

METHYLENE-INDOLINES, INDOLENINES et INDOLENINIUMS-IV. (1) ACTION DE REACTIFS OXYDANTS 1. SUR LA CHLOROINDOLENINE DE LA TABERSONINE

par Christian Pierron, Janine Garnier, Jean Lévy 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)

Le système hétérocyclique de l'indole 1 - qui peut être considéré comme une anilino-ènamine - subit aisément des additions électrophiles sur le carbone 3 : il conduit notamment aux indoléniniums 2a sous l'action des acides (2), aux acétoxyindolénines 2b sous l'action du tétracétate de plomb (3), aux chloroindolénines 2c sous l'action de l'hypochlorite de tertio-butyle (4).

Les α -méthylène indolénines 3, qui sont également des anilinoènamines, conduisent parallèlement en milieu acide aux indoléniniums 4a (5), mais la préparation des chloroindolénines 4c n'avait pas encore été étudiée. Le présent travail décrit l'obtention de la chloroindolénine 6a à partir d'une α -méthylène indoline particulière, la (-) tabersonine 5a (6, 7), et étudie quelques aspects de sa réactivité.

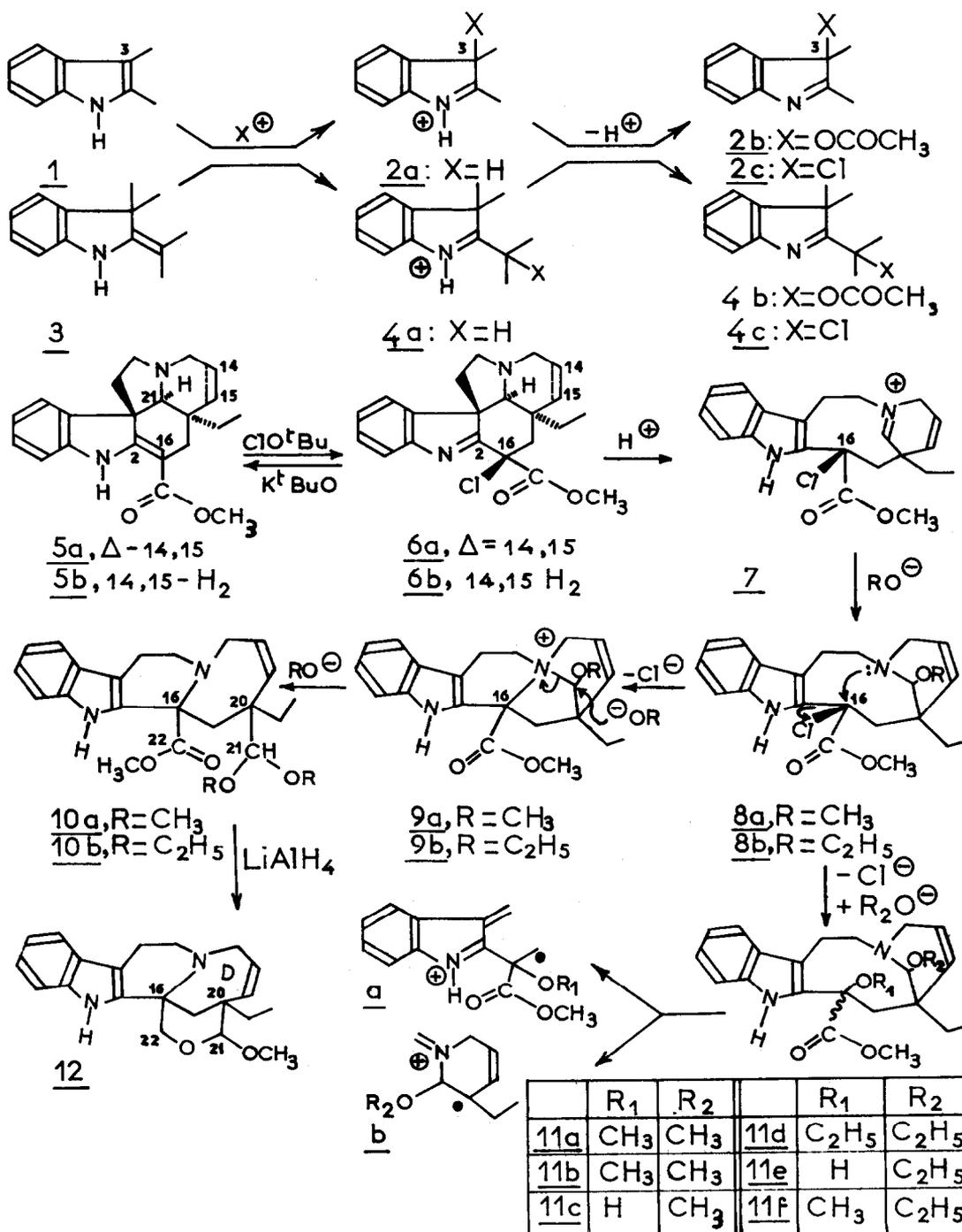
Traitée par 1,1 équivalents de ClO^tBu dans le chlorure de méthylène anhydre à -16° pendant 45 minutes en présence de triéthylamine, la tabersonine 5a fournit, avec un rendement de 82%, un dérivé cristallisé, F. $182^\circ(\text{d.})$, $(\alpha)_D -201^\circ(\text{CHCl}_3)$, $M^+370, 372 (\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl})$, $\lambda_{\text{max}} \text{ nm } (\log \epsilon) 226(4, 26), 284(3, 85)$, $\nu_{\text{CO}} 1735 \text{ cm}^{-1}$ (past. KBr) auquel est attribuée la structure 6a.

Le chauffage de la chloroindolénine 6a en présence de tertio-butylate de potassium dans le benzène anhydre à l'ébullition régénère la tabersonine 5a, ce qui montre que le squelette initial de l'alcaloïde n'a pas été modifié.

Le traitement de la dihydro-14, 15 tabersonine 5b (7) par ClO^tBu dans des conditions analogues fournit la chloroindolénine 6b (Rendement, 69%), F. $135^\circ(\text{d.})$, $(\alpha)_D -254^\circ(\text{CHCl}_3)$, $M^+372, 374 (\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl})$, $\lambda_{\text{max}} \text{ nm } (\log \epsilon) 229(4, 38), 285(3, 89)$, $\nu_{\text{CO}} 1730 \text{ et } 1755 \text{ cm}^{-1}$ (past. KBr), 1740 cm^{-1} (soln. CHCl_3).

Ces chloroindolénines apparaissent comme des composés très réactifs :

Par un chauffage de 5 minutes dans le méthanol à l'ébullition, suivi de l'évaporation du solvant, la chloroindolénine 6a se transforme en un produit soluble dans l'eau, constitué par le mélange des chlorhydrates de plusieurs composés.



La solution aqueuse alcalinisée, puis extraite par le chloroforme fournit quatre dérivés, qui sont séparés par chromatographie sur couche de silice. Tous présentent des spectres U. V. typiquement indoliques et sur leurs spectres I. R., une bande "carbonyle non conjugué". Ce sont :

- le composé 10a (15%), (α)_D +121° (CH₃OH), M⁺398 (C₂₃H₃₀O₄N₂), pics m/e 339 (M-COOCH₃), 263 (339 - CH₂(OCH₃)₂), 75 (CH(OCH₃)₂⁺), δ OCH₃, 3,68 ; 3,55 ; 3,40 ppm, δ C₂₁-H 4,40 ppm.

- le composé 11a (3%), (α)_D +34° (CH₃OH), M⁺398 (C₂₃H₃₀O₄N₂), pics m/e 245 (a, R = CH₃), 153 (b, R = CH₃)

- le composé 11b (38%), (α)_D -66° (CH₃OH), M⁺ 398 (C₂₃H₃₀O₄N₂), pics m/e 245 (a, R = CH₃), 153 (b, R = CH₃), δ OCH₃ 3,58 ; 3,43 ; 3,43 ppm.

- le composé 11c (16%), (α)_D -63° (CH₃OH), M⁺ 384 (C₂₂H₂₈O₄N₂), pics m/e 231 (a, R = H), 153 (b, R = CH₃)

Traité par l'éthanol à l'ébullition, la chloroindolénine 6a conduit parallèlement à trois esters indoliques :

- le composé 10b (15%), (α)_D +54° (C₂H₅OH), M⁺426 (C₂₅H₃₄O₄N₂), pics m/e 367 (M-COOCH₃), 263 (367 - CH₂(OC₂H₅)₂), 103 (CH(OC₂H₅)₂⁺).

- le composé 11d (33%), (α)_D -67° (C₂H₅OH), M⁺426 (C₂₅H₃₄O₄N₂), pics m/e 259 (a, R = C₂H₅), 167 (b, R = C₂H₅)

- le composé 11e (21%), (α)_D -72° (C₂H₅OH), M⁺398 (C₂₃H₃₀O₄N₂), pics m/e 231 (a, R = H), 167 (b, R = C₂H₅)

Enfin, des traitements successifs de 6a par l'éthanol, puis par le méthanol permettent d'isoler :

- le composé 11f, (α)_D -88° (C₂H₅OH), M⁺412 (C₂₄H₃₂O₄N₂), pics m/e 245 (a, R = CH₃), 167 (b, R = C₂H₅)

Les caractéristiques spectrales, et notamment les spectres de masse des dérivés 11a-f sont en accord avec les structures proposées : ils possèdent tous le squelette de la déhydro-14,15 vincadine (8).

Les dérivés 10a,b présentent tous deux des spectres U. V. indoliques, et sur leur spectre I. R., une bande carbonyle à 1735 cm⁻¹ ; leurs spectres de RMN et de masse permettent d'affirmer la présence d'un groupement acétal d'aldéhyde et de proposer les structures indiquées.

Réduit par LiAlH₄, le composé 10a fournit l'acétal 12, (α)_D +46° (CH₃OH), M⁺338 (C₂₁H₂₆O₂N₂). La formation du cycle tétrahydropyrannique n'est possible que si les liaisons 20-21 et 16-22 sont cis par rapport au cycle D, ce qui précise la configuration relative des composés 12 et 10a.

Mécanisme

L'action du méthanol sera envisagée : par une fragmentation classiquement rencontrée (9) dans cette série, la chloroindolénine 6a engendre l'iminium 7, qui additionne un ion méthylate sur le carbone 21 pour former l'intermédiaire 8a. Ce dernier peut subir la substitution du chlore par un second méthoxyle et fournir ainsi les dérivés 11a et 11b épimères en 21 et/ou en 16. La substitution du chlore par un hydroxyle, ou encore une hydrolyse partielle lors de l'extraction (à rapprocher de la formation de 11f) rationalise l'obtention de 11c.

La configuration du dérivé 10a permet d'émettre une hypothèse sur le mécanisme de sa formation, et sur la configuration de la chloroindolénine 6a : le chlore de la chloroindolénine 6a aurait la configuration 16β , de manière comparable à l'orientation 16β -H de la forme protonée de la tabersonine (10). L'intermédiaire 8a subirait une cyclisation transannulaire avec élimination du chlore et inversion du carbone 16, pour former le sel d'ammonium quaternaire 9a, qu'une attaque par un ion méthylate transformerait en l'acétal 10a. De telles transformations conduisent en effet à la configuration indiquée pour ce dernier dérivé.

L'obtention des acétals 10a et 10b par fragmentation suivie de recyclisation peut être rapprochée d'une réaction similaire observée lors de l'oxydation de la strychnone (11).

D'autres aspects de la réactivité des chloroindolénines 6a et 6b, ainsi que la préparation des acétoxyindolénines correspondantes seront rapportés dans des communications ultérieures (12) (13).

NOTES ET REFERENCES

- (1) III : J. Lévy, P. Maupérin, M. Doé de Maindreville et J. Le Men, *Tetr. Letters*, à paraître.
- (2) inter alia a) R. L. Hinman et J. Lang, *Tetr. Letters*, p. 12 (1960) ; b) R. L. Hinman et E. B. Whippe, *J. Amer. Chem. Soc.*, 84, 2534 (1962).
- (3) N. Finch, C. W. Gemenden, I. Hsiu-Chu Hsu, A. Kerr, G. A. Sim et W. I. Taylor, *J. Amer. Chem. Soc.*, 87, 2229 (1965).
- (4) W. O. Godfredsen et S. Vangedal, *Acta Chem. Scand.*, 10, 1414 (1956).
- (5) W. D. von Philipsborn, *Inaugural Dissertation, Juris-Verlag, Zürich, 1956 et loc. cit*
- (6) M.-M. Janot, H. Pourrat et J. Le Men, *Bull. Soc. France*, p. 707 (1954).
- (7) M. Plat, J. Le Men, M.-M. Janot, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz, L. J. Durham, Y. Nakagawa et C. Djerassi, *Tetr. Letters*, p. 371 (1962).
- (8) J. Mokry, I. Kompis, L. Dubrakova et P. Sefcovic, *Tetr. Letters*, p. 1185 (1962).
- (9) G. F. Smith et J. T. Wroebel, *J. Chem. Soc.*, p. 792 (1960).
- (10) L. Olivier, F. Quirin, P. Maupérin, J. Lévy et J. Le Men, *C. R. Acad. Sc., Paris*, 270, 1667 (1970).
- (11) C. Weissmann, H. Schmid et P. Karrer, *Helv. Chim. Acta*, 45, 62 (1962).
- (12) Ce travail fait partie de la Thèse de Doctorat ès-Sciences Physiques de C. Pierron, obtenue devant la Faculté des Sciences de Reims en novembre 1970.
- (13) Nous remercions Monsieur le Professeur Janot de l'intérêt qu'il a porté à ce travail.