

METHYLENE-INDOLINES, INDOLENINES ET INDOLENINIUMS—XIV¹

SUR L'ATOME DE CARBONE PERDU LORS DE CERTAINS REARRANGEMENTS EN SERIE VINCADIFFORMINE

G. HUGEL et J. LÉVY*

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

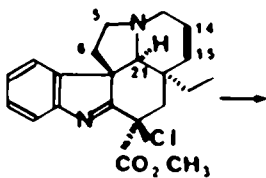
(Received in France 18 June 1982)

Résumé—La chloro-16 déhydro-1 vincadifformine 2, chauffée dans l'acide acétique aqueux, fournit les trois dérivés connus 4, 5, 6 et le nouveau composé 7, dont la structure est établie sur la base de l'analyse spectrale. Traité par le formaldéhyde, 7 donne l'indolénine 13, antérieurement obtenue par Poisson *et al.*

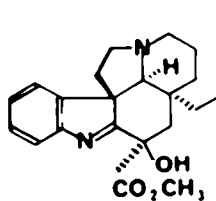
Abstract—16-Chloro 1-dehydrovincadifformine 2 in aqueous acetic acid gives the known derivatives 4, 5, 6, and the new compound 7, the structure of which was elucidated by spectroscopy. Formaldehyde treatment of 7 gave 13, an indolenine previously prepared by Poisson *et al.*

La chloro-16 déhydro-1 tabersonine 1, chauffée dans le tétrahydrofurane en présence d'eau donne avec un bon rendement un dérivé qui a perdu un atome de carbone.² Le même produit est obtenu¹ sous l'action de AgClO₄. Les travaux simultanés de Bernauer *et al.*, et du laboratoire ont permis d'attribuer la structure 3 à ce dérivé. Les mécanismes proposés diffèrent toutefois: l'équipe suisse estime que c'est le carbone 5 qui a été perdu (*cf* formule 3a) tandis que nous envisagions la perte du carbone 21 (*cf* formule 3b).

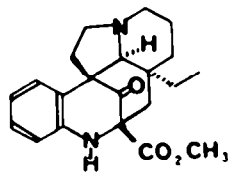
Le présent travail concerne un nouveau réarrangement de la chloro-16 déhydro-1 vincadifformine, apparenté au précédent et qui vient à l'appui du mécanisme proposé par l'équipe suisse:



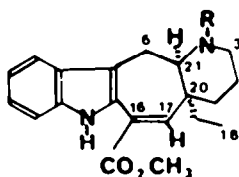
1
 2 : 14, 15 - H₂



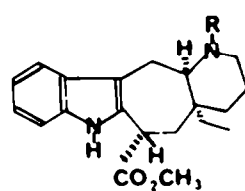
5



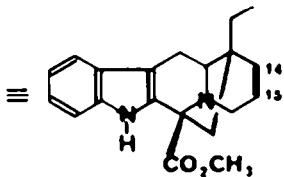
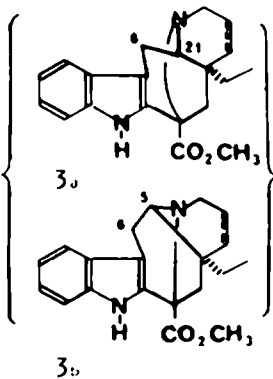
6



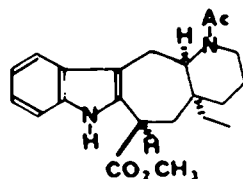
7 R = H
 8 R = Ac



9 R = H
 10 R = Ac



3
 4 : 14, 15 - H₂

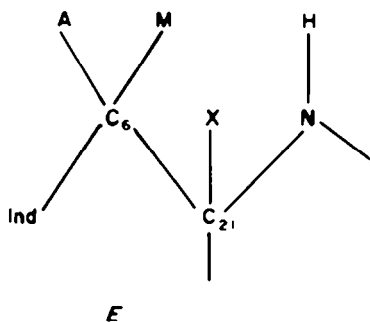


11

La chloro-16 déhydro-1 vincadifformine 2 subit, avec un plus faible rendement, le même réarrangement, pour conduire au dérivé 4.

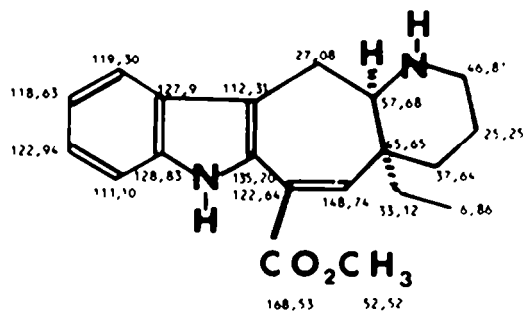
La chloroindolénine 2, laissée en solution dans un mélange acide acétique-eau (80:20) à la température du laboratoire pendant quatre jours, fournit un mélange, duquel sont isolés le dérivé 4 (10%); l'hydroxy-indolénine

5 (2%);¹ la quinolone 6 (26%) 4; et un nouveau dérivé (30%), auquel est attribuée la structure 7: $C_{20}H_{24}O_2N_2$; λ_{max} 230, 250, 325 nm; ν_{CO} : 1705 cm^{-1} (film). Son spectre de RMN du proton à 240 MHz montre la présence du NH indolique à 10.3 ppm, de quatre protons aromatiques (7–8 ppm), du proton oléfinique H-17 à 6.88 ppm de l'ester méthylique à 3.9 ppm, du méthyle-18 à 0.95 ppm ($J = 7$ Hz) et, surtout, d'un système de type AMX correspondant à l'enchaînement E:



Le méthylène en 6 donne naissance à deux doublets de doublets, centrés sur 3.35 et 3.22 ppm, qui se résolvent en deux doublets simples par irradiation d'un triplet mal défini (H-21) centré sur 3.0 ppm. La constante de couplage élevée $J_{AM} = 18$ Hz signe le caractère géminé des deux protons; les constantes J_{AX} et J_{MX} très proches l'une de l'autre (4 Hz; 3.2 Hz) conduisent à envisager la jonction de cycles C/D cis indiquée sur le schéma. La hobartine et l'aristotélinine, qui possèdent l'enchaînement E, donnent le même type de signaux en RMN du 1H .

La structure 7 proposée s'accorde également avec le spectre de RMN du ^{13}C . Les attributions des carbones portées sur la figure sont déduites, notamment, de comparaisons avec les spectres de RMN du ^{13}C de la vincadifformine,⁶ de la vincamine,⁶ de la drégamine,⁶ de l'apparicine,⁷ de la sorelline et de l'hobartine.⁵



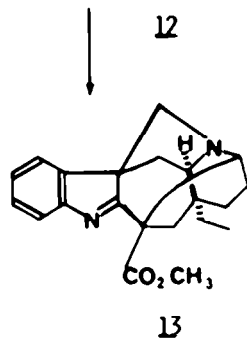
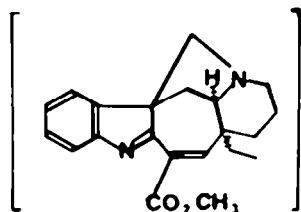
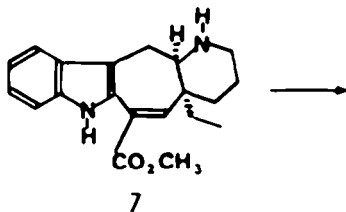
Par acétylation, 7 donne l'acétamide 8, $C_{22}H_{26}O_3N_2$, ν_{CO} 1720 et 1640 cm^{-1} , dont le spectre UV n'a pas subi d'altération. Ce même dérivé 8 est encore obtenu, avec un rendement de 30% en chauffant la chloroindolénine 2 dans l'anhydride acétique à 130–140° pendant 45 min.

Par hydrogénation catalytique (Pd/C), 7 fournit le dérivé dihydrogéné 9 (75%) peu soluble ($C_{20}H_{26}O_2N_2$, spectre UV typiquement indolique). Son dérivé N(b) acétylé 10, unique en CCM présente sur son spectre de RMN deux bandes acétamide, à 2.00 et 2.25 ppm ce qui suggère l'existence de deux conformères.

Après un séjour de 30 min dans une solution méthanolique de méthylate de sodium, 10 donne naissance au composé 11, selon toute vraisemblance épimère en position 16 (10/11, 3:7); 11 présente également en RMN deux bandes acétamide à 1.91 et 2.13 ppm. Les configurations 16 β -H et 16 α -H attribuées à 10 et 11 respectivement sont déduites du cours de l'hydrogénation catalytique de 7 (face α encombrée par la chaîne éthyle), et de l'examen des modèles moléculaires, compatible avec une épimérisation aisée de 10 vers 11.

Lorsque la chloroindolénine 2 est chauffée dans l'acide acétique anhydre, la réaction suit un cours différent, et le produit majeur est l'indolénine 13.⁸ Lewin et Poisson ont élégamment montré que la liaison 3–16 de cette indolénine s'établit grâce à un transfert d'hydrure 1.5 entre les carbones 3 et 17, et ont envisagé l'espèce chimique 12 comme intermédiaire réactionnel. Dans ces conditions, notre composé 7 semblait pouvoir conduire aisément à 13 via 12.

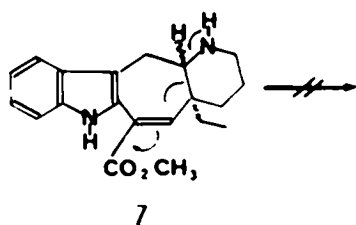
Effectivement, le chauffage de 7 dans l'acide acétique en présence de paraformaldehyde pendant trois heures à 80–90° fournit 13 avec un rendement de 60%.



Cette étonnante réaction confirme qu'un composé tel que 12 peut rendre compte de la formation directe de 13 à partir de 2. Elle est en accord par ailleurs avec la relation cis existant entre les liaisons $C_{21}-H$ et $C_{20}-Et$ dans 7.

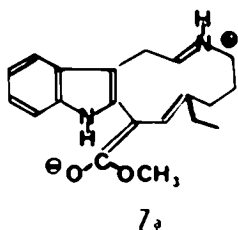
En effet, une épimérisation de ce centre par un mécanisme de type rétro homo-Michael conduirait à un composé racémique (via l'espèce achirale 7a) ce qui n'est pas le cas.

Enfin, les résultats antérieurs du laboratoire, et le présent travail, confrontés au travail de Lewin et Poisson, permettent de proposer, pour la formation de 4, 7 et 13 à partir de 2, les mécanismes présentés sur le Tableau



1. (X représentant OH ou OCOCH₃, selon les conditions opératoires).

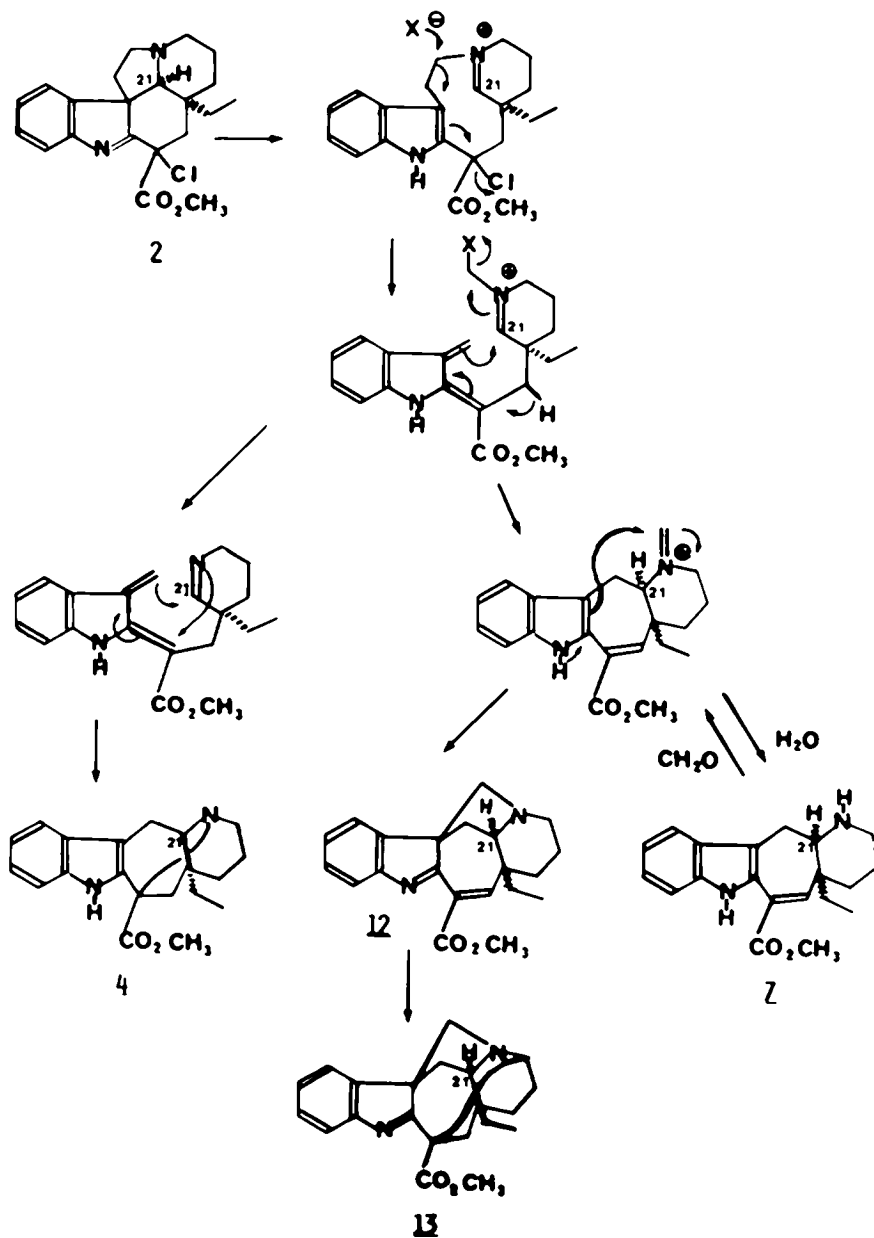
Ces mécanismes, inspirés par les suggestions antérieures de l'équipe suisse,¹ laissent penser que c'est le carbone 5 qui a été perdu lors de la formation de 4 et de 7, et que le carbone tertiaire contigu à l'azote basique dans ces trois composés est le carbone 21. (et non le carbone 5).



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

Tableau I.



comme référence interne ($\delta = 0$ ppm), constantes de couplage J, exprimées en Hz; s, singulet; d, doublet; t, triplet; m, multiplet. Les spectres de masse ont été mesurés sur un appareil JEOL JMSD300. Les formules brutes résultent de l'analyse en spectrométrie de masse à haute résolution du pic moléculaire. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées avec le kieselgel 60 PF₂₄ Merck. Le réactif cérique est une solution à 1% de sulfate de cérium et d'ammonium dans l'acide phosphorique. Les alcalinisations sont effectuées par l'hydrogénocarbonate 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. Les spectres RMN ¹H à haut champ (402 MHz) sont mesurés sur les appareils expérimentaux de l'Institut d'Electronique Fondamentale d'Orsay (Dr. S. K. Kan).

Action de l'acide acétique-eau sur le composé 2 → 6, 5, 4 et 7

A température ordinaire. Le composé 2 (300 mg, 0.81 mmole) dissous dans 15 ml d'un mélange acide acétique-eau 80:20 est laissé en réaction pendant quatre jours à température ordinaire. Puis la solution est alcalinisée, extraite par le chlorure de méthylène et le résidu séparé en CCM. Sont successivement élués: 80 mg du composé 6 (Rdt: 26%), 6 mg du composé 5 (Rdt ~ 2%), 60 mg de 4 (Rdt: 16%) et 85 mg de 7 (Rdt: 33%). Composé 6: coloration brune devenant jaune au réactif cérique. (α_D): +36° (c = 1, 5, MeOH); IR(film): 3380, 1735, 1600 cm⁻¹; UV(MeOH): 330, 296, 254, 220 nm; RMN: 0.7 (t, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.35 (s, 1H, N-H); SM: M⁺ 354; m/z 231, 230, 138 (100%), 137, 124, 95. Données spectrales voisines de celles du composé analogue déhydro 14-15.⁴ Composé 5: spectres IR, UV et Rf identiques à ceux d'un échantillon authentique.¹ Composé 4: coloration bleu-gris au réactif cérique; F: 75-80° et 195-200° litt: 80-81°.² Les spectres IR, UV et de masse sont superposables à ceux d'un échantillon authentique. Composé 7: coloration jaune-vert au réactif cérique. (α_D): -44° (c = 0.6, MeOH); IR (film): 3420, 1705 cm⁻¹; UV (MeOH): 325(3.97), 245(4.06), 225(4.36), 210(4.40) nm; RMN ¹H: 0.95 (t, 3H, J = 7 Hz), ~3(m, 1H, Nb-H), 3.90 (s, 3H), 6.88(d, 1H, J = 1, 5 Hz, C(17)-H), 13.30(m, 1H, Na-H); RMN ¹H(240 MHz): 3.00 (t, 1H, C(21)-H_x), 3.22(dd, 1H, J_{AM} = 18 Hz, J_{AX} = 3.2 Hz, C(6)-H_A), 3.35(dd, 1H, J_{MA} = 18 Hz, J_{MX} = 4 Hz, C(6)-H_A); SM: M⁺ 324(100%); m/z 295, 268, 263, 110, 98; RMN ¹³C, Fig. 1.

Réaction à 80°. Le composé 2 (200 mg, 0.54 mmole) est chauffé pendant deux h à 80° dans un mélange d'acide acétique-eau 80:20 (10 ml). Après extraction habituelle et séparation en CCM 40 mg du composé 7 sont obtenus (Rdt: 20%).

Action du mélange acide acétique-anhydride acétique sur le composé 2 → 8

A température ordinaire. La chloroindoléline 2 (40 mg, 0.11 mmole) est traitée à température ordinaire pendant 18 h par 5 ml d'un mélange d'acide acétique-anhydride acétique 1:1. Après alcalinisation, extraction et séparation du mélange par CCM 20 mg du produit de départ 2 et 8 mg du composé 8 (Rdt: 20%) sont obtenus.

Réaction à 130-140°. Le composé 2 (50 mg, 0.13 mmole) est chauffé dans 3 ml d'anhydride acétique à 130-140° pendant 45 min. Après extraction habituelle et séparation du mélange 15 mg du composé 8 (Rdt: 30%) et 18 mg du composé 2 sont obtenus. Composé 8: coloration jaune-citron au réactif cérique, F: 105-110°, MeOH; (α_D): -190° (c = 0, 1, MeOH); IR(film): 3430, 1720, 1640 cm⁻¹; UV(MeOH): 320, 250, 230 et 212 nm; RMN: 0.80 (s, 3H, J = 7 Hz), 1.95 (m, 3H, NC=OCH₃), 3.85 (s, 3H), 6.70 (s, 1H, C(17)-H), 9.9(s, 1H, N-H); SM: M⁺ 366; m/z 337, 305, 266, 167, 149(100%).

Acétylation du composé 7 → 8

Le composé 7 (40 mg) est traité pendant 24 h à 20° par 5 ml d'un mélange de pyridine-anhydride acétique 1:1. Après extraction et deux séparations en CCM 30 mg du dérivé acétylé sont obtenus (Rf, UV, IR, RMN et SM identiques à ceux de 8 obtenu précédemment).

Hydrogénation catalytique du composé 7 → 9

Le composé 7 (40 mg) dissous dans 3 ml de MeOH additionnés de 40 mg de Pd/C à 10% est hydrogéné pendant 24 h sous 1 atm. Après filtration, la solution est évaporée et le résidu séparé deux fois en CCM. Le composé 9 (29 mg) ainsi obtenu est peu soluble et cristallise dans le mélange MeOH/CH₂Cl₂. F: 254-256° décomp. (α_D): -15° (c = 0.1, MeOH); IR(KBr): 3400, 3135, 1715 cm⁻¹; UV (MeOH): 295(4.49), 281(4.55), 275(4.53), 225(5.22), 212(5.15) nm; SM: M⁺ 326(100%); m/z 294, 265, 157, 124, 111, 110, 96.

Acétylation du composé 9 → 10

L'amine 9 (20 mg) est traitée par un mélange d'anhydride acétique-pyridine 1:1 (2 ml) pendant 24 h. Après extraction habituelle un produit unique 10 est séparé en CCM (16 mg). (α_D): -92° (c = 0.4, MeOH); IR(film): 3250, 1730 cm⁻¹; UV(MeOH): 300, 291, 285, 230 nm; RMN: 0.91(t, 3H), 2.0 et 2.25(2s, 3H, NC=OCH₃), 3.73(s, 3H), 4.10(m, C(16)-H), 4.63(m, C(16)-H), 8.62(m, 1H, NH) (épimérisation spontanée du composé 10 dans le CDCl₃); SM: M⁺ 368(100%); m/z 354, 292, 261, 165, 149, 108, 107, 91.

Epimérisation du composé 10 → 11

Le composé 10 pur (20 mg) est traité par 3 ml de MeOH contenant 5 mg de méthanoate de sodium. La réaction est suivie par CCM. Après 1 mn de réaction environ 50% du composé 11 sont formés. Après 30 mn environ 70% du composé 11 sont en présence d'environ 30% du composé 10 de départ. Composé 11: (α_D): -98° (c = 0.8, MeOH); IR(film): 3400, 1730 cm⁻¹; UV(MeOH): 300, 292, 286, 230 nm; RMN: 0.90 (t, 3H), 1.91 et 2.13 (2s, 3H, NC=OCH₃), 3.85 (s, 3H), 4.66 (m, 1H, C(16)-H), 8.75(m, 1H, NH); SM: M⁺ 368, m/z 326, 309, 307, 279, 269, 268(100%), 236, 208, 169, 156, 96.

Corrélation entre 7 et 13

Le composé 7 (16 mg) est chauffé dans 4 ml d'acide acétique avec 10 mg de paraformaldéhyde pendant 3 h à 80-90°. Après alcalinisation et extraction, 17 mg de produit brut sont obtenus et séparés en CCM. Sont obtenus: 2 mg du composé 7 de départ et 10 mg du composé 13 qui a été comparé à un échantillon authentique. (α_D): +43° (c = 0.7, CHCl₃); Litt: +43°;⁸ (Rf, UV, IR et SM identiques).

Remerciements—Nous remercions Monsieur H. Bailla (Faculté des Sciences de Reims, spectres de RMN ¹³C), Dr S. K. Kan et ses Collègues (Institut d'Electronique Fondamentale d'Orsay, spectres de RMN ¹H à haut champ), ainsi que Dr G. Massiot pour son aide dans l'enregistrement de spectres et leur interprétation.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹Méthylène-indolines, indolélines et indoléliniums, XIII: G. Hugel, G. Massiot, J. Lévy et J. Le Men, *Tetrahedron* 37, 1369 (1981).
- ²J. Lévy, C. Pierron, G. Lukacs, G. Massiot et J. Le Men, *Tetrahedron Letters* 669 (1976).
- ³W. Hofheinz, P. Schönholzer et K. Bernauer, *Helv. Chim. Acta* 59, 1213 (1976).
- ⁴C. Pierron, *Ann. Univ. et A.R.E.R.S. Reims* 8, 123 (1970); Thèse de Doctorat ès Sciences Physiques, Reims, No. CNRS A.O.5089, 1970.
- ⁵R. Kyburz, E. Schoepp, I. R. C. Bick et M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 62, 2539 (1979); *Helv. Chim. Acta* 64, 2555 (1981).
- ⁶M. Shamma et D. M. Hindelang, *Carbon-13 NMR Shift Assignments of Amines and Alkaloids*. Plenum Press, New York (1979).
- ⁷M. Damak, Thèse de Doctorat ès Sciences Physiques, Orsay No. 1845 (1977).
- ⁸G. Lewin, J. Poisson et J. Lamotte-Brasseur, *Tetrahedron* à paraître, communication personnelle. Nous remercions le Professeur J. Poisson qui nous a informés de ces résultats.