

MÉTHYLÈNE-INDOLINES, INDOLÉNINES ET INDOLÉNINIUMS—XIII¹

L'HYDROXY-16 DÉHYDRO-1 VINCADIFFORMINE, INTÉRMÉDIAIRE DANS LE RÉARRANGEMENT BIOMIMÉTIQUE DE LA VINCADIFFORMINE EN VINCAMINE

G. HUGEL, G. MASSIOT, J. LÉVY* et J. LE MENT†

ERA au CNRS No. 319, Faculté de Pharmacie, 51 rue Cognacq-Jay, 51096 Reims Cedex, France

(Received in France 19 February 1980)

Abstract—The title compound is a crucial intermediate in the biomimetic conversion of vincadifformine 1 into vincamine 7. Its configuration at C-16 is established by a combination of chemical and spectroscopic evidence. Iodine oxidation converts 14 into the bridged lactam 18, thus proving a β configuration for the hydroxy group at C-16. The same reaction applied to vindoline 19 gives 21 identical with one of the compounds obtained by microbiological transformation of 19. The ¹³C NMR spectra of derivatives 3 and 8 (obtained by oxidation of vincadifformine) show that oxidation proceeds with introduction of the substituent at C-16, with a β -configuration. The alcohol 3 however, possesses a different conformation due to strong hydrogen bonding with N-4.

Une publication antérieure² décrit la transformation *in vitro* de la vincadifformine 1 en vincamine 7 selon les grandes lignes d'un schéma biogénétique 1→3→4→5→6→7 proposé par Wenkert³ (Tableau 1). L'hémisynthèse implique toutefois un composé supplémentaire l'hydroxy-16 déhydro-1 vincadifformine N(4)-oxyde 2⁴ qui est transformé en vincamine 7 par réduction et réarrangement. Le passage par l'hydroxy-16 déhydro-1 vincadifformine 3 apparaissait très vraisemblable, et ce composé a été récemment caractérisé.⁵ Le présent travail décrit la préparation et l'isolement de l'hydroxyindolénine 3 à partir du N-oxyde 2, et précise sa configuration au niveau de C-16.

Hydroxy-16 déhydro-1 vincadifformine 3: préparation et corrélations avec d'autres indolénines oxygénées en 16

Par hydrogénation catalytique dans l'acétone en présence de palladium sur sulfate de baryum, l'hydroxyindolénine N-oxyde 2 fournit un composé C₂₁H₂₆O₃N₂, F 73–75° puis 113–115°⁵, [α]_D –174° (CHCl₃) dont les caractéristiques spectrales, et en particulier le spectre de RMN du ¹³C (Tableau 5) sont compatibles avec la structure 3. Les transformations chimiques suivantes confirment cette structure.

Dans l'acide acétique aqueux, le composé 3 se réarrange rapidement en un mélange de vincamine 7 et épi-16 vincamine 7a. L'anhydride acétique dans la pyridine transforme 3 en un composé 8 (Tableau 2) en tous points identique à l'acétoxy-16 déhydro-1 vincadifformine obtenue² par action du tétracétate de plomb, sur la vincadifformine 1. Cette acétylation facile d'un alcool tertiaire doit être rapprochée de l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'hydroxyle porté par le C-16 et l'atome d'azote N-4. Un comportement similaire a été noté pour la vindoline 19.⁶ Une inversion de la configuration du C-16 au cours de l'acétylation ne pouvant toutefois pas être écartée *a priori*, les dérivés 3 et 8

ont été soumis chacun à l'action de LiAlH₄ dans le THF. Un seul et même diol 9 est obtenu ce qui prouve qu'ils ont la même configuration en 16.

L'hydroxy-16 déhydro-1 tabersonine N-oxyde 11 obtenu par action de deux moles de peracide sur la tabersonine 10 est réduit par le cyanoborohydrure de sodium dans l'acide acétique pour donner l'indoline N-oxyde 12, qu'une hydrogénation catalytique (H₂, PtO₂, méthanol) transforme finalement en hydroxyindoline 15. La même suite de réactions transforme l'hydroxyindolénine N-oxyde 2 en l'hydroxy-16 indoline N-oxyde 16, puis en un composé identique en tous points au composé 15 précédent. L'hydroxyindolénine N-oxyde insaturée 11 possède donc en 16 la même configuration que 2, 3 et 8.

Configuration de C-16 dans l'hydroxy-16 déhydro-1 vincadifformine 3

Afin de préciser cette configuration, des expériences de cyclisation entre les positions 15 et 16 ont été tentées. Dans ce but, l'indoline insaturée 14 a été préparée à partir de 11 par N(1)-méthylation (CH₂O–H₂O)/NaBH₃CN/CH₃CO₂H: 11→13) et réduction (Ph₃P/CH₃CO₂H: 13→14). Traitée par l'iode pendant 12 h dans les conditions de Cornforth^{7,1} l'indoline 14 se transforme partiellement en lactame 17. Si la réaction est prolongée, elle devient totale, mais 17 est alors accompagné du dérivé 10-iodé 18, qui est également obtenu par action de l'iode sur 17. La perte d'un atome de carbone dans 17 est déduite de l'examen des spectres de masse, et de RMN du ¹³C (Tableau 3).

Le spectre IR de 17 montre la disparition de toute absorption dans la région de 3300 cm⁻¹ (absence de groupement OH) tandis qu'une bande à 1710 cm⁻¹, (γ -lactame) est apparue. Son spectre de RMN du ¹H se caractérise notamment par l'absence de signaux attribuables à des protons oléfiniques et par la présence de trois singulets d'un proton chacun à 3.48 (H(21)), 3.87 (H(2)) et 3.99 ppm. (H(15)). L'attribution des singulets H(21) et de H(2) a été faite d'après Neuss *et al.*,⁹ mais en l'ab-

†Décédé le 4 octobre 1978.

Tableau 1.

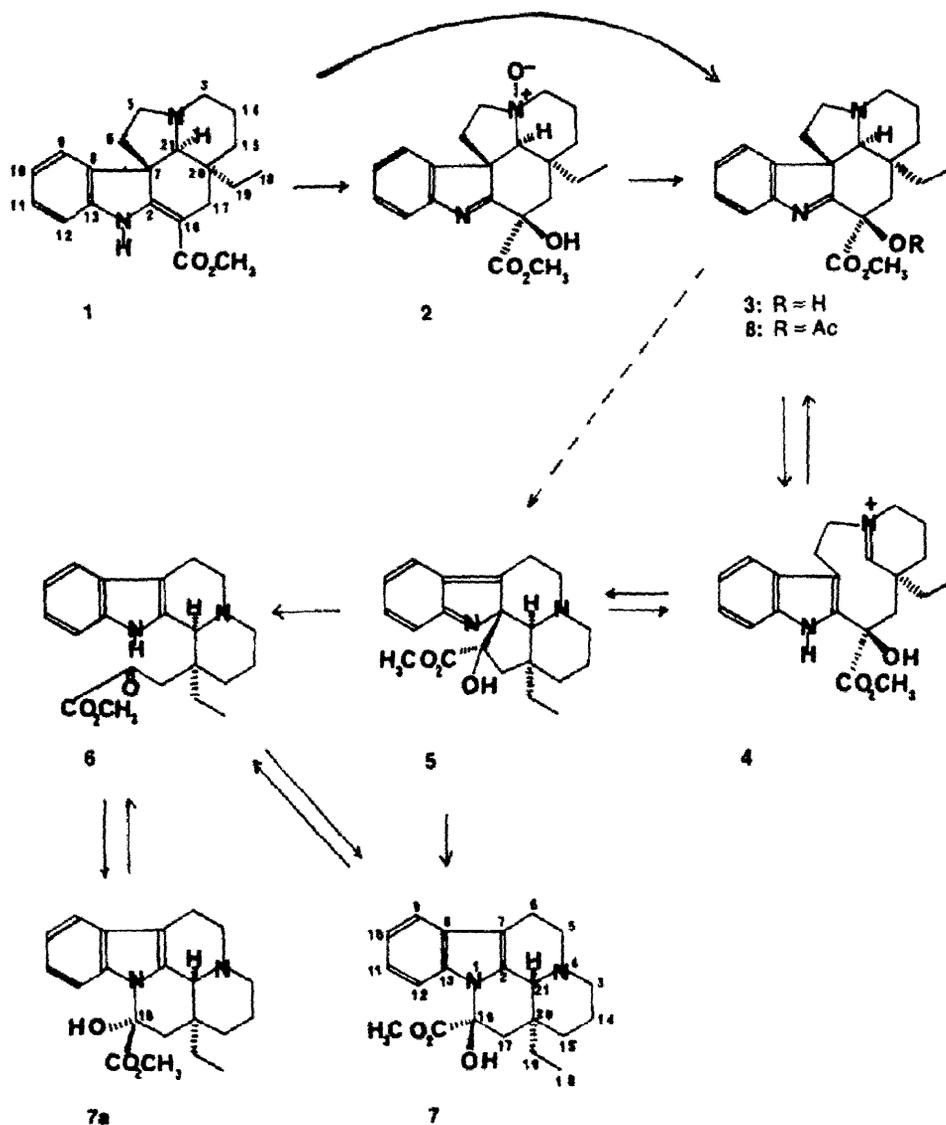
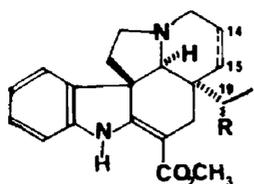


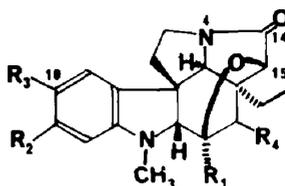
Tableau 2.

	R ₁	R ₂	N(4)	14, 15		R ₁	R ₂	R ₃	N(4)	14, 15
2	OH	CO ₂ Me	± 0	H ₂	9	OH	CH ₂ OH	H	± 0	H ₂
3	OH	CO ₂ Me	—	H ₂	12	OH	CO ₂ Me	H	± 0	Δ
8	OAc	CO ₂ Me	—	H ₂	13	OH	CO ₂ Me	Me	± 0	Δ
11	OH	CO ₂ Me	± 0	Δ	14	OH	CO ₂ Me	Me	—	Δ
24	H	H	—	H ₂	15	OH	CO ₂ Me	H	—	H ₂
25	Cl	CO ₂ Me	—	H ₂	16	OH	CO ₂ Me	H	± 0	H ₂
26	Cl	CO ₂ Me	—	Δ						

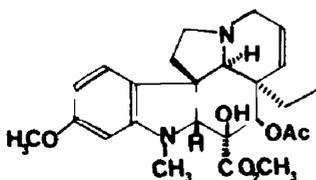
Tableau 2. (Contd)



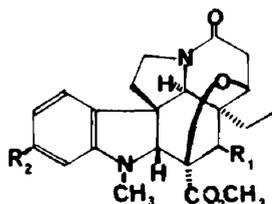
- 1: 14, 15 H₂ vincadifformine (R = H))
 10: Δ-14, 15 tabersonine (R = H)
 27: 14, 15 H₂ R = I
 28: 14, 15 H₂ R = D



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
17	CO ₂ Me	H	H	H
18	CO ₂ Me	H	I	H
20	CO ₂ Me	OMe	H	OH
21	CO ₂ Me	H	H	OAc



19: vindoline



- 22: R₁ = R₂ = H
 23: R₁ = OAc; R₂ = OMe

Tableau 3. Composés 17 et 18: Déplacements chimiques en RMN du ¹³C

Carbones	17	18
C(2)	78,9	79
C(5)	46,2	46,2
C(6)	42,8	42,7
C(7)	53,4	53,3
C(8)	133,3	136,2
C(9)	129	137,6
C(10)	119,7	79,6
C(11)	121,7	130,5
C(12)	109,6	111,2
C(13)	152,2	151,7
C(14)	169,9	169,7
C(15)	85,4	85,2
C(16)	88,3	88
C(17)	34,5	34,7
C(18)	9,7	9,7
C(19)	27,1	27,1
C(20)	46,2	46,1
C(21)	70,7	70,9
CO ₂ CH ₃	175,5	175,5
CO ₂ CH ₃	52,2	52,3
N-CH ₃	38,7	37,9

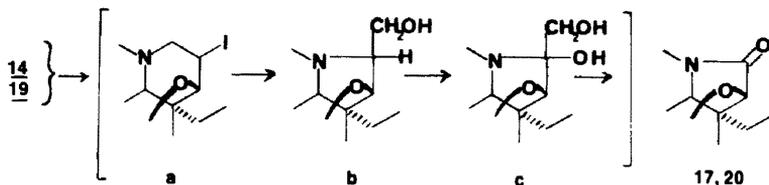
sence de preuves formelles ces valeurs sont interchangeable. La présence d'un atome d'iode en C(10) dans 18 est responsable des variations des déplacements chimiques des carbones aromatiques dans le spectre de RMN du ¹³C.⁸

On peut penser (Tableau 4) que le dérivé iodé *a* initialement formé subit une contraction de cycle pour donner l'alcool *b*, dont l'oxydation conduit à *c*, puis au lactame 17.

Dans les mêmes conditions réactionnelles, la vindoline 19 fournit un mélange complexe de dérivés iodés qu'une hydrogénation catalytique (Pd/C, NH₂NH₂/méthanol) transforme en le composé 20 (Rendement 70%). Ses caractéristiques spectrales, et notamment son spectre de RMN du ¹H à 240 MHz (partie expérimentale) sont en accord avec la structure attendue. La réaction s'accompagne donc ici de l'hydrolyse du groupement acétyle en 17. L'acétylation de 20 par l'anhydride acétique en présence de pyridine donne 21. Le spectre de masse et le spectre de RMN du ¹H de 21 sont superposables respectivement à ceux de la déhydroxy-16, dihydro-14,15, oxydo 15→16,oxo-14, nor-3 vindoline 21 obtenue par Neuss *et al.*⁹ par une transformation microbiologique de la vindoline 19. Un composé résultant d'une contraction du cycle D a également été décrit par Langlois et Potier.¹⁰ La structure de 17 et de 20 est à rapprocher de celle de l'ibophyllidine dans laquelle le cycle pipéridinique classiquement rencontré est remplacé par un cycle pyrrolidinique.¹¹

La cyclisation conduisant de 14 à 17 fixe la configuration 16β-OH de 14 et des dérivés 16-oxygénés étudiés. Le composé 14 lui-même peut être appelé desacétoxy-17 vindorosine.¹² Une cyclisation du même type, sans extrusion du C(3), a pu finalement être réalisée, bien qu'avec un faible rendement, en oxydant l'indoline 14 par l'anhydride chromique dans la pyridine. Le lactame 22 ainsi obtenu présente en IR une absorption à 1655 cm⁻¹ (δ lactame) et en RMN du ¹H un multiplet à 4.50 ppm

Tableau 4.



attribué au proton en C-15. Ces données sont comparables à celles obtenues par Battersby lors de l'oxydation analogue de la vindoline 19 en lactame 23.¹³

Etude des spectres de RMN du ¹³C de l'hydroxy-16 déhydro-1 vincadifformine et de composés apparentés

Le Tableau 5 rassemble les spectres de RMN du ¹³C de l'hydroxy-16 déhydro-1 vincadifformine 3, de la vincadifformine 1,¹⁴ de la déhydro-1,2 aspidospermidine 24, de l'acétoxyindolénine 8, et des chloroindolénines 25¹⁵ et 26.¹⁶

Les attributions des carbones quaternaires, des méthines et des méthyles sont effectuées par étude du spectre de découplage hors résonance et examen des

données de la littérature: seule la différenciation des méthylènes demande une étude plus approfondie. La comparaison des spectres du composé insaturé en 14,15 (série tabersonine) 26 et de son dérivé saturé (série vincadifformine) 25 permet d'identifier tous leurs carbones. Pour les autres dérivés seuls émergent le C-14 (le plus blindé dans tous les cas) et le C-17 qui se présente en découplage hors résonance comme un triplet bien résolu du fait de l'absence de forts couplages. Parmi les méthylènes restants, les C-3 et les C-5 se détachent à champs faibles et il leur a été donné la même attribution que dans la vincadifformine. L'attribution définitive des C-16 et C-19 apparaît difficile, aussi un dérivé deutéré en 19,28, a-t-il été préparé à partir de l'iodo-19 vinca-

Tableau 5. RMN ¹³C des indolénines

	24	3	8	25	26 ¹⁶	1 ¹⁴
C(2)	192,2	187,2	181,8	182,0	180,6	167,8
C(3)	54,5	53,6	54,5	54,3	53,9	51,7
C(5)	51,9	52,0	51,9	51,9	51,9	50,7
C(6)	35,1	33,8	34,9	37,3	37,2	45,3
C(7)	61,3	62,2	61,6	61,6	60,5	55,5
C(8)	147,2	145,1	147,8	147,9	147,9	138,0
C(9)	127,4	128,0	127,7	127,6	127,8	121,0
C(10)	125,1	126,4	127,1	127,0	125,8	120,5
C(11)	120,9	121,9	122,2	122,2	122,3	127,4
C(12)	120,1	121,0	121,0	120,8	120,9	109,3
C(13)	154,6	153,7	152,7	152,1	152,2	143,4
C(14)	21,9	21,3	21,7	21,6	127,3	22,2
C(15)	33,2	33,1	32,8	32,5	133,1	32,9
C(16)	23,6	77,7	81,8	66,2	65,2	92,8
C(17)	27,3	45,0	38,7	42,7	47,0	25,6
C(18)	7,2	7,1	6,7	6,7	8,1	7,3
C(19)	29,7	31,8	28,5	28,0	27,1	29,3
C(20)	36,5	36,3	36,4	37,3	41,2	38,2
C(21)	78,8	78,0	77,7	77,8	72,3	72,7
CO ₂ CH ₃		171,3	170,4	170,5	170,3	169,2
CO ₂ CH ₃		52,8	52,6	53,5	53,6	50,9
OCOCH ₃			169,6			
OCOCH ₃			21,0			

Les attributions des C(9), C(10), C(11), C(12) des indolénines 24, 3, 8, 25 et 26 sont provisoires.

difformine 27¹⁷ (Zn, THF, CH₃CO₂D, D₂O). Dans ce composé, ainsi que dans les hydroxy et acétoxy-indolénines 3 et 8, monodéutérées en 19, le C-19 a une intensité réduite d'environ 40% du fait du couplage C-D, de l'absence partielle d'effet Overhauser, et de l'allongement du T₁. C'est seulement dans la tabersonine deutérée, qui a servi de produit de départ, qu'on peut distinguer un effet isotopique sur le C-18: deux pics espacés de 0.1 ppm).

Par rapport à l'indolénine 24, la substitution de C-16 par un méthoxy carbonyle, accompagné d'un hydroxyle 3, d'un acétoxy 8 ou d'un chlore 25, 26 provoque les variations attendues du déplacement chimique du C-16 lui-même et des carbones contigus C-2 et C-17. Le carbone 16, devenu quaternaire, est très fortement déblindé; C-17 subit également un déblindage, lié à la présence des substituants sur C-16. Ce déblindage est le plus important dans le composé insaturé 26.

En revanche, C-2 subit un net blindage, moins important cependant dans le cas de l'hydroxy-indolénine 3.

Les autres carbones sont peu ou pas affectés par la double substitution de C-16 dans les composés 3, 8 et 25: on note de manière constante un léger déblindage des carbones aromatiques C-10, C-9 et C-12 et un léger blindage de C-13.

Les seules autres différences apparemment significatives concernent C-6, déblindé de 2.2 ppm dans la chloroindolénine 25, C-8, blindé de 2.1 ppm dans l'hydroxyindolénine 3 et C-19, qui est déblindé 2.1 ppm dans 3, blindé dans 8 (1.2 ppm) et 25 (1.7 ppm).

Les conformations présentées sur les figures 1a et 1b sont proposées pour l'hydroxyindoline 3 et son dérivé acétylé 8 respectivement. Dans ces deux composés, le cycle E adopterait une conformation bateau, dans laquelle le substituant 16-β occupe une position axiale. Dans l'hydroxyindolénine 3, la liaison hydrogène déjà signalée fixerait l'orientation β indiquée du doublet de

l'azote, qui conduit à la conformation chaise du cycle D. En revanche, dans l'acétoxyindolénine 8, on assisterait à une inversion de l'azote basique. Dans ces conditions, des interactions stériques entre les hydrogènes "endo" portés par C-5, C-14 et C-17 ne permettent pas au cycle D de conserver la conformation chaise et l'obligent à adopter la conformation bateau, dans laquelle les substituants axiaux H-3-α et C-19 sont rapprochés. C'est à cette différence conformationnelle que pourrait être dû le blindage de C-19 dans 8 (et 25) par rapport à 3.

A l'exclusion des carbones 16 et 17, le spectre de la chloroindolénine 25 se différencie nettement de celui de l'acétoxy indolénine 8 par le seul déblindage de C-6 (2.4 ppm). Ce déblindage est-il lié à la longueur de la liaison C-C1 (1.7-1.8 Å), plus grande que celle de la liaison C-O (1.4 Å), ou à une orientation inversée des substituants de C-16 dans les deux composés? Il ne semble pas possible de tirer une conclusion du seul examen des spectres de RMN du ¹³C.

En l'absence d'autre preuves, la configuration 16β-CI des dérivés 25 et 26 reste donc hypothétique.

CONCLUSION

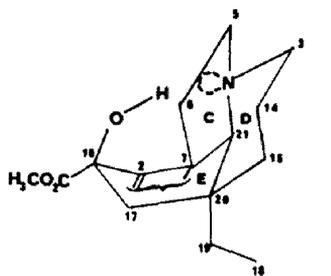
La configuration commune méthoxycarbone-16α des dérivés 3 et 8, montre que l'attaque du réactif électrophile s'effectue préférentiellement, voire uniquement par la face β de la molécule. Il est très probable que les dérivés chlorés 25 et 26 présentent la même configuration en 16. Ceci correspond à une approche axiale de l'énamine présente dans les produits de départ 1 et 10 par les peracides, le tétracétate de plomb ou l'hypochlorite de tertio-butyle; il en va d'ailleurs de même de la protonation.¹⁸

Le mécanisme proposé pour le réarrangement (Tableau 1), rend compte de la rétention de configuration du carbone 21, liée sans doute au passage par l'intermédiaire 5. En revanche l'obtention de vincamine 7 et d'épi-16 vincamine¹ 7a à partir d'une hydroxy-16β indolénine unique est en faveur d'une fragmentation 5→7, via 6 sans que l'on puisse pour autant éliminer la contribution d'un réarrangement sigmatropique [1, 5] menant de 5 à 7.

L'étude des réarrangements thermiques de l'hydroxy indolénine 3, dont la configuration vient d'être établie, indique que, dans certaines conditions réactionnelles un tel mécanisme sigmatropique devient prépondérant.¹⁹

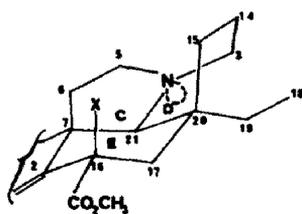
PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris sur un microscope Reichert et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés avec un polarimètre électronique Perkin-Elmer type 241 pour la raie D du sodium. Les spectres IR (ν cm⁻¹) ont été enregistrés sur un Beckmann Acculab 4 et les spectres UV sur un appareil Varian 634. Les spectres de RMN du ¹H ont été réalisés sur un appareil Perkin-Elmer R12B en solution dans CDCl₃ avec TMS comme référence interne (δ = 0 ppm, constantes de couplage J, exprimées en Hz; s, singulet; d, doublet; t, triplet; m, multiplet. Les spectres de masse ont été mesurés sur des appareils CEI Bell & Howell et AEI, MS 50. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées avec le kieselgel 60 PF₂₅₄ Merck. Les alcalinisations sont effectuées par l'hydrogencarbonate de sodium et les extractions par le chlorure de méthylène. Les spectres RMN du ¹³C ont été enregistrés à 15.08 MHz sur un appareil Bruker WP60 par Monsieur H. Baillia que nous remercions. Les spectres RMN ¹H à haut champ (240 MHz et 400 MHz) sont dus à l'amabilité du Docteur S. K. Kan de l'Institut d'Electronique Fondamentale d'Orsay et de ses collègues que nous remercions. La description de leur appareil a fait l'objet de publication.²⁰



3

(a)



8 X = OAc

(b)

Fig. 1.

Préparation de l'hydroxy-16 déhydro-1,2 vincadifformine 3

La (-)-vincadifformine 1 (1.0 g, 2.9 mmoles) est dissoute dans 20 ml de benzène sec puis traitée par 1.12 g d'acide métachloro-perbenzoïque (6.5 mmoles, 2.2 équivalents). Après 16 h d'agitation, le solvant est évaporé sous vide et le résidu est repris par de l'acide acétique dilué. Après extraction par l'éther, la phase aqueuse est alcalinisée, saturée par NaCl et extraite par le chlorure de méthylène. Le traitement habituel donne 805 mg de 2 qui est purifié par CCM, puis cristallisé dans l'acétone (Rdt: 75%). Le composé 2 (100 mg) est dissous dans 3 ml d'acétone anhydre et hydrogéné pendant 3 h en présence de 10 mg de palladium supporté sur sulfate de baryum (5%). Après filtration et évaporation, on obtient 80 mg de 3, F: 73-75°, 113-115°, $[\alpha]_D^{25}$: -174° (CHCl₃, c = 0.6) IR (film): 1740, 1580 cm⁻¹; UV (MeOH) 223 nm (4.28) 272 nm (3.65); RMN: 0.52 (s, 5H); 3.94 (s, 3H); SM: 354 (M⁺, 100%), 295, 267, 252.

Transformation de l'indoléline 3 en vincamines 7 et 7a

Le composé 3 (60 mg) est dissous dans 10 ml d'un mélange d'acide acétique et d'eau 40:60 et laissé en réaction pendant 12 h à 20°. Après alcalinisation et extraction par le chlorure de méthylène 50 mg de vincamine 7 et 4 mg d'épivincamine 7a sont obtenus et identifiés à des échantillons authentiques (R_f, IR, UV, SM).

Acétoxy-16 déhydro-1,2 vincadifformine 8

Le composé 3 (110 mg), dissous dans 1.5 ml de pyridine est traité par 1.5 ml d'anhydride acétique. Après 10 min de chauffage à 90°, la solution est abandonnée 16 h à température ordinaire. Le traitement habituel donne 86 mg de 8 (Rdt = 70%) identique au dérivé 8 obtenu par oxydation de 1 par le tétracétate de plomb (R_f, IR, RMN).

Réduction de l'hydroxy-16 déhydro-1,2 vincadifformine 3:3→9

Le composé 3 (50 mg), dissous dans 10 ml de THF sec, est additionné de 100 mg de LiAlH₄. Après 1 h de reflux, le traitement habituel donne 45 mg d'un mélange qui est purifié par CCM. Les 25 mg de diol 9 obtenus sont cristallisés dans le méthanol. F: 75-77°; $[\alpha]_D^{25}$: +65° (MeOH, c = 0.7); UV (MeOH): 210, 252, 305 nm; IR (film): 3300, 1605 cm⁻¹; RMN: 0.46 (t, 3H, J = 7.5); 3.54 (s, 2H) 3.82 (s, 1H); SM: 328 (M⁺), 297, 255, 241, 198, 184, 144, 124 (100%).

Réduction de l'acétoxyindoléline 8 (8→9)

Le composé 8 traité par LiAlH₄ dans le THF comme précédemment fournit le diol 9, identique à celui obtenu à partir du composé 3: (R_f, IR, $[\alpha]_D^{25}$ + 64°, RMN).

Hydroxy-16 N(1)-méthyl, dihydro-2,16 tabersonine 14 (dés-acétylvindorosine 14)

La tabersonine 10 (1.0 g, 2.9 mmoles) est oxydée par l'acide métachlorobenzoyique dans les conditions décrites plus haut. L'amine oxyde 11 obtenu est purifiée par CCM (440 mg-Rdt: 40%). Ce composé (420 mg) est dissous dans 3 ml d'acide acétique auxquels sont ajoutés 200 mg de NaBH₃CN. Après 30 min de réaction, 10 ml de formaldéhyde aqueux sont ajoutés lentement, suivis de 400 mg de NaBH₃CN en petites portions pendant une heure. L'alcalinisation (pH = 7-8) se fait par addition d'une solution glacée saturée en NaCl/NaHCO₃ 1/1. Le traitement habituel donne 300 mg de 13 qui est dissous dans 20 ml d'acide acétique contenant 10% d'eau. Cette solution est traitée par 250 mg (1.2 équivalents) de triphénylphosphine pendant deux jours. Puis la solution est diluée avec de l'eau, lavée plusieurs fois avec de l'éther, alcalinisée et extraite par le chlorure de méthylène. Le résidu séparé par CCM fournit 185 mg du composé 14 qui cristallise dans le cyclohexane. F: 70-75°. $[\alpha]_D^{25}$: +48° (MeOH, c = 0.7); UV (MeOH): 207, 252, 307 nm; IR (film): 1730, 1600 cm⁻¹; RMN: 0.56 (t, 3H, J = 6 Hz); 2.67 (s, 3H); 3.76 (s, 4H) 5.5 (m, 2H), 9.0 (s, 1H); SM: 368 (M⁺), 266 (100%), 224.

Hydroxy-16 dihydro-2,16 vincadifformine 15

L'amine oxyde 11 (200 mg) en solution dans 3 ml d'acide acétique est traité pendant 30 min par 70 mg de NaBH₃CN. Après extraction, le produit brut de la réaction est dissous dans 4 ml de

méthanol et hydrogéné pendant 3 h en présence de PtO₂ (20 mg). Le catalyseur est éliminé par filtration et la solution est évaporée sous vide; après purification par CCM, on obtient 94 mg de 15. F: 75-77°; $[\alpha]_D^{25}$: +64° (MeOH, c = 1.2); UV (MeOH): 215, 255, 305 nm; IR (film): 3400, 1725, 1600 cm⁻¹; RMN: 0.49 (t, 3H, J = 6 Hz), 3.77 (s, 3H), 4.03 (d, 1H) 4.5 (m, 1H), 9.3 (m, 1H). SM: 356 (M⁺), 254, 144, 124 (100%). Le composé est identique à celui obtenu à partir de la vincadifformine 1 par la même suite de réactions (R_f, IR, RMN, SM, $[\alpha]_D^{25}$).

Action de l'iode sur l'hydroxy-16 N(1)-méthyl, dihydro-2,16 tabersonine 14→17+18

L'indoline 14 (60 mg) est dissoute dans 5 ml d'un mélange dioxanne-eau (12:1) auxquels sont ajoutés 0.1 ml d'acide acétique, 53 mg d'iode et 23 mg d'iodate de potassium. Après 14 h de réaction, la solution est alcalinisée (NaHCO₃), traitée par du thiosulfate de sodium jusqu'à décoloration et extraite par du chlorure de méthylène. Le produit brut (60 mg) contient le composé 17 et l'indoline 14 de départ (Rdt: 40-70% suivant les expériences). Lorsque la réaction est poursuivie pendant deux jours, un mélange exclusif de 17 et 18 est obtenu. Le composé 17 traité dans les conditions ci-dessus se transforme intégralement en 18. Indoline 17: F 185° (éther-MeOH); $[\alpha]_D^{25}$: -12° (MeOH, c = 0.7); IR (film): 1740, 1710, 1600 cm⁻¹. UV (MeOH): 210, 257, 307 nm; RMN: 0.90 (t, 3H, J = 6.6 Hz), 2.84 (s, 3H) 3.48 (s, 1H); C(21)-H); 3.81 (s, 3H) 3.87 (s, 1H, C(2)-H); 3.99 (s, 1H); C(15)-H); SM: 368 (M⁺), 267, 158 (100%), 157, 144. Indoline 18: F 180-181° (MeOH); $[\alpha]_D^{25}$: -29° (MeOH, c = 0.6); IR (film): 1740, 1710, 1590 cm⁻¹; UV (MeOH): 210, 258, 308; RMN: 0.93 (t, 3H, J = 6.6 Hz), 2.80 (s, 3H), 3.49 (s, 1H, C(21)-H), 3.80 (s, 4H, O CH₃ + C(2)-H), 4.0, (s, 1H, C(15)-H), 6.24 (d, 1H, J = 8 Hz) 7.25 (d, TH, J = 2 Hz); 7.40 (dd, 1H, J = 8 Hz, 2 Hz); SM: 494 (M⁺), 393, 283 (100%), 270.

Action de l'iode sur la vindoline 19→20

L'oxydation par l'iode, de la vindoline 19, par la méthode précédente conduit à un mélange de iodo-10 vindoline, de composés cyclisés iodés et non iodés qui n'ont pas été séparés. L'hydrogénation catalytique de 100 mg du mélange, pendant 12 h, et en présence de 50 mg de palladium adsorbé sur charbon à 5% et 20 gouttes d'hydrazine hydratée conduit au composé 20 (Rdt: 60%). F 246° (décomp.) (éther, acétate d'éthyle); $[\alpha]_D^{25}$: -8° (CHCl₃, c = 0.6); UV (MeOH): 308, 255, 213 nm; IR (film): 3360, 1740, 1695, 1620 cm⁻¹; RMN ¹H: (240 MHz), 0.93 (t, 3H, J = 7 Hz), 1.70 et 1.88 (2m, 2H, J = 14 Hz, CH₂CH₃), 2.13 et 2.33 (2m, 2H, C(6)H₂), 2.84 (s, 3H), 3.31 (s, 1H, C(17)OH), 3.38 et 3.86 (2m, 2H, C(5)H₂), 3.53 (s, 1H, C(21)H), 3.78 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.91 (s, 1H, C(2)H), 4.14 (s, 1H, C(17)H), 4.27 (s, 1H, C(15)H); SM: 414 (M⁺), 297, 188, 187 (100%), 174.

Acétylation de 20→21

L'acétylation, en présence de pyridine et d'anhydride acétique pendant 12 h, transforme le composé 20 en acétate 21. Les caractéristiques physiques de 21 et ses données spectrales sont en accord avec celles publiées dans la littérature. F 225-228° (MeOH), Litt. 225-226°; $[\alpha]_D^{25}$: -24° (MeOH, c = 0.2); RMN ¹H: (400 MHz) superposable à celui de la référence 10; SM: 456 (M⁺), 397, 297, 214, 197, 174 (100%).

Préparation du lactame 22

L'oxydation de 70 mg du composé 14 en présence d'anhydride chromique et de pyridine¹³ conduit à un mélange de composés dont sont séparés, par CCM, 8 mg du composé 22 (Rdt: 10%). $[\alpha]_D^{25}$: -27° (MeOH, c = 0.7); UV (MeOH): 303, 252, 210 nm; IR (film): 1740, 1655, 1600 cm⁻¹; RMN: 0.88 (t, 3H, J = 7 Hz), 2.83 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.93 (s, 1H, C(2)H), 4.43 (m, 1H, C(15)H); SM: 382 (M⁺), 294, 281, 158 (100%), 157, 144.

Préparation de la deutéro 19 ζ vincadifformine 20

L'iodo-19 ζ vincadifformine 27 (1.20 g, 2.58 mmoles) est dissoute dans 5 ml de CH₃OD puis la solution est évaporée sous vide. Le processus est répété deux fois, et 80 ml de THF sont distillés (Na, benzophénone) sur le solide résultant. Sont ajoutés alors 5 ml de D₂O puis 3.2 g de zinc pulvérulent et 0.5 ml de CD₃CO₂D.

Après 20 min d'agitation à température ordinaire, la solution est décantée, jetée dans une solution aqueuse de NaHCO₃ puis extraite par 4 × 25 ml de chloroforme. Le traitement habituel donne 600 mg de résidu qui est purifié sur 25 g de silice. La deutéro-19 ζ vincadifformine **28** obtenue (370 mg, Rdt: 42%) est enrichie en deutérium à 50% d'après le spectre de masse.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹No. XII de la série (Méthylène-indolines, indolénines et indoleniniums): G. Hugel, B. Gourdier, J. Lévy et J. Le Men, *Tetrahedron*, **36**, 511 (1980).
- ²G. Hugel, J. Lévy et J. Le Men, *C.R. Acad. Sci., Paris* **274**, 1350 (1972).
- ³E. Wenkert et B. Wickberg, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1580 (1965).
- ⁴L'oxydation de l'azote, N-4 peut être évitée par protonation: S. A. Buskine, *Ger. Offen.* 2,534,858; *Chem. Abs.* **86**, 106865 b (1977); N. Kunesch, Y. Rolland, G. Lewin et F. Libot, *Ger. Offen.* 2,652,165; *Chem. Abs.* **87**, 102510 c (1977).
- ⁵N. Aimi, Y. Asada, S. Sakai et J. Haginiwa, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **26**, 1182 (1978); A. Heymes, *Ger. Offen.* 2,731,481; *Chem. Abs.* **88**, 136835 a (1978).
- ⁶L. Diatta, Y. Langlois, N. Langlois et P. Potier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 671 (1975).
- ⁷J. W. Cornforth et D. T. Green, *J. Chem. Soc.* 846 (1970).
- ⁸E. Breitmaier et W. Voelter, *C-13 NMR Spectroscopy*, p. 171. Springer-Verlag, Weinheim (1974).
- ⁹N. Neuss, D. S. Fukuda, G. E. Mallett, D. R. Brannon et L. L. Huckstep, *Helv. Chim. Acta* **59**, 2418 (1973).
- ¹⁰N. Langlois et P. Potier, *Bull. Soc. Chim.* 144 (1978).
- ¹¹F. Khuong-Huu, M. Cesario, J. Guilhem et R. Goutarel, *Tetrahedron* **32**, 2539 (1976).
- ¹²B. K. Moza et J. Trojaneck, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **28**, 1427 (1963).
- ¹³A. R. Battersby et K. H. Gibson, *Chem. Comm.*, 902 (1971).
- ¹⁴E. Wenkert, D. N. Cochran, E. W. Hagaman, F. M. Schell, N. Neuss, A. S. Katner, P. Potier, C. Kan, M. Plat, M. Koch, H. Mehri, J. Poisson, N. Kunesch et Y. Rolland, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 4990 (1973).
- ¹⁵C. Pierron, J. Garnier, J. Lévy et J. Le Men, *Tetrahedron Letters* 1007 (1971).
- ¹⁶W. Hofheinz, P. Schönholzer et K. Bernauer, *Helv. Chim. Acta* **59**, 1213 (1976).
- ¹⁷P. Rasoanaivo, N. Langlois et P. Potier, *Tetrahedron Letters* 3669 (1974).
- ¹⁸W. B. Hinshaw Jr., J. Lévy et J. Le Men, *Ibid.* 995 (1971).
- ¹⁹G. Hugel, J. Lévy et J. Le Men, à paraître.
- ²⁰S. K. Kan, P. Gonord, C. Duret, J. Salsset et C. Vibet, *Rev. Sci. Instrum.* **44**, 1725 (1973).