

MÉTHYLENE-INDOLINES, INDOLÉNINES ET INDOLÉNIUMS, XI⁽¹⁾

NOUVEAU REARRANGEMENT DE LA CHLORO-16 DÉHYDRO-1 TABERSONINE.

par J. LÉVY*, C. PIERRON*, G. LUKACS**, G. MASSIOT** et J. LE MEN*

*Faculté de Pharmacie, ERA au CNRS n° 319, 51 rue Cognacq-Jay, 51096 REIMS CEDEX FRANCE

**Institut de Chimie des Substances naturelles du CNRS - 91190 GIF-SUR-YVETTE FRANCE

(Received in France 10 December 1975; received in UK for publication 19 January 1976)

Dans une communication précédente⁽²⁾ sont décrites la préparation de la chloro-16 déhydro-1 tabersonine 1a, et sa transformation, sous l'action du méthanol, en l'acétal indolique 4a (TABLEAU I) et en dérivés de la vincadine.

Dans le but d'obtenir une dihydroxy-16,21 déhydro-14,15 vincadine,⁽⁹⁾ 1a a été chauffé trente minutes à reflux dans un mélange eau-tétrahydrofurane (1:1). Le composé attendu n'a pas été obtenu et seuls, les composés 3a (7%), C₂₁H₂₄O₃N₂; F 178°; (α)_D + 64°; UV indolique; $\nu_{\text{CO}}^{\text{KBr}}$ 1720 et 1725 cm⁻¹; δ_{C(21)-H} 9,56 ppm (s)⁽³⁾ et 6a (78%), C₂₀H₂₂O₂N₂; F 77-8°; (α)_D + 38° UV indolique; $\nu_{\text{CO}}^{\text{KBr}}$ 1745 cm⁻¹ ont été isolés.

Dans les mêmes conditions réactionnelles, la chloro-16 déhydro-1 vincadiformine 1b⁽²⁾ fournit 3b (23%), C₂₁H₂₆O₃N₂; F 158°; (α)_D -18°; UV indolique; $\nu_{\text{CO}}^{\text{KBr}}$ 1715 et 1730 cm⁻¹; δ_{C(21)-H} 9,43 ppm(s), et 6b (54%), C₂₀H₂₄O₂N₂; F 80-1°; (α)_D + 13°; UV indolique; $\nu_{\text{CO}}^{\text{KBr}}$ 1740 cm⁻¹.

L'aldéhyde 3a donne 3b par hydrogénation catalytique, et 4a par action de HCl gazeux dans le méthanol, ce qui prouve la structure et la configuration absolue de 3a et 3b.

Les structures proposées pour 6a et 6b résultent des faits expérimentaux suivants :

Le composé 6a possède un enchaînement indolique (UV, RMN), une chaîne éthyle portée par un carbone quaternaire (RMN; pics M⁺-15 et M⁺-29 en SM), un groupement ester méthylique (IR; RMN; pic M⁺-59 en SM); un enchaînement vinylamine contigu à un carbone quaternaire -N-CH₂-CH=CH-C- (RMN, *vide infra*). Réduit par LiAlH₄, ou même par NaBH₄ (proximité de N_a⁽⁴⁾), 6a fournit l'alcool primaire 7a, C₁₉H₂₂O₂N₂; F 247°, d.; UV indolique, dont le dérivé acétylé 8a, C₂₁H₂₄O₂N₂; F 78°; (α)_D -3°; UV indolique, a été préparé. Le spectre de RMN de 8a montre les deux doublets d'un système AB(4,33 et 5,12 ppm; J = 13 Hz), ce qui indique que le groupement ester méthylique de 6a est porté par un carbone tétrasubstitué.

Par hydrogénation catalytique (Pt) 6a donne le dérivé dihydrogéné 6b (18%) et le dérivé tétrahydrogéné 9 (40%), C₂₀H₂₆O₂N₂; F 161-2°; (α)_D -44°; UV indolique; $\nu_{\text{CO}}^{\text{KBr}}$ 1735 cm⁻¹; RMN, 6H entre 0 et 1,1 ppm, dont le dérivé N_b-acétylé 10, C₂₂H₂₈O₃N₂; (α)_D +40°; UV indolique; $\nu_{\text{CO}}^{\text{film}}$ 1735 et 1660 cm⁻¹ a été préparé. La formation de 9 s'interprète par une scission de EMDE, et confirme la présence de l'enchaînement vinylamine dans 6a.

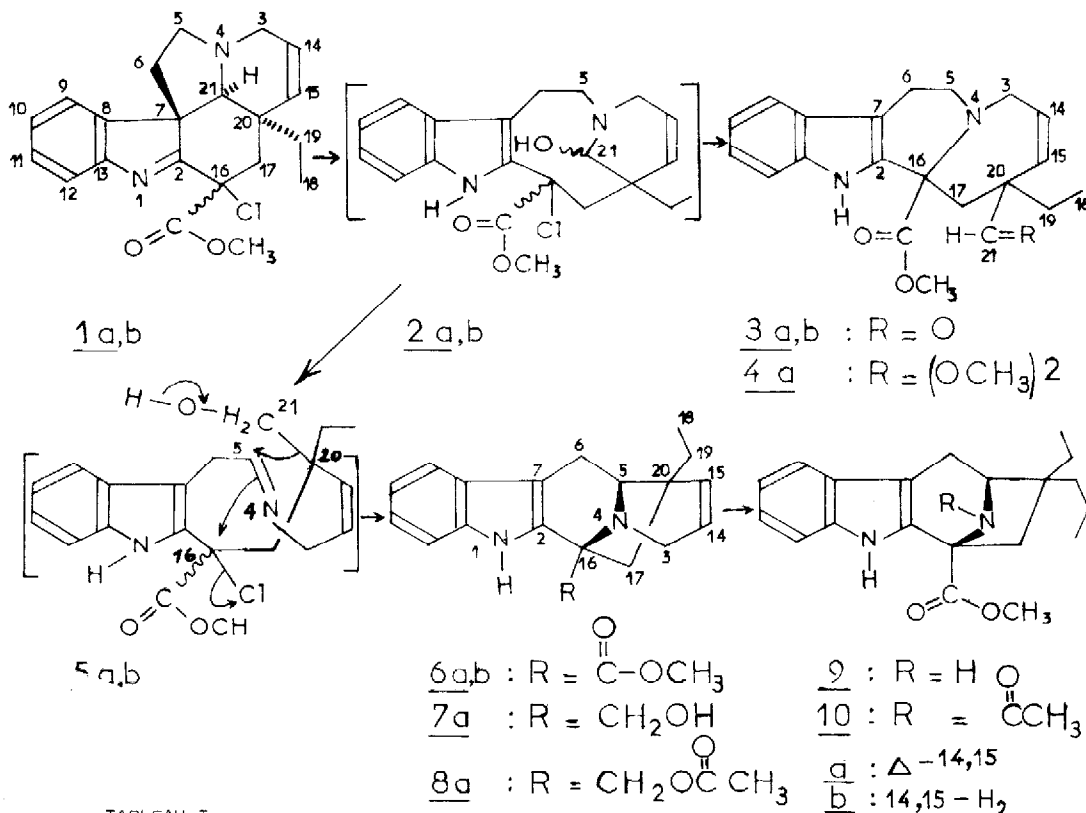


TABLEAU I

Les spectres de masse des dérivés 6a, 6b, 7a et 8a montrent des pics intenses (TABLEAU II)

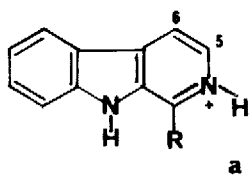


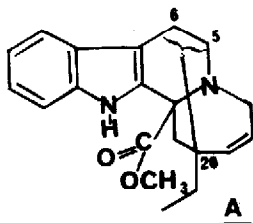
TABLEAU II

	R	m/e
<u>6a</u>	COOCH ₃	227
<u>6b</u>	COOCH ₃	227
<u>7a</u>	CH ₂ OH	198
<u>8a</u>	CH ₂ OCOCH ₃	241

compatibles avec la formation des ions a.

La forte insaturation de ces ions laisse penser que les carbones 5 ou 6 portent une jonction de cycle supplémentaire (5).

Si l'on remarque alors que les caractères structuraux de 6a jusqu'ici définis sont présents dans l'aldéhyde 3a, et que la formule globale de 6a ne diffère de celle de 3a que par la perte des éléments du formaldéhyde, on est amené à envisager pour 6a la structure A ci-contre, dans laquelle C(20) est lié, soit à C(5), soit à C(6). Le spectre de RMN du ¹H de



de 6a (240 MHz) (6), et son spectre de RMN du ¹³C, indépendamment l'un de l'autre, sont en accord avec les conclusions précédentes et permettent au surplus de pratiquer un choix entre les deux possibilités de structure:

	δ (ppm)	nature	J(Hz)	$\delta_{TFA} - \delta_{CHCl_3}$		δ (ppm)	nature	J(Hz)	$\delta_{TFA} - \delta_{CHCl_3}$
CH ₃ (18)	0,92	t	7	0,0	H(5)	3,78	d	6	0,60
CH ₂ (19)	1,53	q	7	0,05	H(3 β)	3,95	dt	18-2	0,63
H (17)	2,05	d	10	0,28	CO ₂ CH ₃	3,95	s		
H (17)	2,85	d	10	0,08	H(14)	5,35	d(large)	9	0,25
H (6 β)	2,95	d	16	0,20	H(15)	6,18	d(large)	9	0,15
H (6 α)	3,20	dd	16-6	0,35	4H arom.	7-7,5			
H (3 α)	3,57	d	18	0,80	NH	7,68	s		1,25

TABLEAU III : spectre de RMN du ¹H de 6a (240 MHz)

Les attributions figurant sur le TABLEAU III ont été confirmées par des expériences de double irradiation.

On note en particulier le système AB des deux protons géminaux portés par C(17), contigu à deux centres quaternaires, l'enchaînement vinylamine précité, et surtout les trois protons de la chaîne tryptamine substituée, qui forment un système AMX. Par addition d'acide trifluoroacétique (TFA), le proton porté par le carbone méthinique de la chaîne tryptamine (doublet à 3,78 ppm) est déplacé de 0,60 ppm vers les champs faibles alors que les signaux des deux protons portés par l'autre carbone de la chaîne tryptamine sont déplacés respectivement de 0,35 et 0,20 ppm seulement, ce qui permet de placer sans ambiguïté la jonction de cycle sur le carbone C(5) voisin de N(4).

Le spectre de RMN du ¹³C de 6a (TABLEAU IV) confirme le nombre de carbones (perte de C(21)), et le nombre de cycles de la molécule. Il indique que, en α de l'azote N(4) existent

C(2)	C(3)	C(5)	C(6)	C(7)	C(8)	C(9)	C(10)	C(11)	C(12)	C(13)	C(14)
135,4	54,1*	67,3	22,7	103,6	127,6	118,2	121,5	119,6	111,2	140,6	122,6
C(15)	C(16)	C(17)	C(18)	C(19)	C(20)	C(22)	COOCH ₃	*attribution inverse possible			
141,9	73,6	56,6*	10,2	26,9	47,6	171,2	52,8				

TABLEAU IV : spectre de RMN du ¹³C de 6a (déplacements chimiques en ppm)

un carbone quaternaire : C(16), un méthylène : C(3) et un méthine : C(5), que la molécule comporte un méthylène doublement néopentylique : C(17), et que la double liaison est en α d'un carbone quaternaire.

Cet étonnant réarrangement affecte tous les centres d'asymétrie de la molécule ; le dérivé 6a est néanmoins optiquement actif. De plus, le dérivé 6a non deutéré est obtenu lorsque la chloroindoléline 1a est chauffée dans un mélange D₂O-tétrahydrofuranne.

Un intermédiaire tel que 5a peut rendre compte de la formation des liaisons C(20)-C(5) et N(4)-C(16) (flèches sur la formule, TABLEAU I). 5a résulterait d'une oxydo-réduction interne des carbones C(21) et C(5) de l'intermédiaire 2a, précurseur de 3a, et provenant de la fragmentation classique⁽⁷⁾ de 1a. La formation de 5a pourrait être favorisée par participation

de l'indole.

Un tel mécanisme⁽⁸⁾ implique la rétention de la configuration de C(20), et conduit à proposer pour 6a,b la configuration absolue représentée sur le TABLEAU I.

Ce travail est présenté en hommage au Professeur Maurice-Marie JANOT à l'occasion de son jubilé.⁽¹⁰⁾

NOTES ET REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Méthylène-indolines, indolénines et indoléniniums, IX : G. HUGEL, J. LÉVY et J. LE MEN, Tetrahedron Letters, 3109 (1974) ; X : M. DOE DE MAINDREVILLE, L. LE MEN-OLIVIER, J. LÉVY et J. LE MEN, C.R. Acad. Sci. Paris, 280, 131 (1975).
- (2) C. PIERRON, J. GARNIER, J. LÉVY et J. LE MEN, Tetrahedron Letters, 1007, (1971).
- (3) Tous les produits décrits ont donné des analyses, ou des poids moléculaires en spectrométrie de masse, conformes aux formules globales énoncées. Les points de fusion sont mesurés au microscope de Küfler, et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés en solution dans le méthanol.
- (4) E. SCHENKER, Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, 4, 202, (1966).
- (5) H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI et D. WILLIAMS, Structure Elucidation of natural Products by mass spectrometry, Vol 1, Alkaloids, Holden-Day, San Francisco, p. 83, (1964).
- (6) Nous remercions Monsieur le Docteur S. KAN, (Institut d'Electronique d'Orsay), qui a permis que soient mesurés les spectres de RMN du ¹H à 240 MHz?
- (7) G.F. SMITH et J.T. WRÖBEL, J. Chem. Soc., 792, (1960).
- (8) Nous remercions le Professeur G.F. SMITH (Manchester, G.-B.) d'un fructueux échange de courrier au sujet de ce mécanisme.
- (9) cf formule 2a dans laquelle on remplace Cl par OH
- (10) Une partie de ce travail est décrite dans la Thèse de Doctorat es-Sciences de C. Pierron (N°CNRS A.O.5089) soutenue le 30 novembre 1970. Le réarrangement de 1a et de 1b en dérivés à structure tétrahydroquinoléine, décrit dans cette Thèse, sera présenté dans une prochaine publication.