

0040-4039(94)01770-0

Nouvelle Fonctionnalisation de la Chaîne Tryptamine de la (-) Vincadifformine Alcaloïde à Squelette Aspidospermane

Guy Lewin^{*a} et Jacques Poisson^b

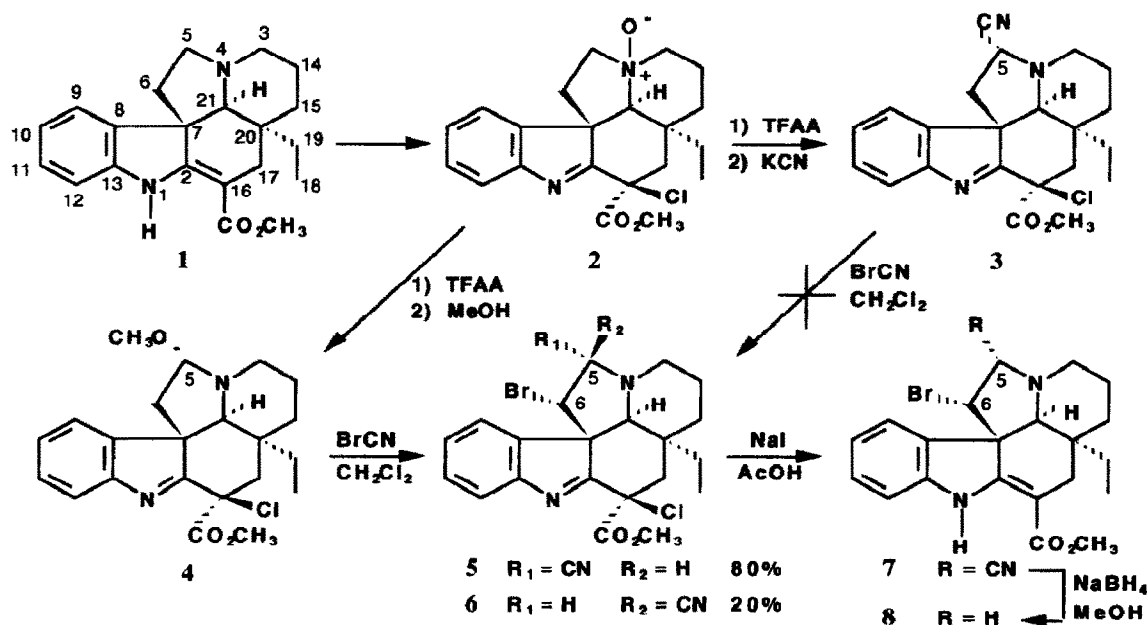
Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie, boulevard Becquerel, 14032 Caen France ^a
Laboratoire de Chimie des Substances Thérapeutiques Naturelles, Faculté de Pharmacie, av. J.B. Clément,
92296 Châtenay-Malabry France ^b

Abstract: Starting from 16-chloro-1-dehydrovincadifformine-N4-oxyde 2, a two-steps sequence (1. Polonovski-Potier reaction; 2. addition of cyanogen bromide) afforded through stereospecific bromination on C-6 the mixture of cyano epimers on C-5, 5 and 6. Further reduction of this mixture provided (-) 6S-bromovincadifformine 8.

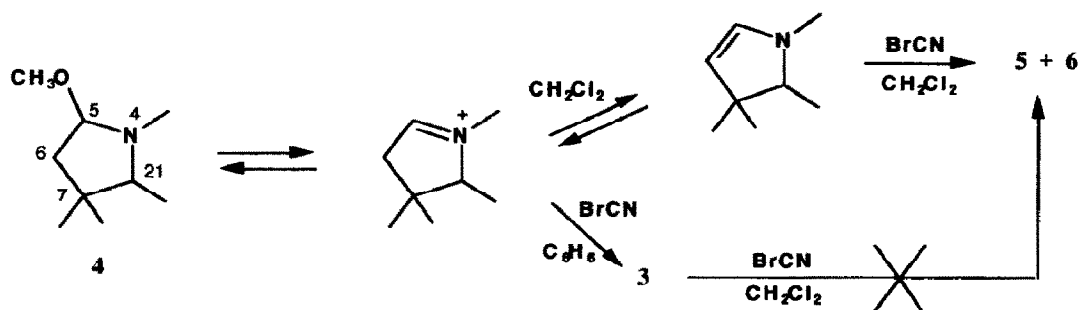
Parmi les alcaloïdes indoliques à squelette aspidospermane, la (-) vincadifformine 1 ¹ a déjà fait l'objet de nombreuses études de réactivité et la plupart des carbones ont pu être fonctionnalisés. Pour le carbone C-6, une seule technique semble avoir été signalée jusqu'à présent: l'oxydation par l'anhydride trifluoroacétique (TFAA) de la chaîne tryptamine dans le composé 1 en énaminotrifluorométhylcétone.²

Nous rapportons dans cet article une méthode de fonctionnalisation stéréospécifique du C-6 pouvant permettre l'obtention de nouveaux analogues de la vincadifformine. La réaction de Polonovski-Potier avec le N-oxyde de 16-chloro-1-déhydrovincadifformine 2 (CH₂Cl₂, TFAA, 0,5 h au bain de glace puis 1,5 h à 20°C) conduit, après addition de KCN, à l' α -aminonitrile 3 avec un rendement de 69% ³ (Schéma 1). En l'absence de KCN, un traitement classique du milieu réactionnel (lavage à la soude 1N puis à l'eau, séchage et évaporation à sec) fournit après cristallisation dans le méthanol l'éther de carbinolamine 4 (74%).⁴ La position 5- α du groupe méthoxyle dans 4 est déterminée par l'étude spectrale en R.M.N. du ¹H (doublet de H-5 à 4,6 ppm, J₅₋₆ = 4,5 Hz) et par analogie avec la structure de 3. Le composé 4 possède deux fonctions énamine potentielles: l'une en 1-2-16 inerte vis-à-vis des agents électrophiles car protégée sous forme d' α -chloroimine, l'autre en 4-5-6 qui au contraire doit être réactive. Par ailleurs, la position 16- β axiale du chlore ^{3,5} induit un encombrement stérique au voisinage du carbone C-6 qui laisse présager la stéréosélectivité d'une attaque électrophile sur ce carbone en cas de formation de l'énamine 4-5-6 à partir de 4. Les traitements de 4 par le N-bromosuccinimide, le N-chlorosuccinimide et l'hypochlorite de *tert*.butyle donnent des milieux réactionnels complexes. L'addition du bromure de cyanogène sur des énamines a déjà été signalée.^{6,7} La réaction avec 4 effectuée dans le benzène (2,3 eq BrCN, 4 h à 20°C) conduit au composé 3 majoritaire (32%) et au mélange de diastéréoisomères 5 et 6 (11%). Quand le benzène est remplacé par le dichlorométhane, un mélange de 5 et 6 (4:1) est obtenu avec un bon rendement global (82%).⁸ Les composés 5 et 6 ont pu être isolés purs par CCMP (silice, C₆H₁₂-AcOEt 6:1). Le traitement du mélange 5+6 par NaI (3 eq, AcOH, 1 h, 20°C) ⁹ conduit au composé 7 (52%), son isomère au niveau du carbone C-5 n'ayant pas été isolé.¹⁰ Quand le produit de la réaction est réduit avec NaBH₄ en excès dans le méthanol (chauffage 7 h à reflux, addition fractionnée d'hydrure toutes les heures), seule la (-)

6S-bromovincadifformine **8** est isolée (51% par rapport au mélange 5+6).¹¹ La bromation en 6 a été déduite de la comparaison des spectres de R.M.N. de ^{13}C de **8** et **1**.¹² La configuration 6S est prouvée sans ambiguïté par l'aspect du signal de H-6 en R.M.N. de ^1H ($\delta = 4,15$ ppm, dd, $J_{5-6} = 6$ et 10 Hz); elle confirme l'attaque électrophile de **4** par la face "exo" moins encombrée. Enfin la configuration de C-5 dans les composés **5** (5R), **6** (5S) et **7** (5R) est déduite de l'examen en R.M.N. de ^1H des constantes de couplage de H-5 et H-6 ($J_{5-6} = 6$ Hz dans **5** et **7**, 10 Hz dans **6**).



La formation de **5** et **6** à partir de **4** s'explique vraisemblablement par attaque électrophile par BrCN de l'énamine générée *in situ* et celle de **3** par attaque nucléophile de l'iminium par CN^- (Schéma 2).¹³ Le composé **3** n'est pas un intermédiaire dans la formation de **5** et **6** car il ne réagit pas avec BrCN dans le dichlorométhane. Lorsque la réaction est effectuée dans le benzène, le très faible rendement en composés **5** et **6** pourrait s'expliquer par un équilibre iminium-énamine très réduit dans ce solvant.



Les conséquences de cette fonctionnalisation stéréospécifique sur la réactivité chimique de la vincadifformine et sur les propriétés biologiques de certains de ses dérivés sont en cours d'étude.

Remerciements

Nous remercions le Docteur Yves Rolland ainsi que le rapporteur pour leurs conseils concernant la rédaction de ce texte.

REFERENCES ET NOTES

1. a) Djerassi, C.; Budzikiewicz, H.; Wilson, J.M.; Gosset, J.; Le Men, J.; Janot, M.-M. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 235-239; b) Numérotation selon: Le Men, J.; Taylor, W.I. *Experientia* **1965**, *21*, 508-510.
2. Lévy, J.; Soufyane, M.; Mirand, C.; Dôé de Maindreville, M.; Royer, D. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5081-5084.
3. Lewin, G.; Poisson, J.; Schaeffer, C.; Volland, J.P. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7775-7786 et références citées.
4. 4: F non mesurable car se décompose à chaud; $[\alpha]_D$ -172 (CHCl₃, c = 0,8); U.V. (MeOH) λ max nm (log e) 232 (4,19), 284 (3,86); I.R. (KBr) ν cm⁻¹ 1745; R.M.N. ¹H (CDCl₃) signaux significatifs à δ ppm: 0,54 (t, 3H, C18-H₃); 1,88 (d, 1H, C6-H α , J_{gem} = 13,5 Hz); 3,17 (dd, 1H, C6-H β , J_{H5-H6} = 4,5 Hz, J_{gem} = 13,5 Hz); 3,25 (s, 1H, C21-H); 3,33 (s, 3H, C5-OCH₃); 3,96 (s, 3H, CO₂CH₃); 4,62 (d, 1H, C5-H); 7,25 à 7,60 (4H, aromatiques); S.M.(impact électronique): m/z (abondance %) 370-372 (M-CH₃OH)⁺, (100-35), 336 (68), 335 (43); Microanalyse: pour C₂₂H₂₇N₂O₃Cl calc % C 65,58, H 6,75, N 6,95, Cl 8,80; tr % C 65,33, H 6,92, N 6,84, Cl 8,71.
5. Hugel, G.; Massiot, G.; Lévy, J.; Le Men, J. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1369-1375.
6. Mumm, O.; Hinz, H.; Diederichsen, J. *Chem. Ber.* **1939**, *72*, 2107-2120.
7. Ahlbrecht, H.; Liesching, D. *Synthesis* **1977**, 495-496.
8. 5: F 165-166° (MeOH); $[\alpha]_D$ -147 (CHCl₃, c = 1); U.V. (EtOH) λ max nm (log e) 231 (4,10), 296 (3,71); I.R. (KBr) ν cm⁻¹ 1740; R.M.N. ¹H (CDCl₃) signaux significatifs à δ ppm: 0,60 (t, 3H, C18-H₃); 3,20 (s, 1H, C21-H); 3,95 (s, 3H, CO₂CH₃); 4,47 (d, 1H, C5-H, J_{H5-H6} = 6 Hz); 5,78 (d, 1H, C6-H); 7,30 à 7,80 (4H, aromatiques); S.M.(impact électronique): m/z (abondance %) 475-477-479 (M⁺) (3-3-1), 360 (100).
6: F 166-169° (MeOH); $[\alpha]_D$ -22 (CHCl₃, c = 0,7); U.V. identique à 5; I.R. (KBr) ν cm⁻¹ 1730; R.M.N. ¹H (CDCl₃) différences significatives par rapport à 5 pour les signaux à δ ppm: 3,72 (d, 1H, C5-H, J_{H5-H6} = 10 Hz); 5,70 (d, 1H, C6-H); S.M. identique à 5.
9. Tamura, Y.; Chun, M.W.; Nishida, H.; Ikeda, M. *Heterocycles* **1977**, *8*, 313-318.
10. La réaction avec NaI a aussi été effectuée à petite échelle (5 mg) sur les épimères 5 et 6 pris isolément. La comparaison des deux réactions a permis de constater que les produits formés sont différents (CCM sur silice, C₆H₁₂-Et₂O 5:1) et que seul le résidu sec obtenu à partir de l'épimère majoritaire 5 cristallise dans MeOH. L'étape suivante (réduction par NaBH₄) s'effectuant sur le mélange brut de la réaction par NaI, seul le composé majoritaire 7, isolable pur par cristallisation, a été décrit.
7: F 184-186° (MeOH); $[\alpha]_D$ -588 (CHCl₃, c = 0,9); U.V. (EtOH) λ max nm (log e) 232 (4,10), 295 (4,05), 336 (4,17); I.R. (KBr) ν cm⁻¹ 3380, 1670, 1600; R.M.N. ¹H (CDCl₃) signaux significatifs à δ ppm: 0,60 (t, 3H, C18-H₃); 3,80 (s, 3H, CO₂CH₃); 4,23 et 4,30 (2d, 2H, C5-H et C6-H, J_{H5-H6} = 6 Hz); 6,80 à 7,60 (4H, aromatiques); 8,80 (s, 1H échangeable par D₂O, N1-H); S.M.(impact électronique): m/z (abondance %) 441-443 (M⁺) (10-10), 362 (61), 294 (51), 292 (54), 213 (48), 149

- (100).
11. **8**: F 160-162°; $[\alpha]_D$ -581 (CHCl₃, c = 1); U.V. (EtOH) λ max nm (log e) 232 (4,08), 298 (4,04), 336 (4,18); I.R (CH₂Cl₂) ν cm⁻¹ 3360, 1675, 1610; R.M.N. ¹H (CDCl₃) signaux significatifs à δ ppm: 0,60 (t, 3H, C18-H₃); 2,80 (dd, 1H, C5-H α , J_{H5-H6} = 10 Hz, J_{gem} = 8,2 Hz); 3,20 (dd, 1H, C5-H β , J_{H5-H6} = 6 Hz, J_{gem} = 8,2 Hz); 3,80 (s, 3H, CO₂CH₃); 4,15 (dd, 1H, C6-H, J_{H5-H6} = 6 et 10 Hz); 6,80 à 7,30 (4H, aromatiques); 8,80 (s, 1H échangeable par D₂O, N1-H); R.M.N. ¹³C (CDCl₃) δ ppm: 7,1 (C18); 22,0 (C14); 25,3 (C17); 29,0 (C19); 32,5 (C15); 38,6 (C20); 49,7 (C3); 51,1 (OCH₃); 57,4 (C6); 58,1 (C7); 59,7 (C5); 72,9 (C21); 94,0 (C16); 109,3 (C12); 119,9 (C10); 123,8 (C9); 128,6 (C11); 133,7 (C8); 145,0 (C13); 165,1 (C2); 168,8 (C=O); S.M.(impact électronique): m/z (abondance %) 416-418 (M⁺) (3-3), 337 (14), 227 (52), 124 (100).
 12. Cordell, G.A. *The Alkaloids*; Rodrigo, R.G.A., Ed. Academic Press: New York, 1979; vol. 17, 358-359.
 13. La grande labilité de la liaison C5-OCH₃ est en accord avec l'observation suivante: par agitation (20 min à 20°C) d'une solution de **4** dans CH₂Cl₂ avec une solution aqueuse de KCN acidifiée à pH 4, **3** est retrouvé quantitativement.

(Received in France 6 June 1994; accepted 5 September 1994)