

ÉTUDE DE LA VINDOLININE—III

HÉMISYNTÈSE DE L'ANDRANGININE

R. Z. ANDRIAMALISOA, L. DIATTA, P. RASOANAIVO, N. LANGLOIS*
et P. POTIER

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190-Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 3 April 1975; Received in the UK for publication 8 May 1975)

Abstract—Thermolysis of Δ^{18} -tabersonine 3 in methanol solution affords, (\pm)andranginine 5, (\pm) épi-andranginine 9a and optically active 6.

Une réaction de β fragmentation de la vindolinine 1 a été récemment mise en évidence.¹ L'ouverture du cycle F de cet alcaloïde en présence d'iode conduit aux iodo-19 tabersonines 2a et 2b. En présence de réactif basique comme le diaza-1,8 bicyclo[5,4,0]undécène-7, ces composés donnent à leur tour naissance principalement à la Δ^{18} -tabersonine 3 et à des produits de réarrangements dont l'étude sera prochainement développée.²

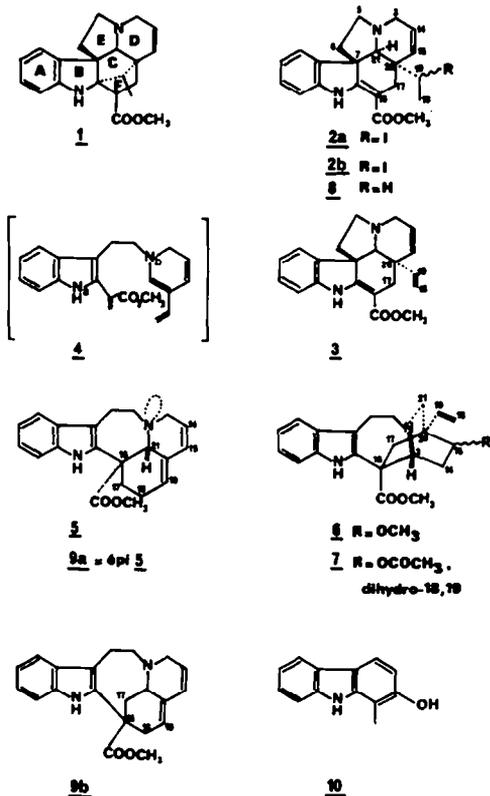
Les composés 2 et 3 fonctionnalisés en 19, ou 18, 19, constituent des intermédiaires intéressants pour l'hémisynthèse d'autres alcaloïdes. En particulier, les deux épimères de structure 2 conduisent à plusieurs alcaloïdes de type aspidospermane oxygénés en position 19.^{3a}

composé permettrait donc d'accéder à l'andranginine 5, alcaloïde racémique isolé récemment de *Craspidospermum verticillatum* et déjà obtenu par thermolyse de l'acétate de précondylocarpine.^{5a}

Ceci a été vérifié en chauffant le composé 3 à 145° dans du méthanol dégazé⁶ et en isolant, du mélange ainsi obtenu, un alcaloïde en tous points identique à l'andranginine 5 (Rdt: 16%).

Dans le milieu réactionnel, en plus de la Δ^{18} -tabersonine 3, les composés suivants ont été également caractérisés. Le composé 6 possède un spectre UV typiquement indolique. Son spectre de masse présente un pic moléculaire à m/e 366 indiquant l'addition d'une molécule de méthanol. La formule 6 s'accorde avec toutes les données spectrales. La présence d'un groupe méthoxyle est confirmée par l'examen du spectre de RMN du ¹H (δ , 3H, 3-35 ppm). Le déplacement chimique du signal du proton H-C(15)-OCH₃ (3-25 ppm) exclut la possibilité d'une position de ce groupe méthoxyle en α de l'azote Nb; ce multiplet se superpose à d'autres signaux (C₂₁-H); un couplage à longue distance entre un proton de ce massif et un proton en C₁₇ est mis en évidence par double résonance, cependant, la superposition des signaux irradiés ne permet pas de déduire la configuration au niveau du carbone 15. Le spectre de RMN montre également la présence d'une chaîne vinyle et l'absence d'autre proton éthylénique. Le composé 6 est optiquement actif ($[\alpha]_D +58^\circ$, $c = 1.5$, CHCl₃); sa formation doit donc s'effectuer sans rupture de la liaison C₁₇-C₂₀ et non via l'intermédiaire 4. Sa présence est à rapprocher de l'obtention d'acétoxy-15 dihydro-14,15 allocatharanthine 7 lors du réarrangement de la tabersonine 8 en milieu acide acétique.⁷ Un autre composé indolique (λ_{max} 286 et 294 nm) 9a racémique obtenu en faible quantité présente en spectrométrie de masse les mêmes fragmentations que l'andranginine 5 (M^+ , m/e 334). La fréquence observée en IR pour le carbonyle de la fonction ester est normale (ν_{max} CHCl₃ = 1725 cm⁻¹) et n'apporte pas de renseignement sur la conformation de la molécule; la faible valeur observée pour l'andranginine elle-même (ν_{max} Nujol = 1700 cm⁻¹) est d'ailleurs probablement due à une liaison hydrogène intermoléculaire:^{5b} en solution (CHCl₃), le maximum se situe à 1740 cm⁻¹.

Dans le spectre de RMN de 9a (CDCl₃), les signaux des protons du système diénique sont analogues à ceux observés pour l'andranginine 5;^{5c} la caractéristique la plus remarquable est la présence d'un singulet élargi à 4-67 ppm attribué au proton C₂₁-H; ce signal est en effet déplacé à 4-95 ppm par addition d'une trace d'acide trifluoroacétique. Ceci, joint à l'examen des modèles



D'autre part, la Δ^{18} -tabersonine 3 peut engendrer par réaction thermique l'intermédiaire seco-estera crylique 4, considéré comme le précurseur biogénétique de plusieurs types d'alcaloïdes indoliques.⁴ Selon cette hypothèse, ce

moléculaires, permet d'écartier l'hypothèse d'une structure iso andranginine **9b**; de plus, la valeur élevée du déplacement chimique observé est en faveur d'une relation cis entre ce proton et le doublet de l'azote Nb. Si on élimine la possibilité d'une isométrie conformationnelle, il s'agit donc de la (\pm) épi-21 andranginine **9a**. L'obtention de ce composé à côté de l'andranginine **5** indique que leur formation ne procéderait pas par cycloaddition concertée mais qu'il s'agirait plutôt d'une cyclisation par étapes, avec participation probable du doublet de l'azote Nb.

Un autre composé a été identifié au méthyl-1 hydroxy-2 carbazole **10** par analyse spectrale et comparaison avec un échantillon authentique;⁷ la formation de dérivés du carbazole par pyrolyse d'alkaloïdes indoliques a déjà été rapportée dans le cas de l'akuammicine⁸ ou celui de la tabersonine.^{7,9}

Les rendements n'ont pas été améliorés. L'obtention à cette température de produits résultant d'une part, de la rupture de la liaison C₇-C₂₁ seule **6**, d'autre part des liaisons C₇-C₂₁ et C₁₇-C₂₀ (**5,9a**), à côté du composé de dégradation plus poussée tel que **10** permet d'envisager l'orientation du réarrangement vers la formation d'un type de composé donné en faisant varier les conditions opératoires. Comme dans le cas de la tabersonine **8**,⁷ la forte proportion de Δ^{18} -tabersonine **3** obtenue après réaction n'est probablement pas due à l'inertie de ce composé et s'interprète mieux comme le résultat d'une réaction équilibrée (la chiralité du carbone **20** induisant une recyclisation stéréospécifique¹⁰).

Remerciements—Nous remercions le Dr. Neuss (Eli Lilly Laboratories) pour la fourniture de vindolinine, Mme C. Kan pour la fourniture des spectres et d'un échantillon d'andranginine naturelle et Mme N. Kunesch qui nous a procuré le composé **10** de référence. Nous remercions également G. Massiot pour de fructueuses discussions et l'équipe de S. K. Kan de l'Institut d'Electronique Fondamentale d'Orsay qui nous a permis d'enregistrer certains spectres de RMN sur appareil IEF 240.¹¹

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris sur bloc Kofler et sont corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés en solution dans le chloroforme au moyen du polarimètre électronique Perkin-Elmer 141 MC. pour la raie D du sodium sauf indication contraire. Les spectres IR (ν cm⁻¹, CHCl₃) ont été enregistrés sur spectromètre Perkin-Elmer 257; les spectres UV [EtOH, λ_{max} (nm) (ϵ)] sur appareil Bausch et Lomb Spectronic 505. Les spectres de RMN de ¹H ont été effectués sur appareil Perkin-Elmer R12A ou IEF 240 MHz¹¹ dans CDCl₃ avec le TMS comme indicateur interne (δ = 0 ppm); les constantes de couplage sont exprimées en Hz. Les spectres de masse ont été enregistrés sur spectrographe AEI MS9. Les chromatographies sur couches épaisses (CCE) ont été effectuées avec le Kieselgel HF 254 + 366 Merck.

Une solution de 900 mg de Δ^{18} -tabersonine base **3b** ($[\alpha]_D^{22}$ = -311°; c = 1.1) dans 25 ml de méthanol anhydre est introduite dans une ampoule à sceller, puis dégazée. Le tube, scellé sous vide, est

maintenu à 145° pendant 40 h. Après évaporation du solvant, le produit brut est chromatographié sur colonne d'alumine d'activité II-III. L'élution par du benzène fournit 185 mg de Δ^{18} -tabersonine identique, $[\alpha]_D^{22}$ compris, au produit de départ et 95 mg de méthoxy-15 dihydro-14,15 Δ^{18} -allocatharanthine **6** purifiée par C.C.E. (éluant CHCl₃-MeOH 99-1). $[\alpha]_D^{22}$ = +58° (c = 1.5). IR: 3340, 1720, 1640, 1465. UV: 286 (9500), 293 (8500). SM, pics m/e : 366 (M⁺), 351, 307, 269, 228, 214, 168, 167, 154, 152. RMN: 7.70 (1 H, Na-H); 7.5-7.0 (4 H, protons aromatiques); 5.83 (dd, 1 H, J_{18,19} = 17 et J_{18,19} = 11, C₁₉-H); 5.00 (dd, 1 H, J_{18,19} = 11 et J_{18,18} = 1.1, C₁₈-H); 4.92 (dd, 1 H, J_{18,19} = 17 et J_{18,18} = 1.1, C₁₈-H'); 3.89 (m, 1 H, J ~ 3.5 et J < 2, C₃-H); 3.75 (s, 3 H, CO₂CH₃); 3.35 (s, 3 H, OCH₃); ~3.25 (massif complexe masquant C₁₇-H); 2.68 (d, J = 9.5 attribué à C₂₁-H'); 2.58 (d élargi, J_{17,17} = 14 et J ~ 2 attribué C₁₇-H); 1.98 (dd élargi, 1 H, J_{14,14} = 14.5, J_{3,14} ~ 3.5 et J < 2 Hz, C₁₄-H); 1.80 (d, J_{17,17} = 14, C₁₇-H'); 1.78 (dd, J_{14,14} = 14.5 et J ~ 7, C₁₄-H'). L'élution par un mélange benzène-éther (1-1) fournit 30 mg de mélange dont le composant majoritaire **9a** (10 mg) est isolé par CCE (éluant: hexane-éther-méthanol: 20-75-5) et cristallisé dans un mélange méthanol-éther. F: 138-140°. $[\alpha]_{365}^{25}$ = O(CHCl₃). IR: 3470, 1725. UV: 286 (9800), 294 (8700). SM, pics m/e : 334 (M⁺), 275, 229, 214, 170, 168, 167, 154, 133, 120, 119, 105. RMN: 7.93 (1 H, Na-H); 7.45-6.95 (4 H, protons aromatiques); 6.07 (d, 1 H, J_{14,15} = 10, C₁₅); 5.57 (dd, 1 H, J_{14,15} = 10 et J_{3,14} = 4.5, C₁₄-H); 5.47 (m, 1 H, C₁₇-H); 4.67 (s élargi, 1 H, C₂₁-H); 3.90 (d, 1 H, J_{3,3} = 17, C₃-H); 3.60 (s, 3 H, CO₂CH₃); 3.37 (dd, 1 H, J_{3,3} = 17 et J_{3,14} = 4.5, C₃-H').

L'élution par de l'éther fournit, après purification par CCE (hexane-éther-méthanol 18-75-7), 140 mg de composé identifié (F mél, $[\alpha]$, IR, UV, SM et RMN comparés) à l'andranginine **5** et 145 mg de composé en tous points identique à **10**.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹P. Rasoanaivo, N. Langlois et P. Potier, *Tetrahedron Letters* 3669 (1974).
- ^{2a}L. Diatta *et coll.*, à paraître; ^bP. Rasoanaivo, *Thèse de Doctorat ès Sciences*, Orsay, 1974.
- ^{3a}La préparation des deux hydroxy-19 tabersonines, de la méthoxy-2 désoxy-6 vincoline^{3b} et de son épimère en C₁₉ a permis de confirmer la structure de ces alcaloïdes isolés en faibles quantités de *Catharanthus ovalis* Mgf. R. Z. Andriamalisoa *et coll.*, à paraître; ^bG. H. Aynilian, S. G. Weiss, G. A. Cordell, D. J. Abraham, F. A. Crane et N. R. Farnsworth, *J. Pharm. Sci.* 63, 536 (1974).
- ^{4a}A. I. Scott et A. A. Qureshi, *Tetrahedron* 30, 2993 (1974).
- ^{5a}C. Kan, G. Massiot, A. Ahond, B. C. Das, H.-P. Husson, P. Potier, A. I. Scott et C. C. Wei, *Chem. Comm.* 164 (1974); ^bC. Riche, *Acta Cryst.*, à paraître; ^cG. Massiot, *Thèse de Doctorat ès Sciences*, Orsay, (1974).
- ^{6a}A. I. Scott et C. L. Yeh, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 2273 (1974).
- ⁷M. Muquet, N. Kunesch et J. Poisson, *Tetrahedron* 28, 1363 (1972).
- ⁸P. N. Edwards et G. F. Smith, *J. Chem. Soc.* 1458 (1961).
- ^{9a}A. I. Scott, P. C. Cherry et C. C. Wei, *Tetrahedron* 30, 3013 (1974).
- ¹⁰A. Camerman, N. Camerman, J. P. Kutney, E. Piers et J. Trotter, *Tetrahedron Letters* 637 (1965).
- ¹¹M. D. Sauzade et S. K. Kan, *Advan. Electronics Electrophysics* 34, 1 (1973); ^bS. Kan, P. Gonord, C. Duret, J. Salsset et C. Vibet, *Rev. Sci. Instr.* 44, 1725 (1973).