

METHYLENE-INDOLINES, INDOLENINES ET INDOLENINIUMS-I. ACTION DE REACTIFS REDUCTEURS 1. AKUAMMICINE : CORRELATION AVEC LA GEISSOSCHIZINE

William B. Hinshaw, Jr, 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)

E. WENKERT a suggéré l'intermédiaire biogénétique 3b entre les alcalofdes des types "akuammiline-picraline" d'une part, et "akuammicine" d'autre part (1). Nous avons réalisé antérieurement de telles transformations in vitro, dans le sens akuammiline → akuammicine (2, 3), et il n'est pas impossible qu'un intermédiaire tel que 3a soit impliqué dans ces réactions. Dans le présent travail est décrite la transformation in vitro, en une étape et avec un bon rendement, de l'akuammicine 1 (4, 5, 6, 7) en un dérivé de la geissoschizine. L'intermédiaire réactionnel 3a est capté sous la forme de son dérivé de réduction 6.

Le zinc dans l'acide sulfurique aqueux transforme principalement l'akuammicine 1 en dihydro-2 $\beta$ H, 16 $\beta$ H akuammicine 4 : ce réactif réduit la forme indoléninium 2 engendrée en milieu acide minéral (5, 7). L'utilisation d'acide acétique modifie radicalement le cours de la réaction :

Une solution d'akuammicine 1 dans l'acide acétique, chauffée au reflux pendant 20 minutes en présence de zinc pulvérulent et de CuSO<sub>4</sub>, fournit un mélange relativement complexe. Les quatre constituants principaux en sont séparés par chromatographie préparative sur couche de silice. Ce sont des isomères ayant gagné deux atomes d'hydrogène par rapport à l'akuammicine 1. Deux d'entre eux possèdent des spectres U. V. indoliniques, les deux autres des spectres indoliques :

Indoline minoritaire : dihydro-2, 16 akuammicine 4

Ce dérivé n'est isolé ici qu'avec un rendement de 4%, et identifié par ses constantes physiques, ses caractéristiques spectrales, et une comparaison directe avec un échantillon de dihydro-2 $\beta$ H, 16 $\beta$ H akuammicine authentique.

Indole majoritaire : descarbonylgeissoschizine 5 (Rendement, 66%)

Ce composé, amorphe, présente un spectre U. V. typiquement indolique, une bande ester non conjugué à 1720 cm<sup>-1</sup> sur son spectre I. R. (film) et, sur son spectre de masse, les pics à m/e 324(M<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>), 323(M-1), 251(M-CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 182-4, 169-170, 156, 143-4, 130, qui suggèrent (8) la structure 5. Effectivement, la réduction de cet ester au moyen de LiAlH<sub>4</sub> fournit un alcool, F. 222-3°, ( $\alpha$ )<sub>D</sub> -62° (pyridine), identique en tous points à un

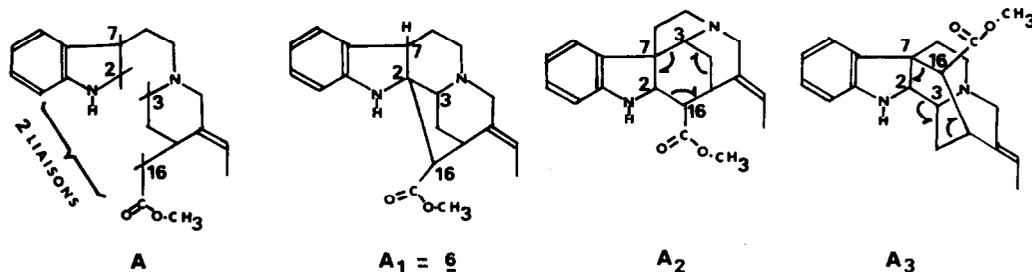
échantillon de geissoschizol 9 préparé (9) à partir de geissoschizal authentique (10).

Indole minoritaire : épi-3 descarbonylgeissoschizine 7 (Rendement, 1%)

Le spectre U. V., le spectre I. R. et surtout le spectre de masse de ce dérivé sont très proches de ceux du composé 5 précédemment décrit. La corrélation suivante montre qu'il s'agit de l'épi-3 descarbonylgeissoschizine 7 : l'oxydation de 5 au moyen d'acétate mercurique, suivie de la réduction par le zinc et l'acide acétique à froid (11) du sel 8 ainsi préparé permet d'obtenir avec un faible rendement un composé identifié au dérivé indolique minoritaire 7.

Indoline majoritaire : "picramicine" 6 (Rendement, 16%)

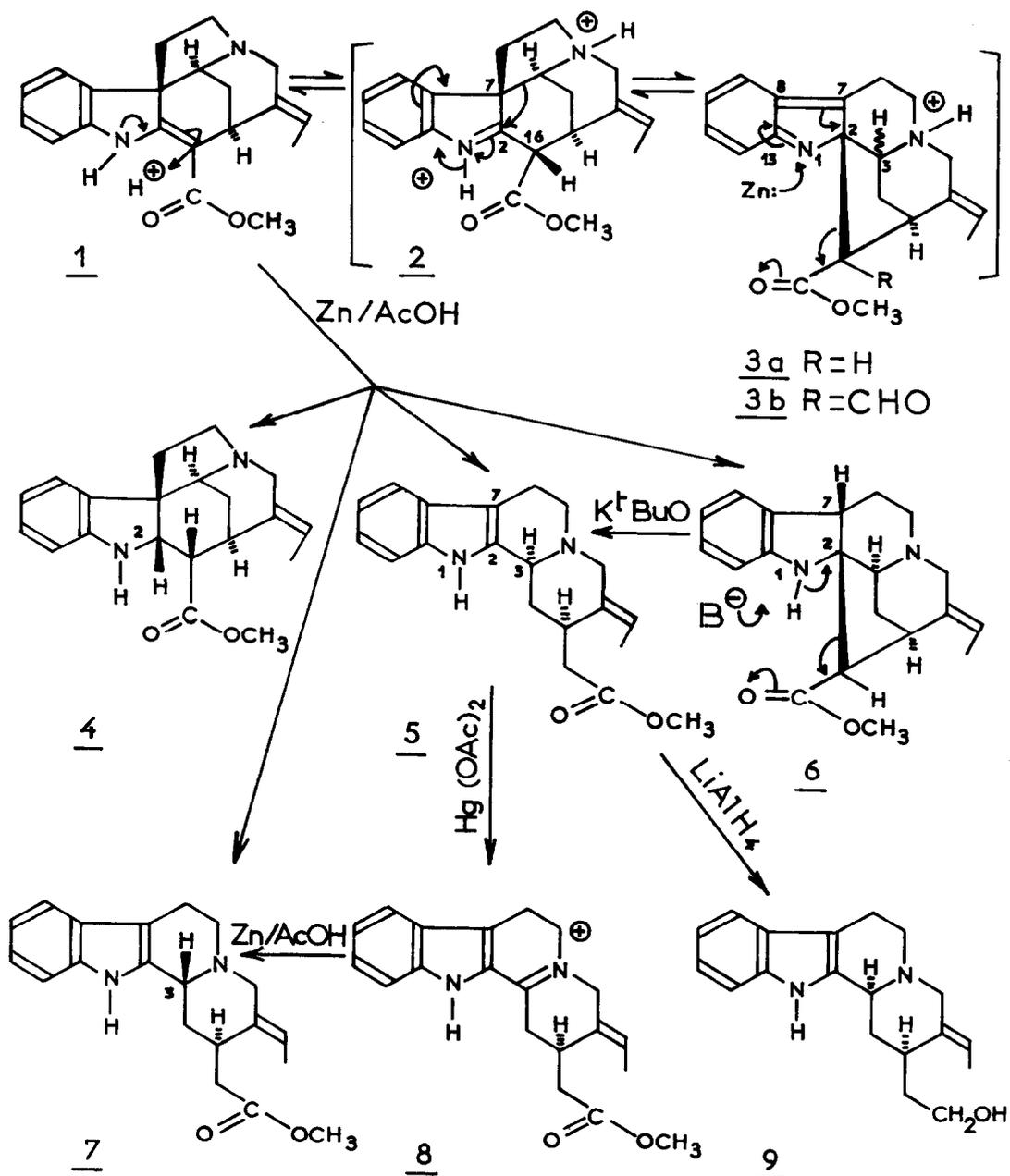
Un dernier ester indolinique (maximums à 245 et 298 nm,  $\nu_{CO}$  1735  $cm^{-1}$ ,  $M^+$ 324 :  $C_{20}H_{24}O_2N_2$ ), non cristallisé, est isolé du mélange réactionnel. Traité par le tertio-butylate de potassium dans le benzène anhydre à l'ébullition, ce composé fournit un mélange duquel la descarbonylgeissoschizine 5 est séparée avec un rendement de 15%. Ce résultat permet d'envisager pour l'indoline majoritaire la formule partielle A. Si l'on élimine alors les structures comportant un cyclopropane ou un cyclobutane, seules les formules A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> et A<sub>3</sub> peuvent être prises en considération :



Or on sait (12) que les squelettes A<sub>2</sub> et A<sub>3</sub>, par le mécanisme indiqué sur les formules, conduisent dans le spectre de masse à un intermédiaire identique, dont la fragmentation engendre notamment un pic intense à m/e 194 (pic de base dans le spectre du composé 4). Un tel pic étant pratiquement absent dans le spectre de l'indoline majoritaire, les structures A<sub>2</sub> et A<sub>3</sub> se trouvent exclues pour ce composé, qui doit alors être représenté par la formule A<sub>1</sub> = 6 (13). Nous proposons pour ce dérivé, qui possède le squelette du composé 3<sub>b</sub>, intermédiaire biogénétique possible entre la picraline et l'akuammicine le nom de "picramicine".

Mécanisme :

Placées dans les conditions réactionnelles primitives -acide acétique à l'ébullition en présence de zinc et de CuSO<sub>4</sub> - la picramicine 6 et la dihydro-2, 16 akuammicine 4 sont



récupérées inchangées ; la descarbonylgeissoschizine 5 ne provient donc pas de 4 ou 6.

L'intermédiaire 3a, formé en milieu acide organique à partir de 2 (ou directement à partir de 1) peut rationaliser la formation simultanée de la descarbonylgeissoschizine 5 et de la picramicine 6 : le composé indolinique 6 résulterait de la réduction "1-4" des doubles liaisons conjuguées 1-13 et 8-7. La participation du groupement ester méthylique dans une telle réduction, telle qu'elle est figurée sur la formule 3a, rend compte de la rupture de la liaison 2-16 et de la formation de la descarbonylgeissoschizine 5. Il est probable que le composé 8, isolé avec un très faible rendement, résulte d'une épimérisation de 5 dans le milieu réactionnel.

Le passage de la picramicine 6 à la descarbonylgeissoschizine 5 sous l'action du tertio-butylate de potassium s'interprète par le mécanisme figuré sur la formule 6, suivi de la migration en 2-7 de la double liaison 1-2 ainsi formée.

Des résultats parallèles obtenus lors de l'étude de la tabersonine et d'indolénines sont exposés dans les communications qui suivent et confirment les structures et le mécanisme présentés dans le présent travail (14) (15).

#### NOTES ET REFERENCES

- (1) E. Wenkert et B. Wickberg, *J. Amer. Chem. Soc.*, **87**, 1580 (1965).
- (2) L. Olivier, J. Lévy, J. Le Men, M.-M. Janot, H. Budzikiewicz et C. Djerassi, *Bull. Soc. Chim. France*, p. 868 (1965).
- (3) J. L. Pousset, J. Poisson, L. Olivier, J. Le Men et M.-M. Janot, *C. R. Acad. Sci.*, **261**, 5538 (1965).
- (4) K. Agoramurthy et R. Robinson, *Tetrahedron*, **1**, 172 (1957).
- (5) J. Lévy, J. Le Men et M.-M. Janot, *Bull. Soc. Chim. France*, p. 979 (1960), J. Lévy, Thèse de Doctorat ès-Sciences, Paris 1962.
- (6) K. Bernauer, W. Arnold, C. Weissmann, H. Schmid et P. Karrer, *Helv. Chim. Acta*, **43**, 717 (1960).
- (7) P. N. Edwards et G. F. Smith, *J. Chem. Soc.*, p. 152 (1961).
- (8) H. Budzikiewicz, C. Djerassi et D. H. Williams, *Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry*, Vol. I, Alkaloids, Holden-Day, San Francisco, 1964.
- (9) F. Puisieux, R. Goutarel, M.-M. Janot et A. Le Hir, *C. R. Acad. Sci.*, **249**, 1369 (1959) ; F. Puisieux, A. Le Hir, R. Goutarel, M.-M. Janot et J. Le Men, *Ann. Pharm. Fr.*, **17**, 626 (1959).
- (10) Nous remercions le Professeur Puisieux, qui nous a aimablement fourni cet échantillon.
- (11) F. L. Weisenborn et P. A. Diassi, *J. Amer. Chem. Soc.*, **78**, 2022 (1956).
- (12) H. Budzikiewicz, J. M. Wilson, C. Djerassi, J. Lévy, J. Le Men et M.-M. Janot, *Tetrahedron*, **19**, 1265 (1963) ; voir aussi réf. (2) et (8).
- (13) Les spectres de masse des dérivés ici décrits sont en accord avec les structures proposées. Nous remercions le Dr Das (Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette) pour leur détermination. Leur interprétation sera présentée dans une publication ultérieure.
- (14) Ce travail a été présenté au Symposium sur la Chimie des Alcaloïdes, Manchester, 9-11 avril 1969.
- (15) Nous remercions Monsieur le Professeur Janot de l'intérêt qu'il a porté à ce travail.