

TRANSPOSITION OXYDATIVE DE LA (-) VINCADIFFORMINE (*)

Guy CROQUELOIS, Nicole KUNESCH et Jacques POISSON

U.E.R. de Chimie Thérapeutique de l'Université de Paris-Sud

Centre d'Etudes Pharmaceutiques, Rue J.B. Clément, 92290 CHATENAY-MALABRY

(Received in France 11 October 1974; received in UK for publication 8 November 1974)

A la suite d'une hypothèse formulée par WENKERT (1), il a été montré que l'oxydation de la (-) dihydro-14,15 tabersonine ou (-) vincadifformine 1 par un peracide conduisait, via l'indolénine N-oxyde 2, et après traitement en milieu acide, à la (+) vincamine 3 (2). Les résultats dépendent en fait des conditions d'oxydation et, en particulier, la réaction de la vincadifformine 1 avec 4 moles d'acide m-chloro-perbenzoïque dans le benzène à reflux conduit à un produit possédant un squelette nouveau pour lequel la structure 4 peut être proposée.

Ce dérivé cristallise dans le méthanol, F. 255-60°, $[\alpha]_{D}^{25} + 48^\circ$ (CHCl₃, c=1%). Il possède une formule en C₂₁H₂₆O₄N₂ (spectrométrie de masse H.R.:M⁺ m/e 370, 1874; calc. 370, 1892) et donne un spectre U.V. du type N-acylindoline (3, 4): λ_{max} . nm (log ϵ) 212 (4,15), 253 (4,01), 282 (3,64), 290 (3,63); décalés en milieu acide: λ_{nm} 212, 248, 276 et 284. Ce chromophore est confirmé par le spectre IR ($\nu_{cm^{-1}}$ 1675 et 1600 dans CHCl₃). Le groupe ester méthylique primitif est conservé mais n'est plus conjugué au noyau indole (spectre U.V. ci-dessus, bande IR à ν 1745 cm⁻¹, singulet de 3 protons à δ 3,90 ppm dans le spectre R.M.N.). Le quatrième oxygène n'est pas directement attribuable. Le produit n'est ni acétylé par action de Ac₂O-pyridine, ni méthylé par ICH₃. Le spectre de R.M.N. ¹H(5) présente une partie aromatique différente de celle de 1 avec deux groupes de multiplets à δ ppm 7,1-7,3 (3 protons) et 8,25 (1 proton, avec couplage aux autres protons aromatiques prouvé par irradiation), ainsi qu'un singulet à 10,3 ppm (1 proton), effacé après échange avec D₂O. Le proton aromatique décalé à 8,25 ppm se retrouve constamment dans les N-acylindolines cycliques comme la strychnine par suite de la proximité spatiale de H-12 avec CO,

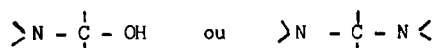
(*) Dédié à M. Le Professeur M.-M. JANOT à l'occasion de son jubilé.

NOTE DE LA REDACTION: Par suite de circonstances fortuites, cet article, arrivé à la Rédaction le 12 Juin 1974, n'a pas été examiné par le même rapporteur qu'un article décrivant la même transposition, et arrivé le 6 Juin. Ce second article, après modifications, a été accepté le 10 Juillet, et publié (G. Hugel, J. Lévy et J. Le Men, Tetrahedron Letters, 1974, 3109). La présente note, après avoir été refusée, a été acceptée, modifiée dans sa version arrivée le 11 Octobre 1974.

ce qui confirme la nature du chromophore U.V. et permet d'attribuer le singulet échangeable à 10,3 ppm à un hydroxyle engagé dans une liaison hydrogène.

La nature du squelette est déduite en premier lieu de l'analyse des spectres de masse et de R.M.N. ^{13}C . Le spectre de masse ne révèle pas les fragments caractéristiques du noyau pipéridine de 1 (6) à m/e 124 et 109, ce qui évoque un remaniement de la partie non indolique du squelette.

Le spectre de R.M.N. ^{13}C (transformée de Fourier), tracé parallèlement à celui de 1 (*), permet de décompter les modifications intervenues dans le déplacement chimique et le degré de substitution des carbones du squelette lors de l'oxydation. En dehors des CH aromatiques, il n'existe qu'un seul groupement méthine dans le spectre de 4. La valeur de son déplacement chimique à 45,1 ppm exclut un groupe $\text{>N}-\overset{\text{I}}{\text{C}}-\text{H}$ donc le C-21 tel qu'il se présente dans 1. Ce centre subit une modification lors de l'oxydation et, comme il n'apparaît pas de signal correspondant à un amino-méthylène supplémentaire, il ne peut être que quaternaire dans 4. Deux carbones tétra-substitués apparaissent à 98,0 et 78,0 ppm. Le signal à 98 ppm correspond à un centre lié à deux hétéro-atomes O ou N (8) c'est à dire aux enchaînements possibles de 4 :

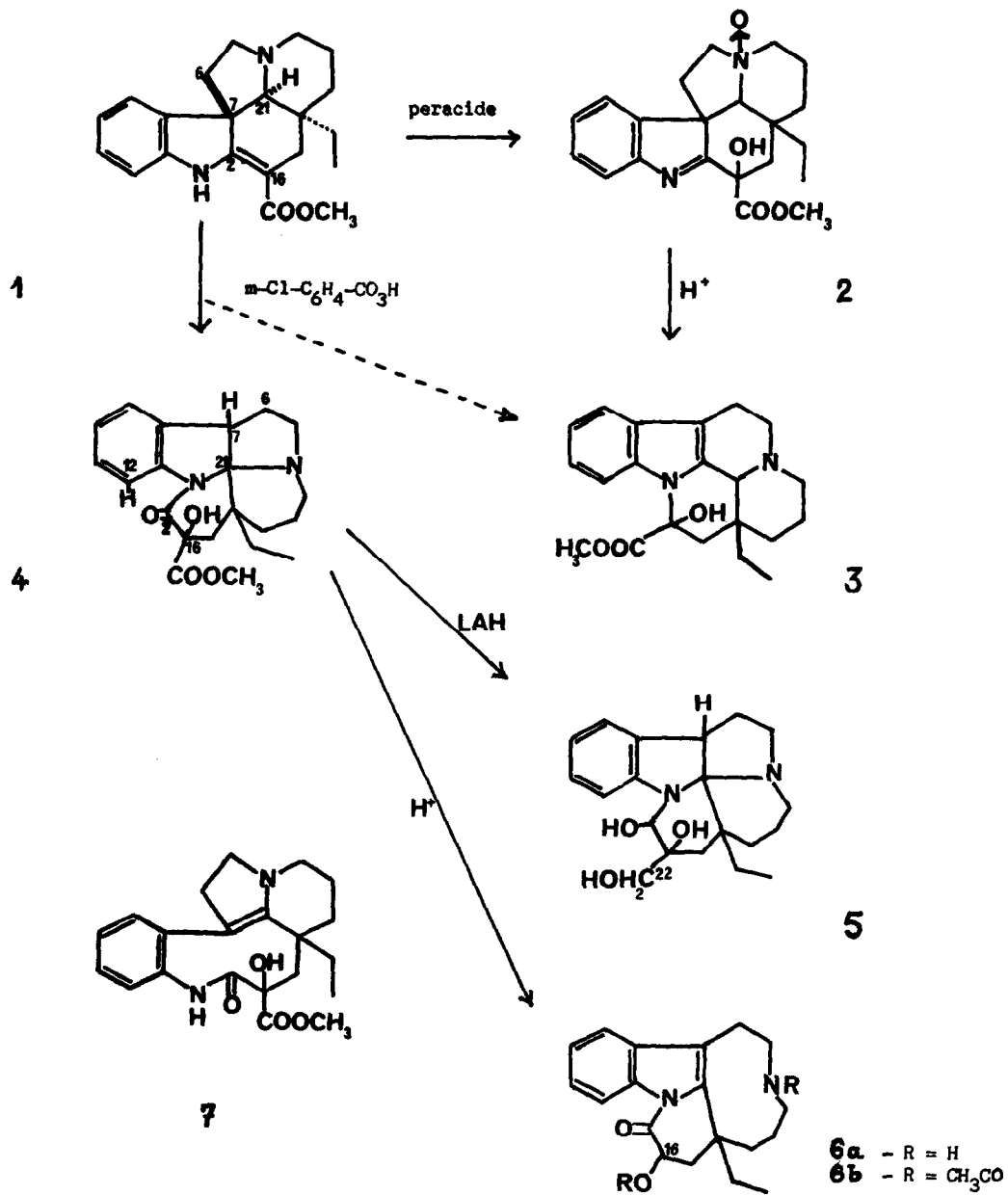


Celui à 78 ppm est attribuable à un groupe $\text{>C} - \text{X}$ ($\text{X} = \text{O}$ ou N) (9). Compte tenu du déplacement hypochrome du spectre U.V. de 4 dans HCl 2N, caractéristique du système $\text{Ph} - \overset{\text{I}}{\text{N}} - \overset{\text{I}}{\text{C}} - \text{N} <$ (10), on peut raisonnablement placer le C-21 dans un tel groupe et lui attribuer le signal à 98 ppm. Le second carbone quaternaire est alors le C-16 : sa résonance, à 92,8 ppm dans 1, est absente du spectre de 4 où elle se retrouve à 77,8 ppm en concordance avec la disparition de la double liaison C-2.C-16, établie par les spectres U.V. et IR. Cette valeur montre aussi que le C-16 est lié à un hétéroatome, lequel ne peut être que l'hydroxyle précédemment mis en évidence. On ajoutera que le carbonyle supplémentaire apparu vers 170 ppm corrobore la présence d'une fonction lactame liée au chromophore N-acylindoline.

Les données qui viennent d'être rapportées conduisent à accepter la formule 4 pour le produit d'oxydation de la vincadifformine 1.

La réduction de 4 avec LiAlH_4 permet de confirmer cette structure. La réaction aboutit à l'obtention du triol 5 $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2$ (S.M. : M^+ à m/e 344) dans lequel les fonctions lactame et ester de 4 sont respectivement réduites en carbinolamine et en alcool : spectre U.V. indolinique $\lambda_{\text{max. nm}} (\log f)$: 210 (4,23), 249 (4,04), 297 (3,49) ; absence de bandes C=O en IR, signal

(*) Nous remercions très vivement le Prof. E. WENKERT qui a déterminé ces spectres dans des conditions analogues à celles citées dans la référence (7).



R.M.N. ^1H du COOCH_3 de 4 à 3,90 ppm effacé.

Le dérivé 4 subit aisément une ouverture acidocatalysée avec perte du groupement ester par chauffage de 120 mn à 100° dans HCl 4N, en donnant une base amorphe à chromophore N-acylindole [U.V. : λ_{max} . nm (log ϵ) : 246 (4,25), 269 (3,99), 302 (3,70) ; IR dans CHCl_3 $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ 1690 et 1600], de masse moléculaire 312 correspondant à $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$, avec absence des signaux caractéristiques du groupe ester dans les spectres IR et R.M.N. ^1H et apparition d'un multiplet de un proton (H-16) à 4,58 ppm ($J_{\text{HH}} = 11$ et 8 Hz) dans le spectre de R.M.N. ^1H . L'obtention par Ac_2O -pyridine d'un dérivé O-N-diacétylé amorphe (bandes IR à $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ 1750, 1710 et 1635 ; R.M.N. ^1H : multiplet de H-16 ($J_{\text{HH}} = 6$ et 12 Hz) centré à 5,78 ppm, singulet de 3 protons à 2,23 ppm ($\text{O}-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_3$) et deux singulets de 3 protons au total à 1,95 et 2,06 ppm, correspondant aux deux conformations du groupe acétamide $\text{N}-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_3$), confirme la formule 6a de l'aminoalcool d'origine, celle du dérivé acétylé étant 6b (12).

La formation du produit 4 après oxydation en position C-2, C-16 et N_b de la (-) vincadifformine est susceptible d'impliquer un intermédiaire 7 possédant l'enchaînement du rhazinilam, alcaloïde de Rhazia stricta biogénétiquement dérivé de la tabersonine (11).

REFERENCES

- 1 - E. WENKERT et B. WICKBERG, J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 1580.
- 2 - G. HUGEL, J. LEVY et J. LE MEN, C.R. Acad. Sci., 1972, C, 274, 1350.
- 3 - A.I. SCOTT - Interpretation of the Ultra-Violet Spectra of Natural Products, p. 173, 1964 Pergamon Press Ed.
- 4 - V. PRELOG et S. SZPILFOGEL, Helv. Chim. Acta, 1945, 28, 1669.
- 5 - Les spectres de R.M.N. ^1H ont été déterminés à 60 MHz dans CHCl_3 contenant du TMS comme référence interne. Déplacements donnés en δ ppm.
- 6 - H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI et D.H. WILLIAMS, Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry, vol. 1, 1964 - Holden-Day Ed.
- 7 - E. WENKERT et coll., J. Amer. Chem. Soc., 1973, 95, 4990.
- 8 - T.T. NAKASHIMA et G.E. MACIEL, Org. Magn. Reson., 1972, 4, 321.
- 9 - J.B. STOTHERS, Carbon-13 NMR Spectroscopy, Academic Press, 1972.
- 10 - A.J. BIRCH, M.F. HODSON, B. MOORE, H. POTTS et G.F. SMITH, Tetrahedron Letters, 1960, 36.
- 11 - A.H. RATCLIFFE, G.F. SMITH et G.N. SMITH, Tetrahedron Letters, 1973, 5179.
- 12 - L'analyse détaillée des spectres de R.M.N. ^{13}C de tous ces produits fera l'objet d'une publication ultérieure.