

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 précédente<sup>1</sup> 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 :

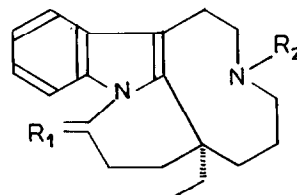
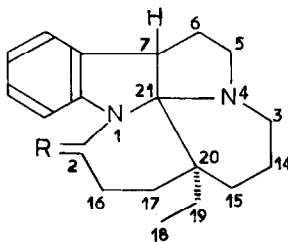
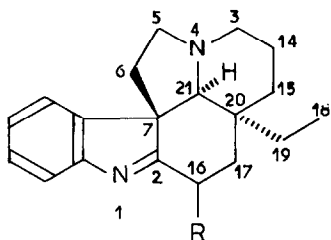
Le composé 5, cristallisé dans le méthanol -F 112-114° (Reichert, n.c.), ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>+</sup> 44° (MeOH), M<sup>+</sup> 296, C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O N<sub>2</sub> a gagné un atome d'oxygène par rapport à la déhydro-1,2 aspido-spermidine 1. Il présente dans le méthanol un spectre UV de type N-acyl indoline :  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ), 216(3,99), 252(4,10), 284(3,62), 291(3,61), qui se modifie considérablement par addition progressive d'acide chlorhydrique :  $\lambda$  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<sup>-1</sup> (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 : -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 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 NaBH<sub>3</sub>CN. 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, ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>+</sup> 74° (MeOH);  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ), 245(4,19), 270(3,95), 294(3,69), 302(3,67); IR (film) 3370 cm<sup>-1</sup> (NH), 1700-1710 cm<sup>-1</sup> (N-C=O); M<sup>+</sup> 296, C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O N<sub>2</sub>.

Sous l'action de LiAlH<sub>4</sub> dans l'éther à l'ébullition, 5 fournit le dérivé désoxygéné indolinique 6; ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>+</sup> 83° (MeOH); IR (film), 1605 cm<sup>-1</sup> (indoline); M<sup>+</sup> 282, C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>; spectre UV *indolinique* dans le méthanol ( $\lambda$  max, 215, 260, 313 nm), devenant *indolique* par acidification de la solution ( $\lambda$  max, 230, 286, 292 nm).

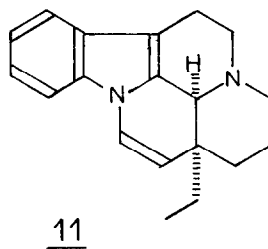
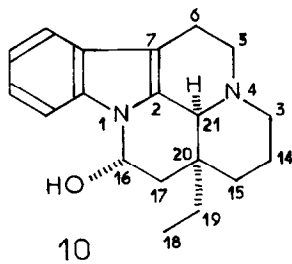
TABLEAU I



	R	N(4)
<u>1</u>	H	
<u>2</u>	H	
<u>3</u>	OH	
<u>4</u>	OH	

5 R = O  
6 R = H<sub>2</sub>

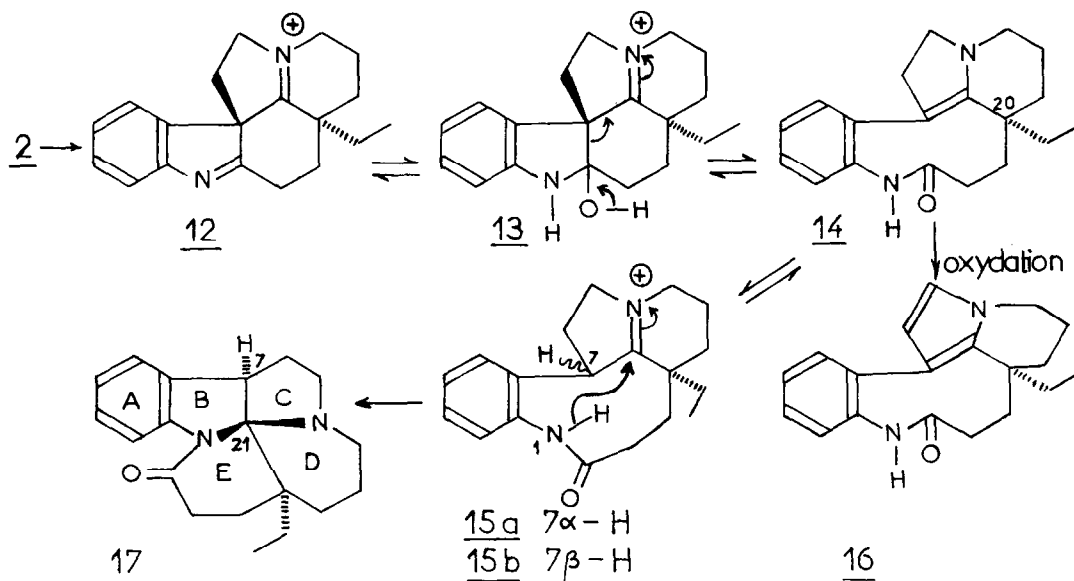
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
<u>7</u>	H <sub>2</sub>	H
<u>8</u>	H <sub>2</sub>	COCH <sub>3</sub>
<u>9</u>	O	H



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, ( $\alpha$ )<sub>D</sub> + 49° (MeOH) ;  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ) 230(4,32), 287(3,60), 294(3,60) ; IR (film), 3400 cm<sup>-1</sup>(NH) ; RMN, t. à 0,9 ppm (3H, J = 7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), s. à 6,52 ppm (1H, NH), disparaissant par échange avec D<sub>2</sub>O; M<sup>+</sup> 282, C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>.

Le groupement NH nouvellement apparu a été acétylé (Ac<sub>2</sub>O-pyridine) : dérivé N-acétylé indolique 8, ( $\alpha$ )<sub>D</sub> + 80° (MeOH) ;  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ), 232(4,50), 288(3,87), 296(3,88) ; IR (film) 1650 cm<sup>-1</sup> (amide) ; M<sup>+</sup> 324, C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O N<sub>2</sub>.

TABLEAU II



A.H. RATCLIFFE, G.F. SMITH et G.N. SMITH ont décrit récemment<sup>2</sup> l'obtention du rhazi nilam 16 (TABLEAU II)<sup>3</sup> par action successive de l'acide *m*-chloroperbenzoïque et du sulfate ferreux sur la déhydro-1,2 aspido-spermidine 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  $N_{(1)}\text{-H}$  sur l'enchaînement immonium  $C_{(21)}\text{-N}_{(4)}$  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 ( $7\alpha\text{-H}$ ) et 15b ( $7\beta\text{-H}$ ). Mais seule la forme 15a permet que l'attaque de la double liaison immonium par le  $N_{(1)}\text{-H}$  s'effectue en *cis* par rapport à la liaison  $C_{(7)}\text{-H}$ . Aussi la configuration absolue représentée par la figure 17 est retenue pour le produit *primitif* de la réaction<sup>4</sup>.

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 POLONOVSKI<sup>5</sup>, puis l'intermédiaire 14 par la fragmentation de GROB figurée par les flèches sur 13. Effectivement, le déhydro-1,2 aspido-spermidine N-oxyde 2, soumis à l'action successive de  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$  à froid<sup>6</sup> et de HCl dilué à  $60^\circ$  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 aspido-spermidine 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).