

ÉTUDE DE LA VINDOLININE II⁽¹⁾. CORRÉLATION AVEC LA (-) VINCADIFFORMINE

P. Rasoanaivo, N. Langlois et P. Potier*

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190-Gif/Yvette (France)

(Received in France 5 June 1974; received in UK for publication 6 September 1974)

La RMN du ¹³C de la vindolinine et de ses dérivés a permis récemment de réviser la structure initialement assignée à cet alcaloïde⁽²⁾ et de lui attribuer la formule plane 1⁽¹⁾. La configuration relative a été déterminée par analyse aux Rayons X⁽³⁾ et complétée par diverses transformations fonctionnelles.

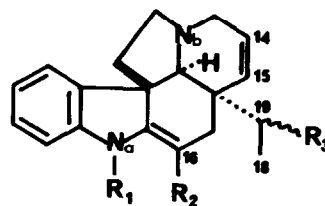
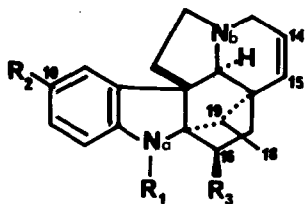
La vindolinine, traitée par de l'iode en milieu THF/H₂O/Na₂CO₃⁽⁴⁾, donne naissance à un composé (Rdt 70%) dont les données spectroscopiques⁽⁵⁾ s'accordent avec la structure 2. [SM, pics à m/e : 462 (M⁺), 335 (pic de base), 142, 127. IR (CHCl₃) $\nu_{cm^{-1}}$: 1680, 1610. UV : 228 (12000), 298 (12000), 330 (14100). RMN : 1,63, d (J=6,5 Hz), 3H, C₁₈-H ; 3,92, q (J=6,5 Hz), 1H, C₁₉-H; 9,08, s, 1H, Na-H]. Ce composé conduit, par hydrogénation en présence de Ni Raney, à un mélange de 3 (Rdt 53%) et 4 (Rdt 11%) identiques en tous points respectivement à la (-) tabersonine et à la (-) vincadiformine. Ceci fixe la configuration absolue des centres asymétriques de la vindolinine 1, à l'exception des carbones 16 et 19 impliqués dans la réaction précédente.

Dans différentes espèces de Catharanthus⁽⁶⁾ et dans Melodinus balansae⁽⁷⁾, la vindolinine est accompagnée d'un alcaloïde très voisin auquel la structure épi-19 vindolinine (formule révisée 5) a été attribuée⁽⁷⁾. L'examen des modèles moléculaires et la comparaison des déplacements chimiques, δ , des protons des méthyles (C₁₈-H) de 1 et 5 et de leurs dérivés dihydrogénés (Pd/C ; éthanol) 6 et 7 (Tableau) permet d'écarter l'hypothèse formulée antérieurement⁽⁷⁾ selon laquelle les faibles valeurs de δ observées dans certains composés seraient dues à l'influence de la double liaison Δ^{14} ⁽⁸⁾. D'autre part, on note une différence de déplacements chimiques encore supérieure pour la résonance des protons C₁₈-H des composés 8 et 9 (préparés à partir de 1 et 5 : HCHO/ACOH/NaBH₃CN ; LiAlH₄), ce qui exclut une influence éventuelle du méthoxycarbonyle. Un rôle possible de l'azote Nb doit être également écarté (modèles moléculaires) et les faibles valeurs de δ des méthyles des composés de la série épi-19 (5, 7 et 9) s'interprètent mieux comme la conséquence de l'anisotropie du noyau aromatique. L'ensemble des données précédentes permet

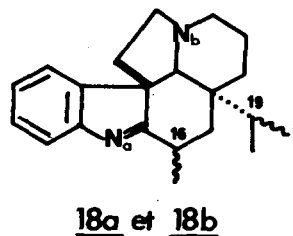
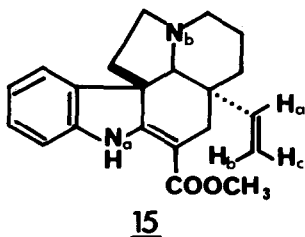
composé	<u>1</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>
δ C ₁₈ -H ppm ⁽⁵⁾	0,94	0,57	0,85	0,52	1,03	0,40

d'attribuer à la vindolinine la configuration 19R.

D'autre part, les spectres de RMN du ^1H des dérivés Na-acétylés 11 et 12 de la vindolinine 1 et de l'épi-16 vindolinine 10 ($1 + \text{CH}_3\text{ONa} \rightarrow 10$) présentent une différence essentielle. On note, dans le spectre de 11, un quadruplet (proton X d'un système ABX, $J=12,5$ et $6,3$ Hz) centré à $4,73$ ppm alors que, dans le spectre de 12, aucun signal n'apparaît dans cette région. Ce quadruplet peut être attribué au proton $\text{C}_{16}\text{-H}$ de 11, en accord avec les expériences de découplage⁽⁹⁾. La situation de ce proton par rapport au groupe Na-acétyle, liée à la configuration 16R, est responsable de son déplacement chimique anormalement élevé ; dans la Na-acétyl épi-16 vindolinine 12, le proton $\text{C}_{16}\text{-H}$ résonne à $3,2$ ppm.



- | | | | |
|-----------|--|------------|---|
| <u>1</u> | $\text{R}_1=\text{H}; \text{R}_2=\text{H}; \text{R}_3=\text{CO}_2\text{CH}_3$ | <u>2</u> | $\text{R}_1=\text{H}; \text{R}_2=\text{CO}_2\text{CH}_3; \text{R}_3=\text{I}$ |
| <u>5</u> | épi-19 <u>1</u> | <u>3</u> | $\text{R}_1=\text{H}; \text{R}_2=\text{CO}_2\text{CH}_3; \text{R}_3=\text{H}$
(tabersonine) |
| <u>6</u> | dihydro 14,15 <u>1</u> | <u>4</u> | $\text{R}_1=\text{H}; \text{R}_2=\text{CO}_2\text{CH}_3; \text{R}_3=\text{H}$; dihydro
14,15 ((-) vincadifformine). |
| <u>7</u> | dihydro 14,15 <u>5</u> | <u>14a</u> | $\text{R}_1=\text{H}; \text{R}_2=\text{CO}_2\text{CH}_3; \text{R}_3=\text{I}$; dihydro
14,15. |
| <u>8</u> | $\text{R}_1=\text{CH}_3; \text{R}_2=\text{H}; \text{R}_3=\text{CH}_2\text{OH}$ | <u>14b</u> | épi-19 <u>14a</u> |
| <u>9</u> | épi-19 <u>8</u> | <u>20</u> | $\text{R}_1=\text{H}; \text{R}_2=\text{CO}_2\text{CH}_3; \text{R}_3=\text{Br}$; dihydro
14,15. |
| <u>10</u> | épi-16 <u>1</u> | | |
| <u>11</u> | $\text{R}_1=\text{COCH}_3; \text{R}_2=\text{H}; \text{R}_3=\text{CO}_2\text{CH}_3$ | | |
| <u>12</u> | épi-16 <u>11</u> | | |
| <u>13</u> | épi-16 <u>6</u> | | |
| <u>16</u> | dihydro 14,15 <u>11</u> | | |
| <u>17</u> | $\text{R}_1=\text{H}; \text{R}_2=\text{H}; \text{R}_3=\text{CH}_3$; dihydro 14,15 | | |
| <u>19</u> | $\text{R}_1=\text{H}; \text{R}_2=\text{I}; \text{R}_3=\text{CO}_2\text{CH}_3$; dihydro 14,15 | | |
| <u>21</u> | $\text{R}_1=\text{H}; \text{R}_2=\text{Br}; \text{R}_3=\text{CO}_2\text{CH}_3$; dihydro 14,15 | | |

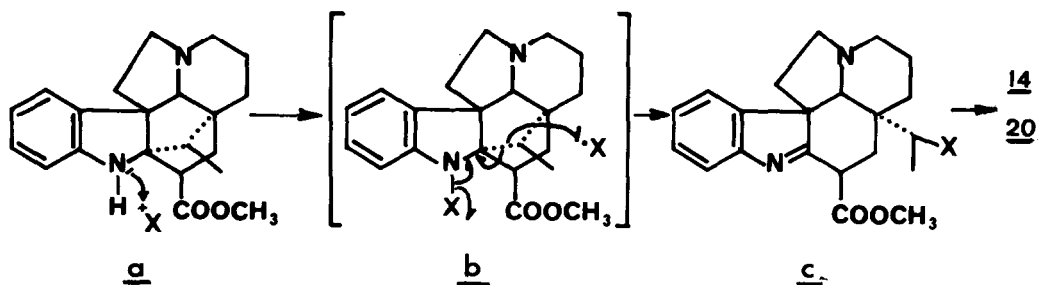


Le réarrangement en milieu oxydant du squelette vindolinine en squelette tabersonine a été également réalisé à partir des composés 6, 7 et 13 (épi-16 dihydro vindolinine) ; on obtient dans les trois cas un mélange des composés iodés 14a et 14b (vraisemblablement mélange d'épimères en C₁₉ mis en évidence par RMN du ¹H ; même Rf en CCM) qui conduit (H₂/Ni Raney) aux composés 4 (Rdt 37%) et 15 (Rdt 26%. RMN : 4,50, d.d (J_{ab}=18 et J_{bc}=1,3 Hz), 1H, C₁₈-H_b ; 4,71, d.d (J_{ac}=11,3 et J_{bc}=1,3 Hz), 1H, C₁₈-H_c ; 5,48, d.d (J=18 et 11,3 Hz), 1H, C₁₉-H). Ce dernier fournit la (-) vincadifformine 4 par hydrogénation (PtO₂, éthanol).

Dans les mêmes conditions la Na-acétyl dihydro-14,15 vindolinine 16 reste inchangée ; ceci met en évidence le rôle de la nucléophilie de l'azote Na dans ce type de réarrangement. Par contre, la présence d'un méthoxycarbo-nyle en C₁₆ n'est pas nécessaire ; en effet, le composé 17 (6 + LiAlH₄ ; TsCl/pyridine ; LiAlH₄ → 17) donne, dans les mêmes conditions, deux dérivés iodés isomères 18a et 18b séparables par chromatographie préparative sur couche de silice [18a : SM, pics à m/e : 420 (M⁺), 293 (pic de base). UV : 268 (3000), déplacement à 300 nm en milieu acide. RMN : 1,41, d (J=6,5 Hz), 3H et 1,50, d (J=6,5 Hz), 3H, C₁₆-CH₃ et C₁₈-H ; 4,25, q (J=6,5 Hz), 1H, C₁₉-H. 18b : SM identique à celui de 18a. UV : 270 (3500) déplacement à 292 nm en milieu acide. RMN : 1,45, d (J=6,5 Hz), 3H et 1,74, d (J=6,5 Hz), 3H, C₁₆-CH₃ et C₁₈-H ; 3,96, q (J=6,5 Hz), 1H, C₁₉-H].

L'hypothèse d'un mécanisme radicalaire a été envisagée ; cependant, le cours de la réaction effectuée sur 6 ne semble pas modifié en présence de di-*t*-butyl-2,6 phénol et en absence d'oxygène et de lumière. En remplaçant l'iode par le chlorure d'iode, la réaction conduit aux mêmes dérivés iodés 14 et s'accompagne de substitution sur le noyau aromatique en position 10 avec formation du composé 19. De même, avec le N-bromosuccinimide dans le chlorure de méthylène, on obtient les composés 20 et 21.

Ces résultats peuvent s'interpréter par le schéma réactionnel ci-dessous, faisant intervenir un intermédiaire haloamine b, le mécanisme exact (ionique ou radicalaire) étant, pour le moment, difficile à préciser.



La stéréochimie de cette réaction (obtention selon les cas d'un ou deux épimères en C₁₉) reste à éclaircir. Cependant, ce type de réarrangement, et

la déhydro-halogénéation des composés 14 sont intéressants du point de vue biogénétique. En effet, le composé 15 se révèle un intermédiaire fonctionnalisé important à partir duquel diverses cyclisations sont à l'étude. La transformation de la (-) vincadifformine 4 en vincamine, alcaloïde régulateur de la circulation cérébrale a déjà été réalisée ⁽¹⁰⁾ et valorise encore la corrélation de la vindolinine 1 avec l'alcaloïde 4 dont le rendement n'a toutefois pas été optimisé.

REMERCIEMENTS

Nous remercions M. J. LE MEN pour la fourniture des échantillons de référence et les Drs S.K. KAN, P. GONORD, C. DURET, M. SAUZADE (Institut d'Electronique Fondamentale, 91, Orsay) grâce à qui l'enregistrement de certains spectres de RMN à 240 MHz et les expériences de découplage ont pu être réalisés.

RÉFÉRENCES ET NOTES

- 1) A. AHOND, M.M. JANOT, N. LANGLOIS, G. LUKACS, P. POTIER, P. RASOANAIVO, M. SANGARÉ, N. NEUSS, M. PLAT, J. LE MEN, E.W. HAGAMAN et E. WENKERT, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 633 (1974).
- 2) C. DJERASSI, M. CEREGETTI, H. BUDZIKIEWICZ, M.-M. JANOT, M. PLAT et J. LE MEN, *Helv. Chim. Acta*, 47, 827 (1964).
- 3) C. RICHE, et C. PASCARD-BILLY, *Acta Cryst.*, à paraître.
- 4a) M.-M. JANOT et R. GOUTAREL, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2234 (1962).
- 4b) S.A. MONTI, Thèse de Doctorat, Juin 1964, Mass. Institute of Technology.
- 5) Les spectres UV (λ max nm (ϵ)) ont été enregistrés en solution dans l'éthanol ; les spectres de RMN du ^1H dans CDCl_3 (δ ppm) avec le TMS comme référence interne ($\delta=0$), les singulets, doublets quadruplets et doublets de doublets étant respectivement désignés par les lettres s, d, q et d.d.
- 6a) N.R. FARNSWORTH, communication personnelle.
- 6b) L. DIATTA, P. RASOANAIVO et coll., travaux non publiés.
- 7) H. MEHRI, M. KOCH, M. PLAT et P. POTIER, *Ann. Pharm. Fr.*, 30, 643 (1972).
- 8) Cette remarque est, semble-t-il, également valable pour la déhydrotuboxénine, la tuboxénine et leurs épimères en C_{19} [A.A. GORMAN, N.J. DASTOOR, M. HESSE, W. Von PHILIPSBORN, U. RENNER et H. SCHMID, *Helv. Chim. Acta*, 52, 33 (1969)] qui possèdent le même squelette que la vindolinine ; ce fait a été démontré lors de l'étude des spectres de RMN du ^{13}C de la pléiomutinine alcaloïde bis indolique isolé de *Gonioma malagasy* (Apocynacées) : G. LUKACS, P. RASOANAIVO et coll., à paraître.
- 9) Comme l'indiquent les fragmentations observées dans les spectres de masse de 11 et 12, le squelette de 1 n'a pas subi de modification lors de la Na-acétylation.
- 10) G. HUGEL, J. LÉVY et J. LE MEN, *C. R. Acad. Sci. Paris*, 274, 1350 (1972).