

HEMISYNTHESE DE LA LEUROSIDINE, alcaloïde antitumoral
isolé de Catharanthus roseus G. Don (Apocynacées)

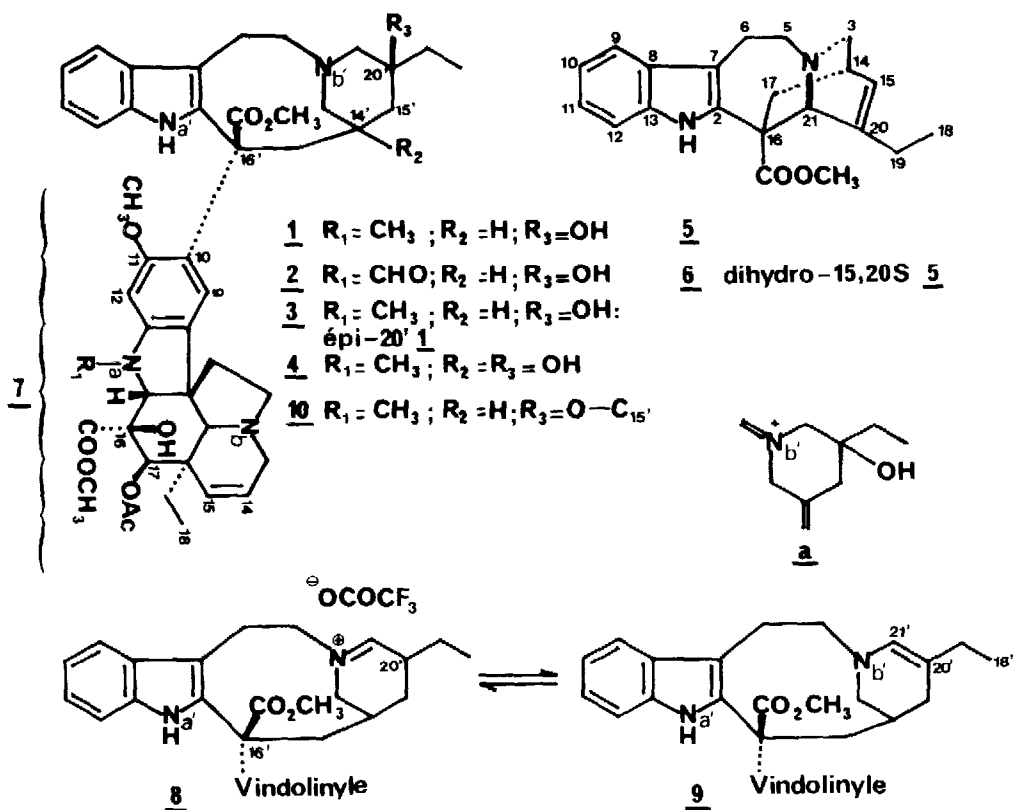
Nicole LANGLOIS et Pierre POTIER

Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S.
91190 GIF-sur-YVETTE, France

(Received in France 20 February 1976; received in UK for publication 24 February 1976)

Une modification de la réaction de POLONOVSKI découverte il y a neuf ans dans notre laboratoire [action de l'anhydride trifluoroacétique sur les N-oxydes d'amines tertiaires] s'est révélée particulièrement fructueuse (1-19) : elle a suscité plusieurs études de mécanisme (3,4,12) et a déjà conduit, en raison de son analogie probable avec certains processus biogénétiques, à l'hémisynthèse de divers alcaloïdes (7,11,12,13,14,15) et à la synthèse totale de plusieurs alcaloïdes indoliques (10,13,18), notamment celle de l'ellipticine (16).

Cette réaction a également trouvé une application très importante puisqu'elle nous a permis de préparer, pour la première fois, des alcaloïdes "bis-indoliques" du groupe de la vincalécoblastine (VLB) 1, possédant, en 16', la configuration des composés naturels (1,17). Lors de ces hémisynthèses, il était particulièrement intéressant d'introduire, en C₂₀, le groupe hydroxyle présent dans les principaux alcaloïdes antitumoraux de ce type : VLB 1, leurocristine (VCR) 2 (20), leurosidine (VRD) 3 (20,21,22), leurocolombine 4 (23). L'oxydation d'énamines par le tétroxyde d'osmium, suivie d'hydrogénolyse de la fonction carbinolamine permet l'introduction d'un hydroxyle en β de l'atome d'azote ; cette réaction, déjà appliquée à la préparation d'épi-20 velbanamine (ou isovelbanamine) à partir d'un dérivé de la catharanthine 5 (24), nous a semblé une méthode assez directe pour réaliser cet objectif. En effet, la fragmentation C₁₆-C₂₁ du N-oxyde de la dihydro-15,20S catharanthine 6 par réaction de POLONOVSKI modifiée et la condensation simultanée de la vindoline 7 conduisent à un intermédiaire immonium 8 (17) en équilibre avec la forme énamine 9, devant subir l'osmylation. L'examen des modèles moléculaires des composés "bis-indoliques" du type VLB et la sélectivité observée lors de certaines réactions (25,26) indiquent que la partie pipéridinique de l'élément vindoline est relativement encombrée et que la double liaison Δ¹⁴(15) de cet élément (par exemple dans 9) est probablement beaucoup moins réactive que la double



liaison $\Delta^{20'(21')}$ du système énamine. L'intermédiaire $\underline{9}$ issu du couplage du Nb-oxyde de $\underline{6}$ et de $\underline{7}$ a donc été directement traité par OsO_4 (THF) et le produit brut de la réaction soumis à l'action du borohydrure de sodium (MeOH). La séparation, par chromatographie sur couche épaisse de silice alcaline, des composants du mélange obtenu permet d'isoler un composé (S.M. pics à m/e 810 (M^+), 792 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$), 779, 751, 651, 543, 469, 282, 188, 154, etc...; rdt $\sim 5,5\%$), identifié à la leurosidine $\underline{3}$:

Les spectres de masse (pics à m/e 135, 122, 121, 107) et de R.M.N. du ^1H (27) ($\text{C}_{14}\text{-H}$: dd, $J=10$ et 4 à 5,85 et $\text{C}_{15}\text{-H}$: d élargi, $J=10$ à 5,15) prouvent que la double liaison $\Delta^{14(15)}$ est toujours présente ; les déplacements chimiques observés pour les protons $\text{C}_9\text{-H}$ et $\text{C}_{12}\text{-H}$ (s à 6,56 et s à 6,09) et les protons $\text{C}_{18}\text{-H}$ et $\text{C}_{18}\text{-H}$ (t, $J=7$ à 0,95 et t, $J=6,8$ à 0,82) viennent à l'appui d'une configuration naturelle en 16'. Le spectre U.V. et les courbes de D.C. (1a,28) confirment cette hypothèse. Le spectre de R.M.N. du ^1H de ce "bis-indole" est très voisin de ceux du VLB $\underline{1}$ et de la leurosine $\underline{10}$ (21) [les signaux des principaux protons de la partie vindoline s'identifient facilement (29)]; le déplacement chimique du méthyle $\text{C}_{18}\text{-H}$ en particulier est compatible avec une substitution en C_{20} , par un groupe hydroxyle, ce qui s'accorde avec

l'observation d'un pic à m/e 154 (pic de base, correspondant à l'ion a) dans le spectre de masse. La comparaison des spectres I.R. (CHCl_3), des constantes physiques [tr. : F déc. 210-2°, $[\alpha]_D^{20} = +61^\circ$ (c=0,32; CHCl_3)⁽²⁰⁾] et des Rf observés en C.C.M. avec tous les systèmes décrits^(30,31,32) confirment les données précédentes.

La stéréosélectivité de l'étape d'oxydation par un réactif aussi volumineux que le tétraoxyde d'osmium n'est pas inattendue. Le rendement global obtenu en leurosidine 3, tributaire surtout des conditions opératoires utilisées pour le couplage de la vindoline 7 et de la dihydro-15,20S catharanthine 6 est susceptible d'amélioration. Cette suite de réactions permet d'ores et déjà d'accéder à certains composés naturels biologiquement actifs.

Nous remercions les Drs B.C. DAS et J.P. COSSON pour la spectrométrie de masse.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) . L'hémisynthèse des alcaloïdes du type de la vincalécoblastine a déjà fait l'objet de plusieurs communications orales ou conférences données par l'un de nous (P.P.) :
 - a) à Gif-sur-Yvette (France) : 11 janvier 1975 ;
 - b) en Australie (Adelaïde : 28 mars 1975 ; Melbourne : 7 avril 1975 ; Canberra : 10 avril 1975 ; Sydney : 22 avril 1975) ;
 - c) et aux U.S.A. (Eli Lilly Laboratories, Indianapolis : 3 novembre 1975 ; Yale University, New-Haven : 4 novembre 1975 ; Columbia University, N.Y. : 5 novembre 1975 ; Hoffmann-La Roche, Nutley, N.J. : 6 novembre 1975).
- (2) . A. Cavé, C. Kan-Fan, P. Potier, J. Le Men, *Tetrahedron*, 23, 4681, (1967).
- (3) . A. Cavé, R. Michelot, C. R. Acad. Sc. Paris, 265, 669 (1967).
- (4) . A. Cavé, Thèse de Doctorat ès Sciences, Paris (1968).
- (5) . A. Ahond, A. Cavé, C. Kan-Fan, H.-P. Husson, J. de Rostolan, P. Potier, *J. Amer. Chem. Soc.*, 90, 5622 (1968).
- (6) . H.-P. Husson, J. de Rostolan, Y. Pépin, P. Potier, J. Le Men, *Tetrahedron*, 26, 147 (1970).
- (7) . A. Ahond, A. Cavé, C. Kan-Fan, Y. Langlois, P. Potier, *Chem. Comm.*, 517 (1970).
- (8) . A. Ahond, A. Cavé, C. Kan-Fan, P. Potier, *Bull. Soc. Chim. France*, 2707 (1970).
- (9) . A. Ahond, A. Cavé, C. Kan-Fan, P. Potier, *Bull. Soc. Chim. France*, 3911 (1970).
- (10) . H.-P. Husson, L. Chevolut, Y. Langlois, C. Thal, P. Potier, *Chem. Comm.*, 930 (1972).
- (11) . A. Husson, Y. Langlois, C. Riche, H.-P. Husson, P. Potier, *Tetrahedron*, 29, 3095 (1973).

- (12) . P. Mangeney, Thèse de 3ème cycle, Orsay (1974).
- (13) . L. Chevolot, Thèse de Doctorat ès-Sciences, Orsay (1974).
- (14) . L. Diatta, Y. Langlois, N. Langlois, P. Potier, Bull. Soc. Chim. France, 671 (1975).
- (15) . J. Bruneton, C. Kan, A. Cavé, Phytochemistry, 14, 569 (1975).
- (16) . Y. Langlois, N. Langlois, P. Potier, Tetrahedron Letters, 955 (1975).
- (17) . P. Potier, N. Langlois, Y. Langlois, F. Guéritte, J.C.S. Chem. Comm., 670 (1975).
- (18) . L. Chevolot, A. Husson, C. Kan-Fan, H.-P. Husson, P. Potier, Bull. Soc. Chim. France (à paraître).
- (19) . N. Langlois, F. Guéritte, Y. Langlois et P. Potier (à paraître).
- (20) . G.H. Svoboda, Lloydia, 24, 173 (1961).
- (21) . N. Neuss, L.L. Huckstep et N.J. Cone, Tetrahedron Letters, p. 811 (1967).
- (22) . E. Wenkert, E.W. Hagaman et B. Lal ; G.E. Gutowski, A.S. Katner, J.C. Miller et N. Neuss, Helv. Chim. Acta, 58, 1560 (1975).
- (23a). S.L. Smith et D.E. Dorman (Eli Lilly and Co), brevet U.S. 3,890.325, 17 juin 1975, Appl. 469,982, 15 mai 1974 (C.A. 83 183388p).
- b). S. Tafur, W.E. Jones, D.E. Dorman, E.E. Logsdon et G.H. Svoboda, J. of Pharm. Sciences, 64, 1953 (1975).
- (24) . J.P. Kutney et F. Bylsma, Helv. Chim. Acta, 58, 1672 (1975).
- (25) . Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar, Brevet n° 793.337, 16-4-1973.
- (26) . P. Potier et coll., travaux à paraître.
- (27a). S.K. Kan, P. Gonord, C. Duret, J. Salset et C. Vibet, Rev. Sci. Instrum., 44, 1725 (1973).
- b). Spectre de R.M.N. [240MHz, CDCl₃, δ=0ppm : TMS, J(Hz)] enregistré par R.Z. Andriamialisoa.
- (28) . J.P. Kutney, D.E. Gregonis, R. Imhof, I. Itoh, E. Jahngen, A.I. Scott et W.K. Chan, J. Amer. Chem. Soc., 97, 5013 (1975).
- (29) . 9,78 (C₁₆-OH) [7,91 (N_a,-H)]; 5,47 (s, C₁₇-H) ; 3,82-3,62 (C₁₁-OCH₃, C₁₆-CO₂CH₃ et C₁₆, -CO₂CH₃) ; 2,72 (N_a-CH₃) ; 2,12 (OCOCH₃).
- (30) . N.J. Cone, R. Miller et N. Neuss, J. Pharm. Sciences, 52, 688 (1963).
- (31) . N.R. Farnsworth, R.N. Blomster, D. Damratoski, W.A. Meer et L.V. Cammarato, Lloydia, 27, 302 (1964).
- (32) . N.R. Farnsworth et I.M. Hilinski, J. Chromatog., 18, 184 (1965).