

RÉARRANGEMENT DU SQUELETTE DE LA CATHARANTHINE. II¹.
FRAGMENTATIONS INDUITES PAR UNE RÉACTION DE TYPE POLONOVSKI.

Nicole Langlois, Françoise Guéritte, Yves Langlois et Pierre Potier

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

(Received in France 16 January 1976; received in UK for publication 23 March 1976)

Le N_b-oxyde de catharanthine 1a soumis aux conditions de la réaction de Polonovski modifiée [action de (CF₃CO)₂O²] subit une fragmentation de la liaison C₁₆-C₂₁ (schéma I) avec attaque simultanée ou non d'un nucléophile X⁻ en position 16 pour conduire, après réduction de l'immonium intermédiaire au dérivé 2.

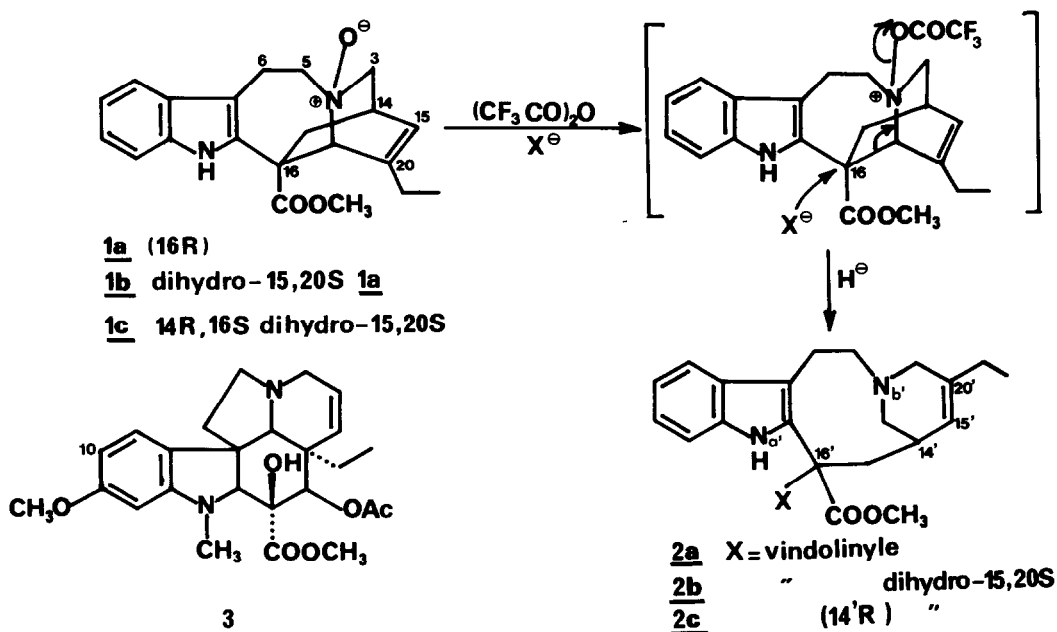
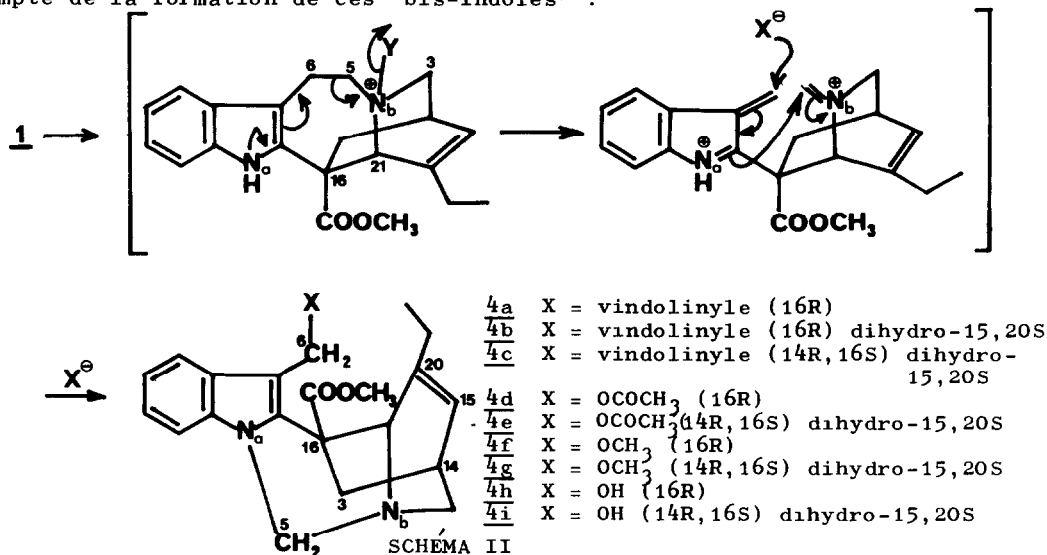


SCHÉMA I

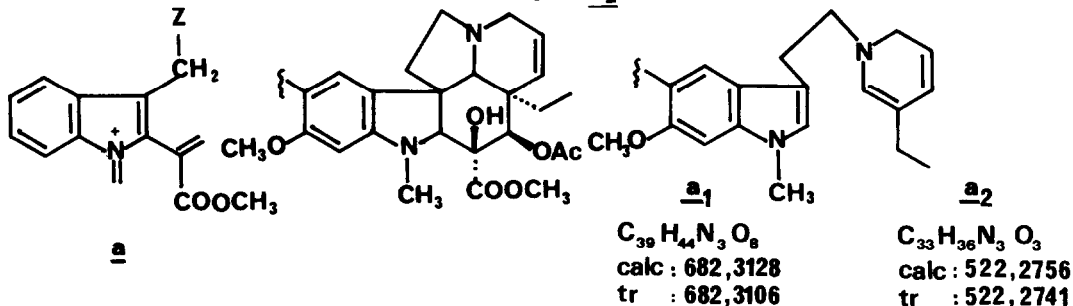
Ce schéma a été, en particulier, appliqué à la synthèse partielle d'alcaloïdes bis-indoliques du groupe de la vincalécoblastine 3, une molécule de vindoline 2, au niveau du carbone 10, jouant alors le rôle du nucléophile X⁻. Dans le cas des N_b-oxydes de catharanthine 1a, de dihydro-15,20S catharanthine 1b et de coronaridine 1c⁴, les composés de type 2 (respectivement 2a PM : 792, 2b et 2c PM : 794) constituent les produits majoritaires de la réaction. Les N_b-oxydes 1 n'évoluent cependant pas exclusivement vers ce type de fragmentation et il se forme, dans chaque cas, à côté des composés 2 un autre type de composés bis-indoliques 4 : 4a : (C₄₆H₅₄N₄O₈ calc : 790, 3941 ; Tr : 790, 3956) ; 4b (C₄₆H₅₆N₄O₈ calc : 792, 4098 ; Tr : 792, 4075) et 4c (M⁺ à m/e 792).

L'analyse spectrale de ces composés s'accorde pleinement avec les

structures proposées 4a, 4b et 4c. On observe, notamment en R.M.N. du ^1H , l'absence de signal correspondant à un NaH indolique et la présence d'un système AB formé par les deux protons non équivalents en C₅, correspondant à l'enchaînement N_a-CH₂-N_b ⁵ [4a : 4,93 et 5,05 ppm, J = 12 ; 4b : 4,87 et 4,98 ppm, J = 11,5 et 4c : 4,96 et 5,11 ppm, J = 11,5]. Le schéma II, faisant intervenir une fragmentation entre C₅ et C₆ de la chaîne tryptamine 2c rend compte de la formation de ces "bis-indoles" :



L'étude des fragmentations en spectrométrie de masse du composé 4a, avec analyse des pics en haute résolution, permet d'identifier, à côté des pics résultant des fragmentations connues de la partie vindoline 6, plusieurs ions caractéristiques de type a dans lesquels Z représente la vindoline 3 (a₁) ou certains de ses fragments (par exemple a₂).



Pour confirmer ces données et simplifier l'analyse des produits obtenus, l'étude de cette nouvelle fragmentation a été poursuivie en utilisant comme réactifs nucléophiles CH_3CO_2^- et OH^- et comme réactif électrophile CH_3CO^+ espérant modifier ainsi la proportion relative des deux fragmentations C₁₆-C₂₁ / C₅-C₆.

C'est ainsi que les N_b-oxydes 1a et 1c, traités par l'anhydride acétique en solution dans le chlorure de méthylène conduisent essentiellement aux intermédiaires 4d (Rdt 40% ; δ OCOCH₃ = 2,04 ppm) et 4e (δ OCOCH₃ = 2,00 ppm), qui, au contact du méthanol, fournissent respectivement les dérivés 4f (SM pics à m/e 366 (M⁺), 258, 227, 168, 167, 154, 122, 108) et 4g (Rdt : 40% ; α_D -5° (C = 1,1 CHCl₃) ; SM pics à m/e 368 (M⁺), 258, 174, 168, 167, 154, 136, 124, 122). Ces composés présentent un spectre UV caractéristique d'un chromophore indolique [max(nm) (ϵ) : 224(37000) ; 285(10000) ; 293 ép (8800)] ;

le déplacement hypsochrome, observé en milieu acide [λ max(nm) 221, 273, 280 (ép), 291(ép)], se rapporte à la présence de l'enchaînement $N_a-CH_2-N_b$. Dans les spectres IR, l'absence d'absorption au-delà de 3100 cm^{-1} indique l'absence de groupe N_a-H , confirmée par les spectres de RMN du 1H (240 MHz) très caractéristiques :

$\underline{4f}$: 5,18 (s, 2H, C_6-H) ; 4,51 et 4,39 (2d, 2H, $J = 12$, C_5-H) ; 3,37 (s, 3H, CH_2-OCH_3).

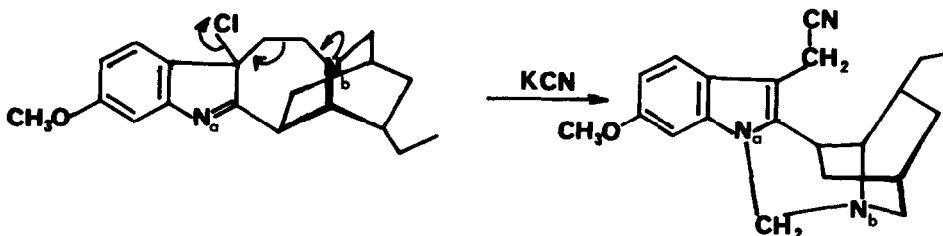
$\underline{4g}$: 4,97 et 4,87 (2d, 2H, $J = 11,5$) ; 4,42 et 4,34 (2d, 2H, $J = 11,5$) C_6-H et C_5-H ; 3,32 (s, 3H, CH_2O-CH_3).

La RMN du ^{13}C corrobore la structure $\underline{4g}$; en effet, les méthylènes des carbones 3, 5 et 6 s'identifient facilement ($\delta = 52,3$; 64,1 et 66,3 ppm⁸).

L'action du chlorure d'acétyle en présence de soude aqueuse sur le N_b -oxyde de catharanthine $\underline{1a}$ conduit au composé hydroxylé $\underline{4h}$: SM pics à m/e : 352 (M^+), 335, 244, 227 ; RMN du 1H : 5,16 (s, 2H, C_6-H) ; 4,66 (2H, C_5-H) ; 1,54 (1H disparaissant par deutériation, OH). Le composé analogue dans la série coronaridine, $\underline{4i}$, peut également s'obtenir en traitant en milieu alcalin le dérivé intermédiaire $\underline{4e}$: SM pics à m/e : 354 (M^+), 337, 244, 209, 208, 160 ; RMN du 1H : 5,08 et 5,01 (2d, 2H, $J = 11,5$) ; 4,70 (2H) C_6-H et C_5-H ; 1,35 (1H, disparaissant par deutériation, OH).

La formation des composés de types $\underline{2}$ et $\underline{4}$ s'explique par l'orientation antiparallèle des liaisons $C_{16}-C_{21}$ et C_5-C_6 par rapport à la liaison $N-O$, ce qui permet une rupture facile des liaisons carbone-carbone comme nous l'avons déjà montré $\underline{9,10}$ dans le cadre de la réaction de Polonovski.

Un type de fragmentation analogue a déjà été observé dans le cas du N-oxyde de N,N-diméthyl tryptamine ¹¹. Bien que procédant par un mécanisme complètement différent, cette réaction est également à rapprocher du réarrangement observé par G. Büchi ¹², en traitant par le cyanure de potassium la chloroindoléline de l'ibogaïne (Schéma III).



SCHEMA III

L'étude des réactions de fragmentation du N-oxyde de catharanthine montre que, comme dans d'autres cas ¹⁰, la réaction de Polonovski est susceptible d'évoluer différemment suivant la nature du réactif R-X employé :

$R = CH_3CO^+$, CF_3CO^+ ; $X = OH^-$, $CH_3CO_2^-$, $CF_3CO_2^-$. Contrairement à ce qui a été observé avec certains agents oxydants ¹³, aucun produit résultant de la rupture de la liaison C_3-H , avec formation de l'immonium correspondant, n'a pu être détecté.

Ce travail s'inscrit également dans le cadre plus général de l'étude des réarrangements des alcaloïdes de squelette ibogane ^{14,15}.

L'existence de composés naturels de type $\underline{4}$, notamment les "bis-indoles" apparentés à $\underline{4a}$, est possible bien que de tels composés n'aient pas été isolés jusqu'ici.

Nous remercions le Dr. P. Bladon (Université de Strathclyde, Glasgow) pour l'enregistrement des spectres de masse en haute résolution, le Dr. B.C. Das pour de fructueuses discussions concernant la spectrométrie de masse et R.Z. Andriamialisoa pour l'enregistrement de certains spectres de RMN à 240 MHz

Bibliographie et Notes

- 1a N. Langlois, F. Guéritte, R.Z. Andriamialisoa, Y. Langlois, P. Potier, A. Chiaroni et C. Riche, C. R. Acad. Sci., **281**, 683 (1975).
- 1b Y. Langlois, F. Guéritte, R.Z. Andriamialisoa, N. Langlois, P. Potier, A. Chiaroni et C. Riche, Tetrahedron, sous presse.
- 2a A. Cavé, C. Kan-Fan, P. Potier, J. Le Men, Tetrahedron, **23**, 4681 (1967).
- 2b A. Ahond, A. Cavé, C. Kan-Fan, H.-P. Husson, J. de Rostolan, P. Potier, J. Amer. Chem. Soc., **90**, 522 (1968).
- 2c H.-P. Husson, Y. Langlois, L. Chevolot, C. Thal, P. Potier, Chem. Comm., 3911 (1970).
- 3 P. Potier, N. Langlois, Y. Langlois, F. Guéritte, J.C.S. Chem. Comm., 670 (1975).
- 4 I. Blaha, Z. Koblíková et J. Trojanek, Coll. Czech. Chem. Comm., **39**, 2258 (1974).
- 5a S. Kan, P. Gonord, C. Duret, J. Salset et C. Vibet, Review of Scientific Instruments, **44**, 1725 (1973).
- 5b CDCl_3 ; $\delta = 0$ p.p.m : TMS ; J (Hertz).
- 6 B.K. Moza, J. Trojanek, V. Hanus et L. Dolejs, Coll. Czech. Chem. Comm., **29**, 1913 (1964).
- 7 J. Lévy, Thèse de Doctorat ès Sciences, Paris, 1962.
- 8 Appareil BRUKER HX 90E, CDCl_3 TMS = 0 ppm.
- 9 A. Husson, Y. Langlois, C. Riche, H.-P. Husson et P. Potier, Tetrahedron, **29**, 3095 (1973).
- 10 P. Mangeney, Thèse Doctorat 3ème Cycle, Orsay (1974).
- 11 A. Ahond, A. Cavé, C. Kan-Fan, Y. Langlois, P. Potier, Chem. Comm., 517 (1970).
- 12 G. Büchi et R.E. Manning, J. Amer. Chem. Soc., **88**, 2532 (1966).
- 13 V.C. Agwada, Y. Morita, U. Renner, M. Hesse, H. Schmid, Helv. Chim. Acta, **58**, 1001 (1975).
- 14 M. Gorman, N. Neuss et N.J. Cone, J. Amer. Chem. Soc., **87**, 93 (1965).
- 15 Y. Morita, S. Savaskan, K.A. Jaeggi, M. Hesse, U. Renner et H. Schmid, Helv. Chim. Acta, **58**, 211 (1975).