

METHYLENE-INDOLINES, INDOLENINES et INDOLENINIUMS-III(1). ACTION DE REACTIFS REDUCTEURS 3. HEMISYNTHESE DE LA (+)-VALLESAMIDINE

par Jean Lévy, Pierre Maupérin, Michèle Dôé de Maindreville et Jean Le Men

Laboratoire de Transformations et Synthèse de Substances Naturelles
U. E. R. de Pharmacie, 51 rue Cognacq-Jay, 51-REIMS (FRANCE)

(Received in France 5 February 1971; received in UK for publication 16 March 1971)

L'action du zinc et de l'acide acétique à chaud sur l'akuammicine et la tabersonine, décrite dans les communications précédentes, réalise un réarrangement qui conduit aux dérivés indoliniques picramicine 13 et vincamsonine 3, respectivement. Ce réarrangement s'accompagne dans les deux cas d'une fragmentation engendrant des dérivés indoliques, et qui semble liée à la présence d'un groupement ester carboxylique sur le carbone 16.

On pouvait alors penser que des indolénines ne comportant pas de groupement ester carboxylique subissent, dans les mêmes conditions réactionnelles, le seul réarrangement de type "akuammicine \longrightarrow picramicine", à l'exclusion de la fragmentation. Effectivement, les indolénines 1 et 10, préparées (2, 3) à partir de la tabersonine et de l'akuammicine respectivement, engendrent notamment, dans l'acide acétique à 100-110° en présence de zinc pulvérent et de CuSO_4 , les dérivés indoliniques 4 et 12. Une corrélation antipodale réalisée entre l'indoline 4 et la (-) vallesamidine 8, de structure connue, corrobore les résultats présentés dans les deux précédentes publications.

Indolénine de la tabersonine, 1

Dans les conditions réactionnelles définies ci-dessus, l'indolénine 1 donne naissance à un mélange renfermant deux composés principaux, qui sont séparés par chromatographie préparative sur couche de silice.

Le dérivé le moins polaire (Rendement, 6%), F. 100-104°, $(\alpha)_D +31^\circ$ (4), λ_{max} nm (log ϵ) 245(3, 78), 296(3, 42), ν_{NH} 3400 cm^{-1} , ν_{indoline} " 1615 cm^{-1} , est identique au composé 7 (2), également préparé par l'action de LiAlH_4 sur l'indolénine 1.

Le dérivé le plus polaire 4 (Rendement 24%) est obtenu sous forme d'une laque translucide, $(\alpha)_D 0^\circ$, λ_{max} nm (log ϵ) 248(3, 87), 298(3, 67), ν_{NH} 4320 cm^{-1} , ν_{indoline} " 1610 cm^{-1} . L'action d'un mélange d'acide formique et d'anydride acétique (5) sur ce composé engendre son dérivé N_a -formylé 5, F. 127-8°, λ_{max} nm (log ϵ) 252(4, 01), 278(3, 56), 286(3, 48), ν_{CO} 1675 cm^{-1} qui est réduit par LiAlH_4 pour donner une N_a -méthylindoline 6, non cristallisée, $(\alpha)_D +46^\circ$, λ_{max} nm (log ϵ) 256(3, 97), 303(3, 54). Cette N-méthylindoline, hydrogénée catalytiquement en présence de platine Adams engendre un dérivé dont les spectres I. R., U. V. et de masse

sont identiques à ceux de la (-)-vallesamidine 8(6), et qui ne peut être différencié de cet alcaloïde par chromatographie sur couche mince (7). En revanche, son pouvoir rotatoire de signe opposé, $(\alpha)_D +76^\circ$, montre qu'il s'agit ici de la (+)-vallesamidine 9. De plus, la (+)-vallesamidine synthétique fournit aisément un iodométhylate (cristallisé avec une molécule d'acétone), identique en tous points à l'exception du signe du pouvoir rotatoire à l'iodométhylate de (-)-vallesamidine. La configuration absolue de la (+)-vallesamidine ayant été déterminée au moyen des rayons X (6b), cette identification fixe la structure et la configuration absolue des composés 4, 5, 6 et 9 : la configuration initiale du carbone 21 (et naturellement, celle du carbone 20) est conservée dans le dérivé 3, qui se caractérise en outre par la jonction cis des cycles B et C.

Les spectres de masse de la vincamsonine 3 et de ses dérivés d'une part, et des composés 4, 5, 6, 8 (6a) et 9 d'autre part (8) montrent l'existence d'un squelette commun à ces molécules. Ces résultats confirment la structure 3 attribuée (1) à la vincamsonine, et justifient la configuration proposée pour ce composé. Ils s'accordent avec le passage par les intermédiaires réactionnels 2a et 2b, dans le cas de l'indolénine 1 et de la tabersonine, respectivement.

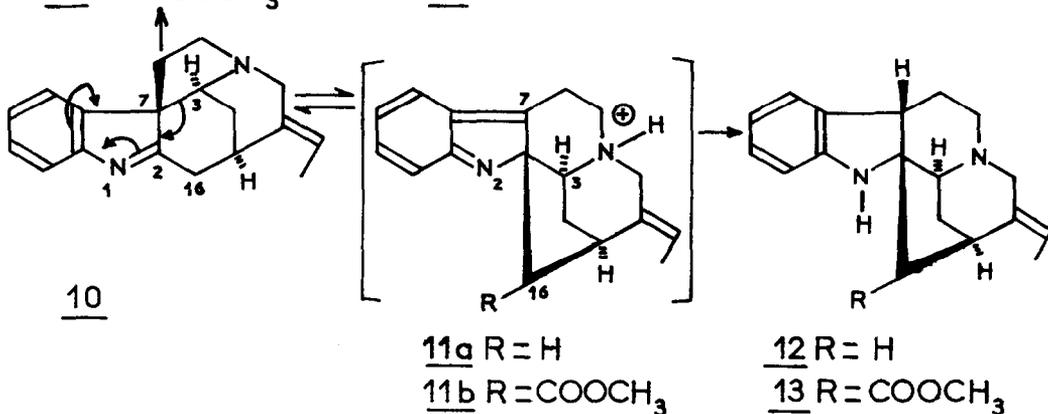
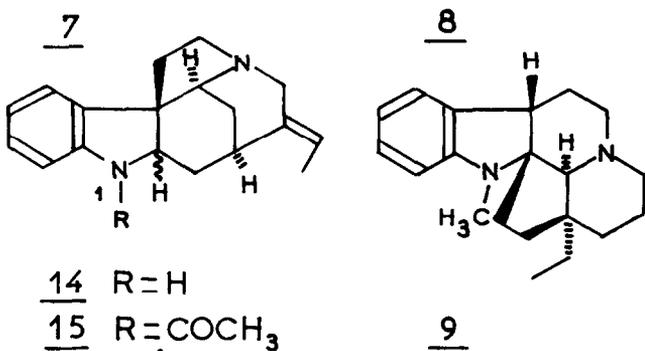
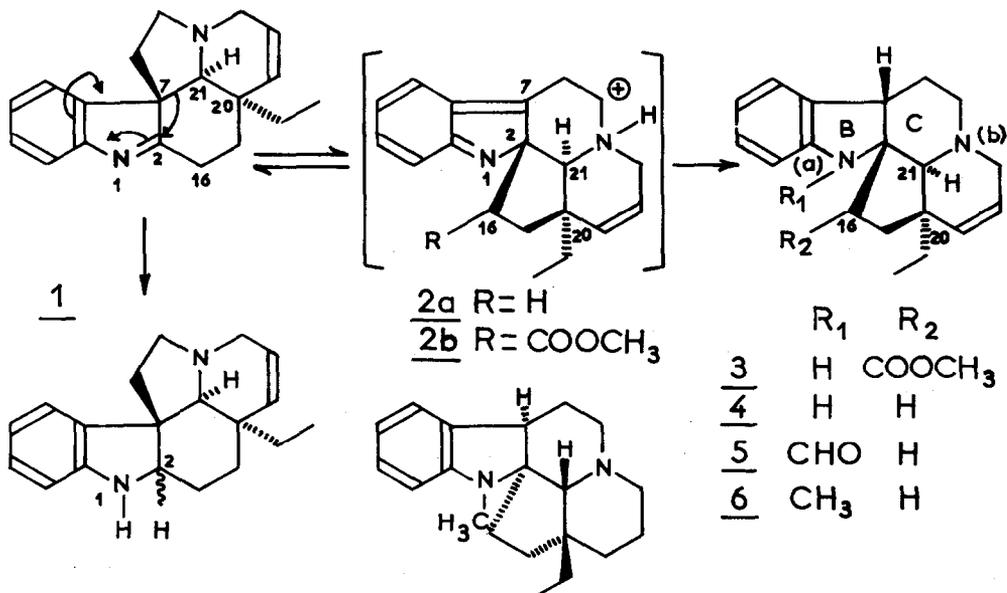
Indolénine de l'akuammicine, 10

Chauffée deux heures dans l'acide acétique à 110° en présence de zinc pulvérulent et de CuSO_4 , l'indolénine 10 fournit :

- le composé 1,2-dihydrogéné 14 (Rendement 10%), F. $181-3^\circ$, $(\alpha)_D -90^\circ$, λ max nm (log ϵ) 243(3, 79), 298(3, 33), ν_{NH} 3450 cm^{-1} , ν_{indoline} 1610 cm^{-1} , identifié à un échantillon authentique (3) préparé par action de LiAlH_4 sur l'indolénine 10,

- le dérivé N_a -acétylé 15, (rendement 4%) λ max nm 255, 278, 288, ν_{CO} 1670 cm^{-1} , également obtenu par acétylation du composé 14 précédent,

- un dérivé indolinique (Rendement 43%), F. $131-2^\circ$, $(\alpha)_D -38^\circ$, λ max nm (log ϵ) 248 (4, 04), 298(3, 60), ν_{NH} 3400 cm^{-1} , ν_{indoline} 1610 cm^{-1} , $\text{M}^+266 (\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2)$ dont le spectre de masse montre qu'il possède le même squelette que la picramicine 13 (1, 8). La structure 12 est attribuée à ce composé, pour lequel la configuration représentée est proposée à titre d'hypothèse. Les intermédiaires réactionnels 11a et 11b sont postulés dans le cas de l'indolénine 10 et de l'akuammicine, respectivement (9), (10).



NOTES ET REFERENCES

- (1) Parties I et II: communications précédentes.
- (2) M. Plat, J. Le Men, M.-M. Janot, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz, L. J. Durham, Y. Nakagawa et C. Djerassi, *Tetr. Lett.*, p. 271 (1962).
- (3) G. F. Smith et J. T. Wròbel, *J. Chem. Soc.*, p. 792 (1960).
- (4) Les pouvoirs rotatoires sont mesurés en solution dans le méthanol.
- (5) V. C. Mehlenbacher, *Org. Analysis*, 1, 37 (1953).
- (6) a) A. Walser et C. Djerassi, *Helv. Chim. Acta*, 48, 391 (1965);
b) S. H. Brown, C. Djerassi et P. G. Simpson, *J. Amer. Soc.*, 90, 2445 (1968).
- (7) Nous adressons nos remerciements au Professeur Carl Djerassi, qui nous a aimablement fourni un échantillon de (-)vallesamidine et de son iodométhylate.
- (8) Les spectres de masse ont été déterminés par le Dr. B. C. Das (Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette) que nous remercions. L'étude en spectrométrie de masse des composés possédant les squelettes de la vincamsonine 3 et de la picramicine 13 sera publiée ultérieurement.
- (9) Une partie de ce travail a été présentée au Symposium sur la chimie des Alcaloïdes, Manchester, 9-11 avril 1969.
- (10) Nous remercions Monsieur le Professeur Janot de l'intérêt qu'il a porté à ce travail.