

## ETUDE DE LA VINDOLININE—V<sup>1</sup>

### REACTIVITE DES IODO-19 TABERSONINES

L. DIATTA, R. Z. ANDRIAMALISOA, 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  $\Delta^{18}$ -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  $\alpha$ -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.<sup>2</sup> 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<sup>3,4</sup> en  $\alpha$  de l'azote N<sub>b</sub> 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 C<sub>14</sub> et C<sub>15</sub>) et par identification avec les produits d'oxydation de 4a et 4b par le bioxyde de manganèse.<sup>5,6</sup>

La formation, dans chaque cas, des deux épimères en C<sub>19</sub> 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.<sup>2</sup>

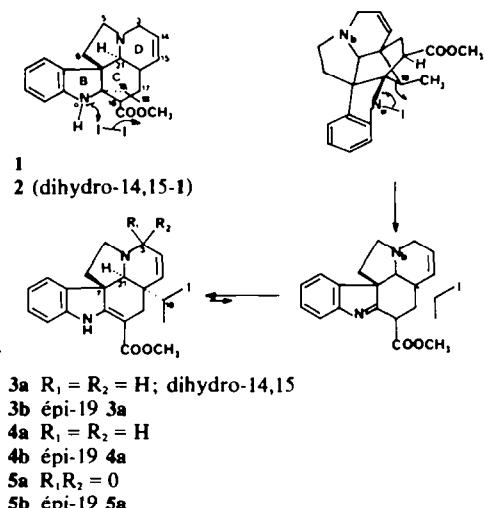
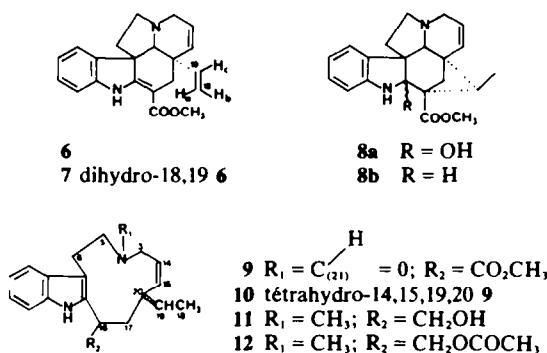


Schéma 1.

La rupture de la liaison C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub> s'effectue très facilement lorsque le doublet de l'azote N<sub>b</sub> 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

bioxyde de manganèse sur la vindolinine 1, qui provoque aussi la rupture de la liaison C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>; et (c) la préparation des oxo-3 et oxo-5 dihydro-14,15 vindolinines non fragmentées à partir du dérivé N<sub>a</sub>-formylé de 2.<sup>7a</sup>

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  $\Delta^{18}$ -tabersonine 6 (Rdt ~ 50%). Les fragmentations en spectrométrie de masse comparées à celles bien connues de la tabersonine 7<sup>b</sup> et la RMN du <sup>1</sup>H (signaux des protons éthyléniques H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub> et H<sub>c</sub>) suffisent à établir la structure 6. L'obtention, de la même manière, de ce composé à chaîne vinyle à partir du mélange des dérivés iodés 4a + 4b a permis l'utilisation de ces derniers comme matière première dans l'hémisyntèse de l'andranginine et de l'épi-andranginine.<sup>8</sup> A côté de la  $\Delta^{18}$ -tabersonine 6 ont été également isolés un composé dihydro-indolique pour lequel la structure 8a a été proposée<sup>9</sup> et un composé strictement indolique 9, UV dans EtOH  $\lambda_{max}$  nm ( $\epsilon$ ): 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.



Le composé 9, dépourvu d'activité optique, répond à la formule brute C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 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<sup>-1</sup> et des bandes d'absorption à 1735 et 1665 cm<sup>-1</sup> attribuées à des carbonyles d'ester et d'amide. Le spectre de RMN du <sup>1</sup>H, 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,<sup>10</sup> ce qui rend difficile une interprétation complète du spectre); la présence d'un proton éthylénique, en plus des protons en C<sub>14</sub> et C<sub>15</sub>, et celle d'un doublet élargi de trois protons à 1.25 ppm ( $J \sim 6$  Hz), sont compatibles avec l'existence d'une chaîne éthyldiene.

La nature des groupements fonctionnels de **9** est confirmée par réactions chimiques. Par hydrogénéation catalytique (PtO<sub>2</sub>, EtOH), on obtient deux dérivés tétrahydrogénés diastéréoisomères **10a** et **10b**, racémiques. La réduction de **9** par LiAlH<sub>4</sub> fournit l'alcool **11**; la présence d'un signal caractéristique d'un groupe N<sub>b</sub>-méthyle dans le spectre de RMN du <sup>1</sup>H de **11** (2.42 ppm; pyridine-D<sub>6</sub>) atteste l'existence dans **9** d'un groupe N-formyle. En raison de la très faible solubilité de **11** le dérivé acétyle **12** a été préparé pour l'étude de la RMN du <sup>13</sup>C 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 C<sub>7</sub>-C<sub>21</sub> ne peut être exclu.

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

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

envisager aussi une fragmentation induite par la présence d'un groupe partant sur l'atome d'azote N<sub>b</sub>: voie (b) (un alcaloïde bis-indolique du type de la vincaluecoblantine, la leurocolombine,<sup>12,13</sup> 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 EXPÉIMENTALE

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 ( $\nu$  cm<sup>-1</sup>, CHCl<sub>3</sub>, sauf indication contraire) ont été enregistrés sur spectromètre Perkin-Elmer 257 et les spectres UV (EtOH,  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) ( $\epsilon$ )) sur appareil Bausch et Lomb Spectronic 505. Les spectres de RMN (sauf mention contraire dans CDCl<sub>3</sub>, avec le TMS comme indicateur interne  $\delta = 0$  ppm) ont été effectués, pour le <sup>1</sup>H sur appareils Perkin-Elmer R12 A ou IEF 240 MHz<sup>14</sup> (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 <sup>13</sup>C 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 cm<sup>3</sup> de THF, on ajoute, à température ordinaire, une solution de 17 g de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dans 240 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis, goutte à goutte, sous agitation, une solution de 14.0 g d'iode dans 240 cm<sup>3</sup> 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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 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'élution 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'élution 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** C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>I, cristallisée sous forme de chlorhydrate, F déc. 210°;  $[\alpha]_D - 210^\circ$  (c = 0.78; MeOH); IR: 3360 (N-H), 1680, 1615 cm<sup>-1</sup> (ester anilinoacrylique); UV: 228 (11000), 298 (12000) et 330 (14000). SM: pics à *m/e* 462 (M<sup>+</sup>), 431, 335 (pic de base), 303, 228, 196, 168, 121. RMN (240 MHz): 8.91 (s large, 1H, N<sub>b</sub>-H); 7.06 (2H) et 6.76 (2H) protons aromatiques; 5.85 (dd, 1H, J<sub>14,15</sub> = 9.5 et J<sub>3,14</sub> = 4.3, C<sub>14</sub>-H); 5.66 (d élargi, 1H, J<sub>14,15</sub> = 9.5, C<sub>15</sub>-H); 3.85 (q, 1H, J<sub>18,19</sub> = 7, C<sub>19</sub>-H); 3.70 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.44 (dd, 1H, J<sub>1,1</sub> = 16 et J<sub>3,14</sub> = 4.3, C<sub>1</sub>-H); 3.10 (d, J<sub>1,1</sub> = 16, C<sub>1</sub>-H); 3.02 (1H, attribué à C<sub>3</sub>-H); 2.98 (s, C<sub>21</sub>-H); 2.82 et 2.78 (2d, J<sub>17,17</sub> = 15, C<sub>17</sub>-H et C<sub>17</sub>-H'); 2.64 (m, 1H, C<sub>5</sub>-H'); 2.03 (m, 1H, C<sub>6</sub>-H); 1.76 (dd, 1H, J = 11 et 4.5, C<sub>6</sub>-H'); 1.62 (d, 3H, J<sub>18,19</sub> = 7, C<sub>19</sub>-H).

Iodo-19 tabersonine **4b** cristallisée dans le méthanol. F 174°;  $[\alpha]_D - 243^\circ$  (c = 0.77; CHCl<sub>3</sub>); IR: pratiquement identique (sauf la largeur d'une bande à 1180 cm<sup>-1</sup>) à celui de **4a**; UV: 228 (12000), 298 (12000) et 330 (14000); SM pics à *m/e* 462 (M<sup>+</sup>), 431, 335 (pic de base), 303, 228, 196, 168, 121, 127, 121; RMN (240 MHz): 8.75 (1H, N<sub>b</sub>-H); 7.25-6.65 (4H aromatiques); 5.78 (dd, 1H, J<sub>14,15</sub> = 9.8 et J<sub>3,14</sub> = 4.5, C<sub>14</sub>-H); 5.59 (d élargi, 1H, J<sub>14,15</sub> = 9.8, C<sub>15</sub>-H); 3.70 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.66 (q, 1H, en partie masqué, J<sub>18,19</sub> = 7, C<sub>19</sub>-H); 3.40 (dd, 1H, J<sub>3,3</sub> = 16 et J<sub>3,14</sub> = 4.5, C<sub>1</sub>-H); 3.19 (d, J<sub>3,3</sub> = 16, C<sub>1</sub>-H'); 3.15 (s, C<sub>21</sub>-H); 3.00 (m, 1H, C<sub>5</sub>-H); 2.79 (d élargi par couplage en W, 1H, J<sub>17,17</sub> = 16, C<sub>17</sub>-H); 2.66 (m, 1H, C<sub>6</sub>-H'); 2.64 (d, J<sub>17,17</sub> = 16, C<sub>17</sub>-H'); 2.04 (m, 1H, C<sub>6</sub>-H'); 1.75 (m, 1H en partie masqué, C<sub>6</sub>-H'); 1.73 (d, 3H, J<sub>18,19</sub> = 7, C<sub>19</sub>-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-

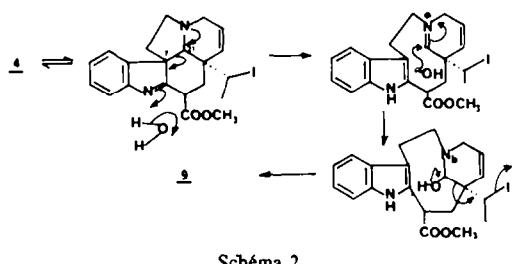


Schéma 2.

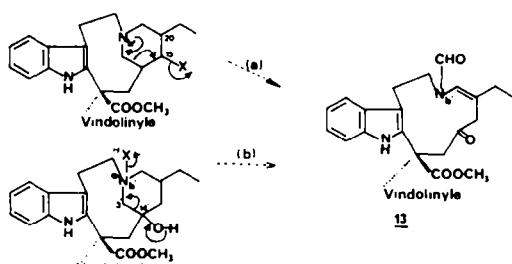


Schéma 3.

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°;  $[\alpha]_D = -102$  ( $c = 0.69$ ; CHCl<sub>3</sub>); 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<sup>+</sup>), 445, 418, 401, 349 (M-1, pic de base), 228, 195, 168, 167, 154, 149 (127 faible). RMN (60 MHz): 9.12 (1H, N<sub>b</sub>-H); 7.4–6.8 (4H aromatiques); 6.50 (d, 1H, J<sub>14,15</sub> = 10) et 6.08 (d, 1H, J<sub>14,15</sub> = 10, C<sub>14</sub>-H et C<sub>15</sub>-H); 3.76 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.95 (dd, 1H, J<sub>17,17</sub> = 16 et J<sub>17,21</sub> ~ 2, C<sub>17</sub>-H); 2.35 (d, 1H, J<sub>17,17</sub> = 16, C<sub>17</sub>-H'); 1.70 (d, 3H, J<sub>18,19</sub> = 6.7, C<sub>18</sub>-H).

Oxo-3 iodo-19 tabersonine **5b** cristallise dans le mélange méthanol/éther. F 176°;  $[\alpha]_D = -114$  ( $c = 0.66$ , CHCl<sub>3</sub>); IR: voisin de celui de **5a** (sauf entre 1000 et 1110 cm<sup>-1</sup>). UV: 230 (11600), 296 (11000) et 332 (14000); SM: pics à *m/e* 476 (M<sup>+</sup>), 445, 401, 349 (pic de base), 228, 195, 168, 167, 154; RMN (60 MHz): 9.0 (1H, N<sub>b</sub>-H); 7.4–6.7 (4H aromatiques); 6.42 (d, 1H, J<sub>14,15</sub> = 10) et 5.96 (d, 1H, J<sub>14,15</sub> = 10) C<sub>14</sub>-H et C<sub>15</sub>-H; 3.76 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.90 (dd, 1H, J<sub>17,17</sub> = 16 et J<sub>17,21</sub> ~ 2, C<sub>17</sub>-H); 2.22 (d, 1H, J<sub>17,17</sub> = 16, C<sub>17</sub>-H'); 1.78 (d, 3H, J<sub>18,19</sub> = 7, C<sub>18</sub>-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 vindolinine **1**) dans 2.6 cm<sup>3</sup> de THF est traitée par de l'iode dans les conditions décrites au paragraphe précédent et 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*, et IR comparés).

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

#### Traitements des iodo-19 tabersonines 4 par le DBU: préparation de Δ<sup>19</sup>-tabersonine 6(+8+9)

A une solution de 7.0 g des iodo-19 tabersonines **4a** et **4b** dans 7 cm<sup>3</sup> de DMSO, on ajoute 16 cm<sup>3</sup> 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 éthérée 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'éution par du chloroforme permet d'isoler 2.50 g de Δ<sup>19</sup>-tabersonine 6 pure, cristallisées sous forme de chlorhydrate dans le mélange méthanol/éther: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl. F > 250°;  $[\alpha]_D = -296$  ( $c = 1.0$ ; MeOH); IR: 3365, 2790, 1675, 1610; UV: 227 (9800), 301 (9000) et 330 (14000); SM: pics à *m/e* 334 (M<sup>+</sup>), 319, 303, 229, 228, 214, 170, 168, 167, 154, 133, 120, 119, 105; RMN (60 MHz): 8.97 (1H, N<sub>b</sub>-H); 7.4–6.6 (4H aromatiques) 5.7 et 5.6 (C<sub>14</sub>-H et C<sub>15</sub>-H); 5.47 [dd, J<sub>ac</sub> = 16.5 et J<sub>ab</sub> = 10.5, C<sub>19</sub>-H (H<sub>a</sub>)]; 4.73 [dd, J<sub>bc</sub> = 10.5 et J<sub>ab</sub> ~ 1.3, C<sub>19</sub>-H (H<sub>b</sub>)]; 4.48 [dd, J<sub>ac</sub> = 16.5 et J<sub>ab</sub> ~ 1.3, C<sub>19</sub>-H (H<sub>a</sub>)]; 3.75 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### Préparation du composé 9 (4a → 9)

A une solution de 0.42 g d'iodo-19 tabersonine **4a** dans 35 cm<sup>3</sup> 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<sup>3</sup> 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** (R<sub>d</sub> = 78%) cristallisé dans le méthanol, C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. F 238°;  $[\alpha]_{D,20}$  et

[ $\alpha]_{D,20} = 0$  ( $c = 0.54$ ; CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3280 (N<sub>b</sub>H), 1735 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1660 (N<sub>b</sub>CHO); UV: 220 (19000), 285 (8000) et 293 (7900); SM: pics à *m/e* 352 (M<sup>+</sup>, pic de base), 320, 293, 214, 169, 154, 143; RMN (60 MHz): 8.41 (1H, N<sub>b</sub>H); 8.20 et 7.99 (2s, 1H, N<sub>b</sub>CHO); 7.6–6.8 (4H aromatiques); 5.9 (2H, C<sub>14</sub>-H et C<sub>15</sub>-H); 5.40 (1H, C<sub>19</sub>-H); 3.68 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.28 (~d large, 3H, C<sub>19</sub>-H).

#### Hydrogénéation de 9; préparation de 10a et 10b

Le composé **9** (70 mg), en solution dans l'éthanol absolu (20 cm<sup>3</sup>), 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*, 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°;  $[\alpha]_D = 0$  ( $c = 1.0$ ; CHCl<sub>3</sub>); IR: 3250, 1735, 1660; UV: 224 (32000), 284 (8000) et 292 (7200); SM: pics à *m/e*: 356 (M<sup>+</sup>; pic de base), 297, 228, 215, 202, 196, 183, 170, 169, 156, 154, 144, 130; RMN (60 MHz): 8.65 et 8.53 (N<sub>b</sub>H); 8.16 et 7.73 (N<sub>b</sub>CHO); 7.6–7.0 (4H aromatiques); 3.67 et 3.63 (2s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.19 et 0.83 (2t, C<sub>19</sub>-H). Composé **10b** (18 mg);  $[\alpha]_D = 0$  ( $c = 1.0$ ; CHCl<sub>3</sub>). 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<sub>b</sub>H); 8.12 et 7.72 (2s, 1H, N<sub>b</sub>CHO); 7.6–7.0 (4H aromatiques) 3.65 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### Réduction de 9 par LiAlH<sub>4</sub> 9 → 11

Une solution de 300 mg de composé **9** dans 80 cm<sup>3</sup> de THF sec est maintenue sous azote. On ajoute, à 0°, un excès de LiAlH<sub>4</sub> en solution dans 50 cm<sup>3</sup> de THF, puis le mélange est porté à reflux pendant 4 h. L'excès d'hydrure 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°;  $[\alpha]_{D,20,700} = 0$  ( $c = 0.56$ ; pyridine); IR (Nujol): absence de carbonyle; UV: 230 (18000), 286 (8000) et 293 (7800); SM: pics à *m/e* 310 (M<sup>+</sup>) 292, 267, 237 (pic de base), 236, 174, 156, 144, 136, 130, 122; RMN (60 MHz; pyridine D<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O): 8.65 (1H, N<sub>b</sub>-H); 7.8–7.0 (4H aromatiques), 5.8 (2H, C<sub>14</sub>-H et C<sub>15</sub>-H); 5.50 (J<sub>18,19</sub> = 6.6, C<sub>19</sub>-H); 2.42 (s, 3H, N<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>); 1.13 (d, 3H, J<sub>18,19</sub> = 6.6, C<sub>18</sub>-H).

#### Acétylation de l'alcool 11 (11 → 12)

L'anhydride acétique (4.2 cm<sup>3</sup>) est ajouté à une solution de 250 mg d'alcool **11** dans 5.5 cm<sup>3</sup> 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<sup>3</sup> de méthanol suivie d'agitation à température ambiante pendant 2 h. Après dilution par de l'eau distillée et alcalinisation (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), le composé **12** (233 mg) est extrait par du chloroforme. F 146–8° (MeOH);  $[\alpha]_{D,146-800} = 0$  ( $c = 0.59$ ; CHCl<sub>3</sub>); IR: 3390 (N<sub>b</sub>H), 1730 (ester); UV: 285 et 293; SM: pics à *m/e* 352 (M<sup>+</sup>, pic de base), 309, 293, 292, 249, 234, 220, 194, 180, 168, 156, 144, 136, 130, 122; RMN (240 MHz): 8.06 (1H, N<sub>b</sub>-H); 7.47 (1H), 7.30 (1H) et 7.11 (2H); protons aromatiques; 5.77 (2H, C<sub>14</sub>-H et C<sub>15</sub>-H); 5.28 (q, 1H, J<sub>18,19</sub> = 6.5, C<sub>19</sub>-H); 4.23 (2H, CH<sub>2</sub>OAc); 2.51 (s, 3H, N<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>); 2.11 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>); 1.33 (d, 3H, J<sub>18,19</sub> = 6.5, C<sub>19</sub>-H). RMN-<sup>13</sup>C: 171.0 (OCO); 135.8 (C<sub>14</sub>); 134.5 et 133.7 (C<sub>14</sub> et C<sub>15</sub>); 131.0–128.0 et 125.8 (C<sub>14</sub>-H, C<sub>15</sub>-H et C<sub>19</sub>-H); 128.0 (C<sub>20</sub>); 121.2 (C<sub>10</sub>); 118.9 et 118.3 (C<sub>11</sub> et C<sub>9</sub>); 112.8 (C<sub>7</sub>); 110.7 (C<sub>12</sub>); 67.8 (CH<sub>2</sub>OAc); 53.9 et 53.6 (C<sub>1</sub> et C<sub>4</sub>); 43.9 (N<sub>b</sub>-CH<sub>3</sub>); 39.1 (C<sub>13</sub>); 35.5 (C<sub>16</sub>); 23.2 (C<sub>6</sub>); 20.9 (COCH<sub>3</sub>) et 14.4 (C<sub>19</sub>).

**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.*

- <sup>80</sup>, 126 (1958); <sup>b</sup> G. Büchi, R. E. Manning et S. A. Monti, *Ibid.* **85**, 1893 (1963).  
<sup>c</sup> A. Picot, Thèse de Doctorat d'Etat, Orsay (1975).  
<sup>d</sup> R. M. Evans, *Quart. Rev.* **13**, 61 (1959).  
<sup>e</sup> J. P. Cosson, Thèse de Doctorat d'Université, Orsay (1975).  
<sup>f</sup> C. Djerrassi, M. Cereghetti, H. Budzikiewicz, M.-M. Janot, M. Plat et J. Le Men, *Helv. Chim. Acta* **47**, 827 (1964); <sup>g</sup> M. Plat, J. Le Men, M.-M. Janot, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz, L. J. Durham, Y. Nakagawa et C. Djerrassi, *Tetrahedron Letters* 271 (1962).  
<sup>h</sup> R. Z. Andriamialisoa, L. Diatta, P. Rasoanaivo, N. Langlois et P. Potier, *Tetrahedron* **31**, 2347 (1975).  
<sup>i</sup> P. Rasoanaivo, Thèse de Doctorat d'Etat, Orsay (1974); <sup>j</sup> La structure **8a** a été proposée après analyse spectrale du dérivé ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{N}_2\text{BH}_3\text{CN}$ ) **8b**: IR et UV caractéristiques d'un dihydroindole. RMN du <sup>1</sup>H (240 MHz identification des protons par découplages). RMN du <sup>13</sup>C (Nord: 3 carbones tétrasubstitués à champ fort).  
<sup>k</sup> J. R. Hyman et H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **49**, 2067 (1966);  
<sup>l</sup> C. Hootele et J. C. Braeckman, *Bull. Soc. Chim. Belges* **78**, 271 (1969).  
<sup>m</sup> P. 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).  
<sup>n</sup> Tafur, W. E. Jones, D. E. Dorman, E. E. Logsdon et G. H. Svoboda, *J. Pharm. Sci.* **64**, 1953 (1975).  
<sup>o</sup> S. L. Smith et D. E. Dorman, *U.S. Pat.* 3,890,325, 15.4.1974, Appl. No. 469,982, 17.6.1975.  
<sup>p</sup> S. K. Kan, P. Gonord, C. Duret, J. Salset et C. Vibet, *Rev. Sci. Instrum.* **44**, 1725 (1973).