

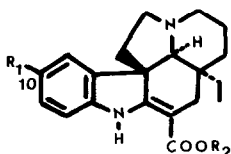
TRANSPOSITION ASPIDOSPERMANE-EBURNANE : HEMISYNTHESE  
 DIRECTE DE DERIVES APOVINCAMINIQUES

G. LEWIN\* et J. POISSON

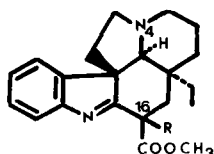
Centre d'Etudes Pharmaceutiques, Laboratoire de Chimie des Substances  
 Thérapeutiques Naturelles, E.R.A. 317 au C.N.R.S., avenue J.B. Clément  
 92290 Châtenay-Malabry, France.

**Abstract** - Apovincamine **5a** is synthesized in a one pot process from vincadifformine **1a** via the chloro-16 indolenine **3** by heating in trifluoroacetic or formic acid; this process is extended to analogs of apovincamine, especially vinpocetine **5b**.

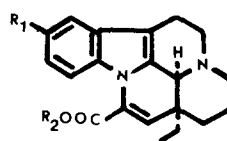
L'action de réactifs oxydants sur la (-)vincadifformine **1a** fournit notamment, par attaque en position 16 de l'enchaînement méthylène-indoline, la N(4)-oxy hydroxy-16 indolénine **2** (avec un peracide organique) et la chloro-16 indolénine **3** (avec l'hypochlorite de tertibutyle)<sup>1</sup>. Alors que l'hydroxy-16 indolénine **4** semble être l'intermédiaire réactionnel dans tous les procédés de transposition aspidospermane-éburnane décrits à partir de la vincadifformine<sup>2</sup>, la chloro-16 indolénine **3** bien qu'extrêmement réactive n'a jamais permis l'accès direct au squelette éburnane <sup>3,4,5,6,7,8</sup>.



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	
H	CH <sub>3</sub>	<b>1a</b>
H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>1b</b>
Br	CH <sub>3</sub>	<b>1c</b>



R		
OH	N <sub>4</sub> →O	<b>2</b>
Cl		<b>3</b>
OH		<b>4</b>



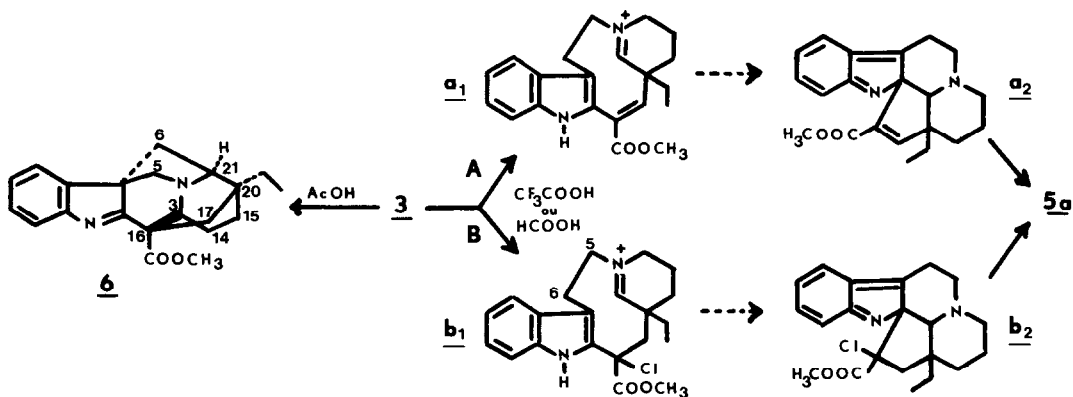
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	
H	CH <sub>3</sub>	<b>5a</b>
H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>5b</b>
Br	CH <sub>3</sub>	<b>5c</b>

Nous décrivons ici cette transposition directe, réalisée en opérant en milieu acide organique fort : par chauffage 1 heure à 100° dans CF<sub>3</sub>COOH ou HCOOH purs, la chloro-16 indolénine **3** fournit en bon rendement l'apovincamine **5a**. De plus, nous avons remplacé les conditions classiques d'obtention des dérivés chloro-indolénine (t-BuOCl dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)<sup>3</sup> par une technique de chloration en 16 dans CF<sub>3</sub>COOH ou HCOOH (N-chlorosuccinimide ou hypochlorite de calcium, 1 eq., 2h, température ambiante). Il devient alors possible d'effectuer avec un bon rendement global les deux opérations-chloration en 16 et transposition-successivement dans le même milieu réactionnel et sans isoler l'intermédiaire chloroindolénine. Dans ces conditions nous obtenons notamment : à partir de la vincadifformine **1a**, l'apovincamine **5a** (71 %); à partir du vincadifforminate d'éthyle **1b**, l'apovincaminat d'éthyle **5b** (73 %), composé utilisé comme antianoxique cérébral (vinpocetine DCI) et à partir de la bromo-10 vincadifformine **1c**, la bromo-10 apovincamine **5c** (72 %).

Mécanisme de la transposition chloro-16 indolénine **3** → apovincamine **5a**

A défaut de l'isolement d'intermédiaires dans cette transposition, deux hypothèses de mécanisme sont proposées (voir schéma), l'une avec solvolysse dans le milieu protique, puis

déhydrohalogénéation en début de transposition (voie A), l'autre avec conservation du chlore et départ de ce dernier en fin de réaction (voie B).



Dans les deux cas, la dernière étape ( $\text{a}_2 \rightarrow \text{5a}$  ou  $\text{b}_2 \rightarrow \text{5a}$ ) peut faire intervenir une transposition sigmatropique 1,5 déjà envisagée lors du passage de l'hydroxy-16 indolénine **4** à la vincamine <sup>2,9</sup>. Il est très intéressant par ailleurs de noter l'importance capitale du choix de l'acide organique dans le déroulement de la réaction : en effet, précédemment <sup>7</sup>, nous avons observé que par chauffage dans  $\text{CH}_3\text{COOH}$  pur (une heure à  $100^\circ$ ), **3** se transforme principalement en un composé **6** de structure tout à fait différente <sup>10</sup>. On peut penser pour expliquer cette différence notable du comportement de **3** que les chemins réactionnels divergent en fonction de la nucléophilie du solvant, les anions trifluoroacétate (ou formiate) n'étant pas assez nucléophiles, à la différence de l'anion acétate, pour permettre la coupure initiale de la liaison 5-6 selon le mécanisme proposé par Lévy et coll. <sup>8</sup>.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. G. HUGEL, J. LEVY et J. LE MEN, *C.R. Acad. Sci. Paris* **274**, 1350 (1972).
2. G. HUGEL, G. MASSIOT, J. LEVY et J. LE MEN, *Tetrahedron* **37**, 1369 (1981).
3. C. PIERRON, J. GARNIER, J. LEVY et J. LE MEN, *Tetrahedron Letters* 1007 (1971).
4. J. LEVY, C. PIERRON, G. LUKACS, G. MASSIOT et J. LE MEN, *Tetrahedron Letters* 669 (1976).
5. W. HOFHEINZ, P. SCHONHÖLZER et K. BERNAUER, *Helv. Chim. Acta* **59**, 1213 (1976).
6. C. PIERRON, Thèse de Doctorat ès-Sciences, Université de Reims (1970).
7. G. LEWIN, J. POISSON et J. LAMOTTE-BRASSEUR, *Tetrahedron* **38**, 3291 (1982).
8. G. HUGEL et J. LEVY, *Tetrahedron* **39**, 1539 (1983).
9. G. HUGEL et J. LEVY, *Tetrahedron* **40**, 1067 (1984).
10. Dans notre publication antérieure <sup>7</sup>, la formule du composé **6**, en fait exprimée en configuration relative, est représentée sous une configuration inverse de celle du même produit obtenu par Hugel et Lévy <sup>8</sup> selon une voie différente. Toutefois le mécanisme invoqué par ces auteurs rend mieux compte de la structure d'un intermédiaire formé dans leur réaction que celui que nous avons avancé et conduit nécessairement à la configuration **6** telle que mentionnée ici. Celle-ci doit donc être préférée. Voir aussi la récente remarque de J.E. Saxton : *Natural Product Reports* **1**, 21 (1984).

Remerciements : Nous remercions OMNICHEM (Belgique) pour la fourniture de vincadifformine.

(Received in France 5 May 1984)