

- [11] *R. Tachikawa*, *Tetrahedron* 7, 118 (1959).
[12] *A. Angeli*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 25, 1962 (1892).
[13] *C. A. Burkhard & J. F. Brown*, *J. org. Chemistry* 29, 2235 (1964).
[14] *B. G. Gowenlock & W. Lütke*, *Quart. Rev.* 12, 321 (1958); *B. G. Gowenlock, H. Spedding, J. Trotman & D. H. Whiffen*, *J. chem. Soc.* 1957, 3927.
[15] *J. F. Brown*, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 2480 (1957).
[16] *J. F. Brown*, *Abstracts of Papers of the 126th Meeting of the American Chemical Society*, 12-17 sept. 1954, p. 43-O.
[17] *T. R. Govindachari, B. A. So, B. R. Pai & U. R. Rao*, *Proc. Indian Acad. Sci.* 48A, 111 (1958).
[18] *P. Lipp*, *Liebigs Ann. Chem.* 449, 21 (1926).
[19] *O. Wallach*, *Liebigs Ann. Chem.* 336, 1 (1904).
[20] *N. Levy & C. W. Scaife*, *J. chem. Soc.* 1946, 1093; *N. Levy, C. W. Scaife & A. E. Wilder-Smith*, *ibid.* 1948, 52; *N. Levy, H. Baldock & C. W. Scaife*, *ibid.* 1949, 2627.
[21] *M. Colette*, *C. r. hebd. séances. Acad. Sci.* 273, 411 (1971).
[22] *T. Kametani & H. Sugahara*, *Yakugaku Zasshi* 84, 399 (1964).
[23] *R. F. Nystrom & W. G. Brown*, *J. Amer. chem. Soc.* 70, 3738 (1948).
[24] *M. Erne & F. Ramirez*, *Helv.* 33, 912 (1950); *F. Ramirez & A. Burger*, *J. Amer. chem. Soc.* 72, 2782 (1950).
[25] *J. R. Merchant & A. J. Mounwala*, *J. org. Chemistry* 23, 1774 (1958).
[26] *G. Belot*, *Communication privée*.
[27] *H. Shechter*, 'Record of Chemical Progress', vol. 25 n° 1, 55-76 (1964).
[28] *J. R. Park & D. L. H. Williams*, *J. chem. Soc.* 1969, 332.
[29] *J. Tuailon*, Thèse Sciences (Docteur Ingénieur), Besançon 1963, p. 45.
[30] *M. P. Petitjean & R. Perrot*, *C. r. hebd. séances. Acad. Sci.* 270, 37 (1970).
[31] *J. Thiele & S. Haeckel*, *Liebigs Ann. Chem.* 325, 7 (1902).
[32] *J. F. Brown*, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 6341 (1955).
[33] *N. Campbell, W. Anderson & J. Gilmore*, *J. chem. Soc.* 1940, 446.
[34] *F. C. Brown, C. K. Bradsher, E. C. Morgan, M. Tetenbaum & P. Wilder*, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 384 (1956).
[35] *D. E. Worrall*, *J. Amer. chem. Soc.* 60, 2841 (1938).
[36] *A. Alles Gordon*, *J. Amer. chem. Soc.* 54, 273 (1932).
[37] *G. Wittig & W. Gauss*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 80, 363 (1947).

46. Synthèse partielle de la (20*S*)- ψ -vincamine et de la (20*S*)-épi-16 ψ -vincamine

par Jean Le Men, Catherine Caron-Sigaut, Georgette Hugel, Louise Le Men-Olivier et Jean Lévy

Equipe de recherche associée au C.N.R.S. 319,
Faculté de Pharmacie 51, rue Cognacq-Jay, F-51096 Reims Cedex

(28.IV.77)

Partial Synthesis of (20*S*)- ψ -Vincamine and (20*S*)-epi-16 ψ -Vincamine

Summary

An attempt of classification of the indole alkaloids is presented; (20*S*)- ψ -vincamine, (20*S*)-16-épi- ψ -vincamine and (20*S*)- ψ -apo-vincamine have been prepared from catharanthine by partial synthesis.

Les alcaloïdes indoliques, au nombre d'un millier environ, constituent l'un des plus vastes ensembles de substances naturelles [1]. Pour les besoins de la recherche et de l'enseignement, il apparaît nécessaire d'en trouver une classification.

Dès l'année 1965 [2], l'un de nous¹⁾ propose de diviser les alcaloïdes indoliques en trois groupes A, B et C caractérisés par la structure spécifique de leur partie monoterpénique (*Tableau 1*). Cette division, alors purement formelle, s'est avérée depuis correspondre à la filiation biogénétique réelle conduisant des représentants du type A, soit au type B, soit au type C, *via* les déhydro-sécodines, avec une possibilité de retour du type B vers le type C [3] (*Tableau 1*).

Cette filiation justifie la numérotation unique déjà proposée [2] des atomes de carbone et d'azote, applicable aux trois types et dont l'emploi tend à se généraliser.

Le type A, comportant le plus grand nombre de représentants, se subdivise d'abord selon *Robinson* en deux sous-types principaux A_α (*yohimbane*) caractérisé par la présence de liaison C(2)-C(3) et A_β caractérisé par celle de la liaison C(2)-C(16) (*strychnane*, préakuummicine). Chacun de ces deux sous-types se subdivise à son tour en de nombreux sous-types dérivés [4]. Quelques unes de ces nombreuses possibilités sont schématisées par des liaisons en pointillés figurées sur A_α.

Le type B, plus restreint et caractérisé par la liaison C(17)-C(20), se subdivise en deux sous-types principaux: le sous-type B₁ (liaison C(7)-C(21)) (*aspidospermane*, ex.: vincadifformine) et le sous-type B₂ (liaison C(2)-C(21)) (*éburnane*, ex.: vincamine). Aucun représentant *naturel* du sous-type B₃ (liaison C(16)-C(3)) (*allo-catharanthine*) n'est actuellement connu [5].

Le type C, caractérisé par la liaison C(17)-C(14) et qui ne comprenait par contre que des représentants du sous-type C₃ (liaison C(16)-C(21)) (*ibogane*, ex.: coronaridine), vient de s'enrichir récemment [6] de représentants du sous-type C₁ (liaison C(7)-C(3)) (*pandolane* ou *ψ*-vincadifformine).

La présente publication décrit la synthèse partielle de trois représentants du sous-groupe C₂ caractérisé par la liaison C(2)-C(3) (*ψ*-vincamine) dont l'éventuelle existence à l'état naturel reste à établir.

Selon les procédés antérieurement décrits [7] la catharanthine **1** a été hydrogénéolysée, soit par le zinc en milieu acétique pour donner la (16*R*, 20*R*)-carbométhoxydihydrocléavamine (ou (16*R*, 20*R*)-*ψ*-vincadine) (**2**), soit par le borohydrure de sodium en milieu acétique, pour donner la (16*S*)-carbométhoxy-cléavamine (ou (16*S*)-*Δ*_{15,20}-*ψ*-vincadine) (**4**).

L'oxydation de **2** par l'acétate mercurique, selon *Kutney* et al. [7], conduit essentiellement à la (-)-(20*R*)-*ψ*-vincadifformine (**3**) ($[α]_D = -320^\circ$ (éthanol), -503° (éthanol), selon [7]). Par le même procédé, la (16*S*)-carbométhoxy-cléavamine (**4**) fournit principalement la (-)-*ψ*-tabersonine (**6**) ($[α]_D = -321^\circ$ (chloroforme); -320° (MeOH) [8]) dont l'hydrogénation catalytique engendre de façon stéréospécifique la (-)-(20*S*)-*ψ*-vincadifformine (**7**) ($[α]_D = -420^\circ$ (éthanol) [8]). Selon un ordre inverse, l'hydrogénation catalytique, également stéréospécifique, de **4** fournit la (16*S*, 20*S*)-carbométhoxy-dihydrocléavamine (ou (16*S*, 20*S*)-*ψ*-vincadine) (**5**), dont l'oxydation par l'acétate mercurique conduit à **7** ($[α]_D = -433^\circ$ (éthanol)).

¹⁾ J. Le Men avec W. I. Taylor.

Tableau I

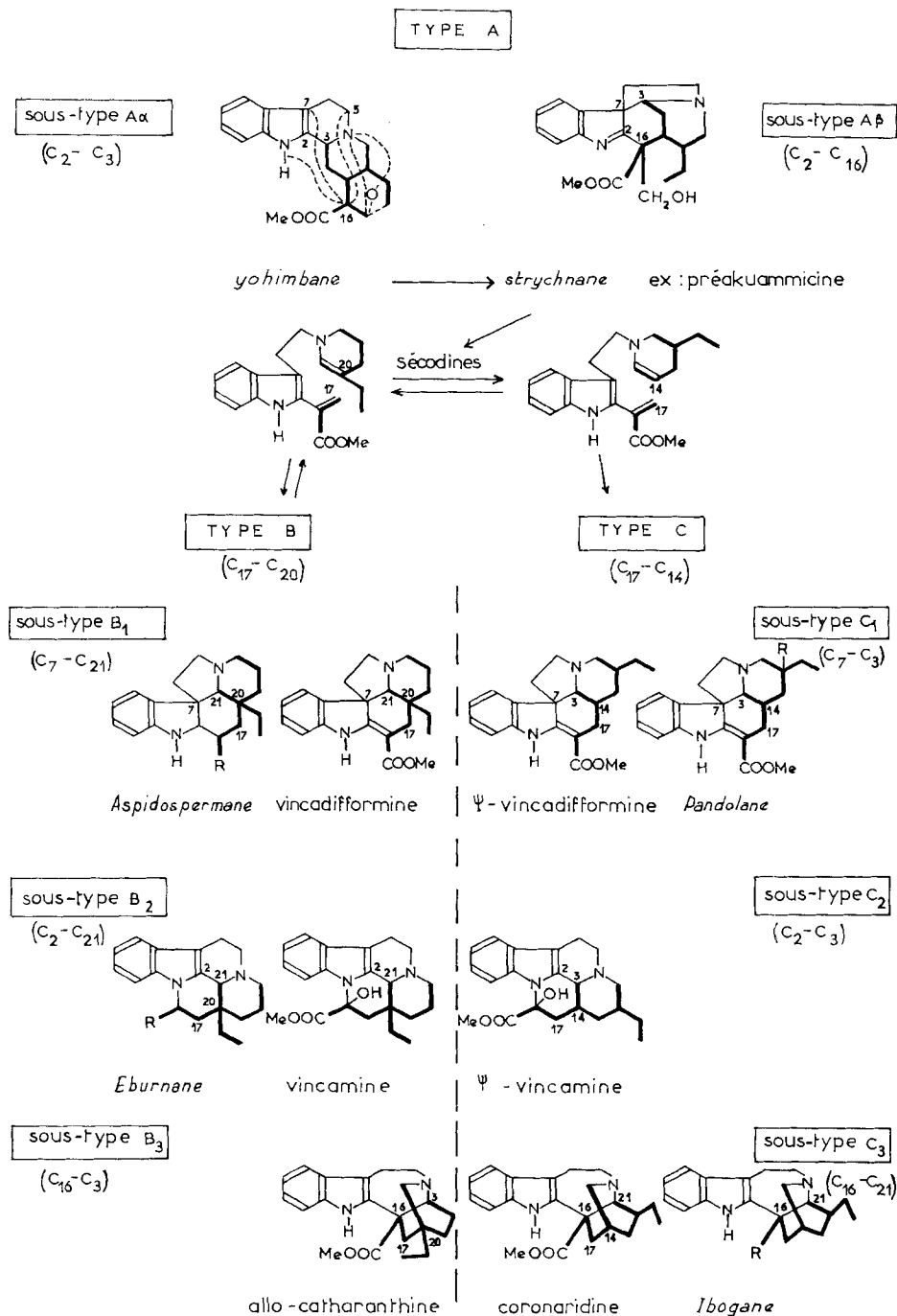
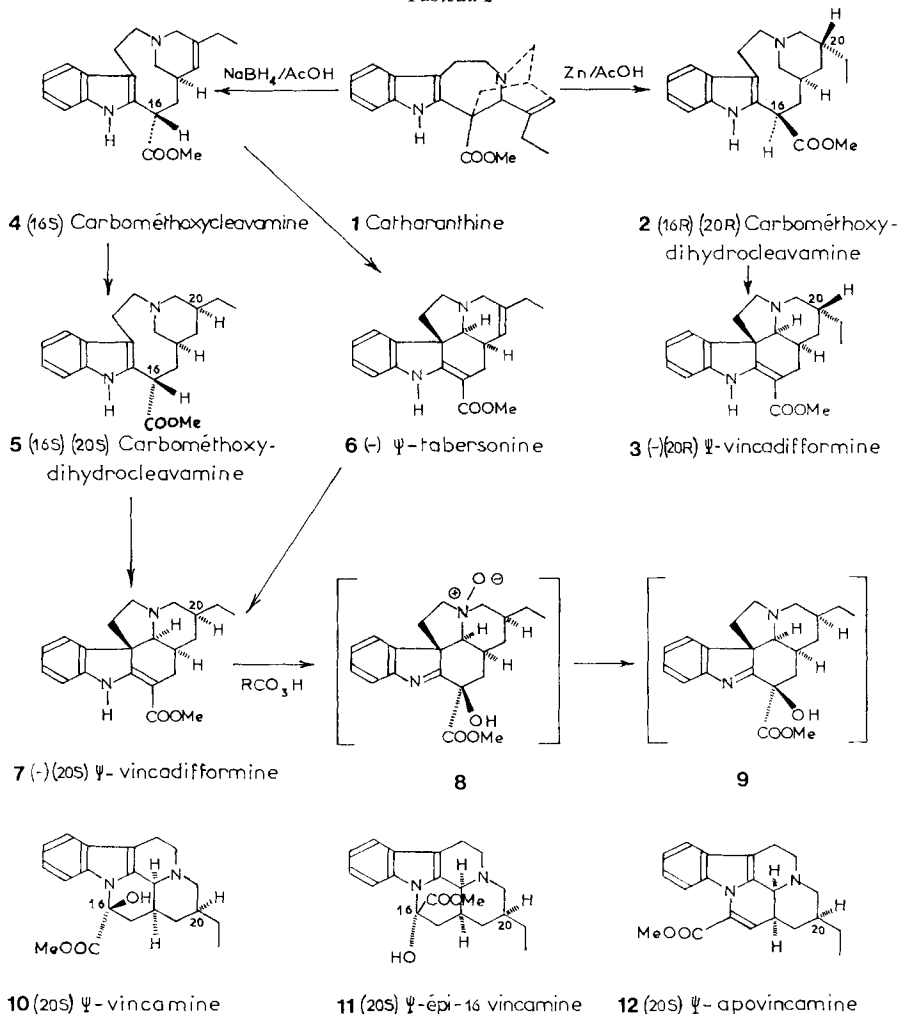


Tableau 2



Selon le réarrangement oxydant déjà décrit [9], la (-)-(20*S*)- ψ -vincadifformine (**7**) a été transformée, *via* les intermédiaires **8** et **9** non isolés en (20*S*)- ψ -vincamine (**10**) et (20*S*)-épi-16- ψ -vincamine (**11**) qui ont été reliées par déshydratation respective en leur dérivé commun, la (20*S*)- ψ -apovincamine (**12**).

Partie expérimentale

1. (-)-(20*S*)- ψ -Vincadifformine (**7**) par hydrogénation de la (-)- ψ -tabersonine (**6**). 250 mg de **6**, préparés selon [7] à partir de **1** et **4**, dissous dans 50 ml de méthanol et additionnés de 250 mg de PtO₂ sont hydrogénés pendant 1 h. Le produit obtenu (224 mg), homogène en CCM., est la (-)-(20*S*)- ψ -vincadifformine (**7**) non cristallisé, $[\alpha]_D = -433^\circ$ ($c = 0,7$, MeOH).

2. (-)-(20S)- ψ -Vincamine (**10**) et (-)-(20S)-épi-16 ψ -vincamine (**11**) par transposition oxydante de la (-)-(20S)- ψ -vincadifformine (**7**). La solution de 208 mg de **7** dans 50 ml de benzène sec est traitée par 250 mg d'acide paranitroperbenzoïque pendant 12 h. sous agitation et à température ambiante. Le benzène est ensuite évaporé à froid et le résidu, dissous dans 30 ml d'acide acétique/eau 9:1, est additionné de 244 mg de triphénylphosphine. Après 48 h., la solution est additionnée d'eau, et l'oxyde de triphénylphosphine extrait par le benzène. La solution restante est alcalinisée par l'hydrogénéocarbonate de sodium et extraite par le chlorure de méthylène. La séparation du produit brut ainsi obtenu par CCM. sur silice donne 23 mg de **10** et 35 mg de **11**.

(-)-(20S)- ψ -Vincamine (**10**) recristallisé dans l'acétone à froid: F.: 210°; $[\alpha]_D = 0^\circ$ ($c = 1,6$, MeOH), -6° ($c = 1$, pyridine). - UV. (λ_{\max} , nm ($\log \epsilon$), MeOH): 228 (4,39), 276 (3,85), 282 (3,85), 291 (3,71). - IR. (KBr): 1745 cm^{-1} (C=O). - RMN. (CDCl_3): 0,93 (massif, 3 H, CH_2CH_3); 3,8 (s, 3 H, CO_2CH_3), 4,3 (massif, 1 H, H-C(3)). - SM.: 354 (M^+ , $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$), principaux pics à m/e 353, 293, 252, 223 et 150.

(-)-(20S)-épi-16 ψ -Vincamine (**11**): recristallisé dans méthanol F. 99-102° (solvatée par MeOH), $[\alpha]_D = -26^\circ$ 4 ($c = 0,9$ pyridine). - UV. (λ_{\max} , nm ($\log \epsilon$), MeOH): 227 (4,28), 275 (3,86), 282 (3,86), 290 (3,70). - IR. (KBr): 1745 cm^{-1} (C=O). - RMN. (CDCl_3): 0,86 (t mal résolu, 3 H, CH_2CH_3); 3,64 (s, 3 H, CO_2CH_3); 4,2 (d , 1 H, H-C(3), $J = \sim 5\text{Hz}$); 5,85 ppm (OH). - SM.: 354 (M^+ , $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$), principaux pics à m/e 353, 293, 252.

3. Corrélation entre **10** et **11**: (+)- ψ -apovincamine (**12**). - 3.1. Préparation de **12** à partir de **10**. 16 mg de **10** sont traités par 1 ml d'acide chlorhydrique concentré à température ordinaire pendant 4 h. De la glace est ajoutée, puis de l'hydrogénéocarbonate de sodium et la solution est extraite par le chlorure de méthylène. Le mélange obtenu (16 mg) fournit après séparation par CCM. 8 mg de **12**, non cristallisés; $[\alpha]_D = +110^\circ$ ($c = 0,7$, MeOH). - UV. (λ_{\max} , nm ($\log \epsilon$): 218,5 (4,48), 273 (4,08), 311,5 (3,84). - IR. (film): 1610 et 1635 cm^{-1} (indole), 1730 cm^{-1} (C=O). - RMN. (CDCl_3): 0,9 (t mal résolu, 3 H, CH_2CH_3); 3,93 (s, 3 H, CO_2CH_3); 4,41 (massif avec d , 1 H, H-C(3), $J \sim 7\text{Hz}$); 6,38 (d , 1 H, H-C(17), $J = 7\text{Hz}$). - SM.: 336 (M^+ , $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$), principaux pics à m/e 335, 293, 276, 238.

3.2. Préparation de **12** à partir de **11**. 14 mg de **11** traités comme ci-dessus ont fourni, après séparation par CCM., 7 mg d'un produit en tous points identique au composé **12** décrit ci-dessus.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Ouvrages généraux traitant des alcaloïdes indoliques: *M. Hesse*, «Indolalkaloide in Tabellen», Springer-Verlag 1964 et 1968; *R. H. F. Manske*, 'The Alkaloids', tome 1 à 15, Academic Press; *B. Gabetta & G. Mustich*, 'Spectral Data of Indole Alkaloids', Inverni Della Beffa Milan 1975.
- [2] *J. Le Men & W. I. Taylor*, *Experientia* 21, 508 (1965).
- [3] *J. P. Kutney*, *J. heterocyclic Chemistry S. I.*, 9, (1972); *Heterocycles* 4, 169 (1976); *A. I. Scott*, *Bioorg. Chemistry* 3, 398 (1974); *A. I. Scott & S. L. Lee*, *J. Amer. chem. Soc.* 97, 6906 (1975).
- [4] Exemples de sous-types dérivés de Aa: coupure liaison C(17)-C(18) \rightarrow geissoschizine-corynanthéine; pont oxygéné C(17)-O-C(19) \rightarrow hétéroyohimbine; liaison C(16)-C(7) \rightarrow picraline-akuammiline; liaison C(16)-C(5) \rightarrow sarpagine-akuammidine, etc.
- [5] *M. Muquet, N. Kunesch & J. Poisson*, *Tetrahedron* 28, 1363 (1972); *R. T. Brown, J. S. Hill, G. F. Smith, K. S. J. Stapleford, J. Poisson, M. Muquet & N. Kunesch*, *Chem. Commun* 1969, 1475.
- [6] *M.-J. Hoizey, J. Debray, L. Le Men-Olivier & J. Le Men*, *Phytochemistry* 13, 1995 (1974); *M. Zeches, M.-M. Debray, G. Ledouble, L. Le Men-Olivier & J. Le Men*, *ibid.* 14, 1122 (1975); *J. Le Men, G. Lukacs, L. Le Men-Olivier, J. Levy & M.-J. Hoizey*, *Tetrahedron Letters*, 1974, 483; *M.-J. Hoizey, C. Sigaut, M.-J. Jacquier, L. Le Men-Olivier, J. Levy & J. Le Men*, *ibid.* 1974, 1601; *J. Le Men, G. Hugel, M. Zeches, M.-J. Hoizey, L. Le Men-Olivier & J. Levy*, *C.r. séances hebd. Acad. Sc.* 283, 759 (1976).
- [7] *J. P. Kutney, W. J. Cretney, J. R. Hadfield, E. S. Hall & V. R. Nelson*, *J. Amer. chem. Soc.* 92, 1704 (1970); *J. P. Kutney, R. T. Brown, E. Piers & J. R. Hadfield*, *ibid.* 92, 1708 (1970).
- [8] Les puretés optiques de **6** et **7** sont confirmées par comparaison avec les alcaloïdes isolés du *Pandaca caducifolia* [6].
- [9] *G. Hugel, J. Levy & J. Le Men*, *C.r. séances hebd. Acad. Sc.* 274, 1350 (1972).