

85. Alcaloïdes bis-indoliques de *Catharanthus ovalis*¹⁾par Nicole Langlois²⁾ et Ratremaniaina Z. Andriamialisoa

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

et Norbert Neuss

Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana 46206, USA

(30.1.80)

Bis-indolic Alkaloids of *Catharanthus ovalis**Summary*

Vindolicine and fourteen bis-indolic alkaloids of the vinblastine group have been isolated from the aerial parts of *Catharanthus ovalis* MGF. Three of them: vincovaline, vincovalinine and vincovalicine had not been previously isolated from a *Catharanthus* species.

L'importance de l'activité antitumorale présentée par certains alcaloïdes isolés de *Catharanthus roseus* (L.) G. DON [1] explique l'intérêt porté à d'autres espèces du même genre et, en particulier, à *Catharanthus ovalis* MGF [2-4].

Les alcaloïdes des parties aériennes ont été extraits par de l'éther de pétrole puis du méthanol; leur séparation par gradient de pH et leur fractionnement en fonction de leur poids moléculaire (*Tabl.*) ont déjà été décrits [4].

Tous les alcaloïdes bis-indoliques isolés sont propres au genre *Catharanthus*. A l'exception de la vindolicine (**1**), formée de deux molécules de vindoline (**2**) [5], ils appartiennent au type de la vinblastine (**3**), caractérisé par la présence d'une seule liaison C-C entre les deux éléments qui les composent: vindoline (**2**) (ou certains de ses dérivés), liée par le C(10) (centre nucléophile d'un système *m*-méthoxyaniline) à une partie dérivant d'un alcaloïde de type ibogane.

Tableau. *Extraction des alcaloïdes bis-indoliques*

Mode d'extraction	Lots (g)	Composés bis-indoliques (g)
Ether de pétrole	A (12,3)	A ₁ (0,82)
Méthanol {	pH 3	B ₁ (56,0)
	pH 4,5	B ₂ (55,5)
	pH 6,5	B ₃ (66,1)
		B ₂ -1 (12,7)
		B ₃ -1 (14,1)

1) Plantes malgaches, XXII. Partie XXI: Structure analysis by ¹³C-NMR. Spectroscopy of Pandicine, A Novel Bis-indole Alkaloid from *Pandacastrum saccharatum* PICHON, C. Kan-Fan, G. Massiot, B. C. Das & P. Potier, J. org. Chemistry, à paraître.

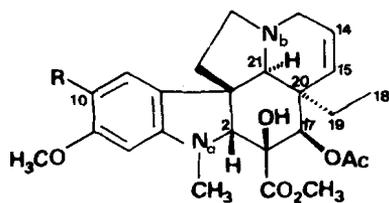
2) Auteur auquel une correspondance éventuelle doit être adressée.

Bien que la plupart de ces «dimères» aient déjà été isolés des extraits de *C. roseus* [1], ce travail a permis d'élucider la structure de plusieurs d'entre-eux et de caractériser trois nouveaux composés.

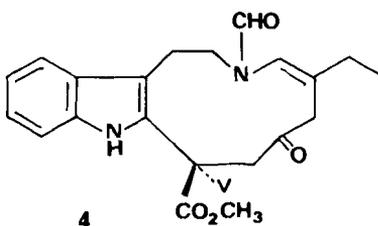
Fraction A₁ et B₁-1. - Les fractions peu basiques A₁ et B₁-1 contiennent surtout, à côté de la vindolicine (1), la catharine (4) [6] et la catharinine (5) [7], dont les structures ont été démontrées par analyses aux rayons X.

Fraction B₂-1. - Le constituant majoritaire de la fraction B₂-1 est la leuosine (6) [8]. A côté de cette dernière ont été séparées l'oxo-21'-leuosine (7), isolée récemment de *C. roseus* [9], l'hydroxy-21'-leuosine (8) [10], la vinblastine (3) [11], la déoxy-20'-leuosidine (9), la déoxy-20'-vinblastine (10) et la pleuosine (11) [8], ou N_b-oxyde de leuosine. Les composés 7 et 8 ont été identifiés aux produits obtenus [12] lors du traitement de la leuosine (6) par l'iode selon le mode opératoire décrit [13]. Le site de cette oxydation nous a conduits à reproduire la même réaction avec la vinblastine (3) et l'analyse spectrale du produit majoritaire (oxo-21'-vinblastine (12)) s'accorde avec une oxydation également en C(21').

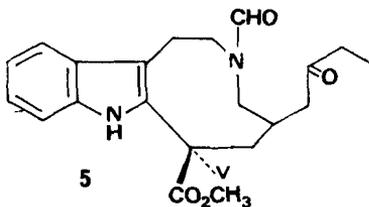
Il est probable qu'une partie des bis-indoles isolés de *C. ovalis* ne sont pas élaborés dans la plante mais sont des produits artificiels formés au cours des étapes d'extraction et de séparation [14]. C'est vraisemblablement le cas de l'oxo-21'-leuosine (7) qui, présentant une fonction lactame, devrait s'extraire dans les frac-



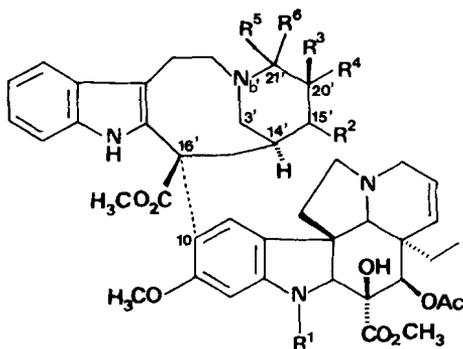
- 1 R = CH₂-vindoliny-10
2 R = H : vindoline



4



5

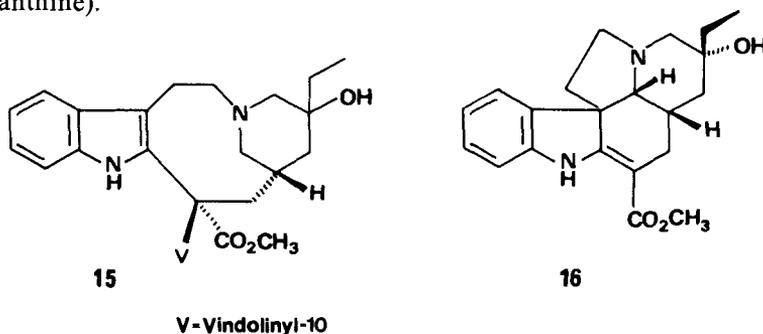


- 3 R¹ = CH₃; R² = R⁵ = R⁶ = H; R³ = OH; R⁴ = C₂H₅
6 R¹ = CH₃; R² - R⁴ = O; R³ = C₂H₅; R⁵ = R⁶ = H
7 R¹ = CH₃; R² - R⁴ = O; R³ = C₂H₅; R⁵ = R⁶ = O
8 R¹ = CH₃; R² - R⁴ = O; R³ = C₂H₅; R⁵ = OH; R⁶ = H
9 R¹ = CH₃; R² = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H; R³ = C₂H₅
10 R¹ = CH₃; R² = R³ = R⁵ = R⁶ = H; R⁴ = C₂H₅
11 = 6 N_b-oxyde
12 R¹ = CH₃; R² = H; R³ = OH; R⁴ = C₂H₅; R⁵ = R⁶ = O
13 R¹ = CHO; R² = R³ = R⁴ = H; R⁵ = OH; R⁶ = C₂H₅
22 R¹ = CH₃; R² - R³ = Δ; R⁴ = C₂H₅; R⁵ = R⁶ = H
23 R¹ = CHO; R² - R⁴ = O; R³ = C₂H₅; R⁵ = R⁶ = H
28 = épi-16' 22
31 R¹ = CH₃; R² = R⁵ = R⁶ = H; R³ = C₂H₅; R⁴ = OH
32 R¹ = CH₃; R² = OH; R³ = C₂H₅ (ou H); R⁴ = H (ou C₂H₅)
R⁵ = R⁶ = H

tions moins basiques; en effet, l'hydroxy-21'-leurosine (**8**) se transforme par oxydo-réduction au cours des séparations chromatographiques en un mélange d'oxo-21'-leurosine (**7**) et de leurosine (**6**) [12].

Fraction B₃-1. - L'hypothèse précédente d'une évolution artificielle de la composition des fractions est corroborée par l'isolement de faibles quantités de catharine (**4**) et de catharinine (**5**) dans la fraction B₃-1. A côté de ces deux amides, ont été caractérisés la vinblastine (**3**), la vincristine (**13**) [15], la vincathicine (**14**) [16] et trois «dimères» nouveaux appelés respectivement vincovaline, vincovalinine et vincovalicine [3].

La *vincovaline*, à laquelle la structure **15** a été attribuée [17], est le plus original puisqu'il est constitué d'une partie vindoline (**2**) et d'une partie indolique étroitement apparentée à la (+) pandoline (**16**) [18], puisqu'elle appartient au type ibogane avec la configuration absolue de la coronaridine [19] (série antipode de la catharanthine).

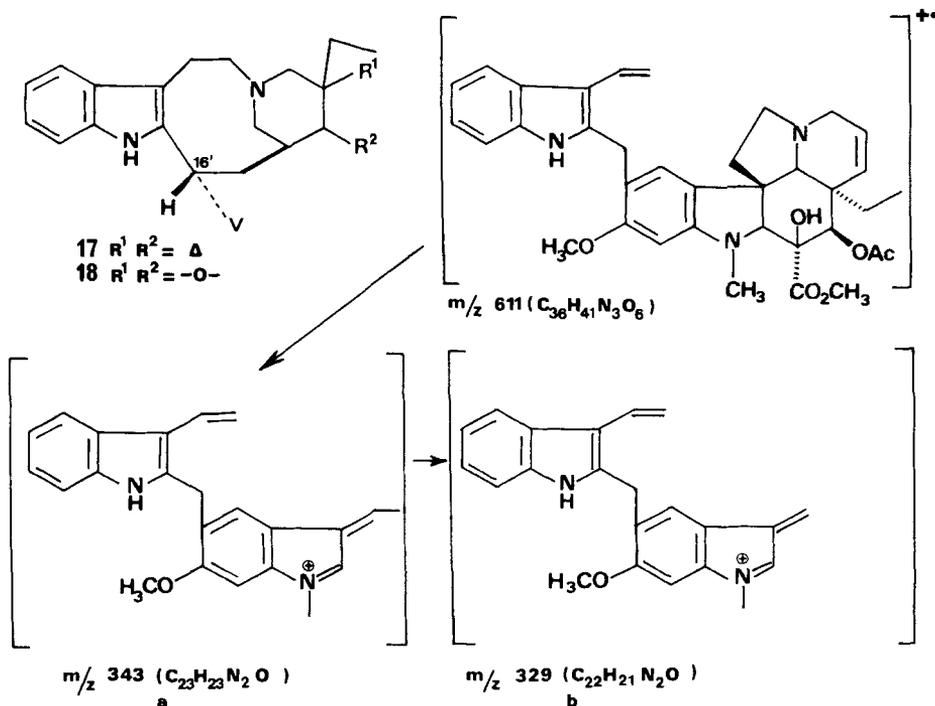


La *vincovalinine* présente aussi un spectre UV. caractéristique de la superposition des chromophores indole et indoline.

L'analyse en haute résolution de son spectre de masse permet de lui attribuer la formule brute $C_{44}H_{54}N_4O_7$ (M^+ à m/z 750,3962). Les ions à m/z 121, 122, 135 et surtout ceux à m/z 282 et 590 ($M - C_6H_8O_5$), déjà rencontrés dans les alcaloïdes de type vinblastine [20] [21], indiquent la présence d'un élément vindoline. La composition des ions **a** et **b** à m/z 343 ($C_{23}H_{23}N_2O$) et 329 ($C_{22}H_{21}N_2O$) suggère que la vindoline (**2**) est liée à l'élément indolique R par sa partie tryptaminique. Celle de l'ion à m/z 611 ($C_{36}H_{41}N_3O_6$) s'accorde avec un point d'attache en C(16') de l'élément indolique. La composition de l'ion à m/z 152 est en faveur de la présence d'une fonction oxygénée sur la partie pipéridinique d'une structure ibogane tétracyclique.

Le spectre de 1H -RMN. (240 MHz) [22] de la vincovalinine confirme la présence d'une partie vindoline liée par le C(10) à l'élément R. Il révèle la présence de deux groupes méthoxyle seulement ($H_3CO-C(11)$ et $H_3COOC-C(16)$). En plus de la résonance des six protons aromatiques on remarque à 6,10 ppm un signal d'un proton attribuable soit à un proton éthylénique, soit à $H-C(16')$ [8] [23].

En faveur de cette dernière hypothèse on peut citer l'inertie de la partie R lors de l'hydrogénation sous pression et température ordinaire (PtO_2 , 24 h) et surtout l'analogie de la courbe de DC. de la vincovalinine avec celles de dimères



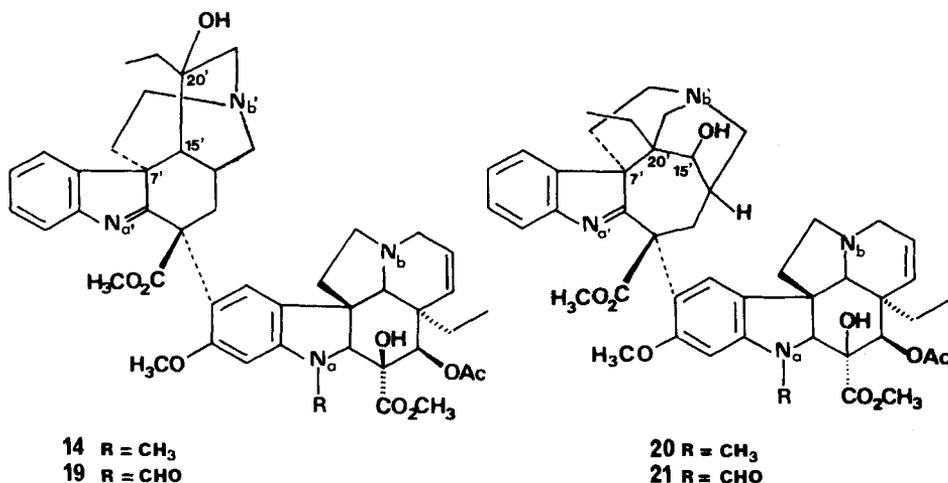
du type desméthoxycarbonyl-16'-anhydrovinblastine (**17**) [3] [24]. L'action d'un excès de borohydrure de sodium à température ambiante laisse la vincovalinine inchangée, ce qui exclut la présence de certains groupes fonctionnels, en particulier celle d'un groupe carbonyle cétonique.

Toutes ces données sont compatibles avec la structure desméthoxycarbonyl-16'-leurosine (**18**) proposée pour ce nouveau dimère.

La *vincovalicine*, de formule brute $\text{C}_{46}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_{10}$ (spectrométrie de masse en haute résolution), présente un spectre UV. voisin de celui de la vincathicine (**14**) et caractéristique de la superposition des chromophores indolénine et indoline. Son spectre IR. indique la présence de groupes carbonyle d'ester et d'amide (1740 et 1675 cm^{-1}). Dans le spectre $^1\text{H-RMN}$. de la vincovalicine, on note l'absence de singulet caractéristique d'un groupe $\text{H}_3\text{C}-\text{N}_a$ et le dédoublement de certains signaux qui peut être dû à la présence d'un groupe $\text{OHC}-\text{N}$. Ceci suggère l'existence d'une partie N_a -desméthyl- N_a -formylvindoline confirmée par les déplacements chimiques élevés $\text{H}-\text{C}(12)$ et $\text{H}-\text{C}(2)$, analogues à ceux de la vincristine (**13**), et par la présence des autres groupements fonctionnels de la vindoline (**2**). Pour la partie indolénine, ce spectre montre l'absence de substitution sur le noyau aromatique, la présence d'une chaîne éthyle et d'un groupe méthoxycarbonyle.

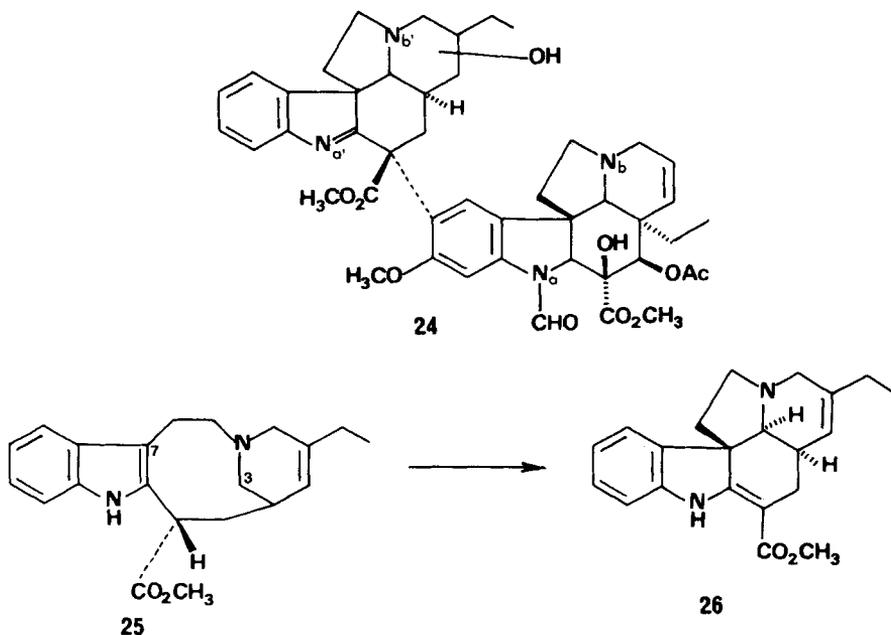
La formule brute de la vincovalicine indique la présence d'une autre fonction oxygénée; la composition du pic à $m/z \text{ } 154$ dans le spectre de masse ($\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}$) suggère une position de cet atome d'oxygène dans la partie éthylpiperidinique de l'élément indolénine.

Comme nous l'avons mis en évidence dans le cas de la vincristine **13**, le groupe OHC-N_a de la vincovalicine est réduit rapidement par le borohydrure de sodium à température ordinaire, alors que le chromophore indoléine reste intact dans ces conditions.



Toutes ces données sont compatibles avec une structure du type N_a -desméthyl- N_a -formyl vincathicine (**19**). Cependant, le composé **19**, obtenu par oxydation de la vincathicine (**14**) avec le réactif de Jones [25] s'est révélé différent de la vincovalicine. La vincathicine (**14**) dérive de la leuosine (**6**), après ouverture de l'époxyde en milieu acide avec participation de l'indole et cyclisation C(7') → C(15') [16b]. L'examen des modèles moléculaires montre qu'une cyclisation C(7') → C(20') est aussi possible et l'hypothèse d'une structure N_a -desméthyl- N_a -formyl-iso-vincathicine (**21**) a été avancée pour la vincovalicine, l'obtention d'un dérivé diacétylé par acétylation de cet alcaloïde dans les conditions classiques s'accordant avec la présence d'un groupe hydroxyle secondaire. Lors d'études précédentes, des cyclisations de ce type ont été observées en traitant l'anhydrovinblastine (**22**) par l'acide trifluoroacétique à 20° [26]. Pour obtenir la N_a -desméthyl- N_a -formyl-iso-vincathicine (**21**), la leuosine (**6**) et la leuroformine (**23**) [27] ont donc été soumises aux mêmes conditions: la leuosine (**6**) conduit à trois isomères: la vincathicine (**14**), un composé minoritaire présentant le même spectre UV. et un groupe hydroxyle acétylable, auquel la structure iso-vincathicine (**20**) est attribuée et un composé dont les données spectrales s'accordent avec celles d'un produit de réarrangement de la vincathicine déjà connu [28]. La leuroformine (**23**) fournit principalement le composé **19** et la N_a -desméthyl- N_a -formyl-iso-vincathicine (**21**), mais cette dernière est différente de la vincovalicine.

Pour ce nouvel alcaloïde, une autre hypothèse de structure peut être formulée: celle d'un squelette de type ψ -aspidospermane [29] pour la partie indoléine, qui conduit à proposer la formule **24**. En effet, une cyclisation C(7) → C(3) s'observe couramment lors de l'oxydation en position 3 de composés monoindoliques du type ibogane tétracyclique [30]; la formation de quantité non négligeable de



(-)- ψ -tabersonine (**26**) par oxydation à l'air de la méthoxycarbonyl-(16*S*)-cleavamine (**25**) en est un exemple [31].

L'examen de la courbe de DC. de la vincovalicine est compatible avec cette proposition. Cette courbe, voisine de celles de la vincathicine (**14**) et de son dérivé **19** est aussi analogue à celle d'un des produits d'oxydation de l'anhydrovinblastine (**22**) par l'acétate mercurique, auquel la formule **27**-(14'*R*, 16'*S*) est attribuée³).

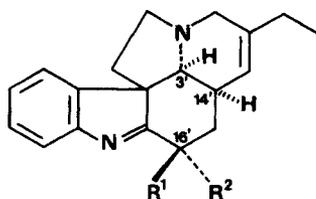
La comparaison des courbes des composés **27**, **29**-(14'*R*, 16'*R*), issu de l'épi-16'-anhydrovinblastine (**28**)⁴, et **30**-(14'*R*, 16'*S*, 20'*R*, configuration absolue en 14' inverse de celle de **27**), issu du produit majoritaire de couplage de la vindoline (**2**) et du N_b -oxyde de coronaridine à 0° ([3] [32]), montre que la configuration 16'*S* se caractérise par un $\Delta\epsilon$ négatif à 210-215 nm et positif vers 225 nm comme dans les dimères du type de la vinblastine (**3**) [3], et permet d'attribuer à la vincovalicine la configuration 16'*S*. Elle est en faveur, pour ce nouvel alcaloïde **24**, d'une configuration en 14' identique à celle du composé **27**, bien que l'influence de ce centre sur les courbes de DC. soit moins nette qu'avec les dimères de type **3**.

La structure **24** pourrait ainsi dériver, par oxydation du group H_3C-N_a et de la position 3', de la leuosidine (**31**)⁵ dont le groupe hydroxyle tertiaire en C(20')

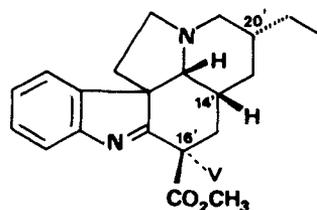
³) La possibilité d'une épimérisation du centre 14' au cours de l'oxydation par l'intermédiaire d'un équilibre immonium \rightleftharpoons énamine peut être écartée. En effet, *Le Men et al.* ont montré que l'oxydation de **25** par l'acétate mercurique conduit à la (-)- ψ -tabersonine (**26**) optiquement pure [29] [34].

⁴) Le composé **28** a été aussi préparé selon la méthode de *J. Lévy et al.* [35] par *D. Royer* (Thèse de Doctorat ès Sciences Pharmaceutiques, Reims 1980). Les études de DC. conduisent ce dernier à des conclusions voisines.

⁵) Alcaloïde détecté dans la fraction non encore étudiée des dimères de *C. ovalis* extraits à pH 8,5.



27 $R^1 = \text{CO}_2\text{CH}_3$, $R^2 = \text{vindolinyl-10}$
29 $R^1 = \text{vindolinyl-10}$, $R^2 = \text{CO}_2\text{CH}_3$



30 $V = \text{vindolinyl-10}$

est facilement acétylable [33], ou d'un isomère **32** inconnu jusqu'à présent à l'état naturel.

Le manque de matière première ne permet pas actuellement de vérifier ces hypothèses. D'une part, la vincovalicine isolée en faible quantité n'est pas très stable et, d'autre part, l'expérience acquise dans le domaine de la chimie des alcaloïdes du type vinblastine montre que les oxydations en position 21' sont plus faciles qu'en position 3'. Une solution pourrait consister à appliquer à certains dérivés hydroxylés de la (+)- ψ -tabersonine (énantiomère de **26** [34]), la méthode de couplage mise au point par Lévy *et al.* [35] qui devrait conduire, avec de bons rendements à des dimères de type **30** et d'épimériser le centre 14' après le couplage.

Partie expérimentale

1. Généralités. - Les chromatographies sur colonne ont été réalisées sur alumine désactivée ou Merck standardisée, d'activité II-III ou sur silice Kieselgel-Merck 60 (0,063-0,200 mm). Les chromatographies liquides sous moyenne pression ont été effectuées sur appareil Jobin-Yvon Chromatospac Prep 100. Les chromatographies analytiques sur couche mince ont été effectuées sur silice Kieselgel GF 254+366 imprégnée ou non de soude à 5% ou sur alumine désactivée et les chromatographies préparatives sur couches épaisses (CCE.) avec les mêmes adsorbants. Les révélations ont été faites principalement au réactif CAS [37] ou au réactif Dragendorff ou aux vapeurs d'iode. Les proportions de solvants constituant les systèmes d'éluion sont indiquées en volume.

Les points de fusion ont été pris sur bloc Kofler et ont été corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés au moyen du polarimètre électronique Perkin-Elmer 141 MC. Les spectres IR. (cm^{-1} , CHCl_3) 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 ($\Delta\epsilon$)] sur dichrographe Roussel-Jouan. Les spectres de ^1H -RMN. (CDCl_3 , TMS $\delta=0$ ppm) ont été effectués sur appareils IEF 240 MHz [22] ou 400 MHz [36] (les constantes de couplage sont exprimées en Hz, les lettres *s*, *d*, *t*, *d* \times *d* et *m* désignent respectivement les singulets, doublets, triplets, doublets de doublets et multiplets. Les spectres ^{13}C -RMN. sur appareil Brüker HX 90 E. Les spectres de masse ont été enregistrés sur spectrographe AEI type MS 50.

2. Extractions. - L'extraction de la plante avec séparation par gradient de pH et les filtrations sur gel de Sephadex LH 20, qui ont déjà été décrites [3] [4], conduisent en particulier aux lots d'alcaloïdes bis-indoliques A_1 , B_1 -1, B_2 -1, B_3 -1 (Tabl.).

Sauf indications spéciales, les solutions d'alcaloïdes dans les solvants organiques sont manipulées à une température inférieure ou égale à 50°.

3. Etude de la fraction A_1 . - La séparation des constituants de la fraction A_1 (690 mg) par CCE. de silice ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 96:4) fournit 182 mg d'un mélange de deux composés; la purification de ce dernier par CCE. d'alumine ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5/\text{CH}_3\text{OH}$ 98:2) conduit à 117 mg de composé cristallisé dans $\text{CH}_3\text{OH}/(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ et identifié à la vindolicine (**1**) [5] et à 40 mg de composé identifié à la catharine (**4**).

4. Etude de la fraction B₁-1. - La fraction B₁-1 (18,5 g) est chromatographiée sur une colonne de 640 g d'alumine désactivée.

Le mélange C₆H₆/CHCl₃ 3:1 élue 6,28 g de produit qui, cristallisé dans CH₃OH, donne 2,0 g de *catharine* (4). L'élution par C₆H₆/CHCl₃ 1:1 fournit 1,73 g de mélange purifié par CCE. de silice (CHCl₃/CH₃OH 95:5). On isole ainsi 0,95 g de *catharinine* (5) amorphe, identique à un échantillon isolé de *Catharanthus longifolius* PICHON [7]. L'élution par des mélanges plus éluants ne donne que des mélanges complexes de produits peu stables dont aucun composé pur n'a pu être isolé.

5. Etude de la fraction B₂-1. - La fraction B₂-1 (11,8 g) fournit, par cristallisation dans CH₃OH, 2,1 g de mélange dont les composants sont séparés par CCE. de silice (CHCl₃/CH₃OH 94:6). On isole ainsi: a) 56,4 mg d'oxo-21'-leurosine (7) [9]; F. 242° (déc.); b) 208,7 mg d'hydroxy-21'-leurosine (8) [10]; F. 246° (inst.), respectivement identiques à deux produits obtenus par application de la réaction de *Polonovski* modifiée à la pleurosine (11) [12]; c) 1,385 g de leurosine (6); d) 34,1 mg de déoxy-20'-vinblastine (10); e) 74,8 mg d'un mélange de vinblastine (3) (14,2 mg) et de déoxy-20'-leurosine (9) (56,2 mg) séparés par CCE. de silice alcaline (CH₃CO₂C₂H₅/CH₃OH 9:1); f) 70,9 mg de pleurosine (11).

Le reste de la fraction B₂-1 constitue un mélange trop complexe pour être étudié, dans lequel on peut déceler néanmoins de la vindolicine (1).

5.1. *Préparation de l'oxo-21'-vinblastine (12) par oxydation de la vinblastine (3).* La vinblastine (3) (340 mg, 0,42 mmol) est oxydée par l'iode selon le mode opératoire décrit [13]. La séparation des produits obtenus par CCE. de silice (CH₃CO₂C₂H₅/CH₃OH 94:6) fournit principalement un composé identifié à la catharinine 5 (29 mg) et à l'oxo-21'-vinblastine (12): 114 mg (33%).

Données de 12. F > 265°. - UV.: 217, 262, 288, 297. - DC.: 214 (-), 224 (+), 257 (+), 304 (+). - IR.: 3480, 2960, 1745, 1645, 1620. - ¹H-RMN. (400 MHz): 8,01 (s, 1 H, H-N_a); 7,56 (d, J=8, 1 H, arom.); 7,14 (3 H, arom.); 6,63 (s, 1 H, H-C(9)); 6,16 (s, 1 H, H-C(12)); 5,88 (d×d, J_{14,15}=10 et J_{3,14}=3,5, 1 H, H-C(14)); 5,51 (s, 1 H, H-C(17)); 5,35 (d, J_{14,15}=10, 1 H, H-C(15)); 4,67 (d×d, J_{5'a,5'b}=12,7 et J_{5'a,6'}=5,0, 1 H, H-C(5')); 3,87 (OH); 3,82, 3,80 et 3,59 (3s, 9 H, CH₃O-C(11), H₃COOC-C(16) et H₃COOC-C(16')); 2,78 (s, 1 H, H-C(21)); 2,74 (s, 3 H, CH₃-N_a); 2,11 (s, 3 H, OCOCH₃); 0,86 et 0,82 (2t, J=7, 6 H, H-C(18') et H-C(18)). - ¹³C-RMN.: 175,2 (COOCH₃); 173,6, 171,8 et 171,0 (COOCH₃, OCOCH₃ et CO-N_b); 158,1 (C(11)); 153,2 (C(13)); 134,9 (C(13')); 131,6 (C(2')); 130,0 (C(15)); 129,1 (C(8')); 124,5 (C(14)); 123,2 (C(8) et C(9) ou C(10')); 122,8 (C(10') ou C(9)); 120,6 (C(10)); 119,4 et 118,2 (C(9') et C(11')); 115,1 (C(7')); 110,7 (C(12)); 94,6 (C(12)); 83,4 (C(2)); 79,5 (C(16)); 76,3 (C(17)); 71,5 (C(20)); 66,2 (C(21)); 56,0 (CH₃O-C(11)); 55,4 (C(16')); 53,2 (C(7)); 52,4 (CH₃OOC-C(2)); 50,6 (C(3) et C(5)); 48,6 et 47,1 (C(5') et C(3')); 44,8 (C(6)); 43,1 et 42,8 (C(15') et C(20)); 38,2 (CH₃-N_a); 35,3 et 34,7 (C(17')) et C(19)); 30,9 (C(19)); 30,1 (C(14')); 24,4 (C(6')); 21,1 (OCOCH₃); 8,8 et 7,7 (C(18') et C(18)). - SM.: 824, 765, 705, 665, 649, 605, 557, 556, 525, 498, 379, 355, 341, 282, 272, 222, 188, 144, 135 (100%), 122, 121, 107.

Pour l'étude approfondie de ¹H-RMN. de la partie indolique de 12, ce composé a été coupé en milieu acide réducteur:

5.2. *Clivage de 12 en milieu acide réducteur.* L'oxo-21'-vinblastine (12) (90 mg) est traitée par une solution d'HCl dans du méthanol après addition d'étain (200 mg) et de chlorure d'étain (200 mg), selon le mode opératoire décrit pour la catharinine (5) [7]. Après 5 h de chauffage sous reflux les traitements classiques fournissent 86 mg d'un mélange dont les constituants sont séparés par CCE. de silice (CH₃CO₂C₂H₅/CH₃OH 96:4): on obtient 11,5 mg de l'oxo-21'-vinblastine de départ, 23 mg d'oxo-21'-désacétylvinblastine, de la vindoline (2) et de la désacétylvindoline (comparaisons des Rf en CCM.), 3,8 mg de méthoxycarbonyl-(16R)-oxo-21-velbanamine et 7,2 mg de méthoxycarbonyl-(16S)-oxo-21-velbanamine:

Données de l'oxo-21'-désacétylvinblastine. IR.: 3460, 2925, 1720, 1630, 1610. - ¹H-RMN. (400 MHz): 9,48 (disparaît par deutériation, OH); 8,01 (s, 1 H, H-N_a); 7,57 (d, 1 H, arom.); 7,2-7,1 (arom.); 6,64 (s, 1 H, H-C(9)); 6,13 (s, 1 H, H-C(12)); 5,87 et 5,82 (d×d resp. d, J_{14,15}=10, 2 H, H-C(14) et H-C(15)); 4,65 (d×d, J=13 et 5, 1 H, H-C(5')); 4,12 (s, 1 H, H-C(17)); 3,87, 3,78 et 3,58 (3s, 10 H, CH₃O-C(11), H₃COOC-C(16), H₃COOC-C(16') et H-C(2)); 2,78 (s, 3 H, CH₃-N_a); 2,62 (s, 1 H, H-C(21)); 1,00 et 0,86 (2t, J~7, 6 H, H-C(18') et H-C(18)). - SM.: 782 (M⁺), 753, 748, 723, 689, 667, 666, 665, 664, 605, 585, 556, 543, 525, 498, 355, 240 (100%), 188, 144, 135, 122, 121, 107.

Données de la méthoxycarbonyl-(16R)-oxo-21-velbanamine. UV. (CH₃OH): 224, 284, 292. - DC. (CH₃OH): 242 (-), 273 (+) (16R). - IR.: 3320, 2930, 1735, 1635. - SM.: 370 (M⁺), 293, 228 (100%), 196, 170, 144, 125.

Données de la méthoxycarbonyl-(16S)-oxo-21-velbanamine. F. 200° (éther). - UV. (CH₃OH): 225, 273, 285, 293. - DC. (CH₃OH): 227 (+), 273 (+) (16S). - IR.: 3420, 3380, 2930, 1735, 1645. - ¹H-RMN. (240 MHz et interprétation après expériences de découplage à 250 MHz): 8,73 (s, 1 H, H-N_a); 7,52 et 7,37 (2d, J=8, 2 H, H-C(9) et H-C(12)); 7,22 et 7,14 (2d×d, J~8, 2 H, H-C(10) et H-C(11)); 4,45 (m, J_{5a,5b}=12,8, J_{5a,6a}=4 et J_{5a,6b}=2,5, 1 H, H_a-C(5)); 4,20 (d, J_{16,17a}=10, 1 H, H-C(16)); 3,70 (s, 3 H, H₃COOC); 3,50 (d×d, J_{3a,3b}=14 et J_{3a,14}~7, 1 H, H_a-C(3)); 3,13 (d×d, J_{6a,6b}=14,5 et J_{5a,6a}=4, 1 H, H_a-C(6)); 3,0 (d×d×d, J_{6a,6b}=14,5, J_{5b,6b}~12,8 et J_{5a,6b}=2,5, 1 H, H_b-C(6)); 2,96 (d, J_{3a,3b}=14, 1 H, H_b-C(3)); 2,53 (d×d, J_{5a,5b}, J_{5b,6b}=12,8, 1 H, H_b-C(5)); 2,31 (3 H, H-C(14), H-C(15) et H_a-C(17)); 2,01 (d, J_{17a,17b}=14, 1 H, H_b-C(17)); 1,76 et 1,64 (2m, H_a-C(19) et H_b-C(19)); 0,93 (t, J_{18,19}=7, 3 H, 3 H-C(18)). - SM.: 370 (M⁺), 293, 266, 249, 228, 221 (100%), 209, 196, 193, 151, 144, 133, 125, 115, 105.

6. Etude de la fraction B₃-1. - Cette fraction (11,0 g) a été soumise à une chromatographie à haute performance sur une colonne de 1,5 kg de silice *Kieselgel H60 Merck* (CH₃CO₂C₂H₅/CH₃OH 3:1), ce qui permet une séparation résumée dans le tableau suivant:

Fractions (25 ml)	Poids (g)	Composition
I 5-20	0,019	
II 21-30	0,049	
III 31-84	1,251	
IV 85-99	0,765	Catharine (4), leurosine (6), catharinine (5)
V 100-125	0,823	Catharine (4), vincovaline (15)
VI 126-145	0,515	Catharinine (5)
VII 146-194	0,803	Leurosine (6), vincovalicine (24)
VIII 195-220	0,421	
IX 221-260	0,415	Vincovalinine (18), leurosine (6)
X 261-284	0,160	Leurosine (6)
XI 285-300	0,100	
XII 301-360	0,380	
XIII 361-380	0,280	Vinblastine (3), vindolicine (1)
XIV 381-400	0,330	Vinblastine (3)
XV 401-520	1,352	Vinblastine (3), vincristine (13)
XVI 521-565	0,167	Vincaticine (14)

6.1. *La fraction IV* (0,76 g) fournit par CCE. de silice (CHCl₃/CH₃OH 98:2) 70 mg de *catharine* (4) et un mélange qui, après nouvelle séparation par CCE. de silice (CH₃COCH₃/(C₂H₅)₂O 8:2) suivie de CCE. d'alumine (CH₃CO₂C₂H₅) donne 10 mg de *catharinine* (5).

6.2. *La fraction V* (0,80 g), après CCE. de silice alcaline (CH₃COCH₃/(C₂H₅)₂O 2:8), donne 117 mg de *catharine* (4) et un mélange qui, par CCE. de silice (CHCl₃/CH₃OH 94:6) et CCE. d'alumine (C₆H₁₄/CH₃CO₂C₂H₅ 3:7), fournit 12 mg de *vincovaline* (15) [17].

6.3. *La fraction VI* (0,50 g) est purifiée par une série de CCE.: a) silice (CHCl₃/CH₃OH 95:5); b) silice ((C₂H₅)₂O/C₆H₁₂/CH₃OH 75:15:10); c) silice ((C₂H₅)₂O/CH₃COCH₃ 65:35); d) silice alcaline (CHCl₃/CH₃OH 98:2) et fournit 18 mg de *catharinine* (5).

6.4. *La fraction VII* (0,76 g), fournit par CCE. de silice (CHCl₃/CH₃OH 95:5), 2 fractions, a et b: a) la fraction a, purifiée par CCE. de silice neutre ((C₂H₅)₂O/CH₃COCH₃ 7:3), donne 18 mg de *leurosine* (6) (voir aussi 6,15); b) la fraction b, fournit par CCE. de silice neutre ((C₂H₅)₂O/CH₃COCH₃ 7:3, puis 6:4), 38 mg de *vincovalicine* (24) (voir aussi 6,12, 6,13 et 6,14).

6.5. *La fraction IX* (0,40 g), purifiée par CCE. de silice neutre (CHCl₃/CH₃OH 95:5), donne 2 fractions: a) la 1re fraction (110 mg), purifiée par CCE. de silice neutre (CH₃CO₂C₂H₅/C₆H₁₄/CH₃OH 1:1:1) fournit 40 mg de *leurosine* (6); b) la 2e fraction (100 mg) fournit, après CCE. de silice (CH₃CO₂C₂H₅/CH₃OH 85:15), 14 mg de *vincovalinine* (18) (voir aussi 6.10 et 6.11).

6.6. *La fraction XIII* (0,28 g), séparée par CCE. de silice ($\text{CH}_3\text{COCH}_3/\text{CHCl}_3$ 2:2), fournit 100 mg de *vinblastine* (3) et 75 mg de *vindolicine* (1).

6.7. *La fraction XIV* (0,33 g), cristallisée dans $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}/\text{CH}_3\text{OH}$, fournit 166 mg de *vinblastine* (3).

6.8. *La fraction XV* (1,30 g), cristallisée dans $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$, fournit 350 mg de *vinblastine* (3) et le résidu des eaux-mères recristallisé dans CH_3COCH_3 donne 40 mg de *vincristine* (19).

6.9. *La fraction XVI* fournit la *vincathicine* (14) (60 mg), séparée par CCE. ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1, cuve saturée par NH_3).

6.10. *Données de la vincovalinine* (18). $[\alpha]_{\text{D}} = +19^\circ$ ($c = 0,3$, CHCl_3). - UV.: 264 (15700), 288 (15700), 294 (15700), 306 (inflexion), milieu acide: 258 (15700), 302 (15700). - DC.: 230 (+13,2), 246 (+9,6), 308 (+2,4). - IR.: 3450, 1740, 1620. - $^1\text{H-RMN}$.: 8,16 (s, 1 H, H- N_a ou OH); 7,56-7,12 (m, 4 H, arom.); 6,70 et 6,06 (2s, 2 H, H-C(9) et H-C(12)); 6,10 (H-C(16')); 5,90 (d×d, $J_{14,15} = 12$ et $J_{3,14} = 6$, 1 H, H-C(14)); 5,40 (s, 1 H, H-C(17)); 5,28 (d, $J_{14,15} = 12$, 1 H, H-C(15)); 3,83 et 3,80 (2s, 6 H, OCH_3 et CO_2CH_3); 2,58 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-N}_a$); 2,09 (s, 3 H, OCOCH_3); 0,90 et 0,65 (2t, $J = 7$, 6 H, H-C(18) et H-C(18')). - SM.: 750 (100), 735, 721 (10), 719, 691 (12), 690, 647 (3), 612 (1), 611 (2), 598, 591, 590, 589 (13), 553, 469 (13), 343, 330, 329, 316, 282 (36), 154 (10), 152 (4), 135 (63), 122 (27), 121 (les indications de l'abondance, en %, proviennent d'un spectre à haute résolution).

6.11. *Hydrogénation de la vincovalinine*. Une solution de vincovalinine (2 mg) dans de l'éthanol absolu (1 ml) est agitée sous atmosphère d'hydrogène à température et pression ordinaires pendant 24 h. Après filtration, la solution est évaporée sous pression réduite; on obtient 1,5 mg de dihydro-14,15-vincovalinine. - SM.: 752 (M^+ , pic de base), 284, 124.

6.12. *Données de la vincovalicine* (24). $[\alpha]_{\text{D}} = -45^\circ$ ($c = 0,45$, CHCl_3). - UV.: 220 (33000), 256 (13000), 300 (9900). - DC.: 225 (+7,4), 253 (+13,2), 300 (-12,5). - IR.: 3450 (OH), 1740 (ester), 1675 (amide). - $^1\text{H-RMN}$ (240 MHz): 8,78 (s, 1 H, OH); 8,19-7,69 (2s, 1 H, CHO); 7,56-7,18 (m, 4 H, arom.); 7,15 (s, 1 H, H-C(12)); 6,80 (s, 1 H, H-C(9)); 5,92 (d×d, 1 H, H-C(14)); 5,36 (d, $J = 10$, 1 H, H-C(15)); 5,17 (s dédoublé, 1 H, H-C(17)); 4,77 (s, 1 H, H-C(2)); 3,89, 3,73 et 3,70 (3s, 9 H, $\text{CH}_3\text{O-C}(11)$, $\text{H}_3\text{COOC-C}(16)$ et $\text{H}_3\text{COOC-C}(16')$); 0,91 et 0,54 (2t, 6 H, H-C(18) et H-C(18')). - SM. (haute résolution): 822 (34), 791 (100), 663 (21), 555 (8), 282 (5), 154 (9), 140 (25), 135 (17), 122 (29), 121 (47), 107 (12).

6.13. *Réduction de la vincovalicine par NaBH_4* . A une solution de 2 mg de vincovalicine (24), dans 0,5 ml de CH_3OH , sous azote, on ajoute un excès de NaBH_4 . Le mélange est agité à température ordinaire pendant 15 min. Le milieu réactionnel est dilué par H_2O et extrait par CHCl_3 . On isole, après les traitements habituels, 2 mg de composé. - UV.: 260, 304. - IR.: 3500 (OH), 1730 (ester) (absence de carbonyle d'amide). - SM.: 808 (M^+), 786, 748, 659, 648, 352, 140, 135 (pic de base), 122, 121, 107.

6.14. *Acétylation de la vincovalicine*. A une solution de 2 mg de vincovalicine dans 20 gouttes de pyridine on ajoute 20 gouttes d'anhydride acétique. Le mélange est agité sous argon pendant 48 h, à température ordinaire. On ajoute, à 0° , 20 gouttes de CH_3OH et l'agitation est continuée à 0° pendant 2 h. Le milieu réactionnel est alcalinisé par une solution aqueuse de Na_2CO_3 et extrait par CHCl_3 . On obtient 2 mg du composé diacétylé. - UV.: 223, 258, 299. - DC.: 220 (+), 260 (+), 305 (-). - $^1\text{H-RMN}$ (240 MHz): 3,80 (3s, 9 H, 3 CO_2CH_3); 2,10 (3s, 9 H, 3 OCOCH_3); 0,9 (m, 6 H, H-C(18) et H-C(18')). - SM.: 906, 880, 866, 864 ($M-42$), 834, 833, 773, 761, 745, 715, 705, 704, 678, 673, 578, 551, 474, 432, 393, 368, 296, 154, 145, 136, 135, 122, 121, 107.

6.15. *Traitement de la leurosine (6) par $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$* . Une solution de leurosine (6) (126 mg) dans de l'acide trifluoroacétique (4 ml) est agitée sous atmosphère inerte pendant $2\frac{1}{4}$ h à température ambiante. Après évaporation de l'acide sous pression réduite à la même température, le mélange est alcalinisé par Na_2CO_3 et extrait par CHCl_3 . Les produits obtenus après traitements habituels sont séparés par CCE. de silice ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 97:3, cuve saturée de NH_3); on obtient: a) 97,2 mg d'un mélange de vincathicine (14) (56,0 mg) (voir aussi 6.16 et 6.17) et du composé 23 (37,0 mg), séparés par CCE. de silice ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5/\text{CH}_3\text{OH}$ 85:15) et b) 16,5 mg d'isovincathicine (20).

6.16. *Données de la vincathicine (14)* [16]. DC.: 215 (-41,2), 225 (+6,0), 254 (+18,0), 277 (-5,1), 305 (-1,9).

6.17. *Produit de réarrangement de la vincathicine* [28]. F. (inst.): 195-197°. - UV.: 223 (36600), 260 (10700), 286 (10900), 293 (11300) et 316 (7300). - DC.: 212 (-33), 228 (+13), 255 (+11,6), 285 (+8,5), 320 (-4). - IR.: 3380, 2940, 1745, 1725, 1615. - $^1\text{H-RMN}$ (240 MHz): 8,02 (s, 1 H, H- N_a); 7,45 (d, 1 H, arom.); 7,16 (d, 1 H, arom.); 7,03 (2 H, arom.); 6,45 et 5,97 (2s, 2 H,

H-C(9) et H-C(12)); 5,75 (H-C(14)); 5,71 (*d*, 1 H, H-C(17')); 5,29 (*s*, 1 H, H-C(17)); 5,08 (*d*, $J_{14,15}=10$, 1 H, H-C(15)); 3,75 et 3,74 (3*s*, 9 H, H₃CO-C(11), H₃COOC-C(16) et H₃COOC-C(16')); 3,68 (*s*, H-C(2)); 2,64 (*s*, 3 H, CH₃-N_a); 2,29 (*s*, H-C(21)); 2,03 (*s*, 3 H, OCOCH₃); 0,89 et -0,13 (2*t*, $J=7$, H-C(18') et H-C(18)). - SM.: 822, 808 (*M*⁺), 765, 708, 649, 623, 563, 527, 467, 451, 295, 282, 185 (100%), 156, 144, 143, 135, 122, 121, 114.

6.18. *Données de l'isovincathicine (20)*. [α]_D = -82° (*c* = 0,55, CHCl₃). - UV.: 215 (35 500), 260 (13 000), 303 (8500); spectre du système indolémine-indoline. - DC.: 217 (-23,4), 254 (+28,8), 276 (-13,5), 305 (-10,6). - IR.: 3470, 2940, 1740, 1620. - ¹H-RMN. (240 MHz): 7,46 et 7,33 (2*s*, 2 H, arom.); 7,24 (arom.); 6,31 (*s*, 1 H, H-C(9)); 6,04 (*s*, 1 H, H-C(12)); 5,80 (*d* × *d*, $J_{14,15}=10$ et $J_{3,14}=4$, 1 H, H-C(14)); 5,43 (*s*, 1 H, H-C(17)); 5,18 (*d*, $J_{14,15}=10$, 1 H, H-C(15)); 4,15 (H-C(15')); 3,77, 3,72 et 3,71 (3*s*, 9 H, H₃CO-C(11), H₃COOC-C(16') et H₃COOC-C(16)); 3,66 (H-C(2)); 2,64 (*s*, 3 H, CH₃-N_a); 2,31 (*s*, H-C(21)); 2,05 (*s*, 3 H, OCOCH₃); 0,54 et -0,06 (2*t*, $J=7$, 6 H, H-C(18') et H-C(18)). - SM.: 822, 808 (*M*⁺), 806, 778, 764, 694, 469, 379, 378, 377, 351, 308, 295, 282, 240, 227, 188, 184, 168, 144, 135 (100%), 122, 121, 107.

6.19. *Acétylation de l'isovincathicine (20)*. A une solution du composé **20** (2,1 mg) dans de la pyridine anhydre (0,1 ml) maintenue sous azote, on ajoute de l'anhydride acétique (0,1 ml) et le mélange est agité à température ambiante pendant 70 h. Après évaporation sous pression réduite du solvant et de l'excès de réactif, les traitements habituels fournissent un dérivé diacétylé (rdt. quantitatif). - UV.: 215, 258, 302. - DC.: 217 (-), 252 (+), 274 (-), 309 (-). - IR.: 2900, 1730, 1610. - ¹H-RMN. (240 MHz): 7,54 (1 H, arom.); 7,33 et 7,22 (H arom.); 6,66 (*s*, 1 H, H-C(9)); 6,04 (*s*, 1 H, H-C(12)); 5,82 (1 H, H-C(14)); 5,48 (*s*, 1 H, H-C(17)); 5,25 (1 H, H-C(15')); 5,18 (*d*, $J_{14,15}=10$, 1 H, H-C(15)); 3,94, 3,73 et 3,60 (3*s*, H₃CO-C(11), H₃COOC-C(16) et H₃COOC-C(16')); 2,69 (*s*, 3 H, CH₃-N_a); 2,02 (*s*, 3 H) et 1,97 (*s*, 6 H, H₃COCO-C(17), H₃COCO-C(16) et H₃COCO-C(15')); 0,47 et -0,13 (2*t*, $J\sim 7$, 6 H, H-C(18') et H-C(18)). - SM.: 892 (*M*⁺), 861, 834, 775, 631, 524, 379, 351, 337, 272, 251, 227, 214, 209, 197, 188, 184, 168, 156, 144, 136, 135 (100%), 122, 121, 107.

6.20. *N_a-Desméthyl-N_a-formyl-vincathicine (19)*. A une solution de vincathicine **14** (10 mg) dans 1,2 ml d'acétone maintenue sous argon à -78°, on ajoute 0,2 ml d'anhydride acétique et 100 µl de réactif de Jones. Après 1 h d'agitation à -78°, on ajoute 1 ml d'une solution de NH₃ et on laisse revenir le mélange à température ordinaire. Après extraction par du CH₂Cl₂, lavage avec une solution de NaHSO₃ et purification par CCE. de silice (CHCl₃/CH₃OH 9:1), on obtient 6 mg de **19**. - UV.: 220, 260, 302. - DC.: 205 (-), 225 (+), 250 (+), 280 (+), 305 (-). - IR.: 3300, 2950, 1730, 1680, 1620, 1605. - ¹H-RMN. (240 MHz): 9,23 (OH); 8,70 et 8,13 (2*s*, 1 H, OH-N_a); 7,6-7,2 (H arom.); 6,75 et 6,61 (2*s*, H-C(9) et H-C(12)); 5,88 (*d* × *d*, $J_{14,15}=10$ et $J_{3,14}=3$, H-C(14)); 5,33 (*d*, $J=10$, 1 H, H-C(15)); 5,07 et 5,04 (2*s*, 1 H, H-C(17)); 4,70 et 4,46 (2*s*, 1 H, H-C(2)); 3,88, 3,68 et 3,64 (3*s*, 9 H, 3 OCH₃); 2,03 et 2,00 (2*s*, 3 H, OCOCH₃); 0,60 et 0,55 (2*t*, 6 H, H-C(18') et H-C(18)). - SM.: 836 (*M*+14), 822 (*M*⁺), 778, 750, 720, 719 (100%), 615, 603, 433, 154, 152, 136, 122, 121, 114.

6.21. *N_a-Desméthyl-N_a-formyl-isovincathicine (21)*. Une solution de leuroformine (**23**) [27] (59 mg) dans de l'acide trifluoroacétique (6 ml) est agitée sous atmosphère d'argon pendant 2¼ h à température ambiante. Après les traitements décrits dans le cas de la leurosine (voir 6.15) les composés obtenus sont séparés par CCE. de silice: a) *N_a-desméthyl-N_a-formyl-vincathicine (19)*, identique à l'échantillon préparé au paragraphe précédent (27 mg), b) *N_a-desméthyl-N_a-formyl-isovincathicine (21)* (7 mg).

6.22. *Données du composé 21*. UV.: 220, 258, 302. - DC.: 217 (-), 254 (+), 300 (-). - IR.: 3460, 2960, 1745, 1685, 1625, 1605. - ¹H-RMN. (400 MHz): 8,53 et 8,00 (OH-N_a); 7,58-7,17 (H arom.); 7,0 et 6,4 (attribués à H-C(9) et H-C(12)); 5,92 (H-C(14)); 5,3 et 4,9 (H-C(15) et H-C(17)); 4,55 et 4,30 (2*s* larges, 1 H, H-C(2)); 3,92, 3,71 et 3,65 (3 OCH₃); 2,01 et 1,99 (2*s*, OCOCH₃); 0,68 (H-C(18') ou H-C(18)). - SM.: 836 (*M*+14), 822 (*M*⁺), 793, 765, 675, 662, 661, 647, 615, 337, 295, 237, 136, 122, 121, 114.

6.22. *Composé 27* (oxydation de l'anhydrovinblastine **22** par l'acétate mercurique). A une solution de **22** [32] (68 mg, 0,085 mmol) dans de l'acide acétique (2,5 ml), on ajoute 96 mg (0,3 mmol) d'acétate mercurique; le milieu réactionnel est agité sous atmosphère inerte pendant 24 h à température ambiante et le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite. Une solution du résidu dans le méthanol est réduite par un excès de NaBH₄ (pendant 15 min.) à température ambiante. Après filtration, rinçage du précipité par du méthanol et évaporation du solvant sous

pression réduite, les produits obtenus sont séparés par CCE. de silice ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 92:8). La leurosine (**6**) et l'anhydrovinblastine (**22**) sont identifiées par comparaison des Rf. Le composé **27** (6 mg) est le moins polaire. - UV.: 216, 261, 304. - DC.: 212 (-), 228 (+), 255 (+), 298 (-). - IR.: 3420, 2940, 1740, 1620, 1600. - $^1\text{H-RMN}$. (400 MHz): 7,45 (1 H, arom.); 7,27 (H arom.); 6,82 (s, 1 H, H-C(9)); 6,12 (s, 1 H, H-C(12)); 5,82 (H-C(14)); 5,47 (s, 1 H, H-C(17)); 5,30 (H-C(15')); 5,23 (d, $J_{14,15}=10$, 1 H, H-C(15)); 3,79, 3,76 et 3,68 (3s, $\text{H}_3\text{CO-C}(11)$, $\text{H}_3\text{COOC-C}(16)$ et $\text{H}_3\text{COOC-C}(16')$); 2,70 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-N}_a$); 2,08 (s, 3 H, OCOCH_3); 1,00 et 0,51 (2t, H-C(18') et H-C(18)). - SM.: 790 (M^+), 759, 731, 643, 631, 602, 601, 539, 522, 494, 492, 464, 379 (100%), 282, 272, 251, 249, 222, 144, 135, 122, 121, 107.

6.23. Composé **29** (oxydation de l'épi-16' anhydrovinblastine (**28**) par l'acétate mercurique). Une solution de **28** [32] (64,5 mg, 0,08 mmol) dans 2,5 ml d'acide acétique est traitée par 29 mg (0,09 mmol) d'acétate mercurique comme précédemment. Les produits sont séparés par CCE. de silice ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 94:6). On obtient 24 mg de produit de départ et 12 mg du composé **29**. - UV.: 216, 261, 296. - DC.: 212 (+), 224 (-), 266 (+). - IR.: 2950, 1730, 1610, 1600. - $^1\text{H-RMN}$. (400 MHz): 7,65 et 7,42 (2d, 2 H, arom.); 7,30 (H arom.); 6,41 et 6,07 (2s, 2 H, H-C(9) et H-C(12)); 5,79 (d, $J_{14,15}=10$ et $J_{3,14}=3$, 1 H, H-C(14)); 5,50 (m, 1 H, H-C(15')); 5,45 (s, 1 H, H-C(17)); 5,25 (d, $J_{14,15}=10$, 1 H, H-C(15)); 3,77 et 3,71 (2s, 6 H resp. 3 H, $\text{H}_3\text{CO-C}(11)$, $\text{H}_3\text{COOC-C}(16)$ et $\text{H}_3\text{COOC-C}(16')$); 3,66 (s, H-C(2)); 2,66 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-N}_a$); 2,05 (s, 3 H, OCOCH_3); 1,02 (t, $J=7$, 3 H, H-C(18')) et 0,41 (t, $J=7$, 3 H, H-C(18)). - SM.: 790 (M^+), 731, 643, 631, 539, 522, 464, 379 (100%), 334, 282, 272, 251, 249, 135, 122, 121, 107.

6.24. Composé **30** (oxydation du produit (16'S,20'R) de couplage de la vindoline et du N_b -oxyde de coronaridine par l'acétate mercurique). A une solution du dimère majoritaire, obtenu par couplage à 0° du N_b -oxyde de coronaridine et de la vindoline [32] (103 mg, 0,13 mmol) dans 2,5 ml d'acide acétique, on ajoute 45,3 mg (0,14 mmol) d' $\text{Hg}(\text{OAc})_2$. Après agitation du mélange pendant 24 h et évaporation du solvant, le produit peu polaire formé (4 mg) est isolé par CCE. de silice ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1). - UV.: 215, 228 ép., 260, 298. - DC.: 210 (-), 224 (+), 252 (+), 271 (-), 290 (+), 305 (-). - IR.: 2920, 1740, 1620, 1600. - $^1\text{H-RMN}$. (400 MHz): 7,60 (d, 1 H, arom.); 7,4-7,2 (arom.); 6,39 (s, 1 H, H-C(9)); 6,12 (s, 1 H, H-C(12)); 5,81 (H-C(14)); 5,44 (s, 1 H, H-C(17)); 5,21 (H-C(15)); 3,82, 3,80 et 3,66 (3s, $\text{H}_3\text{CO-C}(11)$, $\text{H}_3\text{COOC-C}(16)$ et $\text{H}_3\text{COOC-C}(16')$); 2,64 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-N}_a$); 2,07 (OCOCH_3); 0,88 et 0,48 (2t, H-C(18') et H-C(18)). - SM.: 792 (M^+), 733, 673, 645, 623, 526, 525, 524, 496, 466, 379, 366, 337, 336 (100%), 282, 272, 265, 252, 135, 124, 122, 121, 107.

Nous remercions tout particulièrement M. P. Potier, Directeur de l'I.C.S.N., de nous avoir confié le sujet de ce travail et de nous avoir encouragés au cours de sa réalisation. Nous remercions également le Dr P. Bladon (Université de Strathclyde, Glasgow) pour l'enregistrement de certains spectres de masse en haute résolution et la Ligue Nationale Française contre le Cancer pour l'attribution d'une bourse (R.Z. *Andriamialisoa*).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] W. I. Taylor & N. R. Farnsworth, 'The Catharanthus Alkaloids', Marcel Dekker, New-York 1975.
- [2] a) N. Langlois & P. Potier, C.r. hebdomadaire, Séances Acad. Sci. [C] 273, 994 (1971); b) N. Langlois & P. Potier, *ibid.* [C] 275, 219 (1972); c) N. Langlois & P. Potier, *Phytochemistry* 11, 2617 (1972).
- [3] R. Z. *Andriamialisoa*, Thèse de Doctorat ès Sciences, Orsay 1978.
- [4] N. Langlois, L. Diatta & R. Z. *Andriamialisoa*, *Phytochemistry* 18, 467 (1979) et Réf. citées.
- [5] M. Gorman & J. Sweeny, 'Abstracts of papers IUPAC Symposium on Natural Products', Kyoto 1964.
- [6] P. Rasoanaivo, A. Ahond, J. P. Cosson, N. Langlois, P. Potier, J. Guilhem, A. Ducruix, C. Riche & C. Pascard, C.r. hebdomadaire, Séances Acad. Sci. [C] 279, 75 (1974).
- [7] R. Z. *Andriamialisoa*, N. Langlois, P. Potier, A. Chiaroni & C. Riche, *Tetrahedron* 34, 677 (1978).
- [8] N. Neuss, M. Gorman, N. J. Cone & L. L. Huckstep, *Tetrahedron Letters* 1968, 783.
- [9] A. El Sayed, G. H. Handy & G. A. Cordell, sous presse.

- [10] G. L. Thompson, G. C. Paschal & R. A. Conrad, US Patent 4.122081 (24.10.1978) Appl. 822466 (8.8.1977); Chem. Abstr. 90, 104192p (1979).
- [11] a) R. L. Noble, C. T. Beer & J. H. Cutts, Ann. Acad. Sci. 76, 882 (1958); b) G. H. Svoboda, J. Amer. pharm. Assoc. Sci. Ed. 47, 834 (1958); c) N. Neuss, M. Gorman, W. Hargrove, N. J. Cone, K. Bie-mann, G. Büchi & R. E. Manning, J. Amer. chem. Soc. 86, 1440 (1964).
- [12] R. Z. Andriamialisoa, N. Langlois, Y. Langlois & P. Potier, à paraître.
- [13] J. P. Kutney, J. Balsevich, G. H. Bokelman, T. Hibino, T. Honda, I. Itoh, A. R. Ratcliffe & B. R. Worth, Canad. J. Chemistry 56, 62 (1978).
- [14] N. Langlois & P. Potier, J. chem. Soc. Chem. Commun. 1979, 582.
- [15] a) G. H. Svoboda, Lloydia 24, 173 (1961); b) J. W. Moncrieff & W. N. Lipscomb, Acta Crystallogr. 21, 322 (1966).
- [16] a) G. H. Svoboda & A. J. Barnes, J. Amer. pharm. Assoc. Sci. Ed. 53, 127 (1964); b) S. Tafur, V. L. Occolowitz, T. K. Elzey, J. W. Paschal & D. E. Dorman, J. org. Chemistry 41, 1001 (1976).
- [17] R. Z. Andriamialisoa, N. Langlois & P. Potier, Tetrahedron Letters 1976, 2849.
- [18] a) J. Le Men, G. Hugel, M. Zeches, M. J. Hoizey, L. Le Men-Olivier & J. Levy, C.r. hebd. Acad. Sci. [C] 283, 759 (1976); b) J. Bruneton, A. Cavé, E. W. Hagaman, N. Kunesch & E. Wenkert, Tetrahedron Letters 1976, 3567.
- [19] K. Bláha, Z. Koblicová & J. Trojánek, Coll. Czechoslov. chem. Commun. 39, 2258 (1974).
- [20] K. Biemann, Lloydia 27, 397 (1964).
- [21] D. J. Abraham & N. R. Farnsworth, J. pharm. Sci. 58, 694 (1969).
- [22] S. K. Kan, P. Gonord, C. Duret, J. Salsat & C. Vibet, Rev. Sci. Instrum. 44, 1725 (1973).
- [23] a) J. Trojánek, O. Strouf & Z. Cekan, Coll. Czechoslov. chem. Commun. 24, 526 (1959); b) J. Mokry & I. Kompis, Lloydia 27, 428 (1964); c) J. Mokry, I. Kompis, M. Shamma & R. J. Shine, Chemistry and Ind. 1964, 1988.
- [24] R. Z. Andriamialisoa, Y. Langlois, N. Langlois & P. Potier, C.r. hebd. Acad. Sci. [C] 284, 751 (1977).
- [25] J. P. Kuiney, J. Balsevich, T. Honda, Ph. Liao, H. P. M. Thiellier & B. R. Worth, Canad. J. Chemistry 56, 2560 (1978).
- [26] R. Z. Andriamialisoa & al., travaux non publiés.
- [27] a) K. Jovanovics, K. Szasz, B. Kellner, L. Nemeth, Z. Relle, E. Bittner, E. Dezseri & J. Eles, Ger. Offen. 2404120, 29.8.1974, Hung. Appl. RI 502, 16.2.1973; b) Richter Gedeon Vegyészeti, Gyár. Rt. Belg. 823560, 16.4.1975, Hung. Appl. RI 531, 20.12.1973.
- [28] E. Wenkert, E. W. Hagaman, B. Lal, G. E. Gutowski, A. S. Katner, J. C. Miller & N. Neuss, Helv. 58, 1560 (1975).
- [29] J. Le Men, C. Caron-Sigaut, G. Hugel, L. Le Men-Olivier & J. Lévy, Helv. 61, 566 (1978).
- [30] J. P. Kutney, R. T. Brown, E. Piers & J. R. Hadfield, J. Amer. chem. Soc. 92, 1708 (1970).
- [31] D. Rao, Y. Langlois & N. Langlois, travaux non publiés. L'époxy-15,20 ψ -tabersonine se forme également en plus faible quantité.
- [32] N. Langlois, F. Guéritte, Y. Langlois & P. Potier, J. Amer. chem. Soc. 98, 7017 (1976).
- [33] N. Neuss, L. L. Huckstep & N. J. Cone, Tetrahedron Letters 1967, 811.
- [34] a) R. T. Brown, J. S. Hill, G. F. Smith & K. S. J. Stapleford, Tetrahedron 27, 5217 (1971); b) M. Zeches, M. M. Debray, G. Ledouble, L. Le Men-Olivier & J. Le Men, Phytochemistry 14, 1122 (1975).
- [35] J. Lévy, communication orale 17.3.1978.
- [36] S. K. Kan et al., à paraître.
- [37] R. N. Farnsworth, R. N. Blomster, D. Damratoski, W. A. Meer & L. V. Cammarato, Lloydia 27, 302 (1964).