

METHYLENE-INDOLINES, INDOLENINES ET INDOLENINIUMS, VII. NOUVELLES SYNTHÈSES

TOTALES DE L'ASPIDOSPERMIDINE ET DE LA VINCADIFFORMINE

Par J.-Y. LARONZE, J. LARONZE-FONTAINE, J. LÉVY et J. LE MEN

Faculté de Pharmacie, E.R.A. au C.N.R.S. n°319, 51 rue Cognacq-Jay 51096 REIMS CEDEX FRANCE

(Received in France 19 December 1973; received in UK for publication 28 December 1973)

Plusieurs synthèses de l'aspidospermidine 2 (2,3), de la vincadiformine 12a (4), et de composés apparentés (5-13) ont été publiées. Seules, l'approche de HARLEY-MASON (2,6) et, plus récemment, celle de WENKERT (13) permettent de construire en un nombre limité d'étapes le squelette pentacyclique de ces alcaloïdes.

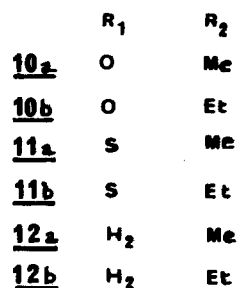
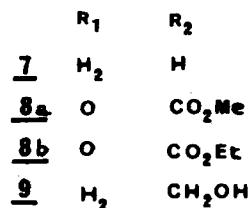
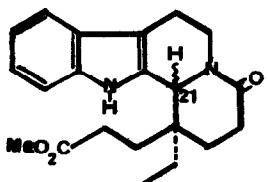
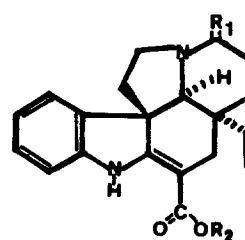
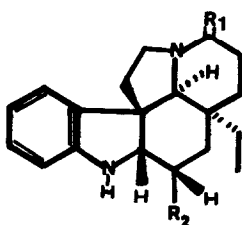
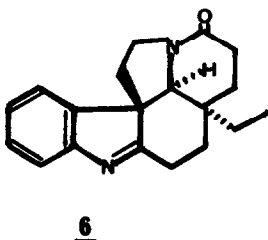
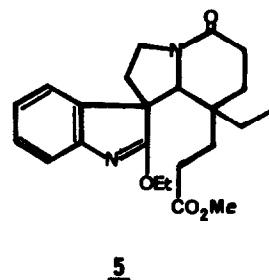
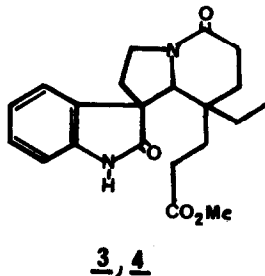
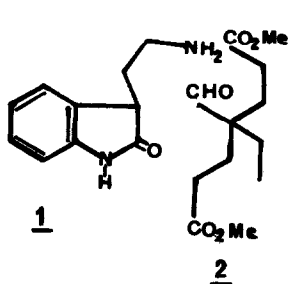
La présente communication décrit les préparations de l'aspidospermidine 2, en trois étapes, et de la vincadiformine 12a en cinq étapes, à partir de l'hydroxy-2 tryptamine 1. Le contrôle stérique n'a pas été recherché, puisque ces alcaloïdes possèdent la configuration la plus stable, que les conditions de cyclisation utilisées permettent d'obtenir par équilibration.

L'hydroxy-2 tryptamine 1 (14), condensée avec un léger excès d'éthyl-4 formyl-4 pimélate de diméthyle 2 (15) par chauffages successifs dans le benzène (avec entraînement azéotrope de l'eau) puis dans l'acide acétique fournit, parallèlement à ce qui a lieu en série N-méthyle (16), deux oxindoles isomères séparés par chromatographie sur colonne de silice : le plus polaire, 3 (R = 62 %), F 253-6° (17); U.V. max. nm. (log ϵ), 215(4,44), 254(3,88), 286(3,06); I.R. (KBr) 1605, 1725 cm^{-1} (22); M^+ 370, $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2$, et le moins polaire, 4 (R = 10 %); U.V. max. nm. (log ϵ), 215(4,39), 255(4,11) 280(3,92); I.R. (KBr) 1610, 1720, 1730 cm^{-1} ; M^+ 370, $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2$. Les deux composés 3 et 4 sont encore obtenus, mais dans des proportions inverses, par réarrangement (18) des chloroindolénines dérivées de l'un ou de l'autre des lactames-esters indoliques (15) 13 et 14.

Chauffé deux heures à 125° sous azote dans l'acide polyphosphorique, l'oxindole 3 conduit à l'oxo-3 déhydro-1,2 aspidospermidine 6 (R = 68 %); U.V. max 221, 268 nm (indolénine); I.R. (CHCl_3) 1650, 1670 cm^{-1} ; M^+ 294, $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2$, préparée antérieurement par HARLEY-MASON et KAPLAN (2), qu'une réduction par LiAlH_4 (2) transforme en (-)-aspidospermidine 2 (R = 70%), F 106-110° (lit. (2) 108-110°), identifiée par comparaison (chromatographie sur couche mince (ccm), spectres I.R., U.V. et de masse) avec un échantillon authentique.

Dans le but d'éviter la décarboxylation, le polyphosphate d'éthyle a été substitué à l'acide polyphosphorique. Après trois jours à 20°, un composé pentacyclique possédant le chromophore attendu est isolé en très faible quantité, mais le produit principal de la réaction (R = 60%) est l'iminoéther 5, F 173-7°; U.V. max nm (log ϵ), 220(4,37), 262(3,69), 270(infl., 3,59), 285(infl., 3,25); I.R. (CHCl_3) 1575, 1640, 1710 cm^{-1} ; M^+ 398, $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}_2$.

Ce même iminoéther 5, obtenu quantitativement par action du réactif de MEERWEIN sur l'oxindole 3 est chauffé pendant deux heures trente à 115° dans le diméthylsulfoxyde en présence d'hydrure de sodium (9). Un produit est isolé avec un rendement de l'ordre de 30%,



dont les spectres I.R. (CHCl₃):1610, 1650 cm⁻¹ et U.V. max à 220, 298 et 330 nm sont en accord avec la structure attendue, mais dont les spectres de RMN et les spectres de masse : pics à m/e 352 et 366 montrent qu'il s'agit du mélange des esters méthylrique 10a et éthylique 10b (appr. 2:1).

Les composés 10a,b ne sont pas les produits primitifs de la cyclisation : à plus basse température, des stéréoisomères de 10a,b sont formés, qui se transforment en 10a,b par élévation de température dans les conditions réactionnelles.

Le mélange des esters insaturés 10a,b, soumis à l'action du cyanoborohydrure de sodium dans l'acide acétique (19), fournit les deux esters saturés 8a (le plus polaire), F.236-9°; U.V. max 250, 308 nm (indoline); I.R.(CHCl₃) 1640, 1730 cm⁻¹; M⁺ 354, C₂₁H₂₆O₃N₂, et 8b (le moins polaire), U.V. max 249, 305 nm (indoline); I.R. (CHCl₃) 1640, 1730 cm⁻¹; M⁺368, C₂₂H₂₈O₃N₂. Chacun de ces deux esters, réduit par LiAlH₄, engendre un même dérivé, identifié au vincadifforminol 9 (ccm, spectres I.R., U.V. et de masse) préparé par action successive de NaBH₃CN et LiAlH₄ sur la vincadifformine 12a.

Le mélange des deux esters 10a,b, traité d'abord par le pentasulfure de phosphore dans le tétrahydrofuranne (thiolactames 11a,b), U.V. max 223, 273, 295 (infl.) et 328 nm; M^+ 368 et 382, puis par le nickel de RANEY dans le tétrahydrofuranne à reflux, donne un mélange de deux composés (R = 42%). Le constituant le plus polaire, isolé par com préparative, est identique en tous points à la (+)-vincadiformine 12a (com, spectres I.R., U.V. et de masse). L'autre est l'ester éthylique correspondant 12b.

La vincadiformine 12a a été transformée au Laboratoire en vallesamidine (20), en vincadine (21) et en vincamine (1). Le présent travail constitue ainsi une synthèse totale formelle de ces derniers alcaloïdes.

Ce travail est dédié au Professeur Maurice-Marie JANOT à l'occasion de son jubilé.

REFERENCES ET NOTES

- (1) Méthylène-indolines, indolénines et indoléniniums, VI: G. HUGEL, J. LÉVY et J. LE MEN, C.R. Acad. Sc. Paris, 1972, 274, 1350.
- (2) J. HARLEY-MASON et M. KAPLAN, Chem. Comm. 1967, 915.
- (3) A. CAMERMAN, N. CAMERMAN, J.P. KUTNEY, E. PIERS et J. TROTTER, Tetr. Lett., 1965, 637 ; J.P. KUTNEY, N. ABDURAHMAN, P. LE QUESNE, E. PIERS et I. VLATTAS, J. Amer. Chem. Soc., 1966, 88, 3656 ; J.P. KUTNEY, N. ABDURAHMAN, C. GLETSOS, P. LE QUESNE, E. PIERS et I. VLATTAS, J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92, 1727.
- (4) J.P. KUTNEY, KA KONG CHAN, AME FAILLI, J.M. FROMSON, C. GLETSOS et V.R. NELSON, J. Amer. Chem. Soc., 1968, 90, 3891.
- (5) G. STORK et J.E. DOLFINI, J. Amer. Chem. Soc., 1963, 85, 2872.
- (6) J.E.D. BARTON et J. HARLEY-MASON, Chem. Comm., 1965, 197 et 298 ; J.E.D. BARTON, J. HARLEY-MASON et K.C. YATES, Chem. Comm., 1965, 3669.
- (7) M.E. KUEHNE et C. BAYHA, Tetr. Lett., 1966, 1311.
- (8) Y. BAN, Y. SATO, I. INOUE, N. NAGAI, T. OISHI, M. TERASHIMA, O. YONEMITSU et Y. KANADKA, Tetr. Lett., 1965, 2261 ; Y. BAN, M. AKAGI et T. OISHI, Tetr. Lett., 1969, 2057 et 2063 ; Y. BAN, I. IIJIMA, I. INOUE, M. AKAGI et T. OISHI, Tetr. Lett., 1969, 2057 ; Y. BAN et I. IIJIMA, Tetr. Lett., 1969, 2523 ; I. INOUE et Y. BAN, J. Chem. Soc.(C), 1970, 602.
- (9) Y. BAN, T. OHNUMA, N. NAGAI, Y. SENDO et T. OISHI, Tetr. Lett., 1972, 5028.
- (10) H.-P. HUSSON, C. THAL et P. POTIER, Chem. Comm., 1970, 480.
- (11) F.E. ZIEGLER et E.B. SPITZNER, J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92, 3492.
F.E. ZIEGLER et G.A. BENNET, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 5930.
- (12) G. BUCHI, K.E. MATSUMOTO et H. NISHIMURA, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 3299.
- (13) E. WENKERT, J.S. BINDRA et B. CHAUNCY, Syn. Comm., 1972, 2, 285.
- (14) J. HARLEY-MASON et R.F.J. INGLEBY, J. Chem. Soc., 1958, 3639.
- (15) M.E. KUEHNE, J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 2946 ; Lloydia, 1964, 27, 435.

- (16) L. CASTEDO, J. HARLEY-MASON et M. KAPLAN, Chem. Comm., 1969, 1444.
- (17) Les points de fusion sont mesurés avec un microscope Reichart et sont corrigés.
- (18) N. FINCH et W.I. TAYLOR, J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 1318.
- (19) M. DOE DE MAINDREVILLE, J. LÉVY et J. LE MEN, résultats non publiés.
- (20) J. LÉVY, P. MAUPERIN, M. DOE DE MAINDREVILLE et J. LE MEN, Tetr. Lett., 1971, 1003.
- (21) M.-J. HOIZEY, L. OLIVIER, J. LÉVY et J. LE MEN, Tetr. Lett., 1971, 1011.
- (22) Les bandes dues aux CO ester et oxindole sont superposées.