.41 (1H, N_{H} -H); 8.20 et 7.99 (2s, 1H, $N_{\text{H}}\text{-CHO}$); 7.6-6.8 (4H aromatiques); 5.9 (2H, C_{14} -H et C_{15} -H); 5.40 (1H, C_{19} -H); 3.68 (s, 3H, CO_2CH_3); 1.28 (~d large, 3H, C_{18} -H).

Hydrogénation de 9; préparation de 10a et 10b

Le composé **9** (70 mg), en solution dans l'éthanol absolu (20 cm^3), est hydrogéné en présence de 30 mg de Pd/C à 10%. Le produit brut obtenu après filtration du catalyseur et évaporation du solvant sous pression réduite (68 mg) présente deux taches de R_f très voisins en CCM. Les composants sont séparés par CCE de silice (éluant éther: hexane: méthanol 77:20:3, 3 migrations de 18 cm).

Le composé le plus polaire **10a** (42 mg) cristallise dans le méthanol. F 192°; $[\alpha]_D^{25} = 0$ ($c = 1.0$; CHCl_3); IR: 3250, 1735, 1660; UV: 224 (32000), 284 (8000) et 292 (7200); SM: pics à m/e : 356 (M^+ , pic de base), 297, 228, 215, 202, 196, 183, 170, 169, 156, 154, 144, 130; RMN (60 MHz): 8.65 et 8.53 (N_{H} -H); 8.16 et 7.73 ($N_{\text{H}}\text{CHO}$); 7.6-7.0 (4H aromatiques); 3.67 et 3.63 (2s, 3H, CO_2CH_3); 1.19 et 0.83 (2t, C_{18} -H). Composé **10b** (18 mg); $[\alpha]_D^{25} = 0$ ($c = 1.0$; CHCl_3). IR: très voisin de **10a**. UV: 225 (28000), 285 (7000) et 293 (6000); SM: mêmes fragmentations que **10a**; RMN (60 MHz): 8.52 (1H, N_{H} -H); 8.12 et 7.72 (2s, 1H, $N_{\text{H}}\text{-CHO}$); 7.6-7.0 (4H aromatiques) 3.65 (s, 3H, CO_2CH_3).

Réduction de 9 par LiAlH_4 , 9 → 11

Une solution de 300 mg de composé **9** dans 80 cm^3 de THF sec est maintenue sous azote. On ajoute, à 0°, un excès de LiAlH_4 en solution dans 50 cm^3 de THF, puis le mélange est porté à reflux pendant 4 h. L'excès d'hydruure est détruit par addition avec précautions, à 0°, de quelques gouttes d'une solution aqueuse saturée de sulfate de sodium. On obtient, après traitements classiques, l'alcool **11** (265 mg rendement quantitatif) qui est cristallisé dans le chloroforme. F 228°; $[\alpha]_{436-589} = 0$ ($c = 0.56$; pyridine); IR (Nujol): absence de carbonyle; UV: 230 (18000), 286 (8000) et 293 (7800); SM: pics à m/e 310 (M^+) 292, 267, 237 (pic de base), 236, 174, 156, 144, 136, 130, 122; RMN (60 MHz; pyridine $D_2 + D_2O$): 8.65 (1H, N_{H} -H); 7.8-7.0 (4H aromatiques), 5.8 (2H, C_{14} -H et C_{15} -H); 5.50 ($J_{18,19} = 6.6$, C_{19} -H); 2.42 (s, 3H, $N_{\text{H}}\text{CH}_3$); 1.13 (d, 3H, $J_{18,19} = 6.6$, C_{18} -H).

Acétylation de l'alcool 11 (11 → 12)

L'anhydride acétique (4.2 cm^3) est ajouté à une solution de 250 mg d'alcool **11** dans 5.5 cm^3 de pyridine. Le mélange est laissé 16 h à température ambiante, puis refroidi à 0°; l'excès d'anhydride acétique est détruit par addition de 8 cm^3 de méthanol suivie d'agitation à température ambiante pendant 2 h. Après dilution par de l'eau distillée et alcalinisation (Na_2CO_3), le composé **12** (233 mg) est extrait par du chloroforme. F 146-8° (MeOH); $[\alpha]_{436-589} = 0$ ($c = 0.59$; CHCl_3); IR: 3390 (N_{H} -H), 1730 (ester); UV: 285 et 293; SM: pics à m/e 352 (M^+ , pic de base), 309, 293, 292, 249, 234, 220, 194, 180, 168, 156, 144, 136, 130, 122; RMN (240 MHz): 8.06 (1H, N_{H} -H); 7.47 (1H), 7.30 (1H) et 7.11 (2H): protons aromatiques; 5.77 (2H, C_{14} -H et C_{15} -H); 5.28 (q, 1H, $J_{18,19} = 6.5$, C_{19} -H); 4.23 (2H, CH_2OAc); 2.51 (s, 3H, $N_{\text{H}}\text{CH}_3$); 2.11 (s, 3H, OCOCH_3); 1.33 (d, 3H, $J_{18,19} = 6.5$, C_{18} -H). RMN ^{13}C : 171.0 (OCO); 135.8 (C_{11}); 134.5 et 133.7 (C_{H} et C_{c}); 131.0-128.0 et 125.8 (C_{14} -H, C_{15} -H et C_{19} -H); 128.0 (C_{20}); 121.2 (C_{10}); 118.9 et 118.3 (C_{11} et C_{H}); 112.8 (C_{c}); 110.7 (C_{12}); 67.8 (CH_2OAc); 53.9 et 53.6 (C_{c} et C_{11}); 43.9 ($N_{\text{H}}\text{-CH}_3$); 39.1 (C_{17}); 35.5 (C_{18}); 23.2 (C_{H}); 20.9 (OCOCH_3) et 14.4 (C_{18}).

Remerciements—Nous remercions le Dr. N. Neuss (Eli Lilly Laboratories) pour la fourniture de matière première.

REFERENCES

- Partie IV: R. Z. Andriamialisoa, N. Langlois et P. Potier, *Tetrahedron Letters* 163 (1976).
- P. Rasoanaivo, N. Langlois et P. Potier, *Ibid.* 3669 (1974).
- M. F. Bartlett, D. F. Dickel et W. I. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*

- 80, 126 (1958); ^bG. Büchi, R. E. Manning et S. A. Monti, *Ibid.* **85**, 1893 (1963).
- ^aA. Picot, Thèse de Doctorat d'Etat, Orsay (1975).
- ^bR. M. Evans, *Quart. Rev.* **13**, 61 (1959).
- ^cJ. P. Cosson, Thèse de Doctorat d'Université, Orsay (1975).
- ^dC. Djerassi, M. Cereghetti, H. Budzikiewicz, M.-M. Janot, M. Plat et J. Le Men, *Helv. Chim. Acta* **47**, 827 (1964); ^eM. Plat, J. Le Men, M.-M. Janot, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz, L. J. Durham, Y. Nakagawa et C. Djerassi, *Tetrahedron Letters* 271 (1962).
- ^fR. Z. Andriamialisoa, L. Diatta, P. Rasoanaivo, N. Langlois et P. Potier, *Tetrahedron* **31**, 2347 (1975).
- ^gP. Rasoanaivo, Thèse de Doctorat d'Etat, Orsay (1974); ^hLa structure **8a** a été proposée après analyse spectrale du dérivé (CF₃CO₂H, N₂BH₃CN) **8b**: IR et UV caractéristiques d'un dihydroindole. RMN du ¹H (240 MHz identification des protons par découplages). RMN du ¹³C (Nord: 3 carbones tétrasubstitués à champ fort).
- ^{10a}J. R. Hyman et H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **49**, 2067 (1966); ^bC. Hootele et J. C. Braeckman, *Bull. Soc. Chim. Belges* **78**, 271 (1969).
- ¹¹P. Rasoanaivo, A. Ahond, J. P. Cosson, N. Langlois, P. Potier, J. Guilhem, A. Ducruix, C. Riche et C. Pascard, *C.R. Acad. Sci.* **279C**, 76 (1974).
- ¹²S. Tafur, W. E. Jones, D. E. Dorman, E. E. Logsdon et G. H. Svoboda, *J. Pharm. Sci.* **64**, 1953 (1975).
- ¹³S. L. Smith et D. E. Dorman, *U.S. Pat.* 3,890,325, 15.4.1974, Appl. No. 469.982, 17.6.1975.
- ¹⁴S. K. Kan, P. Gonord, C. Duret, J. Salset et C. Vibet, *Rev. Sci. Instrum.* **44**, 1725 (1973).