

MÉTHYLÈNE-INDOLINES, INDOLÉNINES ET INDOLÉNIUMS. IX
NOUVEAU RÉARRANGEMENT DE LA DÉHYDRO-1,2 ASPIDOSPERMIDINE

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

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

(Received in France 3 July 1974; received in UK for publication 19 July 1974)

Dans une communication précédente¹ est décrite l'oxydation par un peracide de la (-)-déhydro-1,2 aspidospermidine 1 (TABLEAU I) qui conduit au N-oxyde 2, puis à l'hydroxyindolénine N-oxyde 3; l'acide acétique en présence de triphényl phosphine transforme 3 en (+)-vincanol 10 et (-)-éburnaménine 11, *via* l'hydroxyindolénine 4.

Conduites de manière simplifiée sans isoler 3, ces réactions fournissent à côté des dérivés 10 et 11, un produit secondaire nouveau auquel est attribuée la structure 5, compatible avec les résultats suivants :

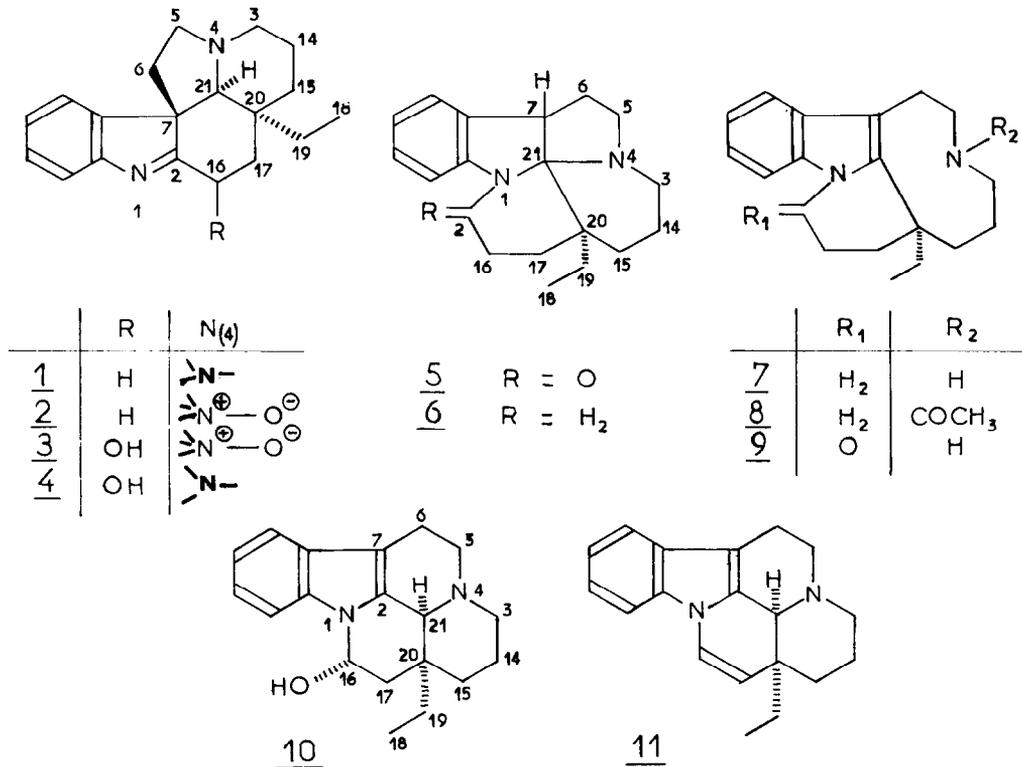
Le composé 5, cristallisé dans le méthanol -F 112-114° (Reichert, n.c.), (α)_D⁺ 44° (MeOH), M⁺ 296, C₁₉H₂₄O N₂ a gagné un atome d'oxygène par rapport à la déhydro-1,2 aspido-spermidine 1. Il présente dans le méthanol un spectre UV de type N-acyl indoline : λ max nm (log ϵ), 216(3,99), 252(4,10), 284(3,62), 291(3,61), qui se modifie considérablement par addition progressive d'acide chlorhydrique : λ max, 243, 315 et 354 nm. Cette transformation est réversible : le dérivé 5 est récupéré inchangé après neutralisation de la solution. Son spectre IR montre une intense bande lactame à 1680 cm⁻¹ (film); aucune bande n'apparaît dans la région des NH ou OH.

Son spectre de RMN présente un triplet à 0,7 ppm (3H, J = 7 Hz : -CH₂-CH₃), un multiplet vers 8,12 ppm (H aromatique fortement déblindé), et exclut la présence de proton oléfinique. Le composé 5 n'est pas modifié par des essais d'hydrogénation catalytique (Pt) ou de réduction par NaBH₃CN. Ces résultats indiquent que 5 est un composé *N-acyl-indolinique* pentacyclique.

Chauffé dans HCl aqueux à 30 % pendant 2 heures à 90°, 5 est transformé en un dérivé *N-acyl-indolinique* isomère, auquel est attribuée la structure 9, (α)_D⁺ 74° (MeOH); λ max nm (log ϵ), 245(4,19), 270(3,95), 294(3,69), 302(3,67); IR (film) 3370 cm⁻¹ (NH), 1700-1710 cm⁻¹ (N-C=O); M⁺ 296, C₁₉H₂₄O N₂.

Sous l'action de LiAlH₄ dans l'éther à l'ébullition, 5 fournit le dérivé désoxygéné indolinique 6; (α)_D⁺ 83° (MeOH); IR (film), 1605 cm⁻¹ (indoline); M⁺ 282, C₁₉H₂₆N₂; spectre UV *indolinique* dans le méthanol (λ max, 215, 260, 313 nm), devenant *indolique* par acidification de la solution (λ max, 230, 286, 292 nm).

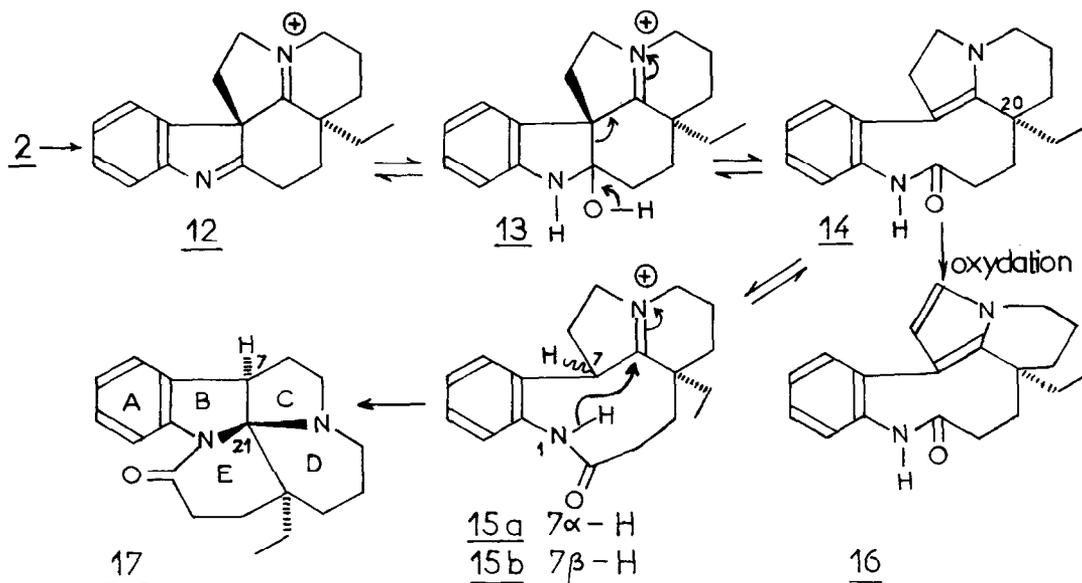
TABLEAU I



Ce phénomène n'est, cette fois, pas réversible, et la neutralisation d'une solution acide de 6 permet d'isoler le dérivé *indolique* isomère 7, (α)_D + 49° (MeOH) ; λ max nm (log ϵ) 230(4,32), 287(3,60), 294(3,60) ; IR (film), 3400 cm⁻¹(NH) ; RMN, t. à 0,9 ppm (3H, J = 7 Hz, CH₂CH₃), s. à 6,52 ppm (1H, NH), disparaissant par échange avec D₂O; M⁺ 282, C₁₉H₂₆N₂.

Le groupement NH nouvellement apparu a été acétylé (Ac₂O-pyridine) : dérivé N-acétylé indolique 8, (α)_D + 80° (MeOH) ; λ max nm (log ϵ), 232(4,50), 288(3,87), 296(3,88) ; IR (film) 1650 cm⁻¹ (amide) ; M⁺ 324, C₂₁H₂₈O N₂.

TABLEAU II



A.H. RATCLIFFE, G.F. SMITH et G.N. SMITH ont décrit récemment² l'obtention du rhazi nilam 16 (TABLEAU II)³ par action successive de l'acide *m*-chloroperbenzoïque et du sulfate ferreux sur la déhydro-1,2 aspidospermidine 1. Ces auteurs suggèrent des intermédiaires tels que 12, 13 et 14, ce dernier subissant une oxydation supplémentaire pour conduire à 16. Dans nos conditions réactionnelles, le dihydrorhazi nilam intermédiaire 14, réagissant sous forme protonée 15 subirait l'addition du N₍₁₎-H sur l'enchaînement immonium C₍₂₁₎-N₍₄₎ pour conduire à 17. La nécessaire jonction *cis* des cycles pentagonaux B et C permet alors de faire un choix pour la configuration des deux nouveaux centres d'asymétrie interdépendants formés C₍₇₎ et C₍₂₁₎ : la protonation de 14 peut conduire en effet aux deux formes 15a (7 α -H) et 15b (7 β -H). Mais seule la forme 15a permet que l'attaque de la double liaison immonium par le N₍₁₎-H s'effectue en *cis* par rapport à la liaison C₍₇₎-H. Aussi la configuration absolue représentée par la figure 17 est retenue pour le produit *primitif* de la réaction⁴.

Quoi qu'il en soit, on peut penser que c'est le N-oxyde 2, resté présent dans le milieu réactionnel, qui engendre l'intermédiaire 12 par une réaction de POLONOVSKI⁵, puis l'intermédiaire 14 par la fragmentation de GROB figurée par les flèches sur 13. Effectivement, le déhydro-1,2 aspidospermidine N-oxyde 2, soumis à l'action successive de (CF₃CO)₂O à froid⁶ et de HCl dilué à 60° fournit le dérivé 5 (8 %) accompagné d'un composé majoritaire très instable.

Aucun produit possédant le squelette du composé 5 n'a encore été isolé à l'état naturel ; la formation aisée de 5 à partir du déhydro-1,2 aspidospermidine N-oxyde 2 rend toutefois vraisemblable l'existence d'alcaloïdes de ce type.

Ce travail est présenté en hommage au Professeur M.-M. JAMOT à l'occasion de son jubilé.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET NOTES

1. Méthylènes-indolines, indolénines et indoléniniums VIII : G. HJGEL, B. GOURDIER, J. LÉVY et J. LE MEN, *Tetrahedron Letters*, 1597, (1974).
2. A.H. RATCLIFFE, G.F. SMITH et G.N. SMITH, *Tetrahedron Letters*, 5179, (1973).
3. Les auteurs obtiennent le (-)-rhazinilam en partant de la (+)-déhydro-1,2 aspidospermidine. La série antipodale, sur laquelle porte le présent travail, a été toutefois représentée sur les schémas.
4. Cependant, la transformation *réversible* de 5 en milieu acide, objectivée par les variations de son spectre UV, ne permet pas en toute rigueur d'attribuer à 5 la configuration représentée sur la figure 17.
5. T. GEBREYESUS et C. DJERASSI (*J. Chem. Soc. Perkin I*, 849 (1972)) ont obtenu des dérivés 21-hydroxylés en série aspidospermine sous l'action d'acide m-chloroperbenzoïque.
6. A. CAVE, C. KAN-FAN, P. POTIER et J. LE MEN, *Tetrahedron*, 23, 4681 (1967).