

## METHYLENE-INDOLINES, INDOLENINES ET INDOLENINIUMS—XII<sup>1</sup>

### HEMISYNTHESE DE LA DEHYDRO-14,15 VINCAMINE ET DE LA CRIOCERINE

G. HUGEL, B. GOURDIER, J. LEVY et J. LE MEN<sup>\*</sup>  
 ERA au CNRS no. 319, Faculté de Pharmacie, 51 rue Cognacq-Jay, 51096 Reims Codex, France

(Received in France 22 May 1979)

**Abstract**—(-)-Tabersonine 1 was oxidised and rearranged to (+)-14,15-dehydrovincamine 5, (+)-14,15-dehydro-16-epi vincamine 6, and the rhazinilam derivative 9. Iodine and potassium iodate oxidised 5 to 14-iodo criocerine 13, which led to criocerine 14.

Nous avons décrit antérieurement l'oxydation de la vincadifformine 2 en l'hydroxyindoléline *N*-oxyde 4 sous l'action d'un peracide, et le réarrangement de 4 en présence d'acide acétique et de triphénylphosphine, conduisant à la vincamine 7 et à l'épi-16 vincamine 8.<sup>2</sup> Comme la tabersonine 1<sup>3</sup> est très difficilement oxydée au niveau de la double liaison-14,15,<sup>4</sup> il semblait possible d'appliquer à cet alcaloïde le réarrangement oxydatif ci-dessus rappelé.

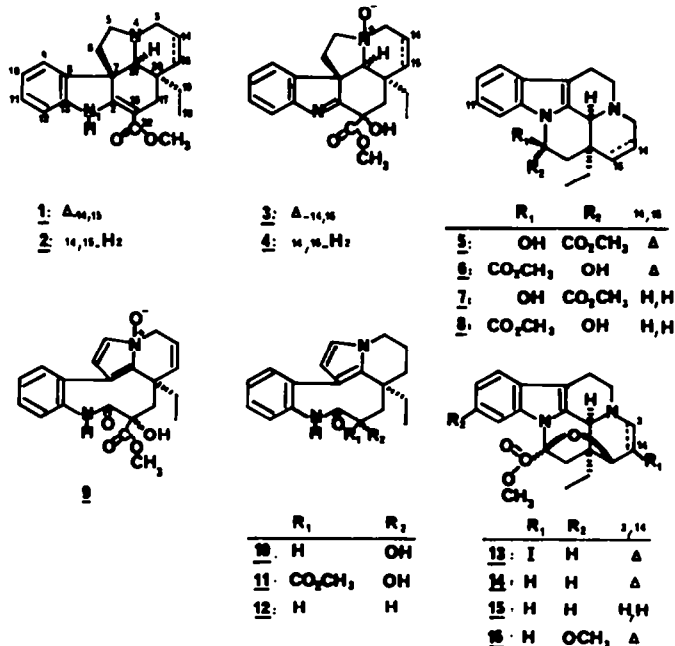
Traité successivement par 2.1 équivalents d'acide métachloroperbenzoïque dans le benzène, puis par la triphénylphosphine dans l'acide acétique aqueux à froid (sans isoler l'hydroxyindoléline *N*-oxyde intermédiaire 3), la tabersonine 1 fournit effectivement la déhydro-14,15 vincamine 5 (29%) et l'épi-16 déhydro-14,15 vincamine 6 (31%) accompagnées de tabersonine récupérée (21%), et d'un produit secondaire (5%) auquel la structure 9 est attribuée. Les constantes physiques de 5 et 6 sont identiques à celles de la littérature.<sup>3</sup> Par hydrogénéation catalytique (Pt, méthanol)<sup>5</sup> 5 et 6 conduisent

respectivement à la vincamine 7 et à l'épi-16 vincamine 8, identifiées par comparaison avec des échantillons de référence.

Le produit secondaire 9, C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, très polaire, présente un spectre UV comparable à celui du rhazinilam 12, et deux bandes carbonyle sur son spectre IR. Il conduit par hydrogénéation catalytique (Pt Adams) aux dérivés 10, C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> et 11, C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>. En accord avec la structure proposée, l'ester 11 présente en RMN les signaux caractéristiques d'une chaîne éthyle, d'un groupement méthoxy, de deux protons échangeables par D<sub>2</sub>O, et des protons H<sub>(5)</sub> et H<sub>(6)</sub> sous forme de deux doublets à 5.8 et 6.5 ppm (J=3 Hz). Le pic de base sur son spectre de masse, à *m/e* 281 correspond à la perte de la chaîne éthyle. Après saponification suivie de chauffage en milieu acide, l'ester 11 fournit le dérivé 10, dont les caractéristiques spectrales sont comparables à celles de 11 à l'exclusion des signaux attribuables au groupement méthoxycarbonyl.

Chauffé à reflux dans le tétrahydrofurane en présence

Tableau 1.



de  $\text{LiAlH}_4$ , l'alcool 10 conduit avec un faible rendement à un composé qui ne peut être distingué du rhazinilam 12<sup>6,15</sup> quant à son comportement en CCM, son spectre UV et son spectre de masse. Ce résultat fixe la structure des dérivés 9, 10 et 11. L'obtention du dérivé 9 par oxydation de la tabersonine s'apparente aux résultats obtenus antérieurement par Smith<sup>6,c,d</sup>, par Poisson<sup>7</sup> et dans ce laboratoire.<sup>8</sup>

Potier *et al.* ont récemment décrit<sup>9</sup> la transformation de la méthoxy-11 déhydro-14,15 vincamine (5, 11-OMe) en craspidospermine 16 au moyen d'une réaction de Polonovski modifiée. La déhydro-14,15 vincamine 5 a été transformée en criocérine 14 par une méthode identique,<sup>10</sup> ainsi que par photochimie.<sup>11</sup>

Nous avons observé que l'oxydation de la déhydro-14,15 vincamine 5 par l'iode en présence d'iodate de potassium dans un mélange eau-dioxanne-acide acétique<sup>12</sup> provoque également la fermeture du pont oxydique C(16)-O-C(15) pour conduire au dérivé 13, ou iodo-14 criocérine (93%). Sur le spectre de RMN de 13, le proton en 15 apparaît sous forme d'un singulet à 4.29 ppm, et le proton en 3 sous forme d'un singulet à 6.28 ppm.

La structure de 13 est encore étayée par les résultats suivants. Traité par une solution d'acide chlorhydrique et de chlorure d'ammonium, ou d'acide acétique et d'acétate de sodium dans l'eau, 13 est transformé quantitativement en criocérine 14, identifiée par comparaison avec un échantillon de référence préparé<sup>10</sup> à partir de la déhydro-14,15 vincamine. Il est vraisemblable que la forme protonée *q* du dérivé iodé 13 (*cf e*) (Tableau 2) permette l'élimination de l'iode contigu à la double liaison C=N<sup>+</sup> sous forme de "I<sup>-</sup>" pour engendrer 14 (*cf c*).<sup>13</sup>

Soumis à une hydrogénation catalytique (Pt, méthanol), 13 conduit au produit desiodé et dihydrogéné 15, ou dihydro-3,14 criocérine.

Enfin, le cyanoborohydrure de sodium dans l'acide acétique transforme quantitativement 13 en vincamine 7, vraisemblablement par la voie *g*, *d*, *e*, *f*.

La voie *a*, *b*, *c*, *d*, *e* est proposée<sup>14</sup> pour rendre compte de la formation de 13 à partir de la déhydro-14,15 vincamine 5. Le composé 14, traité par l'iode dans le benzène, est transformé quantitativement en dérivé iodé 13, ce qui justifie en particulier la séquence *c*, *d*, *e*.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés sur bloc Reichert, et sont corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés au moyen du polarimètre électronique Zeiss. Les spectres IR ( $\nu\text{cm}^{-1}$ ) ont été enregistrés sur le spectromètre Beckman Acculab II, les spectres UV sur l'appareil Leres Spila. Les valeurs des maximums en nm sont suivies entre parenthèses du log  $\epsilon$ . Les spectres de RMN ont été mesurés en solution dans  $\text{CDCl}_3$  (TMS:  $\delta=0$ ) sur appareil

Perkin-Elmer R-12 B et un appareil Bruker à transformée Fourier (à 60 MHz). Les spectres de masse ont été obtenus au moyen de l'appareil CEC.

*Oxydation de la tabersonine 1: déhydro-14,15 vincamine 5; épi-16 déhydro-14,15 vincamine 6; composé 13*

A une solution de 1 g de tabersonine 1 dans 150 ml de benzène anhydre sont ajoutés progressivement 1.1 g d'acide *m*-chloro-perbenzoïque. L'agitation est poursuivie 24 h sous azote à 20°C. Après évaporation du benzène à température inférieure à 40°C, le résidu est dissous dans un mélange acide acétique-eau 9:1, et 1 g de triphénylphosphine est ajouté par petites fractions. Après agitation sous azote à l'abri de la lumière pendant 3 jours, la solution aqueuse est épuisée par 4 fois 250 ml de benzène, alcalinisée par du carbonate de sodium, et extraite par 4 fois 200 ml de chlorure de méthylène. Le chlorure de méthylène, lavé à l'eau et séché sur sulfate de sodium, fournit par distillation jusqu'à siccité un produit dont les composants sont séparés par chromatographie préparative sur couche épaisse de silice (CCE) (éluant, chloroforme-méthanol 95:5). Sont isolées, par ordre de polarité croissante: la tabersonine 1 (210 mg); la déhydro-14,15 vincamine 5 (295 mg), cristallisée dans le méthanol F 217-9°,  $[\alpha]_D^{25}+111^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c=1.163$ ), lit.<sup>6</sup> F 218°;  $[\alpha]_D^{25}+116^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ); UV 228(4.30), 275(3.97), 282(3.80), 290(3.70) (éthanol); IR, 1750(KBr)  $M^+$  352 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$ ); RMN, 5.65 ppm (m, 2 H, H-14, H-15); l'épi-16 déhydro-14,15-vincamine 6 (310 mg) cristallisée dans le méthanol F 184-6°;  $[\alpha]_D^{25}+33^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c=0.789$ ), lit.<sup>6</sup> F 185°;  $[\alpha]_D^{25}+30^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ); UV 228(4.16), 276(3.70), 283(3.71), 291(3.62) (éthanol); IR, 1730(KBr)  $M^+$  352 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$ ); RMN, 5.30 ppm (m, 2 H, H-14 et H-15); le composé 9 (54 mg), cristallisé dans le méthanol F 167-9°;  $[\alpha]_D^{25}+182^\circ$  (méthanol,  $c=0.15$ ), UV 221(4.10), 277(3.34, infl.) (méthanol); IR 1730, 1750 (film)  $M^+$  382 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2$ ).

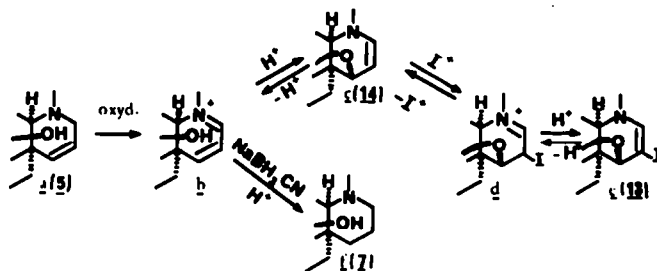
*Action de l'iode sur la déhydro-14,15 vincamine 5: iodo-14 criocérine 13*

A la solution de 50 mg de déhydro-14,15 vincamine 5 dans 5 ml d'un mélange dioxanne-eau 12:1 sont ajoutés 0.1 ml d'acide acétique, 53 mg d'iode et 23 mg d'iodate de potassium. Après 24 h à 20°, la solution est alcalinisée par du carbonate de sodium, décolorée par addition de thiosulfate de sodium, et épuisée par 3 fois 50 ml de chlorure de méthylène. L'évaporation du solvant fournit 53 mg d'un produit qui est purifié par CCE (éluant, chlorure de méthylène-méthanol 99:1). Le dérivé 13 ainsi obtenu (49 mg) est cristallisé dans l'acétate d'éthyle: iodo-14 criocérine, F 185°C;  $[\alpha]_D^{25}-69^\circ$  (MeOH,  $c=0.7$ ); UV 226(4.30), 260(3.79), 289(3.34) (MeOH); IR 1770(KBr)  $M^+$  476 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}_2\text{I}$ ); RMN 6.28 ppm (s, 1 H, H-3), 4.29 ppm (s, 1 H, H-15).

*Transformation de l'iodo-14 criocérine 13 en criocérine 14*

La solution de 9 mg d'iodo-14 criocérine 13 dans 2 ml de chlorure d'ammonium aqueux à 10%, acidifiée par une goutte de HCl 5 N est chauffée à 90° pendant une heure. Après refroidissement et alcalinisation par du carbonate de sodium, l'extraction au moyen de chlorure de méthylène suivie d'évaporation du solvant jusqu'à siccité fournit 8 mg d'un produit homogène en chromatographie sur couche mince de silice (CCM), qui est cristallisé dans le méthanol. Ce dérivé est identique en tous points (F,  $[\alpha]_D$ , SM, IR, RMN) à un échantillon de criocérine obtenu<sup>10</sup> à partir de la déhydro-14,15 vincamine.

Tableau 2.



10 mg de dérivé 13 chauffés pendant 3 h à 90°C en solution dans 2 ml d'acide acétique contenant 15 mg d'acétate de sodium, puis traités comme au (a) ci-dessus, fournissent 7 mg de criocérine 14.

*Hydrogénation de l'iodo-14 criocérine 13 en présence de platine Adams: dihydro-3,14 criocérine 15*

La solution de 5 mg du dérivé 13 dans 5 ml de méthanol est hydrogénée catalytiquement pendant 18 h en présence de 15 mg de platine Adams. Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant, un produit homogène en CCM (4 mg) est obtenu: Dihydro-3,14 criocérine 15: non cristallisé;  $[\alpha]_D^{20} -105^\circ$  (MeOH, c=0.7); UV 228(4.24), 271(3.71), 283(3.62), 295(3.34) (méthanol); IR 1750(film)  $M^+$  352 (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>).

*Hydrogénation catalytique de la criocérine 14: dihydro-3,14 criocérine 15*

Dix mg de criocérine 14, hydrogénés catalytiquement comme au 4) ci-dessus, fournissent 8 mg d'un composé en tous points identique au dérivé 15 précédemment décrit.

*Action du cyanoborohydrure de sodium dans l'acide acétique sur l'iodo-14 criocérine 13: vincamine 7*

Le dérivé 13 (10 mg) dans 2 ml d'acide acétique glacial est traité par 15 mg de cyanoborohydrure de sodium pendant 2 h 30 à 20°C. Après alcalinisation par du carbonate de sodium et extraction au moyen de chlorure de méthylène, un produit homogène en CCM (8 mg) est isolé, et cristallisé dans le méthanol. Il est identifié (F,  $[\alpha]_D$ , CCM, UV) à la vincamine 7.

*Hydrogénation catalytique de la déhydro-14,15 vincamine 5: vincamine 7*

Dix mg de déhydro-14,15 vincamine 5, hydrogénés catalytiquement en présence de 15 mg de platine Adams dans le méthanol fournissent 9 mg d'un dérivé identique en tous points à la vincamine 7.

*Hydrogénation catalytique de l'épi-16 déhydro-14,15 vincamine 6: épi-16 vincamine 8*

Dix mg d'épi-16 déhydro-14,15 vincamine 6, hydrogénés catalytiquement en présence de 15 mg de platine Adams dans le méthanol fournissent 8 mg d'un dérivé identique en tous points à l'épi-16 vincamine 8.

*Hydrogénation catalytique de composé 9: Dérivés 10 et 11*

Trente mg de dérivé 9 en solution dans 2 ml de méthanol sont hydrogénés pendant une heure en présence de 4 mg de platine Adams. Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant jusqu'à siccité, deux produits sont séparés par CCE (étant, chlorure de méthylène-méthanol 98:2). Le plus poilaire, 10 (8 mg) cristallise dans le chlorure de méthylène: F 182-4°;  $[\alpha]_D^{25} +263^\circ$  (MeOH, c=0.9), UV (méthanol) 220(4.11), 268(3.90); IR (KBr) 1650, 3340  $cm^{-1}$ .  $M^+$  310 (C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>); pic de base *m/e* 281:  $M^+$  -29. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0.7(t, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J=7 Hz); 3.0(d, 1 H, HC<sub>16</sub>OH, J=8 Hz)~4.1 (m, 1 H, H-C<sub>16</sub>-OH-CH<sub>2</sub>, J=8 Hz, J=2.5 Hz) 5.8 et 6.5; (2 d, C<sub>6</sub>H, C<sub>5</sub>H, J=3 Hz); 6.7 (s, 1 H, NH). Le moins poilaire, 11 (15 mg) cristallise dans le chlorure de méthylène: F 160-1°;  $[\alpha]_D^{25} +110^\circ$  (c=1.3, méthanol). UV 219(3.90), 267(3.20, inf.); IR (KBr) 1700, 1655, 3260, 3340,  $M^+$  368 (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>); pic de base, *m/e* 339:  $M^+$  -29. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0.6 (t, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J=7 Hz) 3.66 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 4.8 et 6.6 (OH, NH) 5.8 et 6.5 (2 d, C<sub>6</sub>H-C<sub>5</sub>H, J=3 Hz).

*Préparation du composé 10 (hydroxy-16 rhazinilam) à partir du composé 11*

Cinq mg du composé 11 dissous dans 1 ml d'une solution méthanolique à 5% de potasse (méthanol:H<sub>2</sub>O 4:1) sont agités sous azote à température ordinaire pendant 1 h. La solution est acidifiée jusqu'à pH 1 par de l'acide chlorhydrique dilué et chauffée sous azote pendant 2 h à 80°. Après refroidissement, alcalinisation et extraction par le chlorure de méthylène 3 mg du composé 10 sont obtenus.

*Transformation du composé 10 en rhazinilam 12*

Le composé 10 (10 mg) dissous dans du tétrahydrofurane sec est traité à reflux pendant une heure par 10 mg d'hydrure double d'aluminium et de lithium. La solution est additionnée d'éther et d'eau, acidifiée par une solution d'acide chlorhydrique dilué, puis alcalinisée par de l'hydrogénocarbonate de sodium et extraite par le chlorure de méthylène. La phase organique est évaporée et le mélange résiduel séparé par CCM. Sont obtenus 5 mg du produit de départ 10, deux produits minoritaires qui n'ont pas été étudiés et 1 mg environ de rhazinilam 12 identique à un échantillon authentique: comparaison par CCM sur silice et alumine (éluant: méthanol-chlorure de méthylène 2:98)=les deux échantillons ne peuvent être distingués; UV(MeOH) 219, 260(ep). SM:  $M^+$  294; pic de base *m/e* 265; pics *m/e* 237, 209.

*Action de l'iode sur la criocérine 14: iodo-14 criocérine 13*

A la suspension de 10 mg de criocérine 14 dans 6 ml de benzène anhydre sont ajoutés 40 mg d'iode. Après un chauffage à reflux de 4 h, la solution est agitée avec 20 ml de solution aqueuse de thiosulfate de sodium à 10%, alcalinisée par du carbonate de sodium et épuisée par du chlorure de méthylène. La phase organique, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée jusqu'à siccité fournit un produit cristallisé (12 mg) identique en tous points à l'iodo-14 criocérine 13.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- <sup>1</sup>Méthylènes-indolines, indolénines et indoléniums—XI: J. Lévy, C. Pierron, G. Lukacs, G. Massiot et J. Le Men, *Tetrahedron Letters* 669 (1976).
- <sup>2</sup>G. Hugel, J. Lévy et J. Le Men, *C.R. Acad. Sci., Paris* 274, 1350 (1972).
- <sup>3</sup>M.-M. Janot, H. Pourrat et J. Le Men, *Bull. Soc. chim. France* 707 (1954).
- <sup>4</sup>G. Lukacs, M. de Bellefon, L. Le Men-Olivier, J. Lévy et J. Le Men, *Tetrahedron Letters* 487 (1974).
- <sup>5</sup>A. Cavé, A. Bouquet et B. C. Das, *C.R. Acad. Sci., Paris* 272, 1367 (1971).
- <sup>6</sup>K. T. De Silva, A. H. Ratcliffe, G. F. Smith et G. N. Smith, *Tetrahedron Letters* 913 (1972); <sup>6</sup>D. J. Abraham, R. D. Rosenstein, R. L. Lyon et H. H. S. Fong, *Ibid.* 909 (1972); <sup>6</sup>A. H. Ratcliffe, G. F. Smith et G. N. Smith, *Ibid.* 5179 (1973); <sup>6</sup>G. F. Smith, Communication personnelle, 25 mars 1974.
- <sup>7</sup>G. Croquelois, N. Kunesch et J. Poisson, *Tetrahedron Letters* 4424 (1974).
- <sup>8</sup>G. Hugel, J. Lévy et J. Le Men, *Ibid.* 3109 (1974).
- <sup>9</sup>L. Chevolut, A. Husson, C. Kan-Fan, H.-P. Husson et P. Potier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1222 (1976).
- <sup>10</sup>J. Bruneton, C. Kan-Fan et A. Cavé, *Phytochemistry* 14, 569 (1975).
- <sup>11</sup>R. Beugelmans, D. Herlem, H.-P. Husson, F. Khuong-Huu et M.-T. Le Goff, *Tetrahedron Letters* 435 (1976).
- <sup>12</sup>J. W. Cornforth et D. T. Green, *J. Chem. Soc.* 846 (1970).
- <sup>13</sup>De manière comparable, les chloro-3 indolénines dérivées de dialkyl-2,3 indoles perdent aisément un équivalent de Cl<sup>+</sup> par séjour prolongé à la température ordinaire, et régénèrent les dialkyl-2,3 indoles.
- <sup>14</sup>Nous remercions l'un des rapporteurs pour ses suggestions.
- <sup>15</sup>J. Szumazkovicz, *J. Org. Chem.* 27, 515 (1962). La réduction par l'hydrure double d'aluminium et de lithium d'indoles ayant une fonction vinylogue de celle du composé 10 conduit à des carbinols difficiles à hydrogénéoliser. Aussi pensons-nous que le produit de réaction est l'intermédiaire g qui se transforme au cours de l'extraction en rhazinilam 12.

