

## HÉMISYNTHÈSE D'UN NOUVEL ISOMÈRE DE LA VINBLASTINE

N. Kunesch\*, P.-L. Vaucamps, A. Cavé, J. Poisson  
C.N.R.S., ERA 317, Centre d'Etudes Pharmaceutiques  
92290 - CHATENAY-MALABRY, FRANCE

et

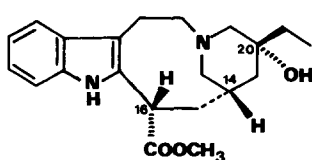
E. Wenkert

Department of Chemistry, Rice University  
HOUSTON, TEXAS 77001, U.S.A.

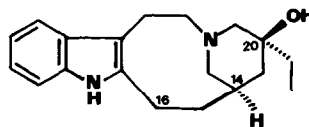
Abstract : The reaction of the chloroindolenine of secopandoline 2 with vindoline in acidic medium gives an isomer of the antitumor vinblastine 1. This new compound is 14'-epi-20'-epivinblastine 7.

L'hémisynthèse de composés de type vinblastine 1, effectuée par couplage de la vindoline et des chloroindolénines de dérivés de la catharanthine, donne accès à des composés possédant une configuration 16'R, inverse de celle de la vinblastine 1 pour ce même centre<sup>1,2,3</sup>. Ces dérivés se sont montrés dépourvus d'activité biologique alors que les dimères obtenus par l'utilisation de la réaction de Polonovski modifiée et couplage avec la vindoline, et possédant la configuration "naturelle" en 16' (16'S)<sup>4</sup>, sont actifs. On a pu ainsi associer l'activité biologique à la configuration 16'S du dérivé obtenu<sup>5</sup>.

D'autre part, il paraissait raisonnable d'envisager le couplage de la vindoline et de la sécopandoline 2<sup>6</sup>, qui ne diffère de la velbanamine 3<sup>8</sup>, produit de dégradation de la vinblastine naturelle 1, que par la configuration des centres 14 et 20 et l'existence d'un groupement COOCH<sub>3</sub> en 16.



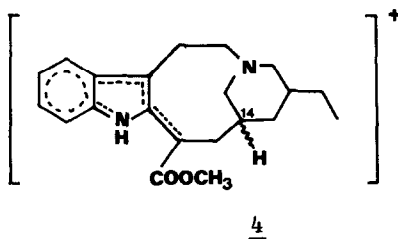
2 sécopandoline



3 velbanamine

Le mécanisme de couplage de la vindoline et des chloroindolénines fait intervenir vraisemblablement le carbocation 4<sup>2b,3</sup>, et dans tous les cas étudiés, l'attaque de la vindoline doit s'effectuer du côté le moins encombré de 4,

conduisant à un dimère dans lequel le substituant vindolinyle et l'hydrogène en 14' sont en position trans.



Dans ces conditions, le couplage de la chloroindolénine de 2 et de la vindoline doit alors conduire à l'obtention d'un dimère de configuration 16'S (comme les composés naturels), puisque le centre 14 de la chloroindolénine utilisée est de configuration absolue opposée à celle du même centre dans 3.

A cet effet, la sécopandoline 2 préparée par réduction de la pandoline, alcaloïde d'Ervatamia lifuana Mgf.<sup>6</sup>, a été oxydée par l'hypochlorite de tertio-butyle, et le composé obtenu mis immédiatement à réagir avec la vindoline dans une solution N d'acide chlorhydrique dans du diméthoxyéthane. Le produit de la réaction a été extrait après 12 h et purifié sur colonne d'alumine. Le dimère isolé 7 est un isomère de la vinblastine 1 et aussi de la vincovaline 5, isolée de Catharanthus ovalis Mgf.<sup>7</sup>.

Etant donné les faibles quantités disponibles, la structure 7 proposée repose sur les données spectrales comparées à celle de la vinblastine 1<sup>8,10,11</sup> et de la vincovaline 5<sup>7</sup>.

Ce dimère possède les caractéristiques suivantes :

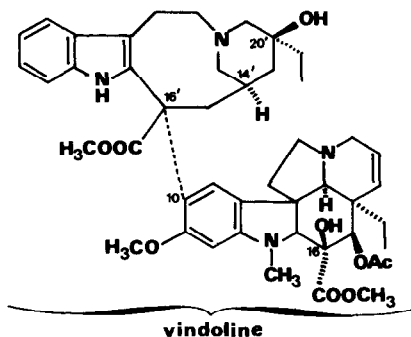
Le spectre de masse ( $M^{+}$  à m/e 810) révèle la présence de tous les ions également obtenus lors de la fragmentation de la vinblastine 1<sup>8</sup>.

Le spectre UV (EtOH) [ $\lambda_{max}$  nm : 216, 263, 292, 298 épaulement, 310] est caractéristique de la superposition d'un chromophore indolique et de celui de la vindoline, mais diffère légèrement de celui de la vinblastine 1<sup>10</sup>.

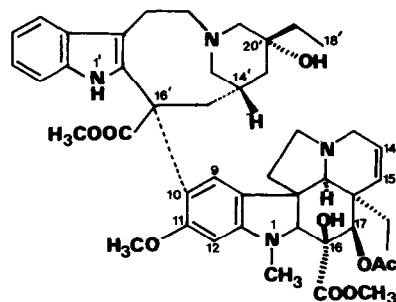
Le spectre de RMN <sup>1</sup>H à 240 MHz<sup>9</sup>, voisin de celui de 1<sup>11</sup>, confirme l'attache des deux molécules par le carbone aromatique 10 de la vindoline :  $\delta_{ppm/TMS}^{CDCl_3}$  8,90 (1H, s, C<sub>16</sub>-OH) ; 7,65 (1H, s, N<sub>1</sub>-H) ; 7,35-6,85 (aromatiques) ; 7,12 (1H, s, C<sub>9</sub>-H) ; 6,05 (1H, s, C<sub>12</sub>-H) ; 5,85 (1H, dd, J=4Hz, 10Hz, C<sub>14</sub>-H) ; 5,29 (1H, s, C<sub>17</sub>-H) ; 5,06 (1H, d, J=10Hz, C<sub>15</sub>-H) ; 3,91 (3H, s, C<sub>11</sub>-OCH<sub>3</sub>) ; 3,75 (6H, s, 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>) ; 2,65 (3H, s, N<sub>1</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 2,00 (3H, s, C<sub>17</sub>-OCOCH<sub>3</sub>) ; 0,93 (6H, t, C<sub>18</sub>-CH<sub>3</sub> et C<sub>18</sub>'-CH<sub>3</sub>).

La configuration en 16' proposée pour 7 est déduite de l'analyse des spectres de dichroïsme circulaire<sup>2a</sup>. La courbe du dimère : (EtOH) [ $\lambda_{max}$  nm

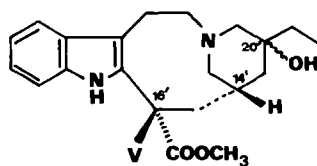
( $\Delta\epsilon$ ) 258 (+19), 312 (-8,9)] diffère de celle de la vinblastine 1 : [ $\lambda_{\max}$  nm ( $\Delta\epsilon$ ) 254 (+10,5), 302 (+4,8)] et aussi de celle de la vincovaline 5 : [ $\lambda_{\max}$  nm ( $\Delta\epsilon$ ) 258 (+9,9), 286 (ép. -1,3), 304 (-7,7)] mais elle est analogue à celle de deux des composés obtenus par N. Langlois<sup>7,12</sup> lors du couplage de la vindoline et de la N-oxycoronaridine, et auxquels la configuration absolue représentée par la formule 6 a été attribuée, symbolisée par 16'S, 14'R.



1 vinblastine (16'S, 14'R, 20'S)

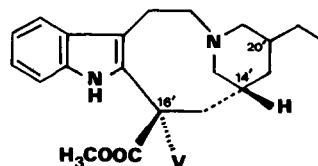


7 (16'S, 14'S, 20'R)



5 vincovaline (16'R, 14'S)

V = vindolinyle



6a (16'S, 14'R, 20'R)

6b (16'S, 14'R, 20'S)

V = vindolinyle

Nous proposons donc pour ce nouveau dimère la même configuration absolue des centres 16' (16'S) et 14' (symbolisée ici par 14'S par suite de la substitution différente de C-20'). Ce composé, représenté par la formule 7 (16'S, 14'S, 20'R) est un nouvel isomère de la vinblastine 1 et n'en diffère que par la configuration absolue des centres 14' et 20'.

Un test *in vitro* à la tubuline<sup>5</sup>, effectué sur quelques mg<sup>13</sup>, n'indique pas d'activité intéressante.

Un travail récent ayant montré que la configuration absolue du centre 20' n'est pas importante<sup>5</sup>, nos résultats prouvent que la configuration absolue du centre 14' joue également un rôle dans l'activité biologique de ces dérivés et que la configuration 16'S est nécessaire mais non suffisante.

Bibliographie

- ( 1 ) . A.U. Rahman, Pak. J. Sci. Ind. Res. 14, 487 (1971).
- ( 2a ). J.P. Kutney, D.E. Gregonis, R. Imhof, I. Itoh, E. Jahngen, A.I. Scott, W.K. Chan, J. Amer. Chem. Soc. 97, 5013 (1975).
- b). J.P. Kutney, J. Beck, F. Bylsma, J. Cook, W.J. Cretney, K. Fuji, R. Imhof, A.M. Treasurywala, Helv. Chim. Acta 58, 1690 (1975).
- ( 3 ) . E. Wenkert, E.W. Hagaman, N. Kunesch, N. Wang, B. Szadon, Helv. Chim. Acta 59, 2711 (1976).
- ( 4a ). P. Potier, N. Langlois, Y. Langlois, F. Guéritte, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 670 (1975).
- b). N. Langlois, F. Guéritte, Y. Langlois, P. Potier, J. Amer. Chem. Soc. 98, 7017 (1976).
- ( 5 ) . F. Zavala, D. Guénard, P. Potier, Experientia 34, 1497 (1978).
- ( 6a ). J. Bruneton, A. Cavé, E.W. Hagaman, N. Kunesch, E. Wenkert, Tetrahedron Letters, 3567 (1976).
- b). A. Cavé, J. Bruneton, T. Sévenet, à paraître.
- ( 7 ) . R.Z. Andriamialisoa, N. Langlois, P. Potier, Tetrahedron Letters 2849 (1976).
- ( 8 ) . N. Neuss, M. Gorman, W. Hargrove, N.J. Cone, K. Biemann, G. Büchi, R.E. Manning, J. Amer. Chem. Soc. 86, 1440 (1964).
- ( 9 ) . S.K. Kan, P. Gonord, C. Duret, J. Salset, C. Vibet, Rev. Sc. Instr. 44, 1725 (1973).
- (10) . J. Holubek, O. Štrouf, Spectral Data and Physical Constants of Alkaloids, Heyden and Son Ltd. p. 396.
- (11) . J.P. Bloxside, J.A. Elvidge, J.R. Jones, R.B. Mane, V.M. Chambers, E.A. Evans, D. Greenslade, J. Chem. Research (S), 42 (1977).
- (12) . N. Langlois, Communication personnelle.
- (13) . Cet essai a été effectué par D. Guénard (ICSN, Gif/Yvette).

(Received in France 22 October 1979)