

## METHYLENE-INDOLINES, INDOLININES ET INDOLENINIUMS VIII, REARRANGEMENTS EN SERIE

### ASPIDOSPERMIDINE : (+)-VINCANOL, (-)-EBURNAMENINE, (-)-VINCAMONE ET (+)-EPI-21 VINCAMONE

par G. HUGEL, B. GOURDIER, J. LEVY et J. LE MEN

Laboratoire de Transformations et Synthèse de Substances Naturelles, Faculté de Pharmacie, 51, rue Cognacq-Jay, 51096 REIMS CEDEX (Equipe de Recherche Associée au CNRS n° 319.)

(Received in France 8 March 1974; received in UK for publication 18 March 1974)

Dans une communication précédente<sup>2</sup> est décrite l'oxydation de la (-)-vincadiformine 1 (TABLEAU) par un peroxyde qui fournit l'hydroxyindolénine N-oxyde 4, que l'acide acétique à froid, en présence de triphénylphosphine, transforme en (+)-vincamine 8, accompagnée d'une faible proportion d'épi-16 vincamine 9. Les intermédiaires 5 et 19 rendent compte de ce réarrangement parallèle au schéma biogénétique proposé par E. WENKERT<sup>3</sup>.

#### Réarrangement oxydatif de la déhydro-1,2 aspidospermidine 13

Traitée pendant 24 heures par deux équivalents d'acide p-nitro perbenzoïque dans le benzène à froid, la (-)-déhydro-1,2 aspidospermidine 13<sup>4</sup>, réagissant sous la forme énamine tautomère 2, donne naissance au (-)-hydroxy-16 déhydro-1,2 aspidospermidine-oxyde  $C_{19}H_{24}O_2N_2$ <sup>5</sup>, F 135-8°<sup>6</sup> (d.) ;  $(\alpha)_D -80^\circ$  (MeOH) ;  $\lambda_{max}$  nm (log  $\epsilon$ ), 224(4,27), 270(3,66). En deux jours à froid, l'acide acétique et la triphénylphosphine transforment ce composé en un mélange de (+)-vincanol (ou (+)-éburnamine) 10 (42 %) et de (-)-éburnaménine 18 (5 %) séparés par chromatographie sur colonne d'alumine, et identifiés par leurs caractéristiques spectrales (IR, UV, masse, RMN), leurs constantes physiques (F,  $(\alpha)_D$ ), et par comparaison directe avec des échantillons authentiques. Les intermédiaires 7 et 20 interprètent ce réarrangement. L'épi-16 vincanol 11 n'est pas isolé et semble remplacé par la (-)-éburnaménine 18, qui pourrait résulter de sa facile déshydratation en milieu acide. Le (+)-vincanol 10 est oxydé en (-)-vincamone 12a au moyen de trioxyde de chrome dans la pyridine<sup>7</sup>.

#### Oxo-16 aspidospermidine 14

Ce composé est préparé dans le double but de tenter son isomérisation en l'hydroxy-indolénine 7, précurseur du vincanol 10, et d'étudier le réarrangement de Beckmann de l'oxime 15

L'hydroxyindolénine N-oxyde 4 est saponifié par la soude et l'acide obtenu, non isolé, est décarboxylé par acidification à pH 1 et chauffage sous atmosphère d'azote. Le groupement N-oxyde est réduit sélectivement par hydrogénation catalytique en présence de charbon palladié, et l'oxo-16 aspidospermidine 14,  $C_{19}H_{24}ON_2$ , est isolée, F 114° ;  $\lambda_{max}$  nm (log  $\epsilon$ ), 218(3,88), 241(3,72), 294(3,27) ;  $\nu_{CO}$  (CHCl<sub>3</sub>) 1720  $cm^{-1}$  ;  $(\alpha)_D -76^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>) ; (R = 60 % à partir de la vincadiformine 1). La configuration 2  $\beta$ -H plus stable est proposée pour ce dérivé qui n'a pas tendance à s'isomériser.

### Réarrangement acido-catalysé de l'oxo-16 aspidospermidine 14

Chauffée 24 heures dans l'acide acétique à 90° C, la cétone 14 est transformée, avec un rendement de 40 %, en (-)-éburnaménine 18. Les intermédiaires réactionnels suivants sont suggérés :  $14 \rightleftharpoons 3 \rightleftharpoons 7 \rightleftharpoons 20 \rightarrow 10 + 11 \rightarrow 18$ .

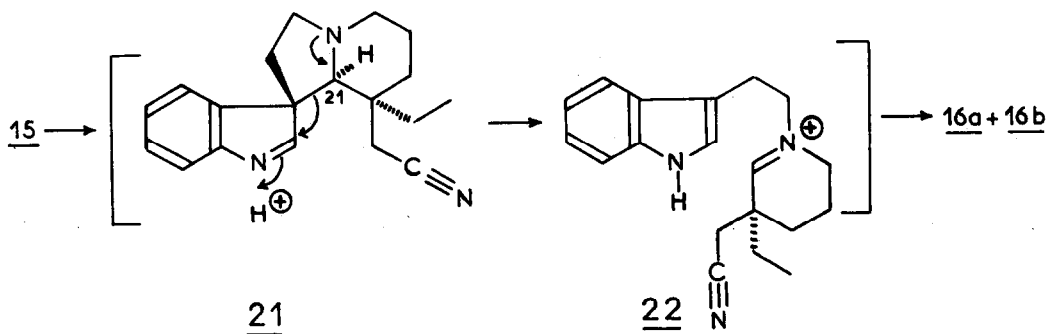
### Réarrangement de Beckmann de l'oxime 15

L'oxime 15,  $C_{19}H_{25}ON_3$ , F 159-161° ;  $(\alpha)_D -30^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>) ;  $\lambda$  max nm 213, 241, 295, préparée quantitativement à partir de la cétone 14, est traitée par l'oxychlorure de phosphore à température ambiante pendant 6 heures pour fournir, après séparation par chromatographie sur couche mince, les nitriles indoliques 16a (30 %) et 16b (25 %).

Le composé le moins polaire 16a,  $C_{19}H_{23}N_3$ , F 202-203° ;  $(\alpha)_D -74^\circ$  (MeOH) ;  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ), 227(4,34), 284(3,92), 292(3,84) ;  $\nu_{CN}$  2250  $cm^{-1}$ , présente sur son spectre de RMN un singulet à 3,42 ppm attribué au proton  $\alpha$  porté par C<sub>21</sub>.

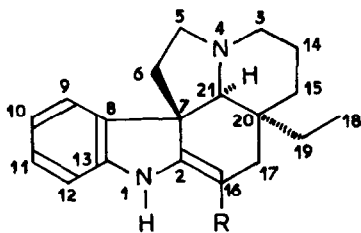
Le composé le plus polaire 16b,  $C_{19}H_{23}N_3$ , F 130-134° ;  $(\alpha)_D -35^\circ$  (MeOH) ;  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ) 228(4,16), 273(3,65), 282(3,65), 291(3,58) ;  $\nu_{CN}$  2250  $cm^{-1}$ , présente sur son spectre de RMN un singulet à 3,60 ppm attribué au proton  $\beta$  porté par C-21.

Le nitrile indolémine 21, initialement formé à partir de l'oxime 15, subirait la fragmentation indiquée ci-dessous pour former l'immonium 22, dont la cyclisation non stéréospécifique conduirait simultanément aux deux nitriles 16a et 16b.

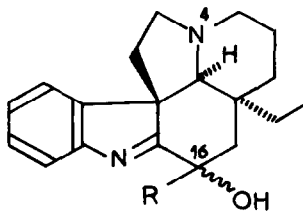


L'hydrolyse alcaline du nitrile 16a, suivie de cyclisation en milieu acide chlorhydrique<sup>7</sup> de l'acide 17a fournit la (-)-vincamone 12a (R = 40 %). Dans les mêmes conditions, le nitrile 16b engendre l'acide 17b, puis la (+)-épi-21 vincamone 12b,  $C_{19}H_{22}ON_2$ , F 144-145° ;  $(\alpha)_D +78^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>) ;  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ), 216(4,02), 242(4,14), 266(3,92), 294(3,72), 302(3,68) ;  $\nu_{CO}$  1710  $cm^{-1}$ .

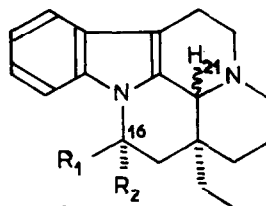
Tout comme l'hydroxy-16 vincadiformine<sup>2</sup>, l'hydroxy-16 déhydro-1,2 aspidospermidine et son équivalent, l'oxo-16 aspidospermidine, se réarrangent de façon stéréospécifique en dérivés à squelette de type éburnane. Le réarrangement de Beckmann de l'oximino-16 aspidospermidine conduit aux dérivés du même type, mais avec isomérisation partielle du carbone 21.



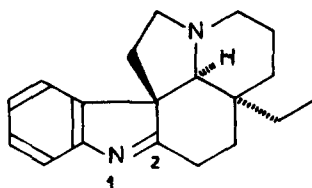
- 1 R = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>
- 2 R = H
- 3 R = OH



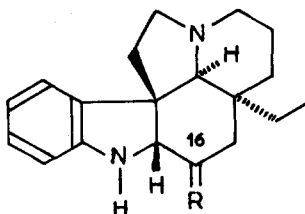
- 4 R = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; N<sup>⊕</sup>(4)-O<sup>⊖</sup>
- 5 R = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>
- 6 R = H ; N<sup>⊕</sup>(4)-O<sup>⊖</sup>
- 7 R = H



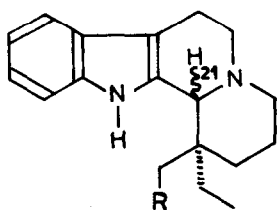
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	C <sub>(21)</sub> -H
<u>8</u>	OH	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	α
<u>9</u>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH	α
<u>10</u>	H	OH	α
<u>11</u>	OH	H	α
<u>12a</u>	=O		α
<u>12b</u>	=O		β



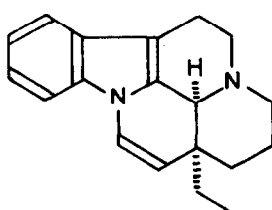
13



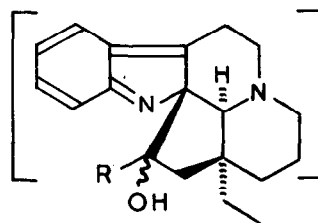
- 14 R = O
- 15 R = N<sup>⊖</sup>OH



	R	C <sub>(21)</sub> -H
<u>16a</u>	C≡N	α
<u>16b</u>	C≡N	β
<u>17a</u>	CO <sub>2</sub> H	α
<u>17b</u>	CO <sub>2</sub> H	β



18



- 19 R = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>
- 20 R = H

TABLEAU

NOTES ET BIBLIOGRAPHIE

- 1 . Méthylène-indolines, indolénines et indoléniniums, VII : J.-Y. LARONZE, J. LARONZE-FONTAINE, J. LÉVY et J. LE MEN, Tetr. Lett., 1974, à paraître.
- 2 . G. HUGEL, J. LÉVY et J. LE MEN, C.R. Acad. Sc. Paris, 274, 1350 (1972).
- 3 . E. WENKERT et B. WICKBERG, J. Amer. Chem. Soc., 87, 909 (1965).
- 4 . M. PLAT-BERRY, J. LE MEN, M.-M. JANOT, J.M. WILSON, H. BUDZIKIEWICZ, L.J. DURHAM, Y. NAKAGAWA et C. DJERASSI, Tetr. Lett., p. 271 (1962).
- 5 . Les nouveaux composés décrits ont donné des analyses centésimales ou des spectres de masse conformes aux formules globales indiquées.
- 6 . Les points de fusion sont mesurés sous microscope (Reichert) et ne sont pas corrigés.
- 7 . M.F. BARTLETT et W.I. TAYLOR, J. Amer. Chem. Soc., 82, 5941 (1960).