

NOUVELLE TRANSPOSITION DU SQUELETTE ASPIDOSPERMANE: REACTIVITE DE LA CHLORO-16 DEHYDRO-1 VINCADIIFORMINE DANS L'ACIDE ACETIQUE

G. LEWIN* et J. POISSON

Centre d'Etudes Pharmaceutiques, Laboratoire de Chimie des Substances Thérapeutiques Naturelles, E.R.A. 317
au C.N.R.S., avenue J. B. Clément, 92290 Châtenay-Malabry, France

et

J. LAMOTTE-BRASSEUR

Laboratoire de Cristallographie, Institut de Physique B5, Université de Liège au Sart Tilman, B-4000 Liège,
Belgique

(Received in France 4 March 1982)

Résumé—Par chauffage dans l'acide acétique pur de la chloro-16-déhydro-1 vincadiformine **4a**, on obtient un composé de transposition **5** avec un nouveau squelette. Sa structure est établie par des méthodes spectroscopiques et précisée par cristallographie de RX effectuée sur son dérivé N-1 méthylé **8**. Un mécanisme est proposé pour expliquer la formation du produit **5** en s'appuyant sur une étude de spectrométrie de masse.

Abstract—Heating of 16-chloro 1-dehydro vincadiformine **4a** in pure acetic acid yields mainly the new compound **5** by a fragmentation-rearrangement sequence. Structure of **5** was studied by spectroscopic methods and it has been determined by X-ray crystallography of its reduction N-1-methylation derivative **8**. The proposed mechanism for the formation of **5** is confirmed by a mass spectrometry study.

Parmi les alcaloïdes indoliques à squelette aspidospermane, ceux qui possèdent un chromophore méthylidène-indoline présentent sur le carbone C-16 un site d'attaque privilégié pour les réactifs électrophiles. Ainsi, la vincadiformine **1a** conduit:

- avec un peracide organique au dérivé N (4)-oxy hydroxy-16 indolénine **2a**;†
- avec le tétraacétate de plomb au composé acétoxy-16 indolénine **3a**;
- avec de l'hypochlorite de tertiobutyle à la chloro-16 indolénine **4a**.†

Dans les mêmes conditions la tabersonine (déhydro-14,15 vincadiformine) **1b** fournit les analogues **2b**, **3b** et **4b**.† Cahuffés en milieu protique, les composés chloro-16 indolénine **4** se prêtent, selon la nature du solvant, à diverses transpositions qui impliquent initialement soit une rupture en 7-21 (chauffage en milieu alcoolique,² ou en milieu aqueux^{3,4}) soit une rupture en 1-2 (chauffage en milieu aqueux acide⁵).

Le travail que nous avons effectué a trait, dans la ligne des transpositions qui aboutissent au squelette éburnane, à l'étude du comportement de la chloro-16 déhydro-1 vincadiformine **4a** dans l'acide acétique cristallisante. Par chauffage de **4a** dans CH₃COOH 100% (1 h, 100°, sous azote) il se forme trois composés principaux isolés après extraction classique et purification sur colonne de silice:

- le composé le moins polaire (9%) est identifié à l'acétoxy-16 indolénine **3a**;

—le composé le plus polaire **11a** (19%), amorphe, de couleur orange (chromophore très conjugué avec λ_{max} à 277, 287, 306, 318 et 454 nm) possède un poids moléculaire de 336 (C₂₁H₂₄N₂O₂) et sa structure, nouvelle, est en cours de détermination;

—le composé **5** majoritaire (33%) possède aussi un poids moléculaire de 336 avec une formule C₂₁H₂₄N₂O₂ qui implique la perte des éléments de l'acide chlorhydrique.

La structure du dérivé **5** est élucidée ici et révèle:

—la présence d'un chromophore indolénine [λ_{max} nm (log ε) 218 (4.17), 256 (3.88)] et d'une fonction ester méthylique non conjuguée [R: ν 1740 cm⁻¹: RMN de ¹H: δ = 3.77 ppm (s, 3p.)];

—l'absence de groupements OH et NH (IR vide au-

dessus de 3100 cm⁻¹) et de protons oléfiniques (RMN de ¹H vide entre δ 4.2 et 6.9 ppm).

Par réduction du composé **5** (NaBH₃CN dans AcOH), deux produits sont isolés:

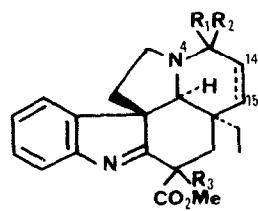
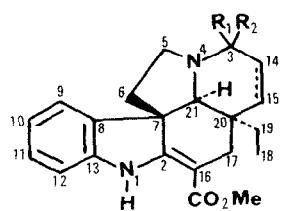
—un composé majoritaire **6** (41%) de poids moléculaire 338 (C₂₁H₂₆N₂O₂) et à chromophore dihydroindolique [λ_{max} nm (log ε) 243 (3.77), 293 (3.46)];

—un composé minoritaire **7** (7%) de poids moléculaire 338 (C₂₁H₂₆N₂O₂) et à chromophore indolique [λ_{max} nm (log ε) 227 (4.26), 284 (3.70), 290 (3.68); RMN de ¹H: signaux N1-H indolique (s, 1p., 8.25 ppm, échangeable avec D₂O) et N4-méthyle (s, 3p., 2.30 ppm)].

L'obtention de ces deux produits de réduction **6** et **7** est explicable par l'existence dans le dérivé **5** de l'enchaînement partiel **a** en équilibre avec **b** en milieu acide: la réduction de ces deux formes **a** et **b** fournit respectivement **6** et **7** selon que l'ion hydrure attaque l'immonium en 1-2 ou celui en 4-21 (Tableau 1).

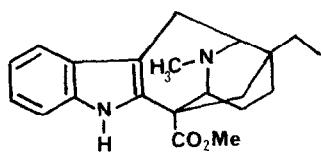
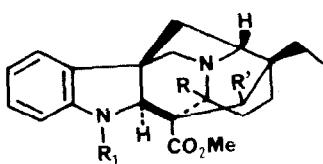
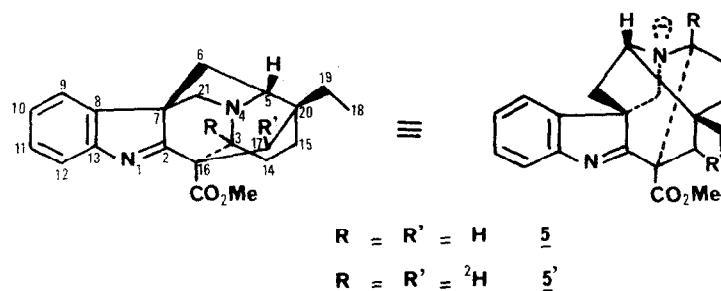
La présence de la fonction N₄-méthyle dans **7** ne s'interprète que si le composé **5** possède un CH₂ en 21,

†La configuration du C-16 a été prouvée récemment⁶ pour les composés hydroxy-16 et acétoxy-16 indolénine (COOCH₃-16α) mais reste hypothétique pour les chloro-16 indolénines.

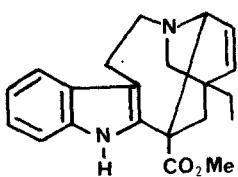


R_1	R_2	$14, 15$	
H	H	H_2	<u>1a</u>
H	H	Δ	<u>1b</u>
=O		H_2	<u>9</u>
2H	2H	H_2	<u>1a'</u>

R_1	R_2	N_4	R_3	$14, 15$	
H	H	-O	OH	H_2	<u>2a</u>
H	H	-O	OH	Δ	<u>2b</u>
H	H		OAc	H_2	<u>3a</u>
H	H		OAc	Δ	<u>3b</u>
H	H		Cl	H_2	<u>4a</u>
H	2H		Cl	Δ	<u>4b</u>
2H	2H		Cl	H_2	<u>4a'</u>



R_1	R	R'	
H	H	H	<u>6</u>
CH_3	H	H	<u>8</u>
H	2H	2H	<u>6'</u>

710

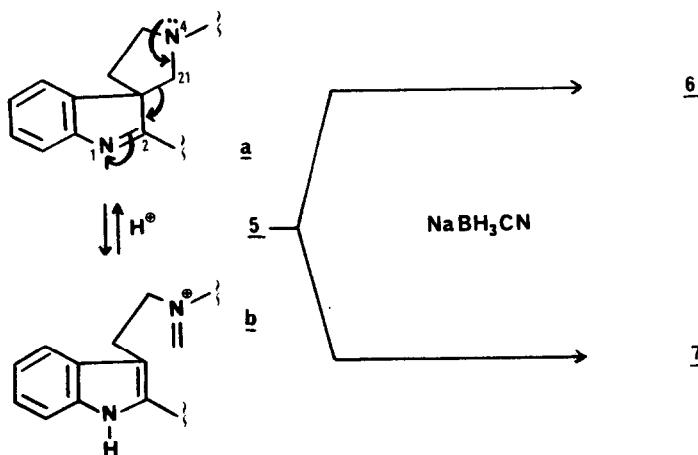


Tableau 1.

impliquant donc l'absence de liaison en 20-21 dans ce dérivé. L'étude du spectre de RMN de ^{13}C de 5 comparé à celui de son précurseur 4a⁶ montre que 5 possède un méthine en plus et un méthylène en moins; plus précisément, en dehors du déplacement, lié à la perte du C1 du signal de C-16 (66.2 → 53.0 ppm), les modifications essentielles concernent les signaux des trois carbones adjacents à l'azote N-4: deux triplets à 51.9 et 54.3 ppm et un doublet à 77.8 ppm dans le composé 4a; deux doublets à 61.0 et 64.3 ppm et un triplet à 64.0 ppm dans le composé 5. Le triplet à 64.0 ppm est attribuable au carbone méthénique 21 et les deux doublets aux carbones 3 et 5 qui sont donc engagés dans des liaisons carbonées supplémentaires. D'autre part, le décompte des carbones quaternaires n'étant pas modifié, les carbones 16 et 20 restent tétrasubstitués et probablement engagés dans les nouvelles liaisons créées au niveau des carbones 3 et 5.

Cette interprétation est en accord avec l'étude cristallographique aux rayons X pratiquée sur le composé 8, obtenu par réduction et N-1-méthylation de 5 (HCHO, NaBH_3CN dans AcOH) (Rdt 43%) et qui cristallise avec une molécule d'eau ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) dans le système monoclinique [groupe spatial C_2 , 2 molécules par maille: $a = 19.112$ (1) Å, $b = 21.301$ (1) Å, $c = 9.625$ (1) Å, $\beta =$

104°83 (2)]. La structure de 8 (Fig. 1) a été établie par des méthodes directes et affinée à valeur finale $R = 0.075$ (1884 réflexions).⁷

MECANISME DE FORMATION DU COMPOSE 5

Une rupture de la liaison 20-21 étant peu usuelle, toute hypothèse de mécanisme doit notamment expliquer cette fragmentation de même que les substitutions en 3 et 5. On peut supposer que la réaction débute par la rupture classique en 7-21; l'intermédiaire indolique A engendre alors par perte d'un ion chlorure un carbocation en 16 qui se stabilise, soit par addition d'un ion acétate conduisant par fermeture en 7-21 à l'acétoxy indolénine 3a, soit par élimination d'un proton en 17 aboutissant au diène intermédiaire B puis via les intermédiaires instables C, D, E, F et G au composé 5 (Tableau 2). Un passage par l'intermédiaire B explique par transfert concerté d'électrons une ouverture 20-21 conduisant au diène immonium D en équilibre avec l'intermédiaire E avec isomérisation d'immonium, vraisemblablement par prototropie.⁸⁻¹⁰ Une attaque intramoléculaire de l'immonium 4-5 par le système diénique proche dans l'espace conduit à la formation de la liaison 5-20 (intermédiaire F) puis un transfert d'hydrure 1-5 de 3 en 17 permet une nouvelle attaque nucléophile intramoléculaire de l'immonium formé par le carbanion en 16.¹⁰

L'hypothèse d'une migration d'hydrure 1-5¹¹ de 3 en 17 est suggérée par l'étude du modèle de l'intermédiaire F présumé qui montre la proximité spatiale du carbone 17 et de l'hydrogène en 3 axial, constituant avec les carbones 3, 14, 15, 20 et 17 un ensemble régulier à 6 centres; l'attaque du carbone 16 en 3 est facilitée par la proximité de ces deux centres dans l'intermédiaire G (Fig. 2).

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons préparé par réduction ménagée de l'oxo-3 vincadifformine 9¹² par LiAlD_4 , la vincadifformine- $^2\text{H}_2\text{-}3$ 1a' ($M^+ 340$) puis son dérivé chloro-16 indolénine 4a' ($M^+ 374-376$). Celui-ci, par chauffage dans AcOH fournit le composé majoritaire 5' analogue de 5 qui a conservé les deux atomes de deutérium ($M^+ 338$): le spectre de RMN de ^{13}C de 5' montre par rapport au composé 5 deux signaux fortement altérés, l'un vers 64 ppm (C-3) et l'autre à 32.7 ppm (C-17). Par ailleurs, à partir de 5' a été préparé le dérivé de réduction dihydroindolique 6' ($M^+ 340$); l'étude comparée de la fragmentation en spectrométrie de masse des

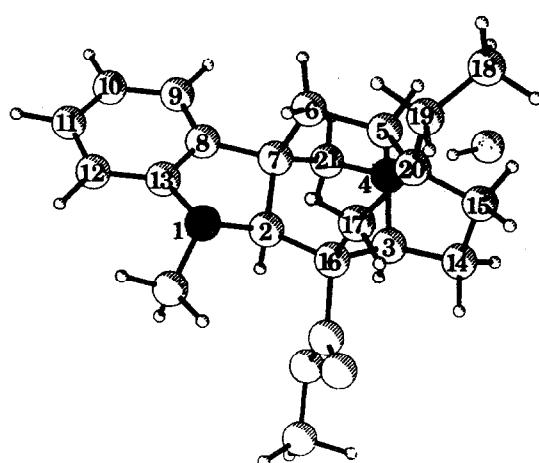


Fig. 1.

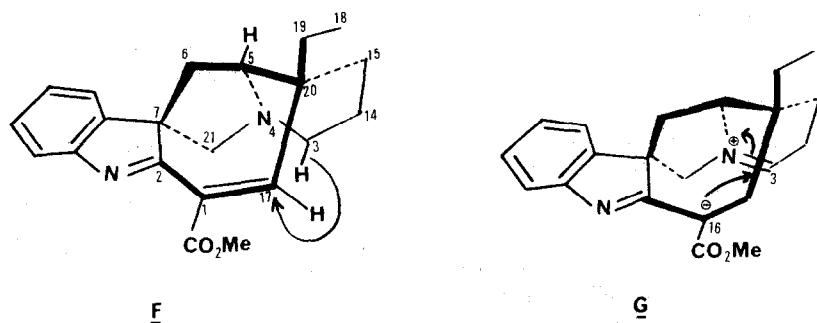


Fig. 2.

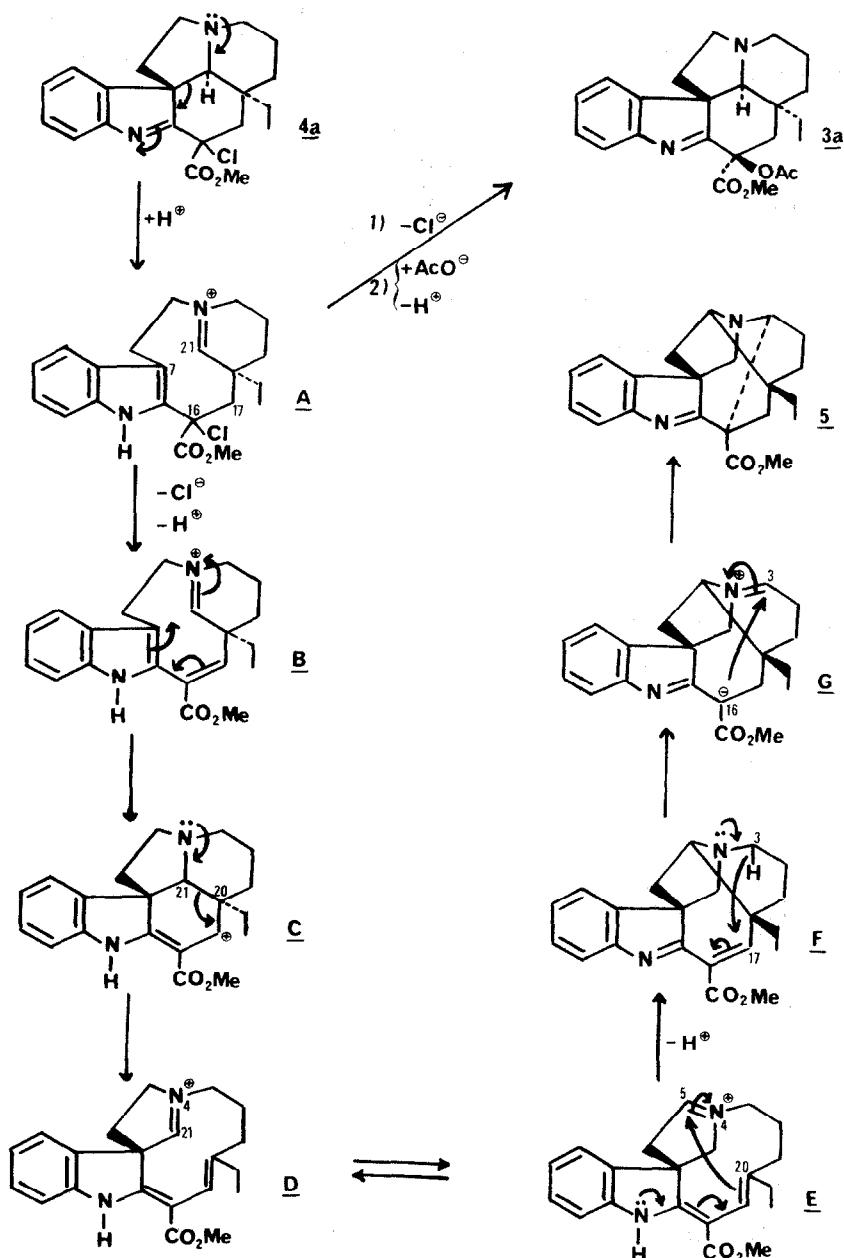


Tableau 2.

dérivés **6** et **6'** et du dérivé N-1 méthylé **8** accrédite bien l'hypothèse d'un transfert d'hydrure de **3** en **17** (Tableau 3).

CONCLUSION

La transposition qui vient d'être décrite n'est pas observable dans d'autres milieux que l'acide acétique pur et présente certaines analogies avec le réarrangement de la tabersonine **1b** en allocatharanthine **10** effectué il y a quelques années dans notre laboratoire:¹⁰ les deux réactions impliquent un milieu réactionnel privilégié, l'acide acétique, avec une isomérisation d'immoniums (**4-21** \rightleftharpoons **4-5** dans cette transposition; **4-21** \rightleftharpoons **4-3** lors du passage de **1b** à **10**), et création d'une liaison carbonée **3-16** grâce à une géométrie favorable des intermédiaires. D'autre part le rôle de la double liaison en **14-15** est déterminant: si elle est nécessaire à la transposition tabersonine **1b** \rightarrow allocatharanthine **10**, il s'avère qu'elle empêche la formation d'une structure de type **5** à partir d'une chloroindolénine: ainsi la chloro-16 déhydro-1, 15 vincadifformine **4b** aboutit dans les

mêmes conditions réactionnelles à un mélange de deux composés principaux: l'acétoxy-indolénine **3b** et un dérivé de couleur orange **11b**, de poids moléculaire 334, analogue déshydrogéné du produit **11a** de la réaction avec **4a**, dont la structure est en cours d'étude.

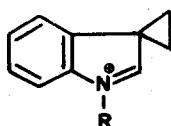
PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés au microscope de Kofler, les pouvoirs rotatoires à l'aide d'un polarimètre électronique Schmidt-Haensch à 589 nm dans CHCl₃ à 0.5% d'EtOH. Les spectres IR ont été effectués dans CHCl₃, CCl₄ ou dans KBr (micropastille) à l'aide d'un spectrographe Perkin-Elmer 457. Les spectres UV ont été déterminés sur les produits en solution dans EtOH à 96% à l'aide d'un appareil Unicam SP 1800. Les spectres de RMN de ¹H ont été tracés à 60 MHz dans CDCl₃ ou CCl₄ sur un appareil Varian T 60-A. Les spectres RMN de ¹³C ont été enregistrés sur un appareil Varian CFT 20 par Mme J. Mahuteau, et sur un appareil Bruker WP 60 par Mme C. Fontaine que nous remercions. Les spectres de masse ont été déterminés au Centre de Spectrométrie de Masse du C.N.R.S. à Lyon-Solaise sur un appareil VG Micromass 305. Les formules brutes ont été déduites de l'analyse en spectrométrie de masse à haute résolution du pic moléculaire.

Tableau 3.

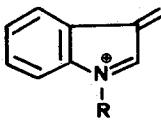
Composés	6	6'	8	Ions
m/z (%)	338 (100)	340 (70)	352 (30)	M ⁺
	309 (15)	311 (12)	323 (3)	(M - C ₂ H ₅) ⁺
	279 (24)	281 (17)	293 (7)	(M - CO ₂ Me) ⁺
	268 (33)	269 (22)	282 (4)	a
	208 (62)	210 (45)	208 (20)	(M - b) ⁺
	195 (26)	197 (18)		
	167 (35)	169 (30)		
	144 (82)	144 (58)	158 (53)	a
	130 (97)	130 (100)	144 (100)	b
	124 (60)	125 (49)	124 (13)	c

Fragment **a**:



m/z 144 R = H (6, 6')
m/z 158 R = CH₃ (8)

Fragment **b**:



m/z 130 R = H (6, 6')
m/z 144 R = CH₃ (8)

Action de l'acide acétique sur **4a**. Le composé **4a** (3.73 g, 10 mmoles), préparé selon Pierron *et al.*,^{2,5} est dissous dans 50 ml d'AcOH cristallisant et chauffé 1 h à 100° sous azote. Le milieu réactionnel est alors repris par 500 ml d'eau, alcalinisé à pH 9 par NaOH puis extrait par CH₂Cl₂. Le résidu sec (3.4 g) est chromatographié sur colonne de silice (30 fois le poids, activité I); les trois composés principaux **3a** (0.34 g), **5** (1.23 g) et le dérivé orange **11a** (0.71 g) sont respectivement élusés avec CH₂Cl₂, CH₂Cl₂-MeOH (99-1), et CH₂Cl₂-MeOH (98-2, puis 95-5).

3a: ce composé est identifié par ses constantes physiques et spectrales.¹

5: C₂₁H₂₄N₂O₂. Amorphe; [α]_D +43° (CHCl₃, c = 1.5); UV (EtOH) λ max nm (log ε) 218 (4.17), 256 (3.88); IR (CCl₄) ν cm⁻¹ 1740; RMN ¹H (CCl₄) δ ppm: 0.80 (t, 3p, C-18-H₃); 3.77 (s, 3p, COOCH₃); 6.9-7.7 (m, 4p, aromatiques); RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm: 7.6 (C-18); 22.6 (C-14); 26.9 (C-19); 29.9 (C-15); 32.7 (C-17); 33.8 (C-20); 36.0 (C-6); 52.4 (COOCH₃); 53.0 (C-16); 60.3 (C-7); 61.0 (C-5); 64.0 (C-21); 64.3 (C-3); 121.3 (C-11); 121.3 (C-12); 124.8 (C-10); 127.8 (C-9); 136.0 (C-8); 155.7 (C-13); 172.4 (COOCH₃); 186.1 (C-2). SM: m/z (abondance %) 336 (M⁺) (100), 321 (14); 307 (12), 277 (20).

11a C₂₁H₂₄N₂O₂. Amorphe; [α]_D -37° (CHCl₃, c = 1); UV (EtOH) λ max nm (log ε) 277 (4.31), 287 (4.75), 306 (3.84), 318 (3.90), 330 épaul¹ (3.57), 454 (3.63); IR (CHCl₃) ν cm⁻¹ 3370, 1660, 1635, 1620, 1580; RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0.77 (t, 3p, C-18-H₃); 3.80 (s, 3p, COOCH₃); 6.6-7.6 (m, 5p); 9.9 (s, 1p, échangeable avec D₂O); SM: m/z (abondance %) 336 (M⁺) (33), 307 (60), 293 (13), 279 (34), 266 (100), 206 (14), 111 (54).

Réduction de **5** par le cyanoborohydrure de sodium: **5** → **6** et **7**. Le dérivé **5** (0.336 g, 1 mmole) est dissous dans 10 ml d'AcOH cristallisant et additionné de 0.3 g de NaBH₃CN. Après 2 h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est extrait selon le procédé classique. Du résidu sec (0.29 g) analysé par CCM (SiO₂; cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1) sont isolés les

composés **6** (0.14 g) et **7** (0.022 g). **6**. C₂₁H₂₆N₂O₂. Amorphe; [α]_D -102° (CHCl₃, c = 2); UV (EtOH) λ max nm (log ε) 243 (3.77), 293 (3.46); IR (CHCl₃) ν cm⁻¹ 3360, 1720, 1610; RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0.80 (t, 3p, C-18-H₃); 3.75 (s, 3p, COOCH₃); 3.90 (s, 1p, C₂-H); 3.90 (s, 1p, N1-H, échangeable avec D₂O); 6.6-7.2 (m, 4p, aromatiques); RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm: 7.7 (C-18); 23.0 (C-14); 27.3 (C-19); 28.1 (C-15 ou C-17); 30.6 (C-17 ou C-15); 34.3 (C-20); 36.8 (C-6); 50.2 (C-7 ou C-16); 51.2 (C-16 ou C-7); 51.6 (COOCH₃); 58.0 (C-3 ou C-5); 61.8 (C-21); 63.4 (C-5 ou C-3); 70.8 (C-2); 110.8 (C-12); 119.7 (C-10); 121.5 (C-11); 127.5 (C-9); 131.1 (C-8); 150.3 (C-13); 175.4 (COOCH₃); SM (voir Tableau 3).

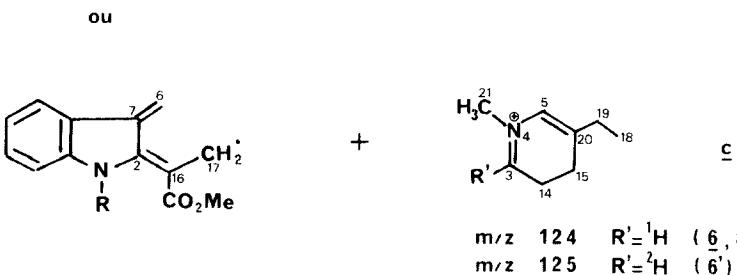
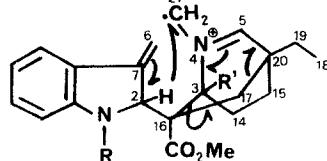
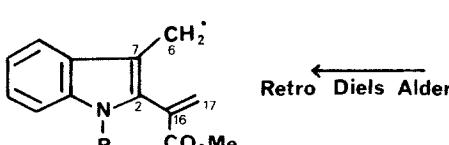
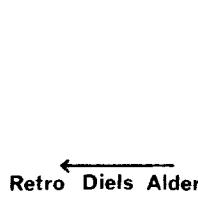
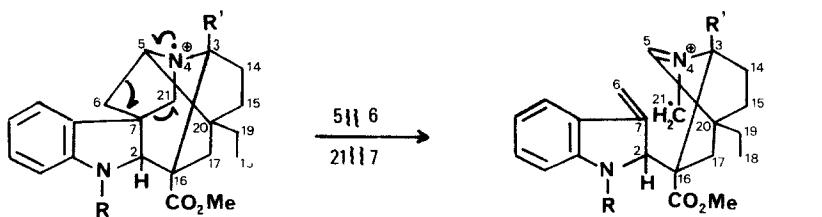
7. C₂₁H₂₆N₂O₂. Amorphe; [α]_D -53° (CHCl₃, c = 0.5); UV (EtOH) λ max nm (log ε) 227 (4.26), 284 (3.70), 290 (3.68); IR (CHCl₃) ν cm⁻¹ 3450, 1720; RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0.90 (t, 3p, C-18-H₃); 2.33 (s, 3p, N-4-CH₃); 3.90 (s, 3p, COOCH₃); 6.9-7.6 (m, 4p, aromatiques); 8.2 (s, 1p, N-1-H, échangeable avec D₂O); SM: m/z (abondance %) 338 (M⁺) (68), 268 (33), 124 (100), 122 (28).

Réduction-méthylation de **5** par le cyanoborohydrure de sodium en présence de formol: **5** → **7** et **8**. Le composé **5** (0.336 g, 1 mmole) est mis à réagir comme précédemment mais en présence de 2 ml de solution aqueuse de HCHO. Le résidu sec analysé de façon identique fournit les composés **7** (0.015 g) et **8** (0.15 g).

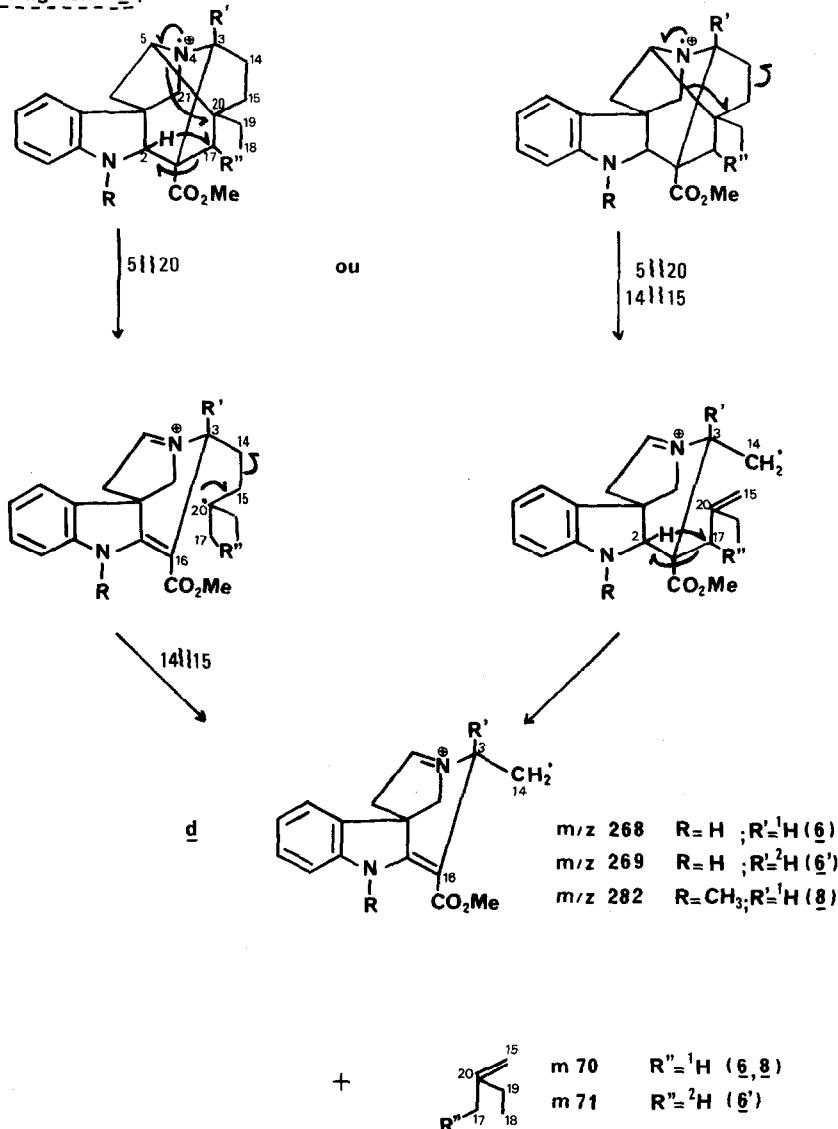
8. C₂₂H₂₈N₂O₂. F: 123-125°; [α]_D -34° (CHCl₃, c = 1); UV (EtOH) λ max nm (log ε) 251 (3.92), 296 (3.50); IR (KBr) ν cm⁻¹ 1730, 1610; RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0.87 (t, 3p, C-18-H₃); 2.53 (s, 3p, N-1-CH₃); 3.70 (s, 3p, COOCH₃); 6.5-7.2 (m, 4p, aromatiques); SM (voir Tableau 3).

Préparation de la dideutério-3,3' vincadiformine: **9** → **1a'**. L'oxo-3 vincadiformine **9** (0.528 g, 1.5 mmole) est soumise à une réduction ménagée par LiAlD₄ dans le THF anhydre à 0°. Après 4 h de réaction, le milieu est traité selon le mode habituel; la vincadiformine dideutérisée **1a'** (0.093 g) est isolée après

Fragmente c:



Fragment d :



purification en CCM. SM: m/z (abondance %) 340 (M^+) (19), 126 (100).

Préparation des dérivés deutériés 5' et 6': $1a' \rightarrow 4a'; 4a' \rightarrow 5'; 5' \rightarrow 6'$. Selon des techniques rigoureusement identiques à celles décrites ci-dessus sont préparés successivement à partir de $1a'$ les produits $4a'$ (0.090 g), $5'$ (0.024 g), puis $6'$ (0.009 g). $5'$ SM: m/z (abondance %) 338 (M^+) (100), 323 (16), 309 (14), 279 (24). Spectre de masse de $6'$ (voir Tableau 3).

Action de l'acide acétique sur 4b. Le composé $4b$ (0.370 g, 1 mmole) est dissous dans 10 ml d' AcOH cristallisant et chauffé 1 h à 100° sous azote. L'extraction classique fournit un résidu sec de 0.316 g dont les deux composants majoritaires sont isolés par CCM (SiO_2 , cyclohexane-acétone 5-1):

—l'acétoxy-16 indolénine $3b$ (0.136 g) identique au produit formé par action de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ sur la tabersonine.¹³

— $11b$ (0.023 g). Amorphe; UV (EtOH) λ_{max} nm à 277, 287, 307, 318 et 454. SM: m/z (abondance %) 334 (M^+) (71), 305 (66), 291 (22), 276 (62), 275 (13), 273 (23), 245 (70), 244 (62), 218 (64), 217 (80).

Remerciements—Nous remercions le Docteur Y. Rolland pour ses très fructueuses discussions sur le mécanisme de formation du produit 5 , et Omnichef à Louvain-la-Neuve pour la fourniture de vincadifformine.

BIBLIOGRAPHIE

- G. Hugel, J. Levy et J. Le Men, *C.R. Acad. Sci. Paris* **274**, 1350 (1972).
- C. Pierron, J. Garnier, J. Levy et J. Le Men, *Tetrahedron Letters* 1007 (1971).
- J. Levy, C. Pierron, G. Lukacs, G. Massiot et J. Le Men, *Tetrahedron Letters* 669 (1976).
- W. Hofsheinz, P. Schönholzer et K. Bernauer, *Helv. Chim. Acta* **59**, 1213 (1976).
- C. Pierron, Thèse de Doctorat ès-Sciences, Université de Reims (1970).
- G. Hugel, G. Massiot, J. Levy et J. Le Men, *Tetrahedron* **37**, 1369 (1981).

- ⁷L'étude cristallographique détaillée fera l'objet d'une publication de l'un des auteurs (J-L-B): *Acta Cryst.* (1982) à paraître.
⁸S. W. Pelletier et N. V. Mody, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 494 (1979).
⁹S. W. Pelletier, *Chemistry of the Alkaloids*, p. 526. Van Nostrand-Reinhold, Amsterdam (1970).

- ¹⁰M. Muquet, N. Kunesch et J. Poisson, *Tetrahedron* **28**, 1363 (1972).
¹¹J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 2ème Édn, p. 974. McGraw-Hill, New York.
¹²J. Levy, J. Y. Laronze et J. Le Men, *Tetrahedron Letters* 1579 (1978).
¹³G. Lewin, résultats non publiés.