

STRUCTURE DE LA CATHARININE: "ALCALOÏDE" BIS-INDOLIQUE ISOLÉ DE PLUSIEURS ESPÈCES DE CATHARANTHUS†

R. Z. ANDRIAMIALISOA, N. LANGLOIS,* P. POTIER, A. CHIARONI
et C. RICHE

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

(Received in the UK 1977; Accepted for publication 20 July 1977)

Abstract—Structure 3a proposed for catharinine is confirmed by X-ray study of one derivative.

Le genre *Catharanthus* a fait l'objet, depuis plus de vingt ans, de très nombreuses études botaniques, génétiques, chimiques et pharmacologiques dues à son importance thérapeutique. En particulier, certains alcaloïdes indoliques complexes possédant de puissantes propriétés antitumorales, tels que la vinblastine 1 et la vincristine 2, ont été isolés de *C. roseus*. Depuis plusieurs années, notre laboratoire a contribué à ces études en parvenant, d'une part, à résoudre pour la première fois, le problème de l'hémisynthèse d'alcaloïdes antitumoraux de ce type,¹⁻³ d'autre part, en recherchant, parmi les espèces du genre *Catharanthus* disponibles, de nouveaux produits naturels ou synthétiques, pouvant posséder une activité antitumorale. La recherche systématique de nouveaux alcaloïdes dans les espèces *C. longifolius*,⁴⁻⁶ et *C. ovalis*⁷ a été poursuivie.

C'est au cours de ces recherches que la catharinine 3a (PM 824) fut isolée pour la première fois de *C. longifolius*^{4,6} et nommée ainsi en raison des analogies qu'elle présente avec la catharine 4^{8,9} (PM 822). Elle a été retrouvée, par nous-mêmes, dans *C. ovalis*,¹⁰ et par Tafur *et al.*¹¹ dans *C. roseus* qui l'ont nommée vinamidine. Indépendamment, cette dernière équipe a montré que la structure 3c qu'elle avait initialement attribuée à ce composé devait être vraisemblablement révisée au profit de la structure 3a.¹²

Les premiers résultats de l'analyse structurale de la catharinine nous ont permis de formuler trois hypothèses de structure 3a, 3b et 3c qui peuvent dériver, comme la catharine 4,^{6,13} d'une fragmentation du cycle pipéridinique de l'élément ibogane d'alcaloïdes précurseurs du groupe de la vinblastine 1. Toutefois, plusieurs arguments viennent à l'appui de la structure 3a qui apparaît comme la plus vraisemblable. Cette structure a été confirmée par l'analyse aux rayons X de l'un des produits de clivage de la catharinine.

Le spectre UV de la catharinine [éthanol, λ_{\max} nm(ϵ): 268 (13,900), 288 (12,300), 296 (10,800) et 316 (infl.)], semblable à celui de la catharine 4, est inchangé en milieu acide; il est analogue à celui de la vinblastine 1 en milieu acide ou à celui du N₆-oxyde de 1 en milieu neutre. Cette particularité est caractéristique des alcaloïdes de type 1 dans lesquels le doublet de l'azote N₆ n'est plus disponible.^{4,6,14}

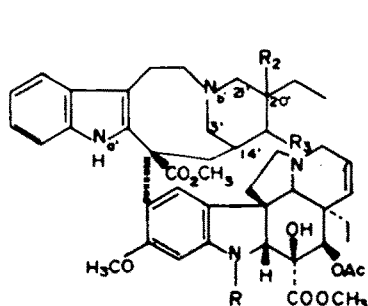
Dans son spectre IR, on retrouve la bande d'absorption très intense des carbonyles d'esters à 1740 cm⁻¹, présente dans celui de 4, avec un épaulement peu marqué à 1715 cm⁻¹, mais on n'observe qu'une seule bande amide entre 1620 et 1700 cm⁻¹ (1665 cm⁻¹).

En spectrométrie de masse, l'analyse en haute résolution du pic moléculaire M⁺ à m/e 824,4034 s'accorde avec la formule brute C₄₆H₃₄O₁₀N₄, soit deux atomes d'hydrogène de plus que dans la catharine 4.⁸ On observe les pics caractéristiques d'une partie vindoline 5¹⁵ à m/e 107, 121, 122, 135, 282 et quelques fragmentations classiques des alcaloïdes de type 6⁴ (pics à m/e 664, 3603: M-C₆H₅O₂). L'élément indolique inconnu R répond donc à la formule C₂₁H₂₃N₂O₄; on le retrouve lié, intact ou après la perte d'un méthoxycarbonyle, à certains fragments connus de la vindoline elle-même [R + 188 à m/e 557, 2862: C₃₃H₃₉O₃N₃; R - CO₂CH₃ + 188 à m/e 498, 2759: C₃₁H₃₄O₃N₃]. Ces observations limitent les possibilités de points de jonction entre la vindoline et l'élément R à la partie tryptaminique de la vindoline. La composition du pic à m/e 592, 3059 (C₃₆H₄₀O₄N₄) peut s'interpréter comme le résultat d'un réarrangement de McLafferty à partir de l'ion très intense à m/e 664, 3603 avec perte de C₆H₅O (Schéma 3). Cette fragmentation paraît donc caractéristique mais l'argument devra être étayé par l'étude d'autres dérivés.

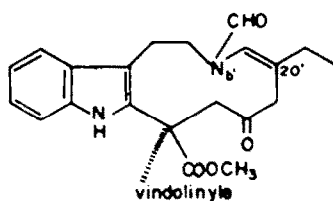
L'examen du spectre de RMN du ¹H confirme la présence dans la catharinine d'un élément vindoline 5 lié par le carbone 10 (singulets à 6.67 et 6.13 ppm engendrés par C₉-H et C₁₇-H) à une partie indolique R comprenant: quatre protons aromatiques, un groupe méthoxycarbonyle et un groupe N₆-formyle (le spectre UV permet d'exclure l'éventualité de groupes N₆-formyle, N₆-méthyle).

L'ensemble des données précédentes pourrait d'abord suggérer pour la catharinine une structure dihydro-20',21' catharine 3d, épimère du produit déjà connu 7 obtenu par hydrogénation^{4,8} de la catharine 4. Cependant, la réduction de la catharinine par NaBH₄ conduit quantitativement au catharininol 8 (M⁺ à m/e 826; NaBD₄ → 9 M⁺ à m/e 827) correspondant à la réduction d'un carbonyle cétonique;¹⁶ l'obtention d'un alcool secondaire 8 est confirmée par la préparation des dérivés mono et di-acétylés 10 et 11. Or, nous avons déjà montré^{4,8} que, par action du borohydrure de sodium, la dihydrocatharine 7 évolue vers un composé lactonique (M⁺ à m/e 794). De plus, dans les courbes de DC de la catharinine [éthanol λ_{\max} nm($\Delta\epsilon$): 270 (+9.0), 304 (+3.5)] et de 7 [258 (+14.4), 304 (-2.2)], les signes des effets Cotton vers 304 nm sont

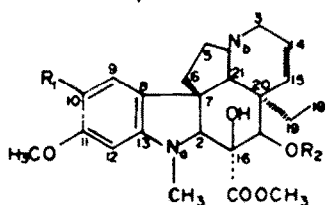
†Ces résultats font partie de la Thèse de Doctorat ès Sciences de R. Z. Andriamialisoa.



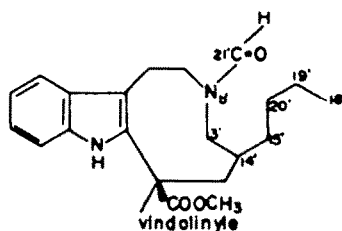
- 1: $R = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{H}$
 2: $R = \text{CHO}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{H}$
 12: $R = \text{CH}_3$, $R_2 - R_3 = \Delta$



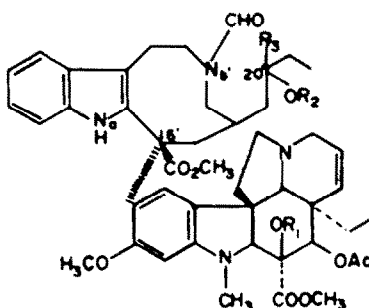
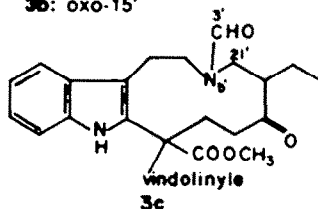
- 4: catharine
 7: dihydro-20',21' 4
 3d: épi-20' 7



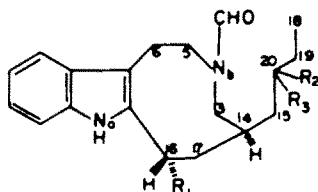
- 5: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{Ac}$
 6: $R_1 = \text{unité indolique}$, $R_2 = \text{Ac}$
 13: $R_1 = R_2 = \text{H}$



- 3a: oxo-20'
 3b: oxo-15'



- 8: $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$
 9: $R_1 = R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{D}$
 10: $R_1 = R_3 = \text{H}$, $R_2 = \text{Ac}$
 11: $R_1 = R_2 = \text{Ac}$, $R_3 = \text{H}$



- 14: $R_1 = \text{COOCH}_3$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{D}$ (14R, 16S)
 15: épi-20 14
 16: $R_1 = \text{COOCH}_3$, $R_2 R_3 = \text{O}$ (14R, 16S)
 17: $R_1 = \text{H}$, $R_2 R_3 = \text{O}$

opposés. Une configuration inverse au niveau du carbone 20' ne suffit pas à expliquer ces différences.

Comme celle de la catharine 4, la genèse de la catharinine peut s'expliquer par une fragmentation du cycle pipéridinique de précurseurs de type vinblastine 1 (Schémas 1 et 2). Cette hypothèse, formulée lors de travaux précédents,¹³ se trouve corroborée par l'identification de la catharine 4 parmi les produits d'oxydation de l'anhydrovinblastine 12.¹⁷ Selon que l'on fait appel à une fragmentation de la liaison C_3-C_{14} ou $\text{C}_{20}-\text{C}_{21}$, trois hypothèses de structures 3a, 3b et 3c peuvent être avancées pour la catharinine puisque les différentes étapes qui y conduisent ne sont pas encore connues avec précision. La fragmentation peut résulter d'un déplacement d'électrons à partir de l'azote N_6 ou vers

cet atome d'azote; un parallèle avec la structure de la catharine rend cependant la formule 3a plus vraisemblable.

La courbe de DC de la catharinine est peu influencée par la présence de la fonction cétone comme le montre la comparaison avec la courbe de DC du catharininol 8 [258 (+15.3), 303 (+5.0)]. Elle est analogue aux courbes de DC des composés "bis-indoliques" de type vinblastine 1' (de configuration naturelle 16'S) qui dépendent essentiellement des configurations des centres 16' et 14'. Cette analogie s'oppose à l'hypothèse de structure 3c et indique pour la catharinine les configurations 14'R et 16'S.

Le spectre de RMN du ^{13}C qui confirme la présence de la cétone (210.4 ppm) et du groupe N_6 -formyle (163.6 ppm) vient aussi à l'appui de la structure 3a. Dans

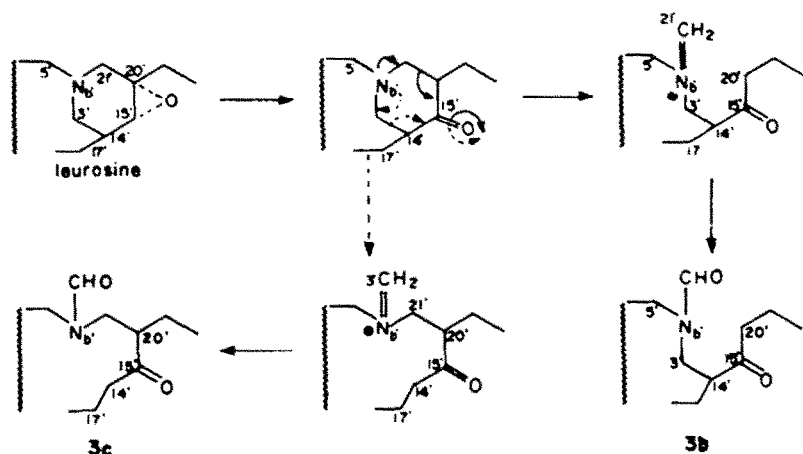
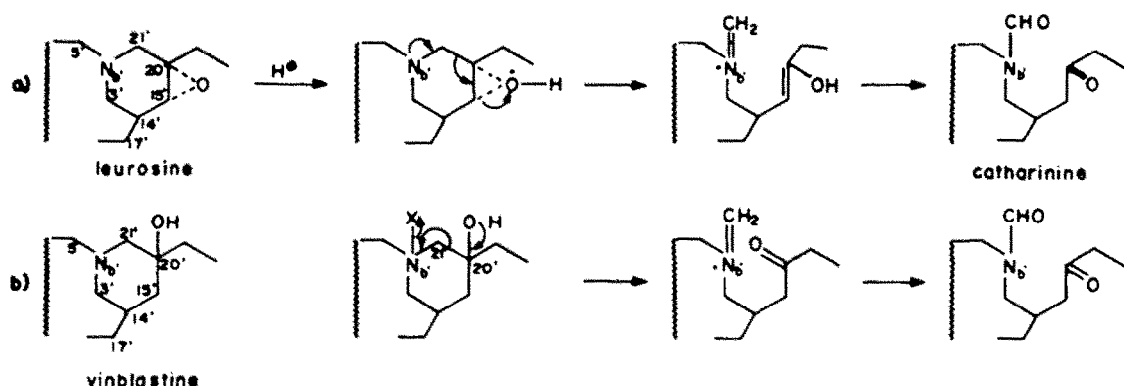


Schéma 1. Hypothèses de formation des structures 3b et 3c à partir de la leurosine.

Schéma 2. Hypothèses de formation de la catharinine 3a à partir des principaux alcaloïdes bis-indoliques des *Catharanthus*. (a) leurosine; (b) vinblastine.

ce spectre, tous les signaux des atomes de carbone de la partie vindoline, sauf ceux de C₃ et C₅, s'identifient facilement par comparaison avec les spectres de 5¹⁹ et ceux de plusieurs alcaloïdes du type vinblastine 1.^{20,21} Ceci permet l'attribution des pics à champ faible provenant de la partie ibogane R (voir Partie Expérimentale). De même, les signaux des atomes de carbone quaternaire à 55,8, de méthylènes à 49,5, 37,5, 34,8 et 25,2 et de méthine à 29,6 ppm peuvent être rattachés à la partie R.

Les signaux des méthylènes C₃ et C₅ et du méthyle du groupe méthoxycarbonyle de la vindoline, dans la région comprise entre 53 et 50 ppm, se superposent à plusieurs signaux de la partie R (un méthyle d'ester et deux méthylènes) ce qui rend l'interprétation imprécise (ces signaux, de même que ceux à 79,7 (C₁₆) et 76,4 ppm (C₁₇), se distinguent un peu mieux sur le spectre enregistré dans la pyridine D₂). Néanmoins, les faibles déplacements chimiques observés pour le méthyle C₁₄ (8,3 ou 7,9 ppm) et pour le méthine (C₁₄ = 29,6 ppm) sont tout à fait en faveur de la structure 3a.²²

Pour appuyer ces arguments, le catharininol C₂₀-D₂ 9 a été clivé en milieu acide réducteur (MeOH/HCl, Sn, SnCl₂). On obtient principalement la vindoline 5, la décacétylvindoline 13 et un composé indolique dont l'analyse spectrale s'accorde avec la structure 14. La présence dans son spectre de masse d'un pic à *m/e* = M-C₂H₅ (d'intensité relativement faible) est en défaveur d'une structure 3b pour la catharinine. Traitée dans les

mêmes conditions, la catharinine fournit aussi la vindoline 5 et la désacétylvindoline 13. On isole également un composé indolique 16 correspondant à la partie R de 6 intacte (M⁺ à *m/e* 370; $\nu_{C=O}$ à 1730 cm⁻¹ (large) et 1670 cm⁻¹) et son dérivé desméthoxycarbonyl 17 (M⁺ à *m/e* 312; $\nu_{C=O}$ à 1715 et 1665 cm⁻¹). L'analyse en haute résolution, dans le spectre de masse du composé indolique 17, de l'ion à *m/e*: 240, 1303 (C₁₅H₁₆N₂O) montre qu'il correspond (comme l'ion à *m/e*: 592, 3059 de la catharinine mentionné plus haut) à la perte de C₆H₈O, alors qu'on n'observe pas ce type de fragmentation dans le catharininol 8 ou son dérivé deutérié 14. L'interprétation de ce pic par un réarrangement de type McLafferty (Schéma 3) n'est compatible qu'avec une structure 3a pour la catharinine.

La structure du composé 16 est prouvée par une analyse aux rayons X qui précise sa configuration au niveau du carbone 16. La Fig. 1 donne une vue en perspective de la molécule où sont reportées les valeurs des principaux angles de torsion. Dans le cristal, une liaison hydrogène relie l'atome d'azote N-1 du noyau indolique à l'atome d'oxygène O-25 du groupement N-formyle d'une molécule voisine.

L'analyse aux rayons X établit la configuration 16 S de 16. Les courbes de DC des composés 14 et 15 (comparées à celles des diastéréoisomères connus de la méthoxycarbonyl-16 dihydro-15,20 cleavamine^{17,18}) sont aussi en faveur d'une configuration 16 S (et 14 R).

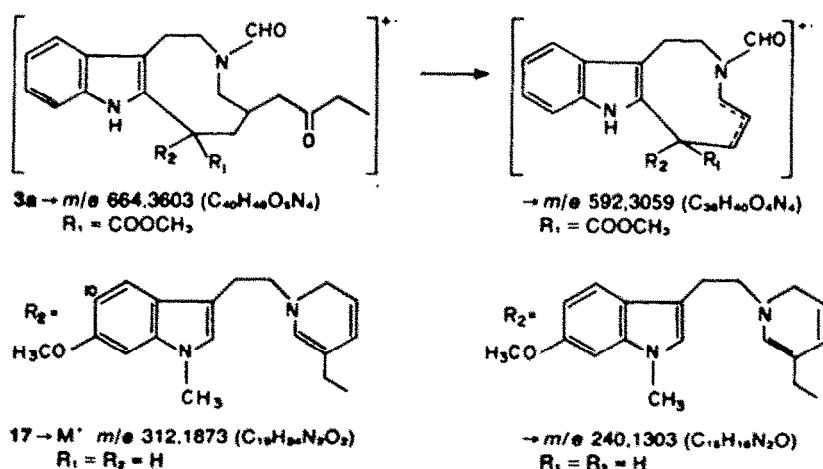


Schéma 3.

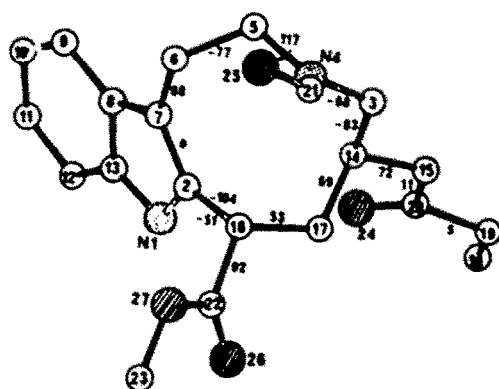


Fig. 1.

L'équilibre $16S \rightleftharpoons 16R$ des composés indoliques formés au cours des réactions de clivage en milieu acide est donc en faveur du composé 16S.²⁵

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion ont été pris sur bloc Koffler et sont corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés au moyen du polarimètre électronique Perkin-Elmer 141 MC. Les spectres IR (ν cm⁻¹, CHCl₃, sauf indication contraire) ont été enregistrés sur spectromètre Perkin-Elmer 257, les spectres UV (EtOH, λ_{max} nm (ε)) sur appareil Bausch et Lomb Spectronic 505 et les courbes de DC [EtOH λ_{max} nm (Δε)] sur dichrographe Roussel-Jouan. 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 IEF 240 MHz²⁶ (les constantes de couplage sont exprimées en Hz, les lettres s, d, t, dd et m désignent respectivement les singulets, doublets, triplets, 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 chromatographies sur couches épaisses (CCE) ont été effectuées avec le Kieselgel HF 254 + 366 Merck.

Catharinine 3a

Les alcaloïdes des parties aériennes de *C. ovalis* Mg. (65 kg) extraits à pH 3 (52 g) sont fractionnés en deux lots en fonction de leur poids moléculaire par filtration sur gel de Sephadex LH 20²⁷ (colonne Ø 60 mm, hauteur ~ 2,3 m, éluant MeOH-CHCl₃, 7-3).

Le premier lot contenant les composés bis-indoliques (18,5 g) est chromatographié sur 640 g d'alumine désactivée.²⁵ L'élution par un mélange C₆H₆-CHCl₃ 1-1 fournit 1,73 g de mélange purifié par CCE de silice (éluant CHCl₃-MeOH, 95-5). On isole ainsi 0,95 g de catharinine 3a amorphe identique à un échantillon isolé de *C. longifolius*.⁴ (α_D^{25} : -32° (c = 1,1; CHCl₃); IR: 3460 (N₃-H, OH); 1740 (esters); 1715 (ép. cétone); 1665 (N₃ formyle); 1615 (dihydroindole); UV: 220 (48,500); 268 (14,000); 288 (12,500); 296 (11,000) et 316 (inflexion); inchangé en milieu acide.

DC: 270 (+9,0); 304 (+3,5); 315 (+3,4).

SM:

<i>m/e</i> Tr	Calc.	Composition	%
824.4034	824.3996	C ₄₄ H ₄₀ O ₁₀ N ₄	29,4
765.3870	765.3877	C ₄₄ H ₃₇ O ₁₀ N ₄	23,3
664.3603	664.3625	C ₄₀ H ₄₀ O ₅ N ₄	99,0
592.3059	592.3063	C ₃₀ H ₄₀ O ₄ N ₄	21,9
557.2862	557.2844	C ₃₃ H ₃₀ O ₃ N ₃	66,2
498.2759	498.2756	C ₃₁ H ₃₀ O ₃ N ₃	68,9

282, 144, 135, 122, 121, 108, 107.

RMN ¹H (CDCl₃): 7,93 (N₃-CHO); 7,57 (2H, N₃-H + H aromatique); 7,18 (3H aromatiques); 6,67 (s, 1H, C₇-H); 6,13 (s, 1H, C₁₇-H); 5,91 (dd, 1H, J_{14,15} = 10 et J_{1,14} = 4, C₁₄-H); 5,51 (s, 1H, C₁₇-H); 5,33 (d, 1H, J = 10, C₁₅-H); 3,83 (6H, C₁₁-OCH₃ et C₁₆-COOCH₃); 3,59 (s, 3H, C₁₆-COOCH₃); 2,70 (s, 3H, N₃-CH₃); 2,10 (s, 3H, OCOCH₃); 0,88 et 0,82 (2t, 6H, C₁₈-H et C₁₉-H). RMN ¹³C (CDCl₃): 210,4-209,3 (C₂₀=O); 174,2 (C₁₆-COOCH₃); 171,7 (C₁-O-CO-CH₃); 170,9 (C₁₆-COOCH₃); 163,6 (N₃-CHO); 157,9 (C₁₁); 153,1 (C₁₃); 135,4 (C₁₇); 132,6 (C₇); 129,9 (C₁₁); 128,4 (C₇); 124,7 (C₁₄ + C₉); 123,4 (C₉); 122,5 (C₁₀); 120,2 (C₁₀); 119,4 (C₁₁); 117,7 (C₉); 111,5 (C₇); 110,9 (C₁₂); 93,6 (C₁₂); 83,6 (C₇); 79,7 (C₁₄); 76,4 (C₁₁); 65,8 (C₂₁); 55,8 (C₁₆ et C₁₁-OCH₃, interprétation après entgegengestrichen dans C₂D₂N₂: δ = 56,6 et 56,2 et Nord); 53,3 (C₇); 53,2 (C₁₆-COOCH₃ et C₁₆-COOCH₃); 50,4† (C₃, C₅, C₇, C₁₅ ou C₇); 49,5 (C₇ ou C₁₅); 44,1 (C₆); 42,6 (C₂₀); 38,5 (N₃-CH₃); 37,5 (C₁₉); 34,8 (C₁₇); 30,7 (C₁₅); 29,6 (C₁₇); 25,2 (C₆); 21,3 (OCOCH₃); 8,3 et 7,9 (C₁₈ et C₁₉).

Réduction de la catharinine 3a par NaBH₄ → catharininol 8

A une solution de 105 mg de catharinine 3a dans 10 cm³ de méthanol maintenue sous atmosphère d'azote, on ajoute sous agitation, 50 mg de NaBH₄ en trois fois. Après 15 min à température ordinaire, le milieu réactionnel est dilué par de l'eau saturée de chlorure de sodium et le catharininol 8 (103 mg) est extrait par du chloroforme, puis cristallisé dans un mélange méthanol-éther: F: 206°; (α_D^{25} - 80° (c = 1,1; CHCl₃); IR: 3460 et 3250 (OH et NH); 1740; 1650; 1615. UV: 268 (16,000); 288 (14,700); 298 (13,000) inchangé en milieu acide. DC: 258 (+15,3); 303 (+5,0); 315 (+3,8). SM: 826 (M⁺), 797 (M-29), 767, 679, 667,

[†]C₂D₂N₂: δ = 51,2 et 50,6.

666, 665, 637, 559, 527, 500, 413, 282, 188, 144, 135, 122, 121, 108, 107. RMN ^1H : 10.02 (OH); 8.00 (s, 1H) et 7.45 (s, 1H); $\text{N}_\alpha\text{-CHO}$ et $\text{N}_\beta\text{-H}$: 7.58 (d, 1H, J ~ 8, aromatique); 7.20 (m, 3H aromatiques); 6.72 (s, 1H, $\text{C}_7\text{-H}$); 6.15 (s, 1H, $\text{C}_{17}\text{-H}$); 5.92 (dd, 1H, J = 10 et 4, $\text{C}_{16}\text{-H}$); 5.48 (s, 1H, $\text{C}_{17}\text{-H}$); 5.37 (s, 1H, J = 10, $\text{C}_{17}\text{-H}$); 3.83 (s, 6H, $\text{C}_{11}\text{-OCH}_3$ et $\text{C}_{16}\text{-CO}_2\text{CH}_3$); 3.57 (s, 3H, $\text{C}_{16}\text{-CO}_2\text{CH}_3$); 2.73 (s, 3H, $\text{N}_\alpha\text{-CH}_3$); 2.13 (s, 3H, OCOCH_3); 0.75 (2t, 6H, J ~ 7, $\text{C}_{18}\text{-H}$ et $\text{C}_{19}\text{-H}$).

Réduction de la catharinine 3a par $\text{NaBD}_4 \rightarrow$ catharininol $\text{C}_{39}\text{-D}_1$ 9

La réduction de 100 mg de catharinine par NaBD_4 selon le mode opératoire précédent permet d'obtenir quantitativement le catharininol $\text{C}_{39}\text{-D}_1$ 9: IR: 3460; 3250; 1735; 1660-1640; 1615. SM pics à *m/e*: 827 (M^+), 798 ($\text{M}-29$), 768, 708, 680, 668, 667, 666, 638, 560, 528, 501, 284, 282, 222, 188, 144, 136, 135, 122, 121, 108, 107. RMN ^1H : 9.94 (OH); 7.88 (s) et 7.44 (s, 1H); $\text{N}_\alpha\text{-CHO}$ et $\text{N}_\beta\text{-H}$: 7.55 (d, 1H, J ~ 8, aromatique); 7.13 (aromatiques); 6.71 (s, 1H, $\text{C}_7\text{-H}$); 6.14 (s, 1H, $\text{C}_{17}\text{-H}$); 5.93 (m, 1H, $\text{C}_{16}\text{-H}$); 5.53 (s, 1H, $\text{C}_{17}\text{-H}$); 5.38 (d, J ~ 10, $\text{C}_{17}\text{-H}$); 3.89 (s, 6H, $\text{C}_{11}\text{-OCH}_3$ et CO_2CH_3); 3.68 (s, 3H, CO_2CH_3); 2.83 (s, 3H, $\text{N}_\alpha\text{-CH}_3$); 2.23 (s, 3H, OCOCH_3); 0.88 (2t, 6H, J ~ 7, $\text{C}_{18}\text{-H}$ et $\text{C}_{19}\text{-H}$).

Acétylation de la catharinine 3a: $\text{C}_{16}\text{-O}$ acétate de catharinine

La catharinine (6 mg) en solution dans 0.5 cm^3 de pyridine est acétylée à température ordinaire par un excès d'anhydride acétique. Après 24 h, les traitements habituels fournissent l'acétate de catharinine. SM pics à *m/e*: 866 (M^+), 807, 664 ($\text{M}-202$), 663, 635, 592, 557, 556, 498, 281, 188, 144, 135, 122, 121, 108, 107.

Acétylation du catharininol 8 \rightarrow 10 + 11

Le catharininol 8 (10 mg) en solution dans la pyridine anhydre (1 cm^3) est acétylé à température ambiante par un excès d'anhydride acétique. Après 24 h de contact, les traitements classiques fournissent 11 mg d'un mélange brut dont les deux composants sont séparés par CCE de silice (éluant-éther-hexane-méthanol: 80-11-9).

Dérivé monoacétylé 10, SM pics à *m/e*: 868 (M^+), 839, 825, 809, 749, 709, 708 ($\text{M}-160$), 707, 679, 649, 601, 542, 482, 325, 282, 265, 144, 135, 122, 121, 108, 107. La présence des pics à *m/e* 708 ($\text{M}-160$) et 282^{12} indique que l'acétylation a porté sur l'alcool secondaire de la partie ibogane.

Dérivé diacétylé 11, SM pics à *m/e*: 910 (M^+), 851, 792, 708 ($\text{M}-202$), 707, 679, 601, 542, 382, 325, 135, 122. RMN ^1H : 8.17 (1H, $\text{N}_\alpha\text{-CHO}$); 7.49 ($\text{N}_\beta\text{-H}$ et 1H aromatique); 7.13 (aromatiques); 6.61 (s, 1H, $\text{C}_7\text{-H}$); 6.08 (s, 1H, $\text{C}_{17}\text{-H}$); 5.90 (dd, 1H, J = 10 et 4, $\text{C}_{16}\text{-H}$); 5.50 (s, 1H, $\text{C}_{17}\text{-H}$); 5.33 (d, 1H, J = 10, $\text{C}_{17}\text{-H}$); 4.43 (m, 1H, attribué à $\text{C}_{20}\text{-H}$); 4.09 (s, 1H, $\text{C}_7\text{-H}$ ou $\text{C}_{11}\text{-H}$); 3.84 (s, 3H); 3.78 (s, 3H) et 3.60 (s, 3H); $\text{C}_{11}\text{-OCH}_3$, $\text{C}_{16}\text{-CO}_2\text{CH}_3$ et $\text{C}_{18}\text{-CO}_2\text{CH}_3$; 2.85 (s, 3H, $\text{N}_\alpha\text{-CH}_3$); 2.11 (s, 3H) et 2.02 (2s, 6H); $\text{C}_{17}\text{-OCOCH}_3$, $\text{C}_{16}\text{-OCOCH}_3$ et $\text{C}_{20}\text{-OCOCH}_3$; 0.63 et 0.51 ($\text{C}_{18}\text{-H}$ et $\text{C}_{19}\text{-H}$).

Clivage du catharininol $\text{C}_{39}\text{-D}_1$ 9 en milieu acide réducteur

A 80 mg de catharininol $\text{C}_{39}\text{-D}_1$ 9 dans 12 cm^3 de solution 2.7 M d'acide chlorhydrique dans le méthanol sec (préparée par addition, à 0° avec précautions, de chlorure d'acétyle dans du méthanol anhydre), on ajoute, sous atmosphère d'azote et à température ordinaire, 120 mg d'étain et 200 mg de chlorure d'étain.²⁴ Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 3 h 15 puis refroidi à 0°, alcalinisé par une solution d'ammoniaque à 10% et extrait par du chloroforme. Les couches organiques sont lavées par une solution aqueuse saturée de NaCl. On obtient 80 mg de mélange dont les composants principaux sont séparés par CCE de silice (éluant $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$, 97-3):

(a) vindoline 5 identifiée par comparaison des R_f en CCM.

(b) 11 mg de désacétyl vindoline 13, comparée à un échantillon authentique.

(c) 15 mg du composé indolique 14, cristallisé dans l'acétone: F: 195°; IR: 3360 (large), 1730, 1660 cm^{-1} . UV: 227; 277 (ép.); 284 et 292: chromophore indolique. DC (MeOH): 225 (+10.6); 270 (+0.7).

SM:

<i>m/e</i> Tr	Calc.	Composition	%
373.2103	373.2112	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}_2\text{D}$	100.0
344.1708	344.1720	$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_2\text{D}$	5.0
341.1846	341.1850	$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_2\text{D}$	11.1
284.1864	284.1862	$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}$	17.2
	284.1873	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ON}_2\text{D}$	
215.0939	215.0946	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}$	32.8
214.0862	214.0868	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}$	22.2
202.0860	202.0868	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}$	18.3
196.0753			59.6
169.0524			13.7
168.0814	168.0813	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}$	12.1
156.0805	156.0813	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}$	13.9
154.0654	154.0657	$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}$	16.7
144.0806	144.0813	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}$	23.4
143.0739	143.0735	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}$	11.6
130.0657	130.0657	$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$	10.5

RMN ^1H (240 MHz, interprétation après expériences de double résonance: 8.68 et 8.28 (2s, $\text{N}_\alpha\text{-CHO}$ et $\text{N}_\beta\text{-H}$); 7.56 (d, J ~ 8) et 7.36 (d, J ~ 8) $\text{C}_7\text{-H}$ et $\text{C}_{17}\text{-H}$; 7.16 (m, 2H, $\text{C}_{16}\text{-H}$ et $\text{C}_{11}\text{-H}$); 4.18 (m, $\text{J}_{7,3} \sim 13$ et $\text{J}_{3,16} \sim 5.5$, $\text{C}_7\text{-H}$); 3.76 (s, 3H, CO_2CH_3); 3.30 (m, 2H, $\text{C}_7\text{-H}$ et $\text{C}_{16}\text{-H}$); 3.05 (2H) et 2.66 (dd, 1H, J ~ 12): $\text{C}_7\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$ et $\text{C}_6\text{-H}'$); 2.23 (dd, 1H, $\text{J}_{3,3'} \sim \text{J}_{7,16} \sim 13$, $\text{C}_7\text{-H}'$); 1.90 (m, 1H, $\text{J}_{14,3} = 13$ et $\text{J}_{14,3'} \sim 5.5$, $\text{C}_7\text{-H}$); 1.70 (disparaît par échange avec D_2O , OH); 1.30 (m, 6H, $\text{C}_{15}\text{-H}$, $\text{C}_{17}\text{-H}$ et $\text{C}_{19}\text{-H}$); 0.83 (t, 3H, J = 7, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

(d) Traces de catharininol $\text{C}_{39}\text{-D}_1$ de départ et d'un composé indolique 15 (séparées par CCE de silice, éluant: $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$ 98-2): IR: 3360, 1730, 1660. UV: 276 (ép.), 284, 292. DC (MeOH): 227 (+); 264 (+). SM pics à *m/e* 373 (M^+), 344, 341, 314, 284, 228, 215, 214, 202, 196, 170, 169, 168, 156, 154, 144, 130.

Clivage de la catharinine 3a en milieu acide réducteur

La catharinine (90 mg) est clivée en milieu acide réducteur selon le mode opératoire décrit pour le catharininol $\text{C}_{39}\text{-D}_1$. Après 2 h de reflux, les mêmes traitements fournissent 87 mg d'un mélange. Les constituants sont séparés par CCE de silice (éluant $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$, 97-3): on obtient, par ordre de polarité croissante:

(a) 15 mg de (-)-vindoline 5 identifiée à un échantillon authentique: F, $[\alpha]_D$, spectres IR, UV, RMN et SM comparés.

(b) 5 mg du composé indolique 16, purifié par cristallisation dans l'éthanol: F: 257-8°. IR: 1730 (large: ester et cétone), 1670 ($\text{N}_\alpha\text{-CHO}$). UV: 276 (ép.); 284; 292: chromophore indolique. SM pics à *m/e*: 370 (M^+), 338, 311, 281, 228, 197, 196, 169, 156, 154, 149, 124. RMN ^1H : 8.66, 8.41 (s) et 8.28 (s): $\text{N}_\alpha\text{-CHO}$ et $\text{N}_\beta\text{-H}$; 7.55, 7.40 et 7.17 (aromatiques); 4.1 ($\text{C}_7\text{-H}$); 3.70 (s, 3H, CO_2CH_3); 2.23 ($\text{C}_{16}\text{-H}$); 1.88 (m, $\text{C}_{16}\text{-H}$); 0.95 (t, 3H, $\text{C}_{18}\text{-H}$).

(c) 25 mg d'un mélange contenant principalement de la désacétyl vindoline 13 (identifiée à un échantillon de référence par R_f en CCM, RMN ^1H et SM). Le spectre IR de cette fraction présente une bande d'absorption à 1670 cm^{-1} due probablement à la présence d'une impureté provenant de la partie ibogane.

(d) 5 mg du composé indolique 17. IR: 3460-3300 ($\text{N}_\alpha\text{-H}$); 1715 (cétone); 1665 ($\text{N}_\beta\text{-CHO}$). UV: 226; 284, 292: chromophore indolique. SM:

<i>m/e</i> Tr	Composition	%
312.1873	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$	100.0
254.1542	$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}$	6.5
240.1303	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$	8.2
196.1101	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}$	17.5
182.0964	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}$	14.9
170.0971	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}$	50.8
168.0812	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}$	13.6
157.0886	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}$	37.1
156.0815	$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}$	57.9
144.0808	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}$	34.4
143.0726	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}$	24.6
130.0660	$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$	12.9
57.0350	$\text{C}_3\text{H}_5\text{O}$	17.2

RMN ^1H : 8.25 et 7.90 ($\text{N}_2\text{-CHO}$ et $\text{N}_2\text{-H}$); 7.14 (aromatiques); 2.25 ($\text{C}_{17}\text{-H}$); 0.95 (*tt* dédoublé, $^{27}\text{C}_{17}\text{-H}$).

(e) Trace de catharinine 3a identifiée par comparaison des R_f en CCM et des spectres IR et UV.

Structure cristalline de 16

Un très petit cristal ($0.02 \times 0.025 \times 1.0$ mm) a été utilisé pour l'enregistrement des données de diffraction. Les intensités ont été mesurées sur un diffractomètre Philips PW 1100 équipé d'un monochromateur au graphite. Sur un total de 1500 réflexions mesurées avec la radiation K_α du cuivre, 916 répondant au critère $I > 2\sigma(I)$ ont été conservées pour la résolution et l'affinement de la structure. Les cristaux appartiennent au système monoclinique, groupe spatial $P2_1$, $Z = 2$. Les paramètres de la maille sont: $a = 8.53$ (2), $b = 13.33$ (2), $c = 8.89$ (2) Å, $\beta = 107.6$ (2) Å.

La structure a été résolue par les méthodes directes²⁸ et affinée par la méthode des moindres carrés jusqu'à un facteur résiduel final de 0.055. Les atomes d'hydrogène ont été introduits en position théorique ($d(\text{C-H}) = 1.0$ Å) avec un facteur de température isotrope équivalent à celui de l'atome porteur. Les facteurs de diffusion atomique utilisés sont ceux de la Réf. 29.

Tableau 1.

Atom	X	Y	Z
N(1)	2644(6)	-1670(12)	4551(7)
C(2)	1115(8)	-1435(6)	4612(8)
C(3)	-1910(9)	640(6)	2867(9)
N(4)	-2684(7)	-234(5)	3299(7)
C(5)	-2805(8)	-1168(7)	2371(9)
C(6)	-1871(8)	-2063(6)	3308(8)
C(7)	-26(7)	-2074(6)	3633(8)
C(8)	861(8)	-2738(6)	2928(8)
C(9)	424(9)	-3581(6)	1918(8)
C(10)	1655(10)	-4103(7)	1548(9)
C(11)	3290(12)	-3806(7)	2143(10)
C(12)	3783(9)	-2995(7)	3126(9)
C(13)	2535(8)	-2470(6)	3558(8)
C(14)	-46(8)	578(6)	3106(8)
C(15)	450(9)	1551(6)	2503(9)
C(16)	810(7)	-592(6)	5574(8)
C(17)	960(9)	442(6)	4794(9)
C(18)	4341(10)	2491(10)	1483(13)
C(19)	2779(12)	2556(8)	1896(11)
C(20)	2124(11)	1530(7)	2236(10)
C(21)	-3513(9)	-175(8)	4356(9)
C(22)	1923(9)	-639(7)	7260(9)
C(23)	2283(9)	-1240(8)	9854(8)
Ox(23)	2885(7)	773(6)	2259(8)
Ox(25)	-4252(6)	-878(5)	4726(7)
Ox(26)	3227(7)	-229(6)	7720(7)
Ox(27)	1298(6)	-1159(5)	8181(6)

Tableau 2.

N(1)-C(2)	1.358	C(11)-C(12)	1.374
N(1)-C(13)	1.370	C(12)-C(13)	1.421
C(2)-C(7)	1.385	C(14)-C(15)	1.512
C(2)-C(16)	1.482	C(14)-C(17)	1.499
C(3)-N(4)	1.447	C(15)-C(20)	1.517
C(3)-C(14)	1.542	C(16)-C(17)	1.565
N(4)-C(5)	1.479	C(16)-C(22)	1.515
N(4)-C(21)	1.339	C(18)-C(19)	1.488
C(5)-C(6)	1.533	C(19)-C(20)	1.542
C(6)-C(7)	1.513	C(20)-Ox(24)	1.196
C(7)-C(8)	1.427	C(21)-Ox(25)	1.228
C(8)-C(9)	1.416	C(22)-Ox(26)	1.196
C(8)-C(13)	1.415	C(22)-Ox(27)	1.303
C(9)-C(10)	1.380	C(23)-Ox(27)	1.476
C(10)-C(11)	1.392		

Tableau 3.

C(2)-N(1)-C(13)	109	N(1)-C(13)-C(8)	108
N(1)-C(2)-C(7)	110	N(1)-C(13)-C(12)	130
N(1)-C(2)-C(16)	122	C(8)-C(13)-C(12)	121
C(7)-C(2)-C(16)	128	C(3)-C(14)-C(15)	107
N(4)-C(3)-C(14)	117	C(3)-C(14)-C(17)	114
C(3)-N(4)-C(5)	119	C(15)-C(14)-C(17)	109
C(3)-N(4)-C(21)	121	C(14)-C(15)-C(20)	115
C(5)-N(4)-C(21)	119	C(2)-C(16)-C(17)	111
N(4)-C(5)-C(6)	114	C(2)-C(16)-C(22)	112
C(5)-C(6)-C(7)	117	C(17)-C(16)-C(22)	111
C(2)-C(7)-C(6)	127	C(14)-C(17)-C(16)	117
C(2)-C(7)-C(8)	107	C(18)-C(19)-C(20)	114
C(6)-C(7)-C(8)	126	C(15)-C(20)-C(19)	115
C(7)-C(8)-C(9)	134	C(15)-C(20)-Ox(24)	123
C(7)-C(8)-C(13)	106	C(19)-C(20)-Ox(24)	122
C(9)-C(8)-C(13)	120	N(4)-C(21)-Ox(25)	124
C(8)-C(9)-C(10)	118	C(16)-C(22)-Ox(26)	124
C(9)-C(10)-C(11)	121	C(16)-C(22)-Ox(27)	113
C(10)-C(11)-C(12)	123	Ox(26)-C(22)-Ox(27)	123
C(11)-C(12)-C(13)	117	C(22)-Ox(27)-C(23)	117

Les coordonnées atomiques sont rassemblées dans le Tableau 1, les distances interatomiques et les angles de valence dans les Tableaux 2 et 3. La liste des facteurs de structure, les coordonnées des atomes d'H et les coefficients d'agitation thermique des atomes de C, N et O sont disponibles sur demande à l'un des auteurs (A. Chiaroni).

Remerciements—Nous remercions les Dr. G. H. Svoboda et S. Tafur (Eli Lilly Research Laboratories, Indianapolis) pour la comparaison des spectres et d'un échantillon de catharinine avec la vianinidine et le Dr. P. Bladon (Université de Strathclyde, Glasgow) pour l'enregistrement de certains spectres de masse en haute résolution.

BIBLIOGRAPHIE

- N. Langlois, F. Guéritte, Y. Langlois et P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 7017 (1976); et Réf. citées.
- N. Langlois et P. Potier, *Tetrahedron Letters* 1099 (1976).
- Y. Langlois, N. Langlois, P. Mangeney et P. Potier, *Ibid.* 3945 (1976). *P. Potier, N. Langlois, Y. Langlois et F. Guéritte (anvar) Appl. 74-43221 (30 Dec. 1974) *Chem. Abstr.* **86**, 29977 k (1977).
- P. Rasoanaivo, Thèse de Doctorat de 3e Cycle, Orsay (1973).
- P. Rasoanaivo, N. Langlois, P. Bladon et P. Potier, *Tetrahedron Letters* 1425 (1973).
- P. Rasoanaivo, Thèse de Doctorat ès Sciences, Orsay No. 1397 (1974); et réf. citées.
- A. Chiaroni, C. Riche, L. Diatta, R. Z. Andriamialisoa, N. Langlois et P. Potier, *Tetrahedron* **31**, 1899 (1976); et réf. citées.
- 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**, 75 (1974).
- J. Guilhem, A. Ducruix, C. Riche et C. Pascard, *Acta Cryst.* **B32**, 936 (1976).
- L. Diatta et N. Langlois, travaux non publiés.
- S. Tafur, W. E. Jones, D. E. Dorman, E. E. Logson et G. H. Svoboda, *J. Pharm. Sci.* **64**, 1953 (1975).
- S. Tafur, communication personnelle.
- L. Diatta, R. Z. Andriamialisoa, N. Langlois et P. Potier, *Tetrahedron* **32**, 2839 (1976).
- C'est le cas également de la pleurosine (ou N_2 -oxyde de la leurosine²⁹) et de la néoleurosine: G. H. Svoboda, M. Gorman, A. J. Barnes et A. T. Oliver, *J. Pharm. Sci.* **51**, 518 (1962).
- B. K. Moza, J. Trojanek, V. Hamus et L. Dolejs, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **29**, 1904 (1964).
- L'analyse en CCM de ces produits ne révèle qu'un composant; il n'est pourtant pas exclu que la réduction ne soit que stéréosélective. Le composé 9 qui n'a pas été cristallisé fournit en effet, par divage en milieu acide, deux composés indoliques probablement épimères en C_9 : 14 et 15.

¹⁷Travaux à paraître.

¹⁸R. Z. Andriamialisoa, N. Langlois et P. Potier, *Tetrahedron Letters* 2849 (1976).

¹⁹E. Wenkert, D. W. Cochran, E. W. Hagaman, F. M. Schell, N. Neuss, A. S. Katner, P. Potier, C. Kan, M. Plat, M. Koch, H. Mehri, J. Poisson, N. Kunesch et Y. Rolland, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 4990 (1973).

²⁰E. Wenkert, E. W. Hagaman et B. Lal; G. E. Gutowski, A. S. Katner, J. C. Müller et N. Neuss, *Helv. Chim. Acta* 58, 1560 (1975).

²¹D. E. Dorman et J. W. Paschal, *Org. Magn. Res.* 8, 413 (1976).

²²J. B. Stothers, *¹³C NMR Spectroscopy*, Academic Press, New York (1972).

²³Les produits minoritaires n'ont pas été isolés.

²⁴S. Kan, P. Gonord, C. Duret, J. Saltet et C. Vibet, *Rev. Sci. Instrum.* 44, 1725 (1973).

²⁵W. D. Loub, N. R. Farnsworth, R. N. Blomster et W. W. Brown, *Lloydia* 27, 470 (1974).

²⁶N. Neuss, M. Gorman, N. J. Cone et L. L. Huckstep, *Tetrahedron Letters* 783 (1968).

²⁷J. R. Hymon et H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 49, 2067 (1966);

²⁸C. Hootele et J. C. Braekman, *Bull. Soc. Chim. Belges* 78, 271 (1969).

²⁹G. Germain, P. Main et M. M. Woolfson, *Acta Cryst.* A27, 368 (1974).

³⁰*International Tables for X-ray Crystallography*, Vol. IV. Kynoch Press, Birmingham, England (1974).