

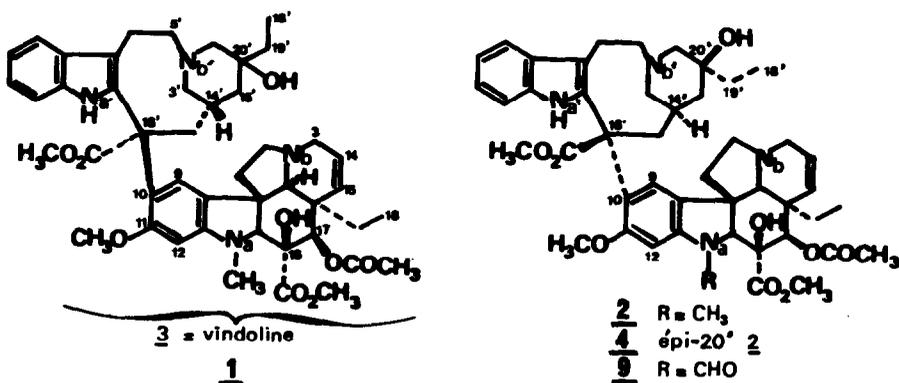
NOUVEL ISOMÈRE DE LA VINBLASTINE : LA VINCOVALINE ISOLÉE  
DE CATHARANTHUS OVALIS MGF (APOCYNACÉES)

R.Z. Andriamialisoa, N. Langlois\* et P. Potier

(Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91190 - Gif/Yvette, France)

(Received in France 21 June 1976; received in UK for publication 2 July 1976)

L'étude systématique<sup>1,2</sup> des constituants de C. ovalis Mgf.<sup>3</sup> a conduit à l'isolement de plusieurs alcaloïdes bis-indoliques nouveaux parmi lesquels la vincovaline 1 [ $[\alpha]_D = -118^\circ$  (C = 1,0, CHCl<sub>3</sub>)]. Etant donné les très faibles quantités disponibles, la structure 1 proposée pour cette dernière repose, essentiellement, sur l'analyse spectrale :



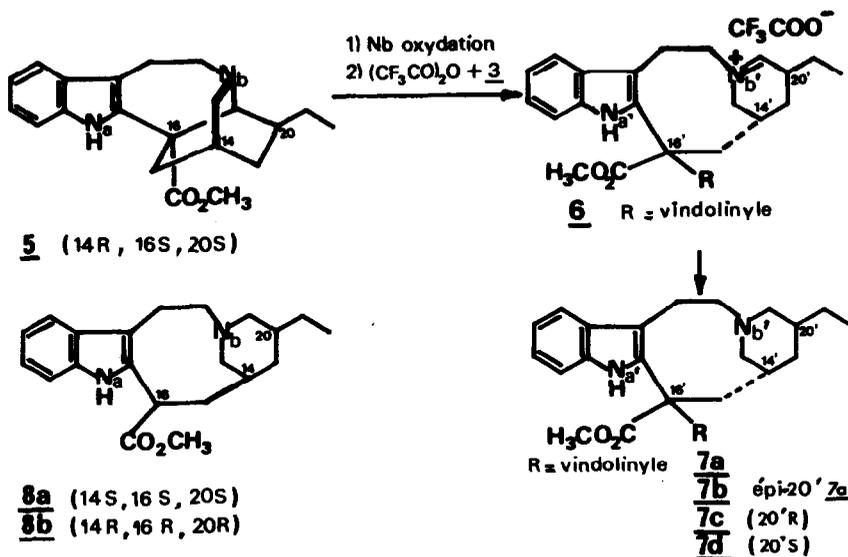
Le spectre de masse de 1<sup>4</sup> est très voisin de celui de la vinblastine 2<sup>5</sup>, alcaloïde isolé de diverses espèces de Catharanthus<sup>6,7</sup> et connu pour ses propriétés antitumorales. L'analyse des ions en haute résolution prouve qu'il s'agit effectivement d'un isomère de la vinblastine 2 (M<sup>+</sup> à m/e 810,4177 ; calc. = 810,4204 : C<sub>46</sub>H<sub>58</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>) comportant également une partie vindoline 2<sup>8</sup>. La composition de certains ions comprenant la liaison C-C entre la partie vindoline et l'élément indolique de ce bis-indole montre que les points de jonction se situent : d'une part, en position 16' de l'élément indolique inconnu d'autre part, sur le noyau aromatique de la vindoline<sup>9,10</sup>. Le pic à m/e 154,1228 (calc. = 154,1232 : C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>NO) est, d'autre part, caractéristique de la présence d'un groupe hydroxyle sur le cycle pipéridinique, comme dans la

vinblastine 2<sup>5</sup> ou la leurosidine 4<sup>11,12</sup> ; son intensité (100%) s'accorde avec l'hypothèse d'un squelette de type ibogane pour l'élément indolique<sup>13</sup> et écarte l'éventualité d'une position 14' pour le groupe hydroxyle<sup>14</sup>.

Le spectre de RMN [ $240 \text{ MHz}^{15,16}$ ] permet de préciser la position du point d'attache, en  $C_{10}$ , de la partie vindoline et d'exclure pour l'hydroxyle les positions 18', 19' et en  $\alpha$  de l'azote Nb'. On remarque que le déplacement chimique du méthyle d'une des deux chaînes éthyliques a une valeur beaucoup plus faible (0,38 ppm) que celles observées dans les alcaloïdes bis-indoliques du type vinblastine<sup>17</sup> et réf. citées, ce qui suggère un environnement très différent. Cette hypothèse est confirmée par l'examen du spectre U.V.<sup>18</sup> caractéristique de la superposition des chromophores indolique et dihydro-indolique mais légèrement différent de ceux d'alcaloïdes du groupe de la vinblastine 2. L'importance du dichroïsme circulaire (D.C.) pour établir la configuration en 16' d'analogues structuraux de la vinblastine a déjà été soulignée<sup>17,19</sup> ; la courbe de 1 [EtOH,  $\lambda_{\text{max}}(\Delta\epsilon)$  : 258 (+ 9,9), 286 ep (-1,3), 304 (-7,7)] est analogue à celles de 7a et 7b, deux des quatre diastéréoisomères (7a, b, c et d) obtenus par couplage de la vindoline 3 et du Nb-oxyde de la coronaridine 5<sup>17</sup>. La configuration 20S de 5<sup>20</sup> peut s'inverser par équilibre immonium  $\rightleftharpoons$  énamine de l'intermédiaire 6 et les deux configurations en 20' sont représentées ; par contre, la configuration en 14' est la même (14'R) pour les quatre isomères 7. Comme dans le cas des analogues structuraux de la vinblastine analysés jusqu'à présent, l'allure des courbes de D.C. de 7a-7d, caractéristiques de la configuration en 14' et 16' n'est pas influencée par la configuration en 20' (similitude des courbes de 7a et 7b d'une part, de 7c et 7d d'autre part). L'examen comparé de ces courbes nous a conduits à proposer la configuration 16'R pour 7a et 7b (et 16'S pour 7c et 7d)<sup>17c</sup>. On sait que le couplage, en milieu acide, de la vindoline 3 et de la chloroindolénine de la (14S) méthoxy carbonyl-16S dihydro-15,20S cleavamine 8a est stéréospécifique<sup>21</sup>.

Lors du couplage, dans les mêmes conditions, de 3 et de la chloro-indolénine de l'énantiomère (14R) méthoxy carbonyl-16R dihydro-15,20R cleavamine 8b<sup>22</sup>, nous n'avons détecté qu'un composé bis-indolique: 7c. Ceci suggère que la configuration en 16' des bis-indoles formés selon ce type de couplage n'est contrôlée que par l'un des deux éléments couplés ; il est plus vraisemblable que ce contrôle soit exercé par la configuration de l'élément strictement indolique (ici 8), ce qui viendrait à l'appui de la configuration 16'S proposée pour 7c.

L'acétylation de 1 ( $\text{Ac}_2\text{O/py}$ ) fournit un dérivé monoacétylé ( $M^+$  à m/e 852) dont les fragmentations en spectrométrie de masse indiquent que seul le groupe hydroxyle  $C_{16}\text{-OH}$  de la partie vindoline s'est acétylé ; ceci conduit à fixer le second groupe hydroxyle en position 20'<sup>23</sup>.



La similitude des spectres UV et des courbes de D.C. de 1, 7a et 7b est en faveur d'une configuration 16'R et 14'S pour la vincovaline 1. Il est intéressant de remarquer que, pour la première fois, la vindoline 3 est associée dans un composé bis-indolique naturel à un élément de type ibogane tétracyclique appartenant à la série de la coronaridine 5<sup>24</sup>.

D'autres alcaloïdes bis-indoliques nouveaux ont été isolés à côté de 1<sup>25</sup> par exemple : la vincovalinine ( $C_{44}H_{54}N_4O_7$ , ou desméthoxycarbonyl-16' leurosine) et la vincovalicine ( $C_{46}H_{54}N_4O_{10}$ ) dont la partie dihydroindolique est identique à celle de la vincristine 9 (Na-desméthyl Na-formyl vindoline).

Les trop faibles quantités disponibles jusqu'ici n'ont pas encore permis d'évaluer l'activité antitumorale de ces nouveaux composés.

Nous remercions le Dr. P. Bladon (Université de Strathclyde, Glasgow) pour la spectrométrie de masse en haute résolution, le Professeur H.B. Kagan et le Dr. J.C. Fiaud (Laboratoire de Synthèse Asymétrique, Orsay) pour de fructueuses discussions.

#### Bibliographie et notes :

- (1) L. Diatta, Y. Langlois, N. Langlois, et P. Potier, Bull. Soc. Chim. Fr., 671 (1975) et réf. citées.
- (2) A. Chiaroni, C. Riche, L. Diatta, R.Z. Andriamialisoa, N. Langlois et P. Potier, Tetrahedron, sous presse.
- (3) F. Markgraf, Adansonia Sci., **10**, 23 (1970).
- (4) Pics à m/e : 810, 792 (faible), 779, 751, 651, 571, 543, 527, 495, 355, 295, 282, 154(100%), 135, 124, 122, 121, 107.

- (5) N. Neuss, M. Gorman, W. Hargrove, N.J. Cone, K. Biemann, G. Büchi et R.E. Manning, J. Amer. Chem. Soc., **86**, 1440 (1964).
- (6) a) R.L. Noble, C.T. Beer et J.H. Cutts, Ann. N.Y. Acad. Sci., **76**, 882 (1958).  
b) G.H. Svoboda, N. Neuss et M. Gorman, J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed., **48**, 659 (1959).
- (7) a) P. Rasoanaivo, N. Langlois et P. Potier, Phytochemistry, **11**, 2616 (1972). b) N. Langlois et P. Potier, Phytochemistry, **11**, 2617 (1972).
- (8) La (-) vindoline 3 a été isolée de diverses espèces de Catharanthus ; la présence de (+) vindoline naturelle [dans C. roseus : M. Gorman, N. Neuss, G.H. Svoboda, A.J. Barnes et N.J. Cone, J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed., **48**, 256 (1959)] n'a pas été confirmée.
- (9) D.J. Abraham et N.R. Farnsworth, J. Pharm. Sci., **58**, 694 (1969).
- (10) P. Rasoanaivo, Thèse de Doctorat de 3ème Cycle, Orsay (1973).
- (11) N. Neuss, L.L. Huckstep et N.J. Cone, Tetrahedron Letters, 811 (1967).
- (12) N. Langlois et P. Potier, Tetrahedron Letters, 1099 (1976).
- (13) I. Chardon-Loriaux, Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université de Paris-Sud (1975).
- (14) S. Tafur, W.E. Jones, D.E. Dorman, E.E. Logson et G.H. Svoboda, J. Pharm. Sci., **64**, 1953 (1975).
- (15) S.K. Kan, P. Gonord, C. Duret, J. Salset et C. Vibet, Rev. Sci. Instrum., **44**, 1725 (1973).
- (16)  $\text{CDCl}_3$ , TMS = 0 ppm, J(Hz), s = singulet, d = doublet, t = triplet, dd = doublet de doublet : 9,58 (C<sub>16</sub>-OH) ; 7,99 (1H, N<sub>a</sub>-H) ; 7,40 (1H aromatique) ; 7,05 (3H aromatiques) ; 6,62 (s, 1H) et 6,03 (s, 1H) : C<sub>9</sub>-H et C<sub>12</sub>-H ; 5,71 (dd, 1H, J<sub>14,15</sub> = 9,8 et J<sub>3,14</sub> ~ 3,5, C<sub>14</sub>-H) ; 5,36 (s, 1H, C<sub>17</sub>-H) ; 5,16 (d, 1H, J<sub>14,15</sub> = 9,8, C<sub>15</sub>-H) ; 3,73 (s, large, 6H) et 3,50 (s, 3H) : C<sub>11</sub>-OCH<sub>3</sub>, C<sub>16</sub>-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> et C<sub>16'</sub>-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ; 2,68 (s, 3H, N<sub>a</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 2,04 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>) ; 1,84 (s, s'échange avec D<sub>2</sub>O, C<sub>20</sub>-OH) ; 0,89 (t, 3H, J = 7,0) et 0,38 (t, 3H, J = 6,8) : C<sub>18</sub>-H et C<sub>18</sub>-H.
- (17) a) P. Potier, communication orale, Gif/Yvette, 11.1.1975. b) P. Potier, N. Langlois, Y. Langlois et F. Guéritte, J.C.S. Chem. Commun., 670 (1975). c) N. Langlois, F. Guéritte, Y. Langlois et P. Potier, J. Amer. Chem. Soc., à paraître.
- (18) UV [EtOH,  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ )] : 256(15800), 290(12800) et 298(12900).
- (19) J.P. Kutney, De Gregonis, R. Imhof, I. Itoh, E. Jahngen, A.J. Scott et W.K. Chan, J. Amer. Chem. Soc., **97**, 5013 (1975).
- (20) K. Blaha, Z. Kobicova et J. Trojaneck, Coll. Czech. Chem. Comm., **39**, 2258 (1974).
- (21) J.P. Kutney, J. Beck, F. Bylsma, J. Cook, W.J. Cretney, K. Fuji, R. Imhof et A.M. Treasurywala, Helv. Chim. Acta, **58**, 1690 (1975).
- (22) Les caractéristiques de 8b [Rf, D.C., S.M., R.M.N.] ont été comparées à celles des 4 diastéréoisomères de la (14S)-méthoxycarbonyl-16 dihydro-15,20 cleavamine accessibles à partir de la catharanthine. Cf. J.P. Kutney et coll., J. Amer. Chem. Soc., **92**, 1704 (1970) et G.F. Smith et coll., Tetrahedron, **27**, 5217 (1971).
- (23) La partie indolique de 1 s'apparente donc étroitement à l'épi-20 pandoline, alcaloïde isolé entre autres de plusieurs espèces de Pandaca : M. Zeches, M.M. Debray, G. Le double, L. Le Men-Olivier et J. Le Men, Phytochemistry, **14**, 1122 (1975) et réf. citées.
- (24) dont la configuration relative serait celle de la vinblastine 2 ce qui, du point de vue biogénétique, semble significatif.
- (25) R.Z. Andriamialisoa, N. Langlois et P. Potier, à paraître.