

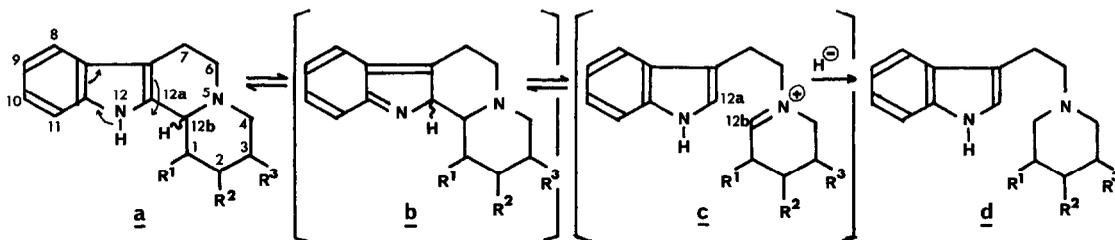
CLIVAGE DE LA LIAISON 12_a-12_b D'INDOLO (2,3-a) QUINOLIZIDINES

AU MOYEN DU MELANGE REDUCTEUR ACIDE FORMIQUE-FORMAMIDE

Françoise Sigaut-Titeux, Marie-Josèphe Hoizey, Louise Le Men-Olivier, Jean Lévy et Jean Le Men
 Faculté de Pharmacie (E.R.A. au C.N.R.S n° 319) 51 rue Cognacq-Jay 51096 REIMS -FRANCE-

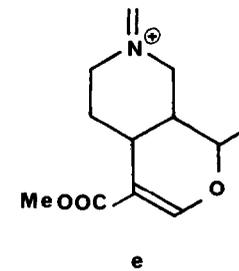
(Received in France 20 April 1978; received in UK for publication 24 April 1978)

Pour expliquer l'épimérisation en milieu acide du C₍₃₎¹ de divers alcaloïdes indoliques, du type indolo (2,3-a) quinolizidines a, Gaskell et Joule ^{2a} proposent un mécanisme du type retro-Mannich, faisant intervenir l'immonium intermédiaire c.



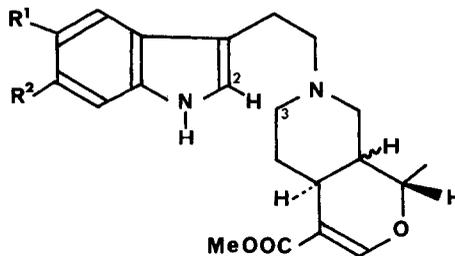
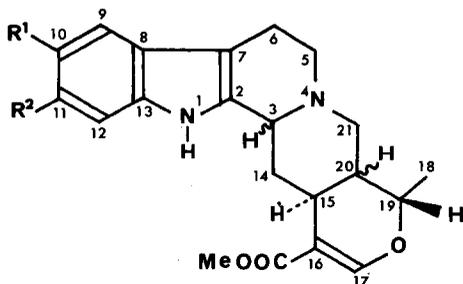
Le piégeage possible de l'intermédiaire c, au moyen du mélange réducteur acide formique-formamide ^{3,4}, devrait conduire à des dérivés seco-12_a,12_b du type d et permettre ainsi d'apporter une preuve indirecte du mécanisme proposé.

Effectivement, les diverses hétéroyohimbines C₃α-H : 1a,2a,3a et 4a ainsi que leurs épimères C₃β-H : 1b,2b,3b et 4b, chauffées pendant quatre heures au reflux dans le mélange anhydre d'acide formique-formamide ³ conduisent avec des rendements voisins de 30%, aux dérivés dihydrogénés correspondants (gain de 2 unités de masse du M⁺): les seco-2,3 hétéroyohimbines. Leurs structures respectives 5,6,7 et 8 sont déduites des constantes spectrales ⁵. Le signal en RMN du proton porté par C₍₂₎ : doublet situé à 7,05 dans 5 et 6 et à 6,80 dans 7 et 8, devenant un singulet après deutériation du NH, ainsi que, sur le spectre de masse, l'absence d'ion à M⁺ et la présence de l'ion e (pic 100%) sont particulièrement caractéristiques de ce type de structure ^{2a}.



Dans les mêmes conditions opératoires, les indoloquinolizidines modèles a₁ (R¹=Et, R²=R³=H(±)) et a₂ (yohimbane R¹=H, R² et R³=(CH₂)₄) conduisent, après des temps de réaction de 20 à 40 h et avec des rendements de 40 et 70 %, aux dérivés seco-12_a,12_b correspondants d₁ (F 198°) et d₂ (F 130°), (α)_D CHCl₃ = + 30°⁶.

Puisque l'acide formique utilisé *seul*, dans les mêmes conditions, est incapable d'opérer le même clivage, on peut penser que la présence de formamide, jouant le rôle de tampon, évite la protonation de l'azote



	: R ¹	: R ²	: C ₍₃₎ -H	: C ₍₂₀₎ -H	: Rdt Brut	: Rdt Pur	: (α) _D (CHCl ₃)
1a ajmalicine	: H	: H	: α	: β	: 82 %	: 27 %	} 5 (α) _D +41°, non cristal.
1b épi-3 ajmalicine	: H	: H	: β	: β	: 70 %	: 21 %	
2a tétraphylline	: H	: MeO	: α	: β	: 89 %	: 30 %	} 6 (α) _D +79°, F = 178°
2b épi-3 tétraphylline	: H	: MeO	: β	: β	: 73 %	: 24 %	
3a cabucine	: MeO	: H	: α	: β	: 82 %	: 33 %	} 7 (α) _D +45°, non cristal.
3b épi-3 cabucine	: MeO	: H	: β	: β	: 78 %	: 27 %	
4a isorésérpiline	: MeO	: MeO	: α	: α	: 77 %	: 27 %	} 8 (α) _D -40,7°, F = 129°
4b réserpiline	: MeO	: MeO	: β	: α	: 75 %	: 30 %	

quinolizidique et permet ainsi le passage de b à c selon le mécanisme proposé ^{2a,2b,7}.

En complément des exemples d'utilisation déjà rapportés ⁴, le mélange acide formique-formamide, apparaît ainsi comme un réactif intéressant pour rompre aisément la liaison C_{12a}-C_{12b} d'indoloquinolizidines variées.

NOTES ET REFERENCES

1. Le carbone C_{12b} des indolo (2,3-a) quinolizidines correspond au carbone C₍₃₎ de la numérotation usuelle des alcaloïdes indoliques proposée par J. Le Men et W. I. Taylor, *Experientia*, **21**, 508, (1965).
- 2a. A. J. Gaskell et J. A. Joule, *Tetrahedron*, **23**, 4053 (1967) ; ^{2b}. *Tetrahedron*, **24**, 5115 (1968)
3. Mélange réducteur : le mélange (3,3,2 en volume) d'acide formique (Eb. 100°), formamide (Eb. 105°) et cyclohexane (Eb. 80,8) est privé d'eau par distillation d'un mélange azéotropique (Eb. 69°).
4. Utilisations antérieures de ce mélange réducteur : M. J. Hoizey, L. Olivier, J. Lévy et J. Le Men *Tetrahedron Letters*, **101**, (1971) ; F. Sigaut-Titeux, L. Le Men-Olivier, J. Lévy et J. Le Men, *Heterocycles*, **6**, 1129, (1977).
5. Le spectre UV, les bandes CO et C = C du spectre IR, ainsi que les principaux signaux en RMN du ¹H sont pratiquement identiques à ceux des hétéroyohimbines de départ.
6. Avec le même réactif, A. I. Sakaï, a clivé l'indoloquinolizidine a₃ (R¹ = R² = R³ = H) en d₃ correspondant, ainsi que la réserpine en seco-2,3 réserpine (communication personnelle, publication en cours dans *Chem. Pharm. Bull. Japon*).
7. Par réduction de la réserpine au moyen du zinc et de l'acide acétique Gaskell et Joule ^{2b} avaient obtenu une forte proportion de dérivé seco-3,4 et très peu de dérivé seco-2,3.