

RÉARRANGEMENT DU SQUELETTE DE LA CATHARANTHINE. III¹.
PRÉPARATION DE LA CATHARANTHINE LACTONE.

Pierre MANGENEY, Yves LANGLOIS*

Institut de Chimie des Substances Naturelles CNRS, 91190 Gif/Yvette, FRANCE

L'utilisation de la réaction de POLONOVSKI modifiée² a permis d'accéder par hémisynthèse³ à partir de la catharanthine 1a et de la vindoline 2 aux principaux alcaloïdes antitumoraux du Catharanthus roseus tels que la vinblastine⁴ 3, la leurosidine⁵ 4 et la leurosine⁶ 5.

Les dérivés de la catharanthine 1a oxydés ou hydroxylés en C₁₅ et/ou en C₂₀ peuvent être considérés comme les précurseurs potentiels de ces alcaloïdes.

La double liaison C₁₅-C₂₀ de la catharanthine 1a est cependant particulièrement résistante aux attaques électrophiles. Les sels de mercure, par exemple, sont sans action ou conduisent à des produits d'oxydation du carbone 3. L'utilisation de la réaction de Prévost⁷ a toutefois permis d'obtenir entre autres, selon Atta-Ur-Rahman⁸ l'acétoxy-20S dihydro-15,20 catharanthine.

La présence dans la catharanthine 1a d'un groupement méthoxy-carbonyle en position 16 est particulièrement intéressante pour hydroxyler le carbone 20. Celui-ci possèdera alors la même configuration que le carbone 20' de la vinblastine 3.

Nous présentons une méthode particulièrement directe de préparation de la catharanthine lactone 9^{6c,9}, ainsi qu'un nouveau réarrangement du squelette de la catharanthine observé au cours de ce travail.

La catharanthine 1a, saponifiée par la baryte dans le dioxanne, fournit quantitativement l'acide catharanthinique 1b, après barbotage de CO₂. Celui-ci, traité dans les conditions usuelles d'hydroxymercuration, conduit à un produit réarrangé 6¹⁰ dont nous examinerons plus loin le mode de formation. La mercurio-lactone 7 est toutefois obtenue (Rdt : 80%) par traitement de l'acide catharanthinique 1b dans le THF anhydre, sans que la fonction amine ne soit affectée par le réactif. Ce composé peu stable redonne facilement l'acide catharanthinique 1b soit par réduction par le

borohydrure de sodium dans le méthanol soit par traitement en milieu acide aqueux. Enfin, par action de l'acide trifluoroacétique, il fournit quantitativement la desméthoxycarbonyl-16 catharanthine 8.

La mercurio-lactone 7^{9b} en suspension dans l'eau est réduite en catharanthine lactone 9 par l'amalgame de sodium, ou mieux, par le borohydrure de tétrabutyl ammonium ¹¹ en solution dans un mélange MeOH/CCl₄ 50:50 (Rdt : 70%). Si l'on fait varier la proportion des deux solvants, les épimères 10a et 10b¹² hydroxylés en 15 sont obtenus (Rdt : 60%) (Schéma I).

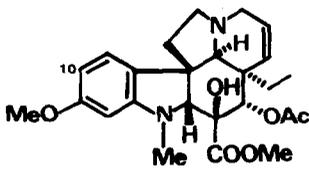
La formation du composé 6 peut s'expliquer par une décarboxylation et une fragmentation simultanée de la liaison C₂₁-N₄, favorisée par le caractère antiparallèle des liaisons qui se rompent¹³. L'amine secondaire diénique ainsi obtenue subirait une amino-mercuration 1,4, suivie d'une substitution SN', par un méthoxyle, du groupement mercurique allylique en C₁₅ (Schéma II).

Afin d'éclairer le mécanisme de la formation du composé 6, l'amine diénique 14 a été préparée. La catharanthine 1a traitée par le bromure de cyanogène conduit quantitativement à la cyanamide 11¹⁴ qui subit une bromo décarboxylation en milieu alcalin fournissant le composé 12¹⁴. Celui-ci, traité par le cyanure de potassium dans le méthanol, additionne une molécule de solvant pour conduire au composé 13. Cependant, l'hydrolyse acide de la fonction imino-éther ¹⁵ de ce dernier composé ne conduit pas à l'amine diénique attendue 14, mais à la desméthoxycarbonyl-16 catharanthine 8¹⁴, après attaque nucléophile de l'azote N₄ sur le carbone 21. Toutefois, l'amine diénique 14¹⁴ est obtenue quantitativement par hydrogénéolyse de la fonction cyanamide du composé 12 au moyen de LiAlH₄. Traité par le chlorure mercurique dans le méthanol, le composé 14 fournit un produit identique au produit réarrangé 6 (Schéma III), ce qui est en faveur du mécanisme proposé (Schéma II).

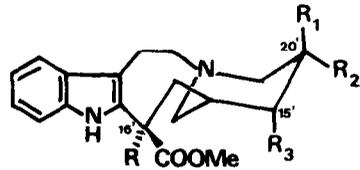
Le résultat du couplage de la catharanthine lactone 9 et de la vindoline 2 sera présenté dans une publication ultérieure.

REMERCIEMENTS :

Nous remercions vivement Monsieur Pierre POTIER, Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, pour l'intérêt qu'il a témoigné tout au long de la réalisation de ce travail, Madame Nicole LANGLOIS pour de fructueuses discussions et Monsieur BERNASSAU (Ecole Polytechnique) pour l'enregistrement et le découplage du spectre de RMN du composé 6.



2



R = vindoliny-10

- 3 R₁ = OH ; R₂ = Et ; R₃ = H
- 4 R₁ = Et ; R₂ = OH ; R₃ = H
- 5 R₁ = Et ; R₂ + R₃ =

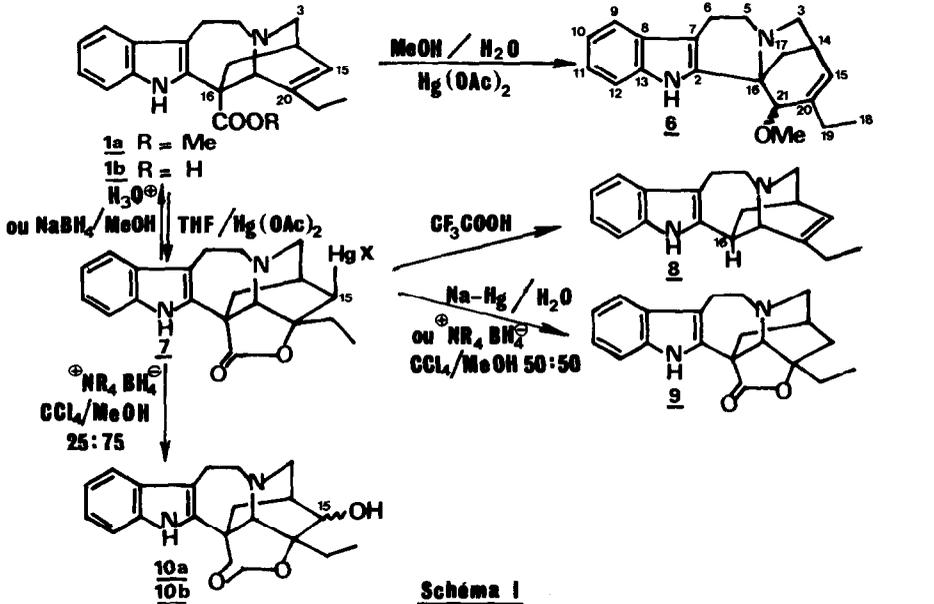


Schéma I

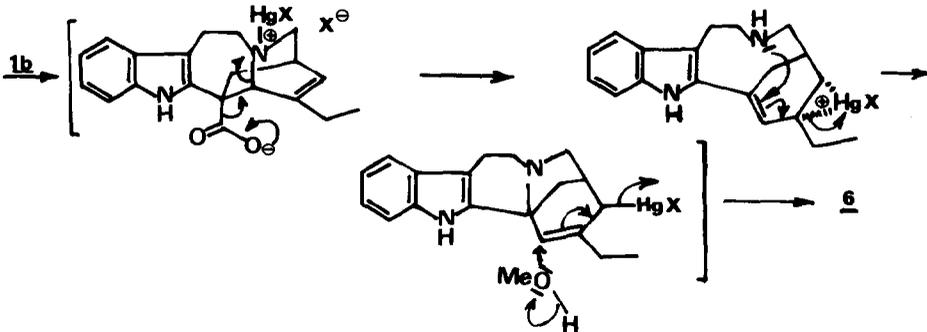


Schéma N

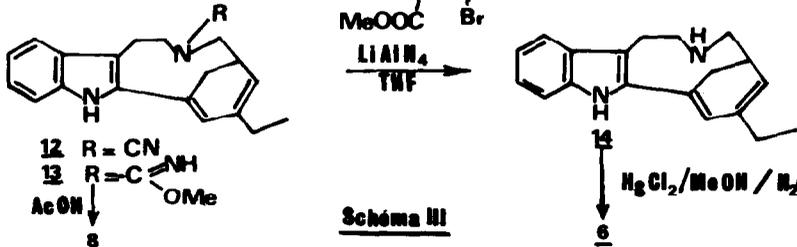
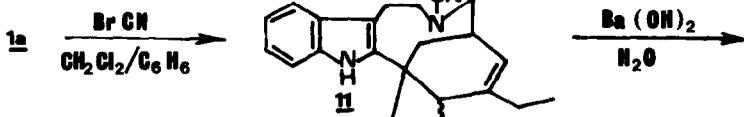


Schéma III

- 12 R = CN
- 13 R = C(OMe)NH

BIBLIOGRAPHIE

- 1a Y. Langlois, F. Guéritte, R.Z. Andriamialisoa, N. Langlois, P. Potier, A. Chiaroni, C. Riche, *Tetrahedron*, 32, 945 (1976).
- 1b N. Langlois, F. Guéritte, Y. Langlois, P. Potier, *Tetrahedron Letters*, 1487 (1976).
- 2 A. Cavé, C. Kan-Fan, P. Potier, J. Le Men, *Tetrahedron*, 23, 4681 (1967).
- 3 N. Langlois, F. Guéritte, Y. Langlois, P. Potier, *J. Amer. Chem. Soc.*, 98, 7017 (1976).
- 4 A.U. Rahman, A. Basha, M. Ghazala, *Tetrahedron Letters*, 2351 (1976).
- 5 N. Langlois, P. Potier, *Tetrahedron Letters*, 1099 (1976).
- 6a Y. Langlois, N. Langlois, P. Mangeney, P. Potier, *Tetrahedron Letters*, 3945 (1976).
- 6b N. Langlois, P. Potier, *J.C.S.Chem. Comm.*, 102 (1978).
- 6c J.P. Kutney, G.H. Bokelman, M. Ichikawa, E. Jahngen, A.V. Joshua, P.H. Liao, B.R. Worth, *Can. J. Chem.*, 55, 3227 ; 3235 (1977).
- 7 C. Prévost, *C. R. Acad. Sc. Paris*, 197, 1661 (1933).
- 8 A.U. Rahman, N. Waheed, M. Ghazala, *Z. Naturforsch.*, 31b, 264 (1976).
- 9a Y. Honma, Y. Ban, *Tetrahedron Letters*, 155 (1978).
- 9b P. Mangeney, R. Costa, Y. Langlois, P. Potier, *C. R. Acad. Sc. Paris*, 284, 701 (1977).
- 10 - RMN du H¹ (100 MHz) : 9,32 (s, 1H, N_a-H) ; 7,46 (m, 4H, aromatiques) ; 6,02 (d, J₁₄₋₁₅ = 7 Hz, 1H, C₁₅-H) ; 3,22 (s, 1H, C₂₁-H) ; 3,20 (s, 3H, OCH₃) ; 2,14 (q, 2H, C₁₉-H₂) et (d, J₁₇₋₁₇ = 10 Hz, 1H, C₁₇-H) ; 1,85 (dd, J₁₇₋₁₇ = 10 Hz, J₁₄₋₁₇ = 4 Hz, 1H, C₁₇-H) ; 1,26 (t, J₁₈₋₁₉ = 7 Hz, 3H, C₁₈-H₃). PF = 150°C ; [α]_D²² = - 113° ; (EtOH ; C = 0,9).
- RMN du C¹³ : 137,1 (C₂) ; 136,4 (C₁₃) ; 127 (C₈) ; 126,4 (C₁₅) ; 121,4 (C₂₀) ; 119,5 (C₁₁) ; 119,3 (C₁₀) ; 118,4 (C₉) ; 111 (C₁₂) ; 109,9 (C₇) ; 88,9 (C₂₁) ; 63,3 (C₁₆) ; 62,4 (C₃) ; 61 (OCH₃) ; 51,7 (C₅) ; 35,2 (C₁₄) ; 34,5 (C₁₇) ; 25,6 (C₁₉) ; 21,9 (C₆) ; 11,6 (C₁₈).
- 11 A. Brandstrom, U. Juggren, B. Lamm, *Tetrahedron Letters*, 3173 (1972).
- 12 10a et 10b : SM pics à m/e : 338 (M⁺•) 321, 293, 154, 138 ; UV indolique ; IR : 3440, 2930, 1760 ; RMN du H¹ : 4,9 (s élargi, 1H deutérable, OH) ; 4,4 (d, 1H, C₁₅H) et 4,2 (d, 1H, C₁₅H).
- 13 C.A. Grob, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 8, 535 (1969).
- 14 11 : SM : 442 (M⁺•), 383, 361 ; UV indolique ; RMN du H¹ : 6,35 (s, 1H, C₁₅H), 4,3 (s, 1H, C₂₁H), 1,05 (m, 3H, C₁₈H₃).
- 12 : SM : 303 (M⁺•) ; UV : 228, 334 ; IR : 3440, 2930, 2200 ; RMN du H¹ : 6,35 (s, 1H, C₂₁H), 5,55 (m, 1H, C₁₅H), 1,1 (t, 3H, C₁₈H₃).
- 14 : SM 278 (M⁺•), 234, 209 ; UV : 228, 334 ; IR : 3440, 2930 ; RMN du H¹ : 6,1 (s, 1H, C₂₁H), 5,6 (m, 1H, C₁₅H), 4,3 (s élargi, 1H deutérable, N₄H) : 1,1 (t, 3H, C₁₈H₃) [α]_D²² = - 158° (EtOH, C = 0,2).
- 8 : [α]_D²² = + 42° (EtOH, C = 1,2).
- 15 P. Mangeney, Y. Langlois, P. Potier, *Tetrahedron*, 31, 429 (1975).