

NITROINDOLENINES EN SERIE VINCADIFFORMINE : INTERMEDIAIRES  
D'ACCES A LA VINCAMONE ET A UN SQUELETTE AZAHOMOASPIDOSPERMANE

G. LEWIN et J. POISSON

Centre d'Etudes Pharmaceutiques, Laboratoire de Chimie des Substances  
Thérapeutiques Naturelles, U.A. 496 au C.N.R.S., Rue J.-B. Clément,  
92296 Châtenay-Malabry Cédex, France.

et

P. TOFFOLI

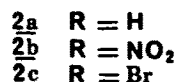
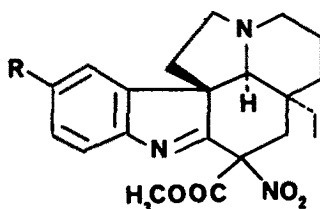
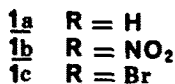
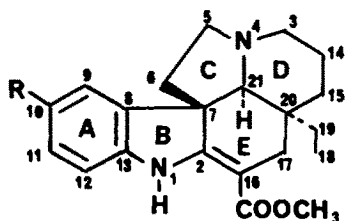
Centre d'Etudes Pharmaceutiques, Laboratoire de Chimie Minérale,  
Rue J.-B. Clément, 92296 Châtenay-Malabry Cédex, France.

(Received in France 28 November 1986)

**Résumé** - La vincadifformine et ses analogues substitués en 10 fournissent aisément les nitro-16 indolénines dont la réactivité est ici étudiée. La nitro-16 indolénine 2b conduit en deux étapes (déméthoxycarbonylation et chloration en 16) au dérivé *gem*-chloro-nitro 6. La nitro-indolénine 2c fournit en deux étapes (NaBH<sub>3</sub>CN puis NaH) le composé 10 avec migration 16→1 du méthoxycarboxyle. Dans CF<sub>3</sub>COOH 6 et 10 se transposent respectivement en vincamone 5 et en 13 à squelette azahomoaspidospermane. Les mécanismes de formation de 5, 10 et 13 sont discutés.

**Abstract** - Vincadifformine and its 10-substituted analogs give in good yields 16-nitro indolenines of which the reactivity has been studied. By a two step process (demethoxycarbonylation and chloration on C16) nitro-indolenine 2b leads to *gem*-chloro-nitro 6. By an other two step sequence (NaBH<sub>3</sub>CN, NaH) nitro-indolenine 2c yields compound 10 via a 16 → 1 COOCH<sub>3</sub> migration. By heating compounds 6 and 10 in CF<sub>3</sub>COOH, rearranged products are obtained : vincamone 5 from 6 and azahomoaspidospermane 13 from 18. Mechanisms of formation of 5, 10 and 13 are discussed.

La (-) vincadifformine 1, alcaloïde indolique naturel possède plusieurs sites d'attaque pour les réactifs électrophiles sur l'azote 4, le noyau aromatique et le carbone 16<sup>1,2</sup>. Nous avons décrit par ailleurs la formation des dérivés nitrés 1b, 2a et 2b à partir de la vincadifformine et de la bromo-10 nitro-16 indolénine 2c à partir de la bromo-10 vincadifformine 1c<sup>2,3</sup>.



• Numérotation : Ref. 10

Les composés 2a, 2b, 2c fournissent aisément <sup>3</sup> par déméthoxycarbonylation les analogues nitrés en 16 de la vincadifformine 3a, 3b et 3c; cette réaction décrite initialement <sup>3</sup> dans un mélange MeOH-H<sub>2</sub>O-KOH à reflux s'effectue également en milieu anhydre (DMF/NaH ou MeOH/MeONa) à température ambiante. Son mécanisme exclut le passage par l'acide carboxylique et procède vraisemblablement par une attaque nucléophile sur le méthoxycarboxyle fortement activé par le groupement nitré (schéma 1).

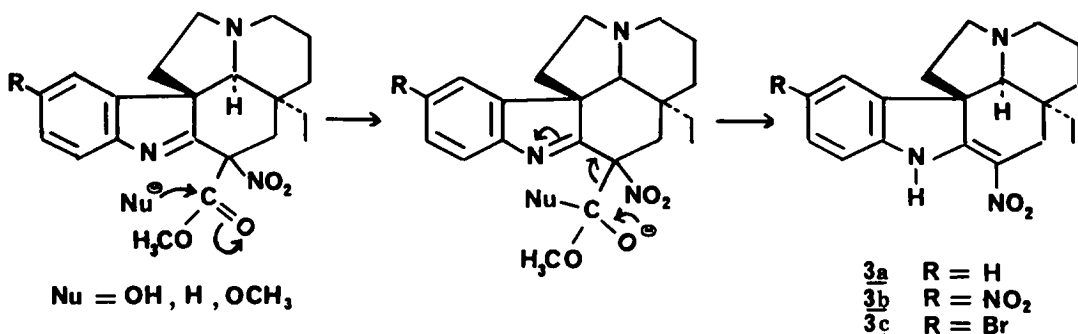
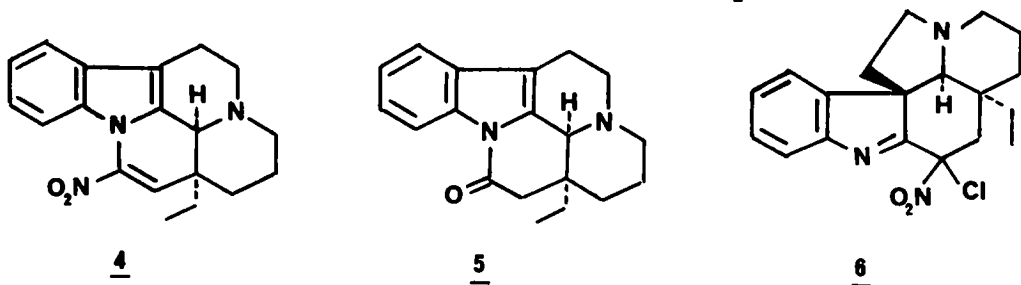


Schéma 1

1) Hémisynthèse de la vincamone

Par analogie avec la transposition que nous avons décrite récemment<sup>4</sup>: vincadifformine → [chloro-16 indolénine] → apovincamine, le dérivé 3a a été mis en réaction avec 1 équivalent de N-chlorosuccinimide dans CF<sub>3</sub>COOH 1 heure à reflux. Au lieu du dérivé attendu 4, le produit majoritaire isolé (rendement 22 %) est la vincamone 5; dans les mêmes conditions 3c fournit la bromo-10 vincamone. Cette même réaction peut être effectuée en deux étapes : 1) formation de la chloro-16 indolénine 6 selon la technique usuelle (t-BuOCl/Et<sub>3</sub>N dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)<sup>5</sup>, 2) chauffage de 6 dans CF<sub>3</sub>COOH. Il y a donc passage par l'intermédiaire 6. D'autre part, dans les deux cas (réaction en 1 ou 2 étapes) le chauffage dans CF<sub>3</sub>COOH s'accompagne du dégagement de vapeurs rousses, caractéristiques de NO<sub>2</sub>.



Mécanisme de formation de la vincamone

Pour expliquer la rupture de la liaison C16-NO<sub>2</sub> via le dérivé 6 et le dégagement de NO<sub>2</sub>, nous proposons les réactions suivantes au niveau de l'enchaînement *gem*-chloro-nitro en 16 (schéma 2) :

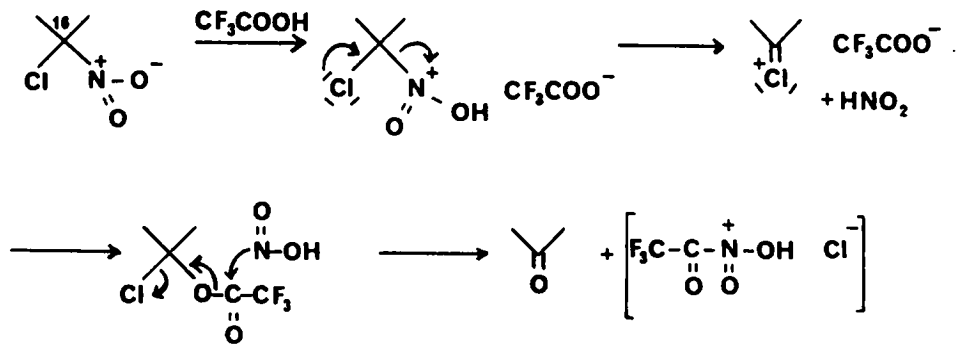


Schéma 2

Cette réactivité des *gem*-chloro-nitro alcanes en milieu acide fort avec formation d'une cétone, a d'ailleurs déjà été signalée précédemment à une reprise<sup>6</sup>.

Cependant, comme dans le cas de la transformation vincadifformine  $\rightarrow$  apovincamine<sup>4</sup>, nous ignorons à quel stade de la transposition aspidospermane  $\rightarrow$  éburnane s'effectuent au niveau du carbone 16 les réactions décrites dans le schéma 2. Nous pouvons envisager les voies a et b, *via* l'intermédiaire 7 (schéma 3) selon que la rupture C16-NO<sub>2</sub> s'effectue avant ou au cours de la transposition; nous pouvons par contre exclure la voie c (rupture de la liaison C16-NO<sub>2</sub> au stade éburnane) qui aboutirait au dérivé nitroéthylénique 4 et non à la vincamone 5.

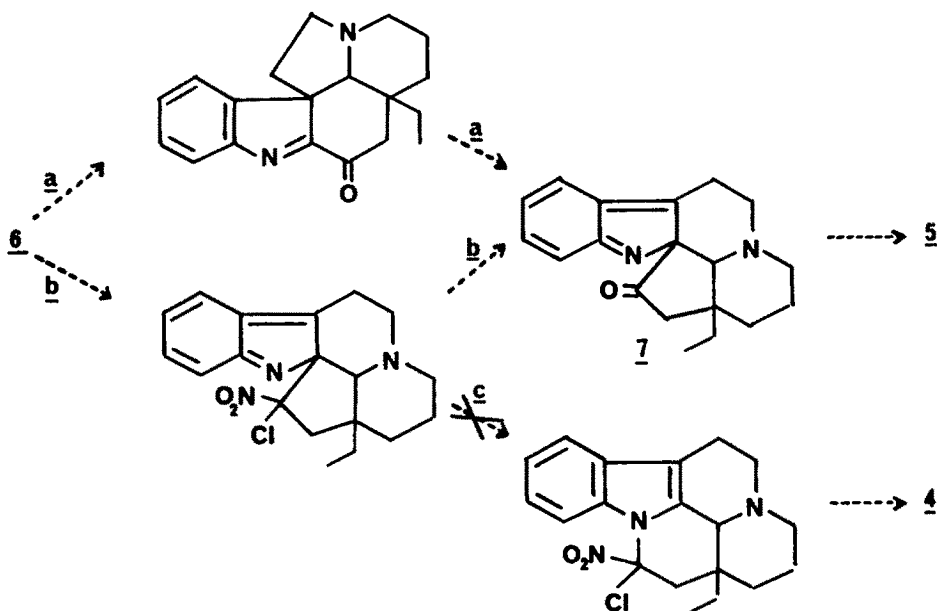


Schéma 3

## II Extension du cycle E; accès à un squelette azahomoaspidospermane

La suite de réactions à venir n'a été réalisée que sur la bromo-10 nitro-16 indolénine 2c, la plus facilement accessible des trois nitro-indolénines décrites.

Par réduction avec NaBH<sub>3</sub>CN dans CH<sub>3</sub>COOH, 2c fournit un dérivé dont les caractéristiques spectrales [S.M : M<sup>+</sup> 465-463; chromophore U.V. dihydroindolique; R.M.N. <sup>1</sup>H : signaux N1-H à  $\delta$  4,06 ppm (d, J<sub>HH</sub> = 4Hz, échangeable par D<sub>2</sub>O) et C2-H à 5,03 ppm (d, J<sub>HH</sub> = 4Hz, se transformant en singulet avec D<sub>2</sub>O)] sont en faveur de la formule 8.

L'enchaînement  $\beta$ -amino- $\alpha$ -nitro ester du composé 8 devrait réagir en présence de base selon le schéma 4 avec rupture de la liaison 2-16 et formation du mélange d'épimères tétracycliques 9. Dans les conditions opératoires choisies (DMF, NaH, température ambiante) on obtient en fait quantitativement un autre composé 10.

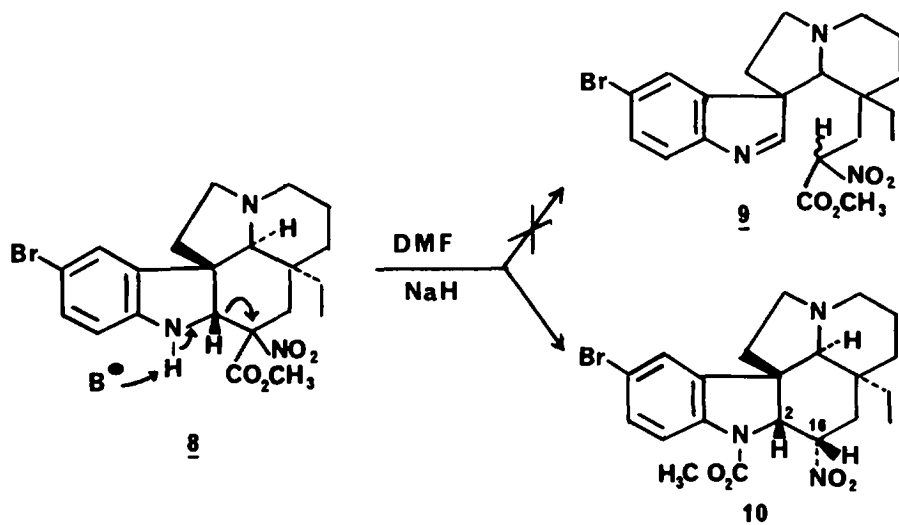
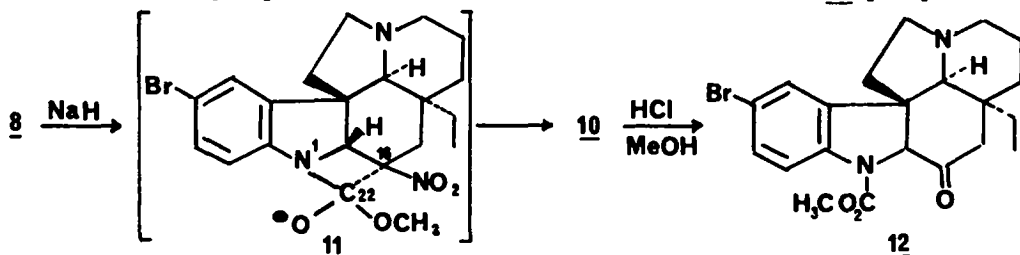


Schéma 4

Celui-ci présente en spectrométrie de masse un doublet isotopique à  $M^+$  465-463; son spectre U.V. est en accord avec un chromophore uréthane de dihydroindole ( $\lambda$  max nm 248, 291, 301); le spectre I.R. est transparent au-dessus de  $3050\text{ cm}^{-1}$  et présente une bande carbonyle à  $1725\text{ cm}^{-1}$  ( $>N\text{-COOCH}_3$ ). En R.M.N.  $^1\text{H}$  on note en particulier les signaux C16-H à 6,23 ppm (m, échangeable par  $\text{D}_2\text{O}$ ) et C2-H à 4,80 ppm (d,  $J_{\text{HH}} = 3\text{Hz}$ , se transformant en singulet avec  $\text{D}_2\text{O}$ ); la faible constante de couplage H2-H16 (3Hz) correspond à une constante H axial-H équatorial. En R.M.N.  $^{13}\text{C}$  on note principalement les différences suivantes entre **8** et **10**: un blindage du signal de C16 avec changement de substitution (singulet à 94,4 ppm dans **8**, doublet à 79,9 ppm dans **10**); un blindage du signal de  $\text{COOCH}_3$  (167,3 ppm dans **8**, 153,9 ppm dans **10**) en accord avec la transformation d'une fonction ester en uréthane.

La formation du composé **10** peut s'expliquer par un transfert concerté à 4 centres *via* l'azétidine **11**, le groupement nitré sensibilisant fortement le carbonyle à l'attaque électrophile par l'azote indolinique. Une coupure 16-22 aboutit à un carbanion en 16 qui se stabilise sous une configuration stériquement plus favorable avec le groupe nitré  $\alpha$ , donnant directement le dérivé **10** par protonation.



Cette migration du méthoxycarbone 16  $\rightarrow$  1 étant cependant inédite dans les dihydroindoles, la structure de **10** a été déterminée avec certitude grâce à une étude cristallographique aux rayons X. Le produit **10** cristallise dans le système orthorhombique [groupe spatial  $P2_12_12_1$ , 4 molécules par maille:  $a=7,966$  (1) Å,  $b=8,646$  (1) Å,  $c=29,947$  (7) Å]. Sa structure (Figure 1) a été établie par la méthode de l'atome lourd et affinée à la valeur finale  $R=0,037$  (1753 réflexions)<sup>7,8</sup>.

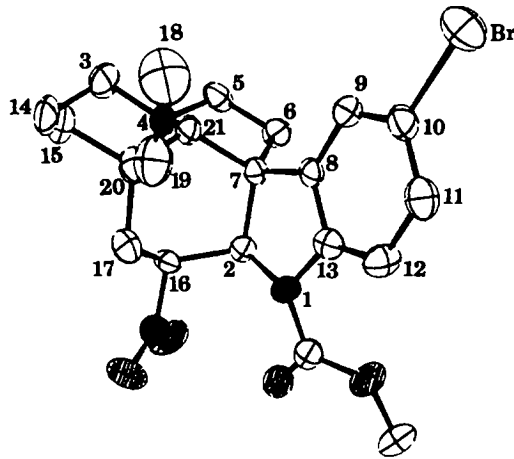
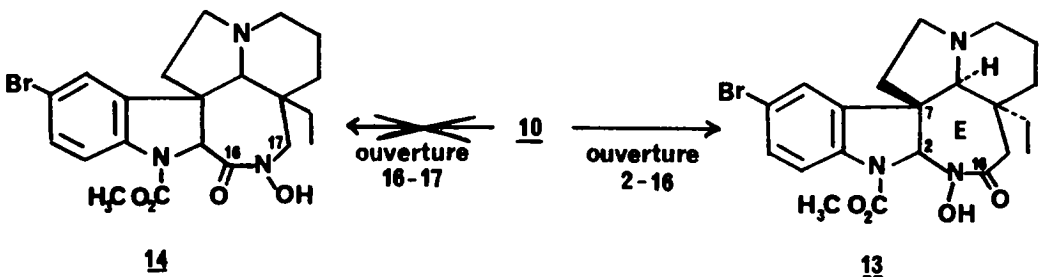


Figure 1

Comme prévu, le dérivé nitré secondaire cyclique 10 donne une réaction de Nef : dans des conditions hydrolytiques acides (MeOH-HCl 11N 1/1 3 heures, à 100°) 10 fournit la cétone 12 ( $M^+$  434-432, U.V. inchangé par rapport à 10; I.R. transparent au-dessus de  $3100\text{ cm}^{-1}$  et large bande carbonyle à  $1725\text{ cm}^{-1}$ ).

En remplaçant ce milieu hydrolytique par un acide fort anhydre ( $\text{CF}_3\text{COOH}$  3 heures à reflux), le cours de la réaction est radicalement modifié et aboutit à un produit très majoritaire 13 qui se révèle être un acide hydroxamique cyclique à squelette azahomoaspidospermane. Ce composé résulte d'une extension du cycle E par incorporation de l'azote du groupement nitré. Sa structure est déduite des arguments suivants : réaction colorée des acides hydroxamiques (rouge-violacée avec  $\text{FeCl}_3$ ); en spectrométrie de masse ion  $M^+$  à 465-463; en U.V. chromophore identique à celui du composé 10; en I.R. large bande OH à  $3300\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$ ; bande  $\text{COOCH}_3$  à  $1725\text{ cm}^{-1}$ ; bande  $\text{O=C-N}$  à  $1650\text{ cm}^{-1}$ ; en R.M.N.  $^1\text{H}$  signaux particuliers  $\text{>N-OH}$  à 8,30 ppm (s, échangeable par  $\text{D}_2\text{O}$ ) et C2-H à 5,80 ppm (s); en R.M.N.  $^{13}\text{C}$  présence par rapport à 10 d'un singulet supplémentaire et d'un doublet en moins; signaux de  $\text{O=C-N}$  à 169,7 ppm et de C-2 à 84,4 ppm. La R.M.N. ( $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ) permet de choisir, grâce aux déplacements respectifs de C2-H à 5,80 ppm et de C2 à 84,4 ppm, entre les deux hypothèses de structure 13 et 14 et de retenir la première.



La liaison 2-16 s'étant rompue, la configuration du carbone asymétrique C2 ne peut être précisée de façon certaine : cependant on peut remarquer une analogie des spectres de dichroïsme circulaire des composés 10 et 13 qui sont dépendants des configurations en 2 et 7, cette dernière non modifiée lors de la transposition.

<u>10</u> *	215	247	300	$\lambda$ nm
	-	+	-	effet Cotton
<u>13</u> *	227	251	290	$\lambda$ nm
	-	+	-	effet Cotton

\* Produits en solution éthanolique;  
appareil Dichro 5 Jobin-Yvon

#### Mécanisme de formation du composé 13

La formation d'acides hydroxamiques à partir de nitroalcanes avec transposition et modification du squelette carboné n'a jusqu'à présent été décrite à notre connaissance qu'à partir des  $\alpha$ -nitrocétones aboutissant à des N-hydroxyimides<sup>9</sup>.

L'obtention du composé 13 peut s'expliquer selon un mécanisme du type transposition de Beckmann (Schéma 5) :

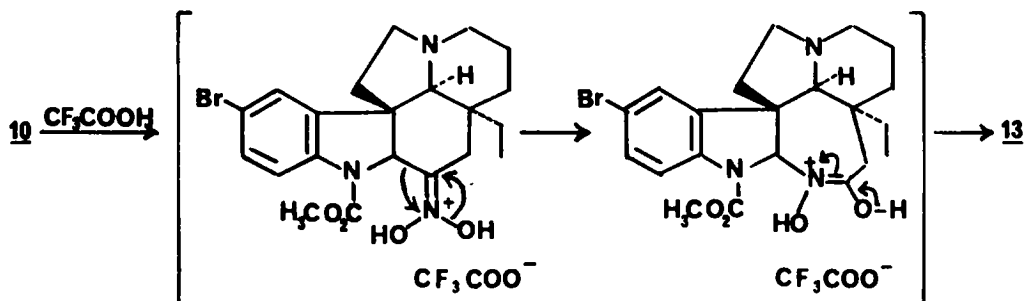


Schéma 5

On constate que l'azote dihydroindolique induit et favorise la transposition; en effet nous ne retrouvons pas le produit isomère 14 correspondant à la rupture 16-17; de plus dans les mêmes conditions réactionnelles, le nitrocyclohexane ne réagit pas. L'extension éventuelle de cette réaction, non encore décrite sur ce type de fonctions (amines  $\beta$  nitrées), est actuellement en cours d'étude.

#### Partie expérimentale

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. Les spectres I.R. ont été effectués dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sur lame de NaCl ou dans KBr à l'aide d'un spectrographe Perkin-Elmer 457. Les spectres U.V. ont été déterminés sur un appareil Unicam SP 1800. Les spectres de R.M.N. de  $^1\text{H}$  ont été tracés à 90 MHz sur un appareil Varian EM 390. Les spectres de R.M.N. de  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés sur un appareil Varian CFT 20 et sur un appareil Bruker WM 400. Les spectres de masse ont été déterminés sur un appareil Nermag R 1010C. Les microanalyses ont été réalisées sur un appareil Perkin-Elmer CHN 240 à Châtenay-Malabry et au centre de microanalyse du CNRS. Les chromatographies sur couche mince (C.C.M. et C.C.M.P.) ont été effectuées sur gel de silice, Merck de granulométrie 230-400 mesh et les spectres de masse à haute résolution sur un appareil Varian Mat 311.

#### - Désméthoxy-carbonylation de 2c : 3c

a) par  $\text{KOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$  :

A une solution de 2c (1,386 g, 3mM) dans 50 ml de MeOH chauffée à reflux sous azote, on ajouta 5 ml de lessive de potasse diluée au 1/3 dans l'eau. Après 30 minutes de chauffage la solution est reprise par de l'eau, neutralisée et extraite par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique séchée est filtrée sur célite puis évaporée à sec. Le résidu sec (1,029 g) correspond au dérivé 3c quasiment pur (Rdt : 85 %).

b) par MeONa :

Le dérivé 2c (0,092 g, 0,2 mM) est dissous dans 5 ml d'une solution méthanolique N de  $\text{MeONa}$  et la réaction est laissée à température ambiante sous azote 15 heures. Le milieu réactionnel repris par de l'eau, neutralisé et extrait par

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> fournit un résidu sec (0,050 g) dont le constituant très majoritaire est identifié à 3c (Rdt : 62 %).

c) par NaH :

A une solution de 2c (0,092 g, 0,2 mM) dans 5 ml de DMF, on ajoute sous azote 0,008 g (0,3 mM) de NaH. Après 15 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel traité comme précédemment fournit un résidu sec (0,055 g) dont le constituant majoritaire est 3c. (Rdt : 68 %).

- *Hémisynthèse de la vincamone : 3a → 5*

Le dérivé 3a (0,975 g, 3mM) est dissous dans 20 ml de CF<sub>3</sub>COOH en présence de N-chlorosuccinimide (0,400 g, 3mM). Le mélange est porté à reflux sous azote pendant 1 heure. L'extraction par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> selon le protocole classique permet l'obtention d'un résidu sec (0,750 g). Une chromatographie sur colonne de silice (30 fois le poids) avec élution par le mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (99-1) fournit de la vincamone 5 (0,185 g), identifiée par comparaison avec un échantillon de référence. La vincamone est obtenue avec un rendement de 22 % et constitue le composé majoritaire d'un mélange très complexe.

- *Hémisynthèse de la vincamone : 3a → 6 → 5*

Le dérivé 3a (0,650 g, 2mM) est dissous dans 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre en présence de 0,3 ml de Et<sub>3</sub>N. A ce mélange refroidi à 0-5° on ajoute goutte à goutte 6 ml d'une solution de t-BuOCl à 6 % (m/v) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Après 30 minutes d'agitation à 0-5°, le milieu réactionnel est lavé avec de l'eau, séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporé à sec (0,750 g). Après chromatographie sur colonne de silice et élution par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, on obtient 0,400 g du composé 6 (Rdt : 56 %).

6 - C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl. U.V. (EtOH) λ max nm (log ε) 227 (4,11) 290 (3,76); I.R. (KBr) ν cm<sup>-1</sup> transparent au-dessus de 3100, 1590, 1340; R.M.N. <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0,67 (t, 3p, C18-H<sub>3</sub>); 7,2-7,9 (m, 4p, aromatiques); S.M. : m/z (abondance %) 359 (M<sup>+</sup>) (1), 324 (1), 315 (9), 313 (27), 292 (19), 170 (19), 169 (22), 168 (24), 124 (100); S.M. haute résolution : calc. 359, 1400; tr. 359, 1392; Microanalyse : calc. % C 63,41; H 6,16; N 11,68; tr. % C 63,15; H 6,23; N 11,40.

Une solution de 6 (0,359 g, 1mM) dans CF<sub>3</sub>COOH (10 ml) fournit, après chauffage sous azote 1 heure à reflux et extraction, 0,090 g de vincamone 5 (Rdt : 31 %).

- *Réduction de 2a par le cyanoborohydrure de sodium : 2a → 8*

Le dérivé 2c (0,924 g, 2mM) est dissous dans 20 ml de CH<sub>3</sub>COOH et additionné de 0,6 g de NaBH<sub>3</sub>CN. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est extrait à pH6 selon le procédé classique. Le résidu sec est quantitatif et fournit par cristallisation dans le MeOH le composé 8 (0,73g) (Rdt: 79%).

8 - C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Br. F 157-159°; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 5° (CHCl<sub>3</sub>, c=1); U.V. (EtOH) λ max nm (log ε) 252 (4,06), 311 (3,55); I.R. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ν cm<sup>-1</sup> 3360, 1750, 1550; R.M.N. <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0,56 (t, 3p, C18-H<sub>3</sub>); 3,83 (s, 3p, COOCH<sub>3</sub>); 4,06 (d, 1p, N1-H, J<sub>HH</sub>=4Hz, échangeable avec D<sub>2</sub>O); 5,03 (d, 1p, C2-H, J<sub>HH</sub>=4Hz, transformé en singulet après échange avec D<sub>2</sub>O); 6,33 (d, 1p, C12-H, J<sub>HH</sub>=9Hz); 7,0 (m, 2p, C9-H et C11-H); R.M.N. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 7,6 (C18); 20,3 (C14); 31,7 (C19); 33,3 (C15); 34,8 (C17); 35,2 (C20); 41,7 (C6); 51,5 et 51,6 (C3 et C5); 53,6 (C7); 54,0 (COOCH<sub>3</sub>); 67,9 (C21); 73,5 (C2); 94,4 (C16); 111,3 (C10 et C12); 126,5 (C9); 130,8 (C11); 137,8 (C8); 148,1 (C13); 167,3 (COOCH<sub>3</sub>); S.M. : m/z (abondance %) 465-463 (M<sup>+</sup>) (3), 419-417 (3), 334-332 (13), 124 (TOO); S.M.h.r. : calc. 463, 1107; tr. 463, 1120; Microanalyse : calc. % C 54,30; H 5,64; N 9,05; tr. % C 54,23; H 5,80; N 8,92.

- *Action de l'hydrure de sodium sur le composé 8 : 8 → 10*

0,050 g (2,1mM) de NaH dégraissé sont mis en suspension dans 10 ml de DMF anhydre à température ambiante et sous azote. Une solution de 0,696 g de 8 (1,5mM) dans 25 ml de DMF est ajoutée goutte à goutte pendant 5 minutes et la réaction est poursuivie sous agitation 15 minutes. Le milieu réactionnel est versé dans 200 ml d'eau froide, neutralisé par HCl dilué et extrait par de l'éther. Le résidu sec obtenu est quantitatif et pur en CCM. Par cristallisation dans le MeOH on obtient le composé 10 (0,496 g) (Rdt : 71 %).

10 - C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Br. F 142-144°; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 6° (CHCl<sub>3</sub>, c=1); U.V. (EtOH) λ max nm (log ε) 248 (4,27), 291 (3,59), 301 (3,54); I.R. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ν cm<sup>-1</sup> transparent au-dessus de 3100, 1725, 1550; R.M.N. <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0,56 (t, 3p, C18-H<sub>3</sub>); 3,65 (s, 3p, COOCH<sub>3</sub>); 4,80 (d, 1p, C2-H, J<sub>HH</sub>=3Hz, transformé en singulet après échange avec D<sub>2</sub>O); 6,23 (m, 1p, C16-H, échangeable avec D<sub>2</sub>O); 7,16 (d, 1p, C9-H, J<sub>méta</sub>=1,8Hz); 7,30 (dd, 1p, C11-H, J<sub>ortho</sub>=8,1 Hz, J<sub>méta</sub>=1,8Hz); 7,63 (d, 1p, C12-H, J<sub>ortho</sub>=8,1Hz); R.M.N. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 7,5 (C18); 21,6 (C14); 29,7 (C19); 34,7 (C15 et C20); 35,7 (C17); 41,0 (C6); 51,3 et 52,3 (C3 et C5); 52,4 (COOCH<sub>3</sub>); 54,2 (C7); 69,6 (C21); 74,8 (C2); 79,9 (C16); 115,7 (C10); 117,0 (C12); 125,9 (C9); 131,3 (C11); 137,8 (C8); 142,0 (C13); 153,9 (COOCH<sub>3</sub>); S.M. m/z (abondance %) 465-463 (M<sup>+</sup>) (2), 448-446 (6), 419-417 (1), 392-390 (5), 124 (100); S.M.h.r. : calc. 463, 1107; tr. 463, 1098.

- *Réaction de Nef sur le composé 10 : 10 → 12*

Le composé 10 (0,046 g, 0,1 mM) est dissous dans 5 ml d'une solution MeOH-HCl 11N 1/1; le milieu est porté à reflux pendant 3 heures puis extrait selon les conditions habituelles. Le résidu sec purifié par CCM (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 99-1) fournit le

dérivé 12 (0,025 g) (Rdt : 58 %).

$\overline{12} - C_{21}H_{25}N_2O_3$  Br. Amorphe; U.V. (EtOH)  $\lambda$  max à 252, 296 et 305 nm; I.R.  $(CH_2Cl_2)_v$   $cm^{-1}$  transparent au-dessus de 3100, 1725; S.M. : m/z (abondance %) 434-432 (4), 406-404 (9), 377-375 (12), 138 (100); S.M.h.r.: calc. 432,1048; tr. 432, 1054.

- Action de l'acide trifluoroacétique sur le composé 10 : 10  $\rightarrow$  13

Le composé 10 (0,464 g, 1mM) est dissous dans 15 ml de  $CF_3COOH$ . Après 3 heures de chauffage à reflux sous azote, le milieu réactionnel est repris à l'eau et extrait selon le procédé classique. Le résidu sec (0,420 g) purifié par "flash chromatography" ( $CH_2Cl_2$ -MeOH 98-2) fournit le composé 13 (0,250 g) (Rdt : 54 %).

$\overline{13} - C_{21}H_{26}N_2O_4$  Br. Amorphe;  $[\alpha]_D^{20}$  ( $CHCl_3$ , c=1); U.V. (EtOH)  $\lambda$  max nm  $(\log \epsilon)$  249 (4,26), 292 (3,52); I.R.  $(CH_2Cl_2)_v$   $cm^{-1}$  3300-3100, 1725, 1650; R.M.N.  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm : 0,77 (t, 3p, C18-H<sub>3</sub>); 3,90 (s, 3p,  $COOCH_3$ ); 5,80 (s, 1p, C2-H); 7,30 (d, 1p, C9-H,  $J_{\text{méta}} = 2\text{Hz}$ ); 7,39 (dd, 1p, C11-H,  $J_{\text{ortho}} = 8,5\text{Hz}$ ,  $J_{\text{méta}} = 2\text{Hz}$ ); 7,72 (d, 1p, C12-H,  $J_{\text{ortho}} = 8,5\text{Hz}$ ); 8,30 (s, 1p, N-OH, échangeable avec  $D_2O$ ); R.M.N.  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm : 7,4 (C18); 21,3 (C14); 33,0 (C19); 36,9 (C15 et C20); 38,9 et 39,2 (C6 et C17); 51,7 et 54,1 (C3 et C5); 53,4 ( $COOCH_3$ ); 55,1 (C7); 74,1 (C21); 84,4 (C2); 116,2 (C10); 117,1 (C12); 125,5 (C9); 131,5 (C11); 137,7 (C8); 139,6 (C13); 154,2 ( $COOCH_3$ ); 169,7 (C16); S.M. : m/z (abondance %) 465-463 (M<sup>+</sup>) (1), 448-446 (1), 197 (100), 181 (17); Microanalyse : calc. % C 54,30; H 5,64; N 9,05; tr. % C 53,92; H 5,60; N 8,95.

#### Remerciements

Nous remercions Monsieur X. LUSINCHI, Directeur de Recherches au C.N.R.S., pour ses très fructueuses suggestions au sujet du mécanisme de formation de la vincamone, et OMNICHEM à Louvain-la-Neuve pour la fourniture de vincadifformine.

#### Bibliographie

1. a) G. HUGEL, J. LEVY et J. LE MEN, *C.R. Acad. Sci. Paris* **274**, 1350 (1972).  
b) G. HUGEL, G. MASSIOT, J. LEVY et J. LE MEN, *Tetrahedron* **37**, 1369 (1981).
2. G. LEWIN, Y. ROLLAND et J. POISSON, *Heterocycles* **14**, 1915 (1980).
3. G. LEWIN, Y. ROLLAND, J. POISSON et Ph. GAYRAL, *Ann. Pharm. Fr.* à paraître.
4. G. LEWIN et J. POISSON, *Tetrahedron Letters* 3813 (1984).
5. C. PIERRON, J. GARNIER, J. LEVY et J. LE MEN, *Tetrahedron Letters* 1007 (1971).
6. F.W. WASSMUNDT, K.B. GILLES et J.A. CHRISTIANO, *Tetrahedron Letters* 4311 (1969).
7. L'étude cristallographique détaillée fera l'objet d'une publication de l'un des auteurs (P.T.) : *Acta Cryst.* accepté pour publication.
8. The atomic co-ordinates for this work are available on request from the Director of the Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, Cambridge CB2 1EW.
9. J.B. BAPAT, D. St. C. BLACK et R.F.C. BROWN in "*Advances in Heterocyclic Chemistry*" **10**, 199 (1969).
10. J. LE MEN et W.I. TAYLOR, *Experientia*, **18**, 173 (1965).