

OXYDATION D'ALCALOÏDES INDOLIQUES PAR L'ACIDE TRIFLUOROPERACÉTIQUE

Catherine Ouannès et Claude Thal*

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

ABSTRACT : The oxidation of several indolic alkaloids with trifluoroacetic acid gives a variety of products resulting from attack at the 2(7) double bond. Tentative mechanisms are proposed. There is no hydroxylation of the aromatic nucleus.

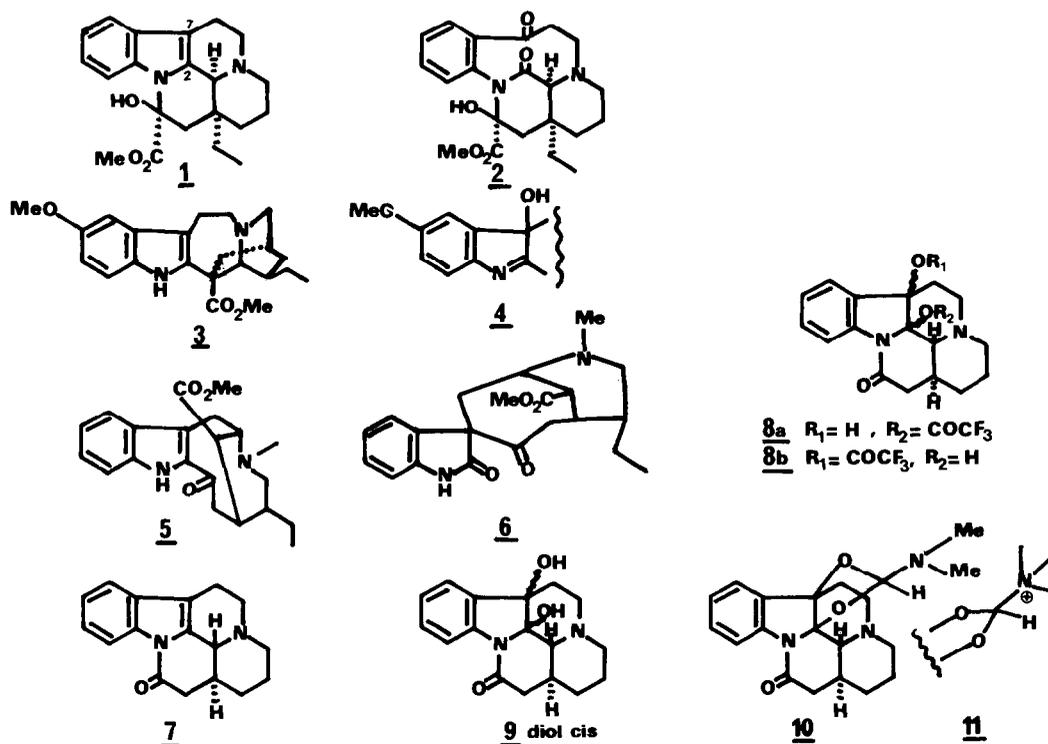
L'oxydation métabolique des drogues et autres substances exogènes chez les Mammifères est connue pour se faire selon plusieurs voies distinctes incluant l'oxydation des noyaux aromatiques, d'atomes d'azote, de carbone et de soufre, la N-déalkylation et la désamination, par exemple. La recherche d'une meilleure connaissance des aspects chimiques des processus biologiques impliqués est souvent abordée grâce à l'utilisation de réactifs connus pour les mimer.

C'est ainsi que le métabolisme oxydatif des composés aromatiques est proche de la chimie des époxydations obtenues par les peracides. Le caractère "oxénoïde" des mécanismes d'hydroxylation biologique (ainsi dénommé par Hamilton¹ et Ulrich²) l'apparente à celui proposé pour l'hydroxylation des amines aromatiques et des alcanes par l'acide trifluoro-peracétique^{3,4}.

Étudiant par ailleurs la biotransformation de divers alcaloïdes indoliques en présence de monooxygénases à cytochrome P 450, il nous a paru intéressant de soumettre quelques représentants de ces alcaloïdes à l'action de l'acide trifluoro-peracétique. Le mode opératoire est le même pour tous les substrats ; l'acide trifluoro-peracétique préparé extemporanément est utilisé en excès ($\times 4$ environ)⁵.

Oxydation de la vincamine 1 :

Le produit 2 obtenu (50%) résulte de la coupure de la double liaison type énamine-2(7)⁶. Les caractéristiques spectrales sont en accord avec la structure ; le composé 2 est identique à celui décrit et obtenu par photoxydation⁷.



Oxydation de la voacangine 3 :

On isole l'hydroxy-indolénine 4 (55%) dont les caractéristiques spectrales et les données physiques sont celles décrites dans la littérature ^{8a}, identifiée à un échantillon authentique ^{8b}.

Oxydation de la drégamine 5 :

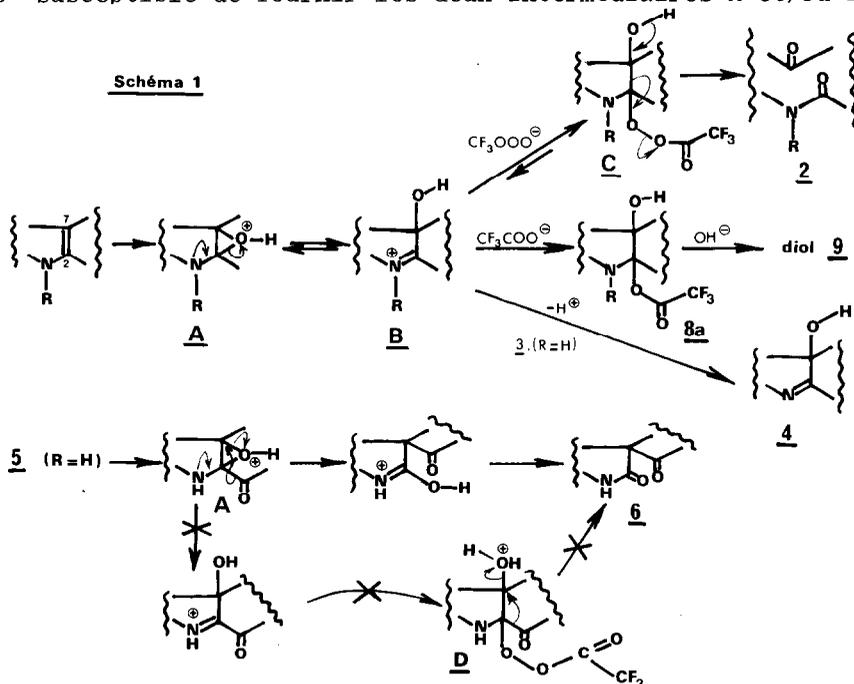
Le dérivé 6 isolé est un oxindole (65%) caractérisé grâce aux spectres de masse, ultra-violet, et de ¹³C notamment ⁹.

Oxydation du dérivé 7 :

Le composé 7 (analogue des produits naturels vincamone et éburnamone) ¹⁰ soumis au même protocole expérimental conduit à un monotrifluoroacétate 8 (80 à 90%) possédant vraisemblablement la structure 8a ; après saponification, on obtient le diol cis 9 qui réagit avec l'acétal diméthylrique du DMF pour former l'amino-acétal 10 ; l'iodo-méthylate 11 chauffé à reflux dans le toluène redonne le produit 7 à côté de produits secondaires non identifiés. Les composés 8, 9 et 10 présentent des constantes satisfaisantes, en accord avec les structures .

Discussion :

L'ensemble des produits obtenus résulte uniquement de l'attaque électrophile du peracide sur la double liaison 2(7) des produits de départ ; aucun autre produit, différemment oxydé, n'a pu être isolé. En outre, l'acide m-chloroperbenzoïque ne conduit qu'aux N-oxydes correspondants pour les alcaloïdes 1 et 5 ; pour 7, nous avons observé une dégradation du produit. Ces dérivés illustrent les diverses possibilités de réaction du système "énami-nique" susceptible de fournir les deux intermédiaires A et/ou B (Schéma 1).



Ainsi, l'oxindole 6 pourrait être issu de l'intermédiaire A via une transposition de type Wagner-Meerwein ; on ne peut exclure le passage par un intermédiaire du type D qui est la forme neutralisée du cation B. Cet amine-époxyde intermédiaire A est en fait analogue à celui obtenu par Fritsch et coll. ¹¹ à partir d'un amino-20 Δ -17,20 stéroïde. Si l'on compare cette voie réactionnelle avec celle que suit le produit 2 pour donner 4 et qui comporte la déprotonation de l'intermédiaire B correspondant, on ne voit pas finalement les facteurs stéréoélectroniques favorisant, soit la transposition 1,2 via A₃ (6), soit la déprotonation via B (4).

De plus, nous avons observé que l'ibogaïne (le composé 3 sans fonction méthoxycarbone) ne fournit pas l'hydroxyindolénine correspondante; on n'observe qu'une dégradation.

Quant aux composés 2 et 9, leur formation passe vraisemblablement par les ions indoléninium de type B, très réactifs vis-à-vis du peracide,

ou de l'ion trifluoroacétate. L'intermédiaire C, précurseur de 2, subit une fragmentation qui, en créant une décompression du système polycyclique, favorise le déplacement des équilibres vers 2. Ce type de fragmentation a été observé sur des composés possédant un enchaînement de type énamide et décrit notamment par O.E. Edwards et coll.¹², V. Snieckus et coll.¹³. En revanche, l'indoléninium B, neutralisé irréversiblement par l'ion trifluoroacétate, fournit 8a (structure la plus vraisemblable), précurseur du diol 9. Cette différence observée au niveau des deux ions B₂ et B₇ peut s'expliquer par un accroissement de l'électrophilie de B₇ par assistance du carbonyle, ce qui favorise l'entrée du moins bon nucléophile en donnant un dérivé stable, alors que B₂ dont l'électrophilie est immuable subit l'attaque réversible de l'un ou l'autre des nucléophiles présents ; mais seule l'attaque de l'anion pertrifluoroacétate permet de faire évoluer le système vers 2.

Ces observations montrent la finesse des effets présidant à l'évolution des différents intermédiaires possibles et rend délicate toute tentative de rationalisation globale (dans l'expérimentation présente).

Au cours de cette étude, on confirme l'activité de l'acide trifluoroperacétique en tant que puissant électrophile ; il réagit sur la seule double liaison 2,7 à caractère plus ou moins énaminique du système indolique. Nous n'avons pas mis en évidence de produits d'hydroxylation. A partir des composés 1 et 7 incubés en présence de microsomes hépatiques, nous avons pu isoler plusieurs dérivés hydroxylés sur le noyau aromatique¹⁴.

REMERCIEMENTS :

Nous remercions M. P. Potier pour son intérêt constant et bienveillant, M. X. Lusinchi pour des discussions fructueuses et approfondies ainsi que MM. B.C. Das et P. Varenne pour leur contribution lors de l'analyse structurale en spectrométrie de masse.

BIBLIOGRAPHIE :

1. E.A. Hamilton, Adv. Enzymol., **32**, 55 (1969).
2. V. Ullrich et H.J. Staudinger, Biochem. des Sauerstoffs, p. 229, Springer, Berlin (1969).
3. P.O. Bartlett, Rec. dem. Progress, **11**, 47 (1950).
4. D.M. Jerina, J.W. Daly et B. Witkop, Biochemistry, **10**, 366 (1971).
5. Conditions standard d'oxydation : L'acide pertrifluoroacétique est préparé extemporanément par addition à -20° de 1 ml de (CF₃CO)₂O (7,1.10⁻³mole) à 0,4 ml d'eau oxygénée à 110 vol.(6,56.10⁻³mole). Il est ajouté à -5° environ à une solution de 1,5.10⁻³mole de substrat dans 20 ml de CH₂Cl₂. En fin de réaction (ccm), on alcalinise (CO₃Na₂) puis extrait par CH₂Cl₂. Le produit de réaction est purifié par cristallisation ou par ccm.
6. W.I. Taylor et J. Le Men, Experientia, **21**, 508 (1965).
7. R. Beugelmans, D. Herlem, H.-P. Husson, F. Khuong-Huu et M.-T. Le Goff, Tetrahedron Letters, 435 (1976).
8. a. D.W. Thomas and K. Biemann, Tetrahedron, **24**, 4223 (1968). b. Mme A. Henriques nous a fourni cet échantillon, ce dont nous la remercions vivement.
9. Tous les composés nouveaux donnent des caractéristiques spectrales en accord avec les structures proposées.
10. C. Thal, T. Imbert, H.P. Husson & P. Potier, Bull.Soc.Chim., 2010 (1973).
11. J. Schmidt-Thomé und W. Fritsch, Annalen, **662**, 27 (1963).
12. T.G. Back, O.E. Edwards and G.A. McAlpine, Tetrahedron Letters, 2651 (1977).
13. H.O. Bernhard, J. Norman Reed & V. Snieckus, J. Org. Chem., **42**, 1093 (1977).
14. C. Thal et M. Dufour, travaux non publiés.