

HÉMISYNTHÈSE DE LA LEUROSINE, ALCALOÏDE ANTITUMORAL, ISOLÉ DE  
CATHARANTHUS ROSEUS, G. DON (APOCYNACÉES)

Yves LANGLOIS, Nicole LANGLOIS, Pierre MANGENEY et Pierre POTIER

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

(Received in France 17 July 1976; received in UK for publication 14 September 1976)

Une nouvelle méthode d'hémisynthèse des composés de type vinblastine 1, basée sur une fragmentation induite par une réaction de Polonovski modifiée, s'est révélée particulièrement fructueuse<sup>(1)</sup>. Cette méthode, donnant accès pour la première fois à des composés comportant la configuration naturelle en 16', comme la  $\Delta^{15'(20')}$  deshydroxy-20' vinblastine 2, a permis également de préparer par hémisynthèse la leurosidine 3<sup>(2)</sup>, alcaloïde antitumoral de Catharanthus roseus.

Le composé 2, obtenu avec un rendement de 50% à partir de la vindoline 5 et de la catharanthine 6, peut être considéré comme un précurseur immédiat de la leurosine 4<sup>\*</sup>.

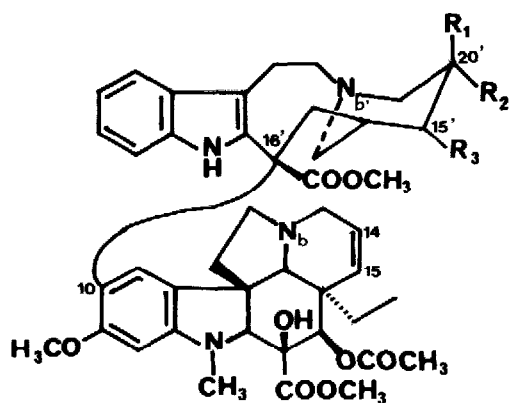
Des travaux récents, concernant la réactivité de la vindoline 5, ont, en effet, montré l'inertie de cette molécule vis-à-vis d'un peracide<sup>(5)</sup>.

C'est ainsi que la  $\Delta^{15'(20')}$  deshydroxy-20' vinblastine 2, traitée dans l'hexaméthyl phosphorotriamide par un excès d'acide p. nitro perbenzoïque, conduit par une réaction régiospécifique au N'b-oxyde de leurosine ou pleurosine 8<sup>(6)</sup>, accompagné de N'b-oxyde de 2. Le mélange de ces deux composés, réduit par un excès de zinc dans l'acide acétique, conduit, après purification, à la leurosine 4 (Rdt : 27%) et à la  $\Delta^{15'(20')}$  deshydroxy-20' vinblastine 2 (Rdt : 34%), produit de départ qui peut être ensuite recyclé.

L'examen des modèles moléculaires rend compte de la stéréosélectivité de la réaction. Comme dans le cas de l'hémisynthèse de la leurosidine 3<sup>(2)</sup> et de l'hydrogénation stéréo et régiospécifique du composé 2<sup>(7)</sup>, le peracide oxyde la double liaison  $\Delta^{15'(20')}$  par la face la moins encombrée du cycle tétrahydropyridine.

Le schéma utilisé au cours de l'hémisynthèse de la leurosine 4 et de la leurosidine 3 peut rendre compte de la biogénèse des alcaloïdes de type

(\*) La structure de la leurosine 4 a été récemment complétée par l'étude de son spectre de RMN du <sup>13</sup>C<sup>(3)</sup> et de sa transformation en milieu acide en vincathicine 7<sup>(4)</sup>



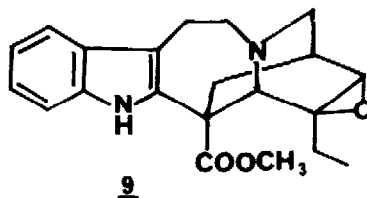
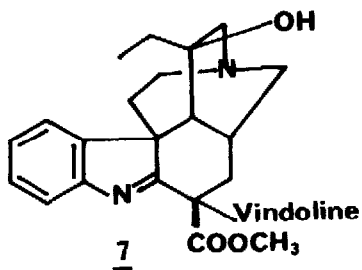
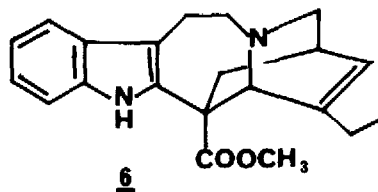
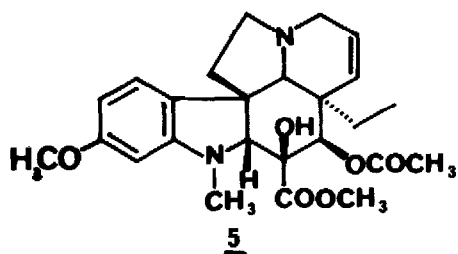
1 :  $R_1 = OH$  ;  $R_2 = Et$  ;  $R_3 = H$

2 :  $R_1 = Et$  ;  $R_2 + R_3 = \Delta^{15'(20')}$

3 :  $R_1 = Et$  ;  $R_2 = OH$  ;  $R_3 = H$

4 :  $R_1 = Et$  ;  $R_2 + R_3 = \text{O}$

8 :  $R_1 = Et$  ;  $R_2 + R_3 = \text{O}$  ;  $N_b$  oxyde



vinblastine 1, dans laquelle les étapes d'hydroxylation ou d'oxydation interviendraient après la réaction de couplage entre la catharanthine 6 et la vindoline 5.

L'époxy-15R,20S catharanthine 9, intermédiaire potentiel dans l'hémisynthèse de la leurosine 4 et d'autres alcaloïdes fonctionnalisés en C<sub>15</sub>, et C<sub>20</sub>,<sup>(8)</sup>, a été également préparé par époxydation de la catharanthine 6.

Le chlorhydrate de catharanthine en solution dans le chlorure de méthylène est traité par un excès d'acide p-nitro perbenzoïque. L'excès d'acide est ensuite éliminé par lavage par une solution de carbonate de sodium. Le produit brut ainsi obtenu, réduit directement par de l'hydrogène en présence de C/Pd, conduit à l'époxy-15R,20S catharanthine 9<sup>(9)</sup> (Rdt : 42%).

Le Nb-oxyde de l'époxy-15R,20S catharanthine, préparé par action de l'acide p-nitro perbenzoïque sur le composé 9, soumis aux conditions de la réaction de Polonovski modifiée [(CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] en présence de vindoline, conduit, après réduction des intermédiaires par le borohydrure de sodium, à un mélange dont un des composants (Rdt : 5-6%) présente les mêmes Rf en C.C.M. et les mêmes spectres (U.V., D.C., et masse) que la leurosine 4. Le faible rendement obtenu par cette dernière méthode est probablement dû à la trop grande réactivité de l'intermédiaire formé au cours de la réaction de POLONOVSKI modifiée.

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) P. Potier, N. Langlois, Y. Langlois, F. Guéritte, J.C.S. Chem. Comm., 670 (1975).
- (2) N. Langlois, P. Potier, Tetrahedron Letters, 1099 (1976) et références citées concernant la réaction de Polonovski modifiée.
- (3) E. Wenkert, E.W. Hagaman, B. Lal, G.E. Gutowski, A.S. Katner, J.C. Miller, N. Neuss, Helv. Chim. Acta, 58, 1560 (1975).
- (4) S. Tafur, J.L. Occolowitz, T.K. Elzey, J.W. Paschal, D.E. Dorman, J. Org. Chem., 41, 1001 (1976).
- (5) L. Diatta, Y. Langlois, N. Langlois, P. Potier, Bull. Soc. Chim. France, 671 (1975).
- (6) N. Neuss, M. Gorman, N.J. Cone, L.L. Huckstep, Tetrahedron Letters, 783 (1968).

- (7) N. Langlois, G. Guéritte, Y. Langlois, P. Potier, J. Amer. Chem. Soc., à paraître.
- (8) E.W. Jones, J.G. Cullinan, Brevet U.S., 3,887,565, 3/6/1975, Chem. Abstr., 5230u, 84 (1976).
- (9) F : 215°C (éther) ;  $\alpha_D$  : + 47,7° (C = 1,67 ; CHCl<sub>3</sub>) ; I.R. (CHCl<sub>3</sub>) : 3450, 1725, 1465, 865 cm<sup>-1</sup> ; U.V. (MeOH,  $\lambda_{\max}$  (E)) : 225(42.000), 285 (9.400), 293 (8.200) ; D.C. (MeOH,  $\lambda_{\max}$  ( $\Delta E$ )) : 245 (-1,90) ; 2,76 (+ 3,0) ; S.M. pics à m/e : 352 (100%), 323, 293, 239, 229, 214, 180, 168, 167, 154, 151, 138. R.M.N. du <sup>1</sup>H (240 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  = 0 ppm : T. M. S.) : 7,59 (1H, NaH ; 7,57 (1H aromatique) ; 7,3 - 7,0 (3H aromatiques) ; 4,19 (s, 1H, C<sub>21</sub>-H) ; 3,80 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 1,30 (C<sub>19</sub>-H) et 1,01 (t, 3H, J = 7,5 Hz , C<sub>18</sub>-H) ; R.M.N. du <sup>13</sup>C (10) : 174,4 (C = O) ; 136,9 (C<sub>2</sub>) ; 135,4 (C<sub>13</sub>) ; 128,7 (C<sub>8</sub>) ; 122,2 (C<sub>11</sub>) ; 119,5 (C<sub>10</sub>) ; 118,5 (C<sub>9</sub>) ; 111,0 (C<sub>7</sub>) ; 110,4 (C<sub>12</sub>) ; 61,6 (C<sub>20</sub>) ; 59,9 (C<sub>15</sub>) ; 57,1 (C<sub>21</sub>) ; 54,2 (C<sub>16</sub>) ; 53,4 (C<sub>5</sub>) ; 52,5 (O-CH<sub>3</sub>) ; 47,9 (C<sub>3</sub>) ; 34,6 (C<sub>17</sub>) ; 29,8 (C<sub>14</sub>) ; 25,4 (C<sub>19</sub>) ; 21,4 (C<sub>6</sub>) ; 8,2 (C<sub>18</sub>).
- (10) Nous remercions Monsieur le Dr. A. Ahond pour ses suggestions concernant l'interprétation du spectre de RMN du <sup>13</sup>C de l'époxyde 2.