

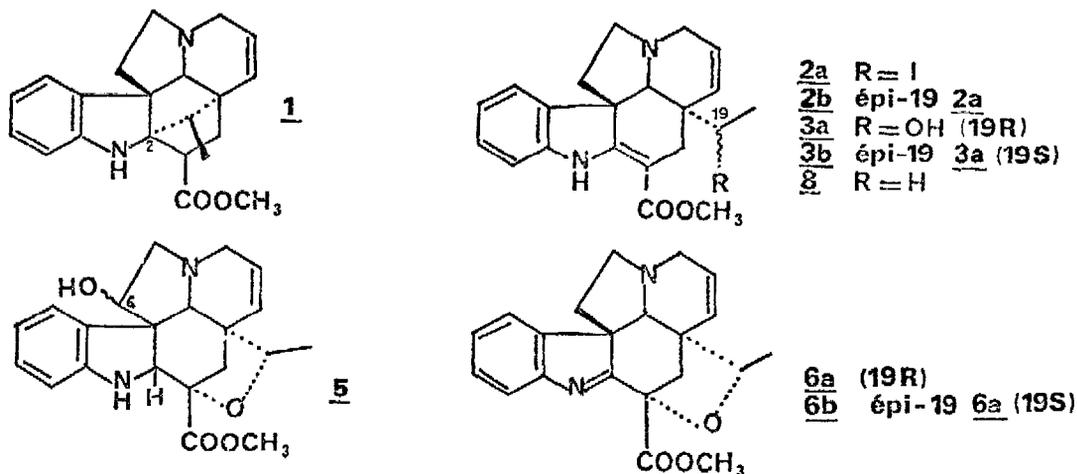
ETUDE DE LA VINDOLININE IV ⁽¹⁾
 Corrélation avec des constituants de *Catharanthus Ovalis* Mgf.
 Révision de la structure et héli-synthèse de la vincoline

R. Zo. ANDRIAMIALISOA, Nicole LANGLOIS et Pierre POTIER

Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS, 91190 - Gif s/Yvette, France.

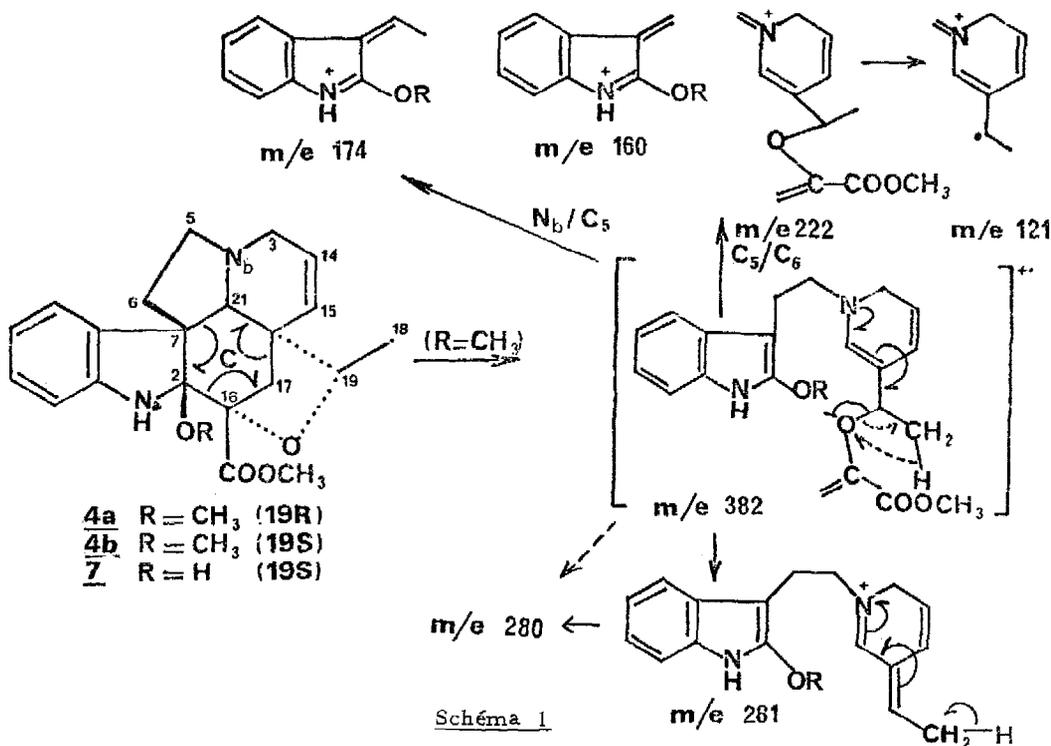
(Received in France 29 October 1975; received in UK for publication 9 December 1975)

La vindolinine 1 se fragmente en milieu oxydant ⁽²⁾ et permet d'accéder, via les iodo-19 tabersonines 2, aux deux hydroxy-19 tabersonines 3a (19R) et 3b (19S), identiques respectivement à deux alcaloïdes isolés des parties aériennes de *Catharanthus ovalis* Mgf. ⁽³⁾. L'attribution de la configuration 19S à 3b s'appuie sur les résultats mentionnés ci-dessous. De la même espèce ont été également isolés deux composés dihydroindoliques 4a et 4b, non substitués sur le noyau aromatique, de Rf très voisins. Les fragmentations identiques observées en spectrométrie de masse pour 4a et 4b présentent beaucoup d'analogies avec celles de la vincoline, alcaloïde isolé de plusieurs espèces de *Catharanthus* ^(4,5) et de *Vinca* ⁽⁶⁾, auquel la structure 5 a été récemment assignée ⁽⁷⁾. L'analyse des pics en haute résolution (Tableau I) établit la formule brute (C₂₂H₂₆O₄N₂) et s'accorde avec l'interprétation du schéma I. Les principaux pics sont déplacés de 14 unités de masse (CH₂), par rapport à ceux de la vincoline ⁽⁷⁾, ce qui concorderait avec la présence d'un groupe méthoxyle en lieu et place du groupe hydroxyle de cet alcaloïde. La composition des pics à m/e 174 (C₁₁H₁₂ON) et m/e 160 (C₁₀H₁₀ON) limite les possibilités de position du groupe méthoxyle aux carbones 2, 5 ou 6, la parenté avec la vincoline suggérant une substitution en 6.



m/e Trouvé	Calculé	Composition	%
382, 1882	382, 1892	$C_{22}H_{26}O_4N_2$	23, 4
281, 1645	281, 1654	$C_{18}H_{21}ON_2$	100, 0
280, 1554	280, 1576	$C_{18}H_{20}ON_2$	27, 9
222, 1153	222, 1130	$C_{12}H_{16}O_3N$	4, 9
174, 0925	174, 0919	$C_{11}H_{12}ON$	55, 5
160, 0777	160, 0762	$C_{10}H_{10}ON$	8, 8
121, 0900	121, 0891	$C_8H_{11}N$	4, 9

TABLEAU I



Cependant, cette hypothèse est incompatible avec l'interprétation des spectres de RMN du 1H de $\underline{4a}$ et $\underline{4b}$. Dans les deux cas on note, en première analyse, l'existence d'un groupe méthyle secondaire d'enchaînement $CH_3-CH-O-$, d'un méthoxyle, d'une double liaison disubstituée et d'un proton échangeable par D_2O (Na-H); les différences les plus importantes concernent les déplacements chimiques des protons $C_{(18)}-H$ et $C_{(19)}-H$ de l'enchaînement $C_{(18)}H_3-C_{(19)}-H$ (Tableau II). Ceci indique qu'il s'agit vraisemblablement d'épimères au niveau du $C_{(19)}$. L'étude des spectres à 240 MHz ⁽⁸⁾ avec expériences de découplages et étude des spectres différence ⁽⁹⁾, permet d'identifier tous les protons de ces molécules

et en particulier de repérer les signaux correspondant aux quatre protons de la chaîne tryptamine :

TABLEAU II

Composé δ^* (J)	<u>4a</u> R = CH ₃	<u>4b</u> R = CH ₃	<u>7</u> R = H
Na-H	5,55	5,54	5,53
C ₃ -H	3,49 (16 et 4,5)	3,47 (16 et 4,5)	3,48 (16,5 et 4)
C ₃ -H'	2,88 (16)	2,91 (16)	2,87
C ₅ -H	3,21	3,20	3,25
C ₅ -H'	2,6] 2,63	2,56
C ₅ -H	2,5		3,00
C ₆ -H'	1,62	1,70	1,55
C ₉ -H à C ₁₂ -H	6,9 - 6,5	6,9 - 6,6	6,9 - 6,5
C ₁₄ -H	5,74 (9,5 et 4,5)	5,80 (9,5 et 4,5)	5,78 (9,5 et 4)
C ₁₅ -H	5,39 (9,5)	5,28 (9,5)	5,27 (9,5)
C ₁₇ -H	2,38 (13)	2,50 (12,5)	2,52 (12)
C ₁₇ -H'	2,25 (13, élargi)	2,27 (12,5 élargi)	2,20 (12, élargi)
C ₁₈ -H	1,02 (6,5)	0,55 (6,5)	0,60 (6,5)
C ₁₉ -H	3,42 (6,5)	3,81 (6,5)	3,86 (6,5)
C ₂₁ -H	2,50 (élargi)	2,58	2,66 (élargi)
C ₂ -OR	3,21	3,18	2,90
CO ₂ CH ₃	3,74	3,75	3,77
** - CDCl ₃ , δ TMS = Oppm ; J(Hz).			

Ces résultats ne s'accordent donc qu'avec une structure plane 4 où le méthoxyle est situé en 2 (3,10).

L'hémi-synthèse de 4a, 4b et de la vincoline confirme les données précédentes. Les hydroxy-19 tabersonines 3a et 3b traitées par le tétracétate de plomb conduisent respectivement, par un mécanisme qui sera discuté d'autre part, à deux indolénines instables auxquelles sont attribuées les structures 6a et 6b (SM : pic M⁺ à m/e 350). L'action du méthanolate de sodium sur 6a et 6b fournit rapidement (Rdt ~85%) des composés respectivement identiques à 4a et 4b. Ces transformations s'effectuent avec conservation de la configuration du carbone 19. L'examen des modèles moléculaires montre qu'en RMN, le déplacement chimique particulièrement faible (0,55ppm) des protons du méthyle de 4b (issu de 3b) est dû à l'influence du système aromatique et donc que ce composé a la configuration 19S. Il indique, de plus, que l'attaque par le méthanolate de sodium s'effectue probablement par la face β , plus dégagée, de la molécule. L'indolénine 6b traitée par de la silice en présence d'eau fournit un composé dihydroindolique stable, en tous points identique à un échantillon de vincoline (7) fixant ainsi le groupe hydroxyle en C₂ (formule révisée 7). Ceci s'accorde avec la RMN à haut champ de cet alcaloïde avec découplages successifs de tous les protons, démontrant que les carbones 5 et 6 ne sont pas substitués (Tableau II).

La formule 5 avait été initialement attribuée à la vincoline sur la base d'une

structure inexacte de la vindolinine 1, l'attribution d'un signal de RMN à un proton $C_{(2)}H_{(10)}$ étant vraisemblablement à l'origine de cette inexactitude ⁽¹¹⁾. Au même titre que celle de la vindolinine 1 ⁽¹²⁾, les structures d'autres alcaloïdes du même groupe doivent être révisées. Ceci a été vérifié dans le cas de la dihydro-14',15' pycnanthine ⁽¹⁰⁾, de la pseudokopsinine ⁽¹³⁾ et de la mélobaline (ou épi-19 vincoline) ^(14,15). L'inertie de la fonction carbinolamine de la vincoline vis-à-vis du borohydrure de sodium ⁽⁷⁾ est probablement due à des contraintes stériques, la formation d'un immonium étant rendue difficile (UV chromophore dihydroindolique en milieu acide) par la présence du cycle $C_{(16)}O-C_{(19)}$

Du point de vue biogénétique, il paraît vraisemblable que ce sous-groupe du type aspidospermane présentant un cycle oxygéné $C_{(16)}O-C_{(19)}$ dérive d'alcaloïdes du groupe de la tabersonine 8

Nous remercions le Dr. N. NEUSS (Eli Lilly Laboratories) pour la fourniture de matière première, le Dr. G.A. CORDELL pour la fourniture des spectres et d'un échantillon de vincoline et le Dr. P. BLADON (Université de Strathclyde, Glasgow) pour la spectrométrie de masse en haute résolution.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) R.Z. Andriamialisoa, L. Diatta, P. Rasoanaivo, N. Langlois et P. Potier, *Tetrahedron* 31, 2347 (1975).
- (2) P. Rasoanaivo, N. Langlois et P. Potier, *Tetrahedron Letters*, 3669 (1974).
- (3) L. Diatta, N. Langlois et P. Potier, travaux non publiés.
- (4) G.H. Svoboda, M. Gorman et R.H. Fust, *Lloydia*, 27, 203 (1964).
- (5) N.R. Farnsworth, H.H.S. Fong et R.N. Blomster, *Lloydia*, 29, 343 (1966).
- (6) G.H. Aynilian, N.R. Farnsworth et J. Trojanek, *Lloydia*, 37, 299 (1974).
- (7) G.H. Aynilian, S.G. Weiss, G.A. Cordell, D.J. Abraham, F.A. Crane et N.R. Farnsworth, *J. Pharm. Sci.*, 63, 536 (1974).
- (8) S.K. Kan, P. Gonord, C. Duret, J. Salset et C. Vibet, *Rev. Sci. Instrum.*, 44, 1725 (1973).
- (9) G. Massiot, S.K. Kan, P. Gonord et C. Duret, *J. Amer. Chem. Soc.*, 97, 3277 (1975).
- (10) P. Rasoanaivo, Thèse de Doctorat es Sciences, Orsay (1974).
- (11) C. Djerassi, S.E. Flores, H. Budzikiewicz, J.M. Wilson, L.J. Durham, J. Le Men, M.-M. Janot, M. Plat, M. Gorman, N. Neuss, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 48, 113 (1962).
- (12) 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. Amer. Chem. Soc.*, 96, 633 (1974).
- (13) S.M. Nazzyrov, U.G. Andrianov et Y.T. Struchkov, *J.C.S. Chem. Comm.*, 949 (1974).
- (14) M.H. Mehri, M. Koch et M. Plat et P. Potier, *Bull. Soc. Chim.*, 3292 (1972).
- (15) M. Damak, A. Ahond et P. Potier, *Tetrahedron Letters*, Communication jointe.