

COMPOSÉS ANTITUMORAUX DU GROUPE DE LA VINBLASTINE: NOUVELLE MÉTHODE DE PRÉPARATION

R. Z. ANDRIAMIALISOA, N. LANGLOIS,* Y. LANGLOIS et P. POTIER

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

(Received in UK 13 November 1979)

Abstract—7'-Chloro-indolenines from several dimeric alkaloids of vinblastine type are useful intermediates in the preparation of antitumor derivatives belonging to seco-5',6' and nor-5' series.

La fragmentation de la liaison $C_{16}-C_{21}$ de la catharanthine **1**, induite par réaction de Polonovski modifiée, et le couplage avec la vindoline **2** ont permis d'obtenir pour la première fois¹ l'anhydrovinblastine **3** (Schéma 1). Cet alcaloïde a, depuis, été extrait de *Catharanthus roseus*² où sa présence n'avait jamais été observée à cause de son instabilité.^{3,4} Ce composé est vraisemblablement le précurseur de la plupart des

alcaloïdes bis-indoliques isolés de *C. roseus* et, en particulier, de ceux présentant une activité antitumorale tels que vinblastine **4**,⁵ vincristine **5**, leurosine **6**,⁶ et leurosidine **7**.⁴

Pour accéder à ces derniers composés, de nombreux efforts ont porté sur la fonctionnalisation du cycle tétrahydropyridinique de l'anhydrovinblastine **3**. Au cours de ces recherches qui ont abouti, dans notre

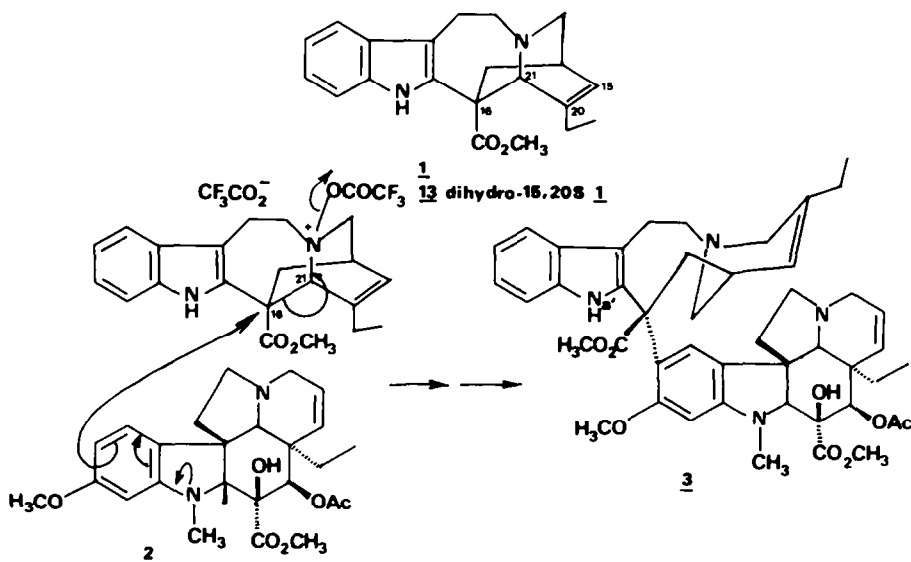
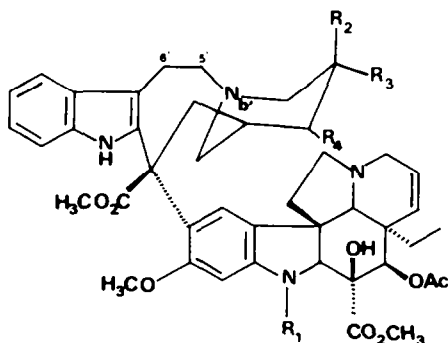
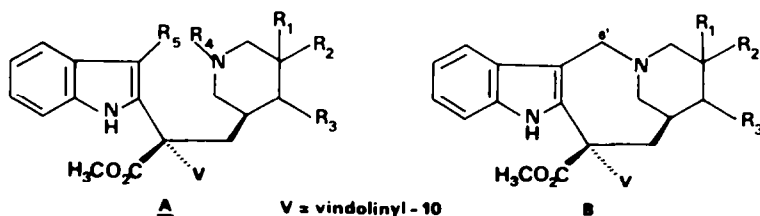


Schéma 1.



- 4** $R_1 = CH_3$, $R_2 = OH$, $R_3 = C_2H_5$, $R_4 = H$
- 5** $R_1 = CHO$, $R_2 = OH$, $R_3 = C_2H_5$, $R_4 = H$
- 6** $R_1 = CH_3$, $R_2 = C_2H_5$, $R_3 = R_4 = -O-$
- 7** $R_1 = CH_3$, $R_2 = C_2H_5$, $R_3 = OH$, $R_4 = H$
- 20** = **6** N₆-oxyde
- 25** $R_1 = CHO$, $R_2 = C_2H_5$, $R_3 = R_4 = \Delta$
- 26** $R_1 = CHO$, $R_2 = C_2H_5$, $R_3 = R_4 = -O-$
- 31** $R_1 = CHO$, $R_2 = C_2H_5$, $R_3 = R_4 = H$



laboratoire, à l'hémisynthèse des alcaloïdes **4** à **7**,⁷ une fragmentation de la liaison C_5-C_6 de l'anhydrovinblastine **3** a été mise en évidence et a permis de préparer des analogues de la vinblastine **4**, appartenant à une nouvelle classe structurale: dérivés de la série seco-5'-6' (**A**)⁸ ou dérivés nor-5' (**B**).⁹

D'autres voies susceptibles de conduire à ces nouveaux composés antitumoraux ont été étudiées.¹⁰

On sait que la réaction en position 7, de certains alcaloïdes indoliques avec un électrophile X^+ (formation d'indolénines de type C) a été très utilisée pour introduire divers nucléophiles (Nu) en α du noyau indolique (Schéma 2).¹¹⁻¹³

Dans le cas de la chloro-7' indolénine de l'ibogaïne **8**, Buchi a montré que l'introduction d'un ion cyanure en C_{16} et la rupture de la chaîne tryptaminique avec formation du dérivé **9** étaient compétitives.¹³

Ce type de fragmentation a été appliqué à la chloro-7' indolénine de la catharanthine **10**.¹⁴

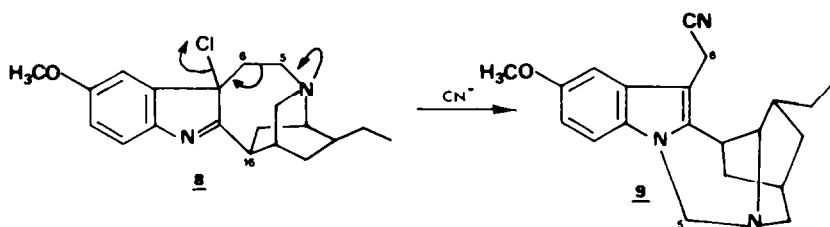
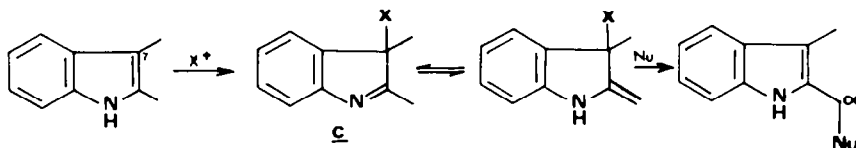
L'action d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (HCl 10^{-6} , $110^\circ C$) ne conduit pas à des intermédiaires seco-5,6 de type **12** mais à la Δ^5 -catharanthine **11** (Rdt quantitatif). La structure **11** attribuée à ce nouveau dérivé résulte de l'analyse spectrale (*cf* Partie Expérimentale) et de l'identification de ses produits d'hydrogénation à la catharanthine **1** et à la dihydro-15,20S catharanthine **13**; la formation de la Δ^5 -catharanthine **11** pourrait s'expliquer suivant le Schéma 3.

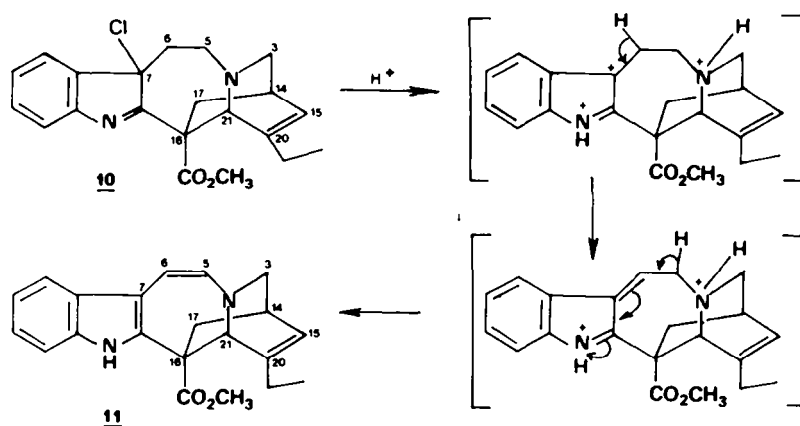
L'utilisation de sels d'argent, tel que le tétrafluoroborate en milieu THF aqueux permet la rupture de la liaison C_5-C_6 et la préparation, après hydrolyse des intermédiaires de type **12**, de la nor-5 catharanthine **14** (Schéma 4).

Toutefois, la liaison $C_{16}-C_{21}$ du N_b -oxyde correspondant **15** ne se fragmente pas dans les conditions de la réaction de Polonovski modifiée et les dérivés seco-5',6' (**A**) ou nor-5' (**B**) des alcaloïdes antitumoraux **3** à **7** ne sont pas directement accessibles par cette voie.¹⁰

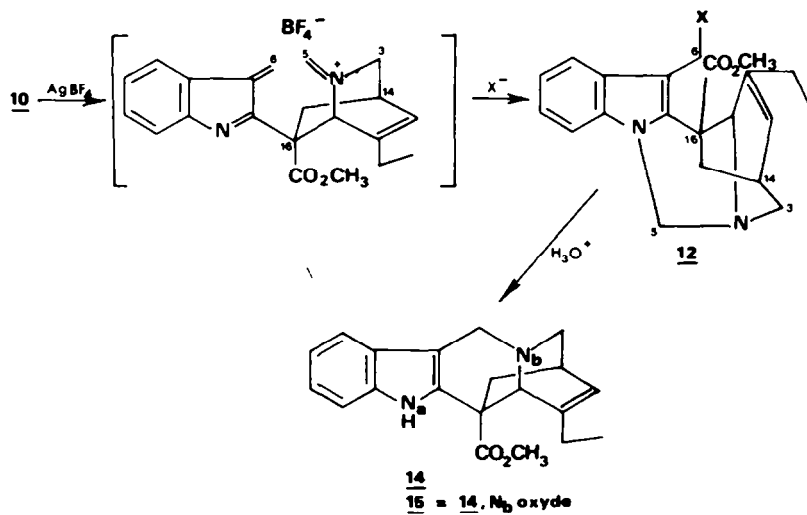
Cependant, le même type de fragmentation appliqué à l'anhydrovinblastine **3** elle-même et à ses dérivés permet d'obtenir les composés recherchés. Ainsi, les chloro-7' indolénines **16** et **17** de l'anhydrovinblastine **3** et de la leurosine **6** fournissent ($AgBF_4$; THF-eau, $50^\circ C$) avec de très bons rendements les dérivés **18** et **19** de la série nor-5'. Le composé **19** est plus accessible par cette voie que par l'application de la réaction de Polonovski modifiée au N_b -oxyde de leurosine **20**.^{8,9} En effet, celle-ci conduit, après hydrolyse, principalement, à un composé présentant les mêmes caractéristiques spectrales que l'hydroxy-21' leurosine **21**,¹⁵ et identique à l'un des constituants des extraits alcaloïdiques de *Catharanthus ovalis* Mgf.¹⁶ selon nos observations, le composé **21** se transforme très facilement en un mélange du lactame correspondant **22** (oxo-21' leurosine^{15,17}) et de leurosine **6**, ce qui explique la présence de ces deux composés parmi les produits de la réaction.

La formation des chloro-7' indolénines **16** et **17**, préparées en général par action du *N*-chlorobenzotriazole sur les alcaloïdes **3** et **6**, s'accompagne de substitution en position 12; ainsi, à partir de **3**, la formation de la dichloro-12,7' indolénine **23**, précurseur du dérivé **24** peut devenir prépondérante selon les conditions opératoires utilisées. La position 12 des "dimères" du type de la vincristine **5**, comportant un groupe N_b -formyle dans leur partie

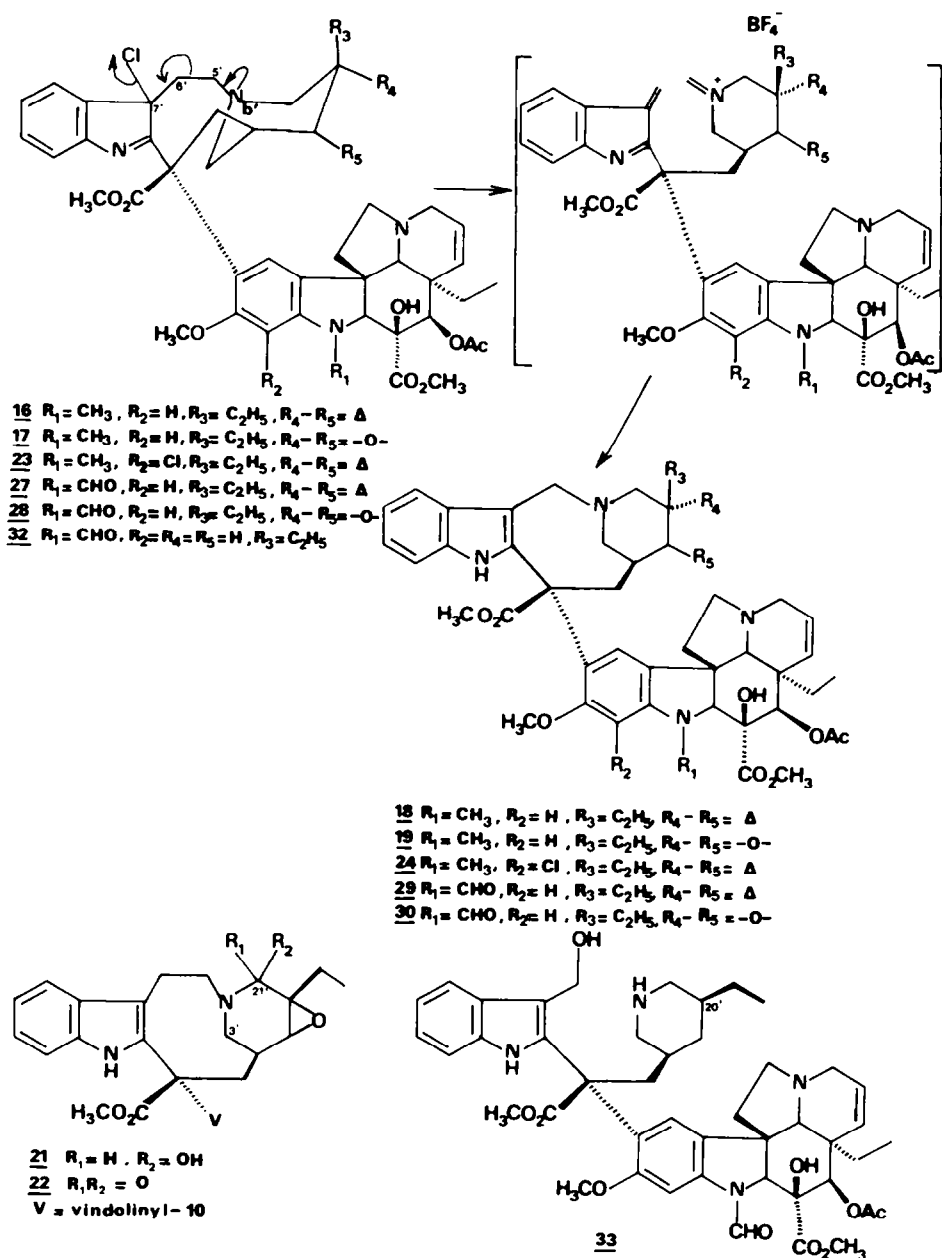




Schema 3.



Schema 4.



dihydro-indolique, n'est plus nucleophile et seules les chloro-7' indolénines correspondantes sont obtenues. Les chloro-7' indolénines **27** et **28** de l'anhydrovin-cristine **25**¹⁸ et de la leuroformine **26**,¹⁹ conduisent aux composés nor-5' **29** et **30**, tandis que la chloro-7' indolénine **32** de la N_α -desméthyl N_α -formyl déoxy-20' leurosine **31** fournit un composé auquel est attribuée la structure **33**. Ceci s'accorde avec les résultats obtenus par ailleurs:⁸ la recyclisation du composé **33** est probablement empêchée par l'encombrement stérique de la chaîne éthyle en $\text{C}_{20'}$, alors que dans le cas de la leurosine **6**, la présence de l'époxyde modifie la conformation du cycle pipéridinique.

Tous les nouveaux composés bis-indoliques préparés par cette voie ont été soumis aux tests d'inhibition de la polymérisation de la tubuline,²⁰ ce qui permet d'approfondir l'étude des relations entre

structure et activité inhibitrice de ces dérivés du groupe de la vinblastine.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion ont été pris sur bloc Kofler et sont corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés au moyen du polarimètre électronique Perkin-Elmer 141 MC. Les spectres IR ($\nu_{\text{cm}^{-1}}$, CHCl_3 , sauf indication contraire) ont été enregistrés sur spectromètre Perkin-Elmer 257, les spectres UV (EtOH sauf indication contraire; λ_{max} nm (ϵ)) sur appareil Bausch et Lomb Spectronic 505 et les courbes de DC [λ_{max} nm ($\Delta\epsilon$)] sur Dichrographe Roussel-Jouan. Les spectres de RMN (sauf mention contraire dans CDCl_3 , avec le TMS comme indicateur interne $\delta = 0$ ppm) ont été effectués pour le ^1H sur appareils Varian T60 IEF 240²¹ ou 400²² MHz (les constantes de couplage sont exprimées en Hz, les lettres s, d, t, et m désignent respectivement les singulets,

doublets, triplets et multiplets), et pour le ^{13}C sur appareil Bruker HX90E. Les spectres de masse ont été enregistrés sur spectrographe AEI type MS50. Les chromatographies sur couches épaisses (CCE) ont été effectuées avec le Kieselgel HF 254 + 366 Merck.

Δ^5 -Catharanthine 11

La chloro-7 indolénine de la catharanthine 10^{14} (10 mg, 0,027 mM) dans une solution aqueuse d'HCl à 10% (1,5 cm³) maintenue sous atmosphère inerte (argon) est portée à 110 °C pendant 10 min. Le mélange est ensuite ramené à température ambiante puis alcalinisé par NH₄OH et extrait par du chloroforme. Après traitements habituels (séchage sur Na₂SO₄, élimination du solvant sous pression réduite) de la phase organique, on obtient 9,2 mg de Δ^5 -catharanthine 11.

IR: 3400, 2950, 1730, 1630. UV (CH₃OH): 234, 284 et 316 (inflexion); milieu acide: 224, 270, 280, 294 et 316 (inflexion). DC (CH₃OH): 225(-), 270(+), 320(+); milieu acide: 240(-), 295(+). SM pics à *m/e*: 334 (M⁺, 100%), 249, 227, 194, 182, 168, 167, 137, 133. RMN du ^1H (240 MHz attribution après expériences de découplage): 7,85 (s large, 1 H, N₈-H); 7,60 (d, 1 H), 7,23 (1 H) et 7,14 (2 H); aromatiques: 6,22 (d, 1 H, J_{AB} = 7) et 6,11 (d, 1 H, J_{AB} = 7); C₅-H et C₆-H; 5,92 (m, 1 H, C₁₅-H); 3,68 (s, 1 H, C₂₁-H); 3,64 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3,16 (d élargi, 1 H, J_{3,3'} ~ 8, C₃-H); 2,86 (d élargi, J_{1,1'} = 12, C₁₇-H); 2,64 (d élargi, 1 H, J_{3,3'} ~ 8, C₃-H'); 2,45 (m, 1 H, C₁₄-H); 2,17 (m, 2 H, C₁₉-H); 1,45 (d, 1 H, J_{1,1'} = 12, C₁₇-H'); 1,05 (t, 3 H, J_{1,19} = 7, C₁₈-H). RMN ^{13}C : 173,3 (CO); 147,0 (C₂₀); 135,4 et 134,0 (C₂ et C₁₃); 135,0 (attribué à C₆); 127,6 (C₈); 123,6, 122,3, 119,9 et 118,5 (C₁₅, C₁₁, C₁₀ et C₉); 110,6 (C₁₂); 109,6 (C₇); 104,8 (attribué à C₅); 58,1 (C₂₁); 55,9 (C₁₆); 54,2 (C₃); 52,3 (OCH₃); 34,4 (C₁₇); 26,5 (C₁₉); 25,5 (C₁₄) et 11,0 (C₁₈).

Hydrogénation de la Δ^5 -catharanthine 11

La Δ^5 -catharanthine 11 (10 mg) en solution dans de l'éthanol absolu (3 cm³) est hydrogénée en présence de PtO₂ à température et pression ordinaires. Après 48 h d'agitation, le catalyseur est éliminé par filtration. L'évaporation du solvant sous pression réduite donne un mélange de deux produits séparés par CCE (éluant CHCl₃: CH₃OH = 98:2). On obtient 2 mg de catharanthine 1 (R_f comparés) et 8 mg de dihydro-15,20S-catharanthine 13 (spectres IR et RMN du ^1H et R_f comparés à ceux d'un échantillon de référence²³).

Nor-5 catharanthine 14

(a) A une solution de chloro-7 indolénine de la catharanthine 10 (6 mg) dans 2 cm³ de mélange THF: H₂O = 1:1, on ajoute 4 mg d'AgBF₄. Le mélange maintenu sous argon est agité pendant 15 hr à 50 °C, puis dilué par une solution aqueuse de Na₂CO₃ à 10% et extrait par de l'éther. Le résidu obtenu, après traitements habituels, fournit, après CCE (CHCl₃: CH₃OH = 99:1, cuve saturée par NH₃) 1,5 mg de nor-5 catharanthine 14 identique à un échantillon préparé par l'intermédiaire de la réaction de Polonovski.¹⁰

(b) La chloro-7 indolénine de la catharanthine 10 (10 mg) est traitée comme décrit au paragraphe précédent. Après extraction par de l'éther, le résidu est dissous dans 2 cm³ de solution aqueuse d'HCl à 10%, puis chauffé sous argon à 120 pendant 1 hr. Le milieu réactionnel refroidi est alcalinisé par NH₄OH et extrait par du chloroforme. Une CCE (CHCl₃, cuve saturée par NH₃) fournit la nor-5 catharanthine 14 (6 mg, 67%), identique à un échantillon de référence.

Chloro-7' indolénine de l'anhydrovinblastine 16

A une solution de 330 mg d'anhydrovinblastine 3 (0,42 mM) dans 10 cm³ de chlorure de méthylène anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute à 0 et sous agitation une solution de 76 mg de N-chlorobenzotriazole (0,49 mM) dans 20 cm³ du même solvant. Après 30 min, le solvant est éliminé sous pression réduite à basse température (< 15 °). La chloro-7' indolénine de l'anhydrovinblastine 16 (72 mg, Rdt 21%) est séparée, par CCE (CHCl₃: MeOH

= 95:5), de l'anhydrovinblastine de départ (140 mg, 42%) qui peut être recyclée et des autres sous-produits.

La chloro-7' indolénine 16 présente les caractéristiques suivantes: IR: 3460, 2920, 1745, 1620, 1600, 1505, 1465, 1435. UV: 215 (61000), 255 (21000), 313 (12250); milieu acide: 216, 260, 302 (indolénine-dihydroindole). DC: 215 (- 70) 230 (+ 35,8), 258 (- 2,0), 285 (+ 6,9), 311 (- 4,1), 345 (+ 15,1). SM pics à *m/e*: 792, 748, 703, 691, 612, 598 (100%), 538, 522, 480, 450, 331, 329, 282, 222, 200, 165, 152, 144, 136, 135, 122, 121, 107. RMN du ^1H (240 MHz): 7,58 (s large, 1 H, attribué à C₆-H); 7,3-7,1 (aromatiques); 5,91 (s, 1 H, C₁₇-H); 5,80 (dd, 1 H, J_{14,15} = 9 et J_{3,14} = 3, C₁₄-H); 5,43 (s, 1 H, C₁₇-H); 5,24 (m, 1 H, C₁₄-H); 5,05 (d, 1 H, J = 9, C₁₄-H); 3,78-3,71 et 3,52 (3s, 9 H, C₁₁-OCH₃, C₁₆-CO₂CH₃ et C₁₆-CO₂CH₃); 2,62 (s, 3 H, N₈-CH₃); 2,03 (s, 3 H, COCH₃); 1,00 (t, 3 H, J ~ 7,5, attribué à C₁₈-H) et -0,28 (attribué à C₁₈-H).

Chloro-7' indolénine de la leurosine 17

A une solution de 100 mg de leurosine 6 (0,124 mM) dans 10 cm³ de chlorure de méthylène anhydre, maintenue sous argon à 0, on ajoute 23 mg de N-chlorobenzotriazole (0,15 mM). Après 1 hr 45 min d'agitation à 0 et évaporation du solvant sous pression réduite à une température inférieure à 20 °C, les produits sont séparés par CCE (AcOEt: EtOH 3:1). On isole ainsi 62 mg (Rdt 57%) de chloro-7' indolénine de la leurosine 17 et 30 mg de leurosine 6. Chloro-7' indolénine de la leurosine 17: IR: 3000, 1750. UV: 220, 248, 300. DC: 245(+), 295(-), 325(+), milieu acide: 210(-), 225(+), 270(-), 295(+). SM pics à *m/e*: 844, 843, 842, 841, 807, 684, 682, 670, 648, 602, 494, 352 (100%), 310, 308, 283, 154, 135, 122, 121.

Nor-5' anhydrovinblastine 18

Une solution de 9,0 mg d'AgBF₄ (0,046 mM) dans 7 cm³ d'un mélange THF: H₂O = 1:1 est ajoutée à 33 mg de chloro-7' indolénine de l'anhydrovinblastine 16 maintenue sous atmosphère d'argon. Le mélange est agité pendant 4 hr à 50 °C puis refroidi, concentré sous pression réduite à 25-30 °C, dilué par 10 cm³ d'une solution aqueuse de Na₂CO₃ à 10% et extrait par de l'éther. Les phases organiques sont séchées sur Na₂SO₄ et filtrées. L'élimination du solvant sous pression réduite permet d'obtenir quantitativement 30 mg de nor-5' anhydrovinblastine 18 identique à un échantillon préparé selon le procédé décrit.⁹

Nor-5' leurosine 19

A une solution de chloro-7' indolénine de leurosine 17 (40 mg, 4,75 · 10⁻⁵ M) dans 4 cm³ d'un mélange de THF: H₂O = 1:1, on ajoute 10 mg d'AgBF₄ et on agite le mélange obtenu à 50 °C pendant 3 hr. Après alcalinisation par une solution aqueuse de Na₂CO₃ à 10% et extraction par de l'éther, on obtient la nor-5' leurosine (35 mg, Rdt 93%) identique à un échantillon préparé par application de la réaction de Polonovski modifiée au N₆-oxyde de leurosine 20 (voir plus loin): [α]_D²⁰ = 32 (C = 0,5, CHCl₃). IR: 3450, 2950, 1750. UV: 217, 270, 285 (ép.), 293 (ép.), 311. DC: 215(-), 220(+), 255(+), 280(-), 310(-). SM pics à *m/e*: 810, 796, 794, 761, 750, 656, 649, 637, 633, 598 (100%), 538, 522, 496, 480, 469, 450, 449, 448, 369, 367, 340, 331, 329, 282, 240, 238, 222, 210, 208, 188, 174, 165, 154, 152, 135, 122, 121, 107. RMN du ^1H (240 MHz): 8,39 (s, 1 H, N₈-H); 7,61 (1 H, aromatique); 7,13 (3 H aromatiques); 6,36 (s, 1 H, C₆-H); 6,08 (s, 1 H, C₁₂-H); 5,83 (dd, 1 H, J_{4,15} = 10 et J_{3,14} = 4, C₁₄-H); 5,37 (s, 1 H, C₁₇-H); 5,28 (d, 1 H, J_{14,15} = 10, C₁₄-H); 4,33 et 4,19 (2d, J_{6,4} = 13, C₆-H); 3,84, 3,79 et 3,72 (3s, 9 H, C₁₁-OCH₃, C₁₆-CO₂CH₃ et C₁₆-CO₂CH₃); 2,71 (s, 3 H, N₈-CH₃); 2,09 (s, 3 H, COCH₃); 1,08 et 0,67 (2t, 6 H, J = 7, C₁₈-H et C₁₈-H).

Réaction de Polonovski modifiée appliquée au N₆-oxyde de leurosine 20. Préparation de 19, 21 et 22

A une solution de leurosine 6 (150 mg, 0,186 mmole) dans du chlorure de méthylène anhydre (5 cm³) maintenue sous

agitation à 0°, on ajoute l'acide *m*-chloroperbenzoïque (39 mg, 0,22 mmole). Après 5 min, on ajoute 5 cm³ de solution aqueuse de Na₂CO₃ à 10% et le milieu réactionnel est extrait par du chloroforme. Après traitements habituels, on isole 152 mg de N₆-oxyde de leurosine (ou pleurosine²⁴) **20** qui est purifié par CCE (CHCl₃:CH₃OH = 90:10) pour donner 130 mg de pleurosine **20** pure.

A une solution de pleurosine **20** (130 mg, 0,158 mmole) dans du CH₂Cl₂ anhydre maintenue sous atmosphère d'argon à 0°, on ajoute, sous agitation, 0,13 cm³ d'anhydride trifluoroacétique. Après 1 h 30 à la même température, le solvant et l'excès de réactif sont éliminés sous pression réduite. A une solution du résidu dans 4 cm³ de THF, on ajoute 0,045 cm³ d'eau. Le milieu réactionnel est agité 1 h à température ambiante avant d'être extrait par du chloroforme. Les constituants du mélange obtenu après traitements habituels sont séparés par CCE (CHCl₃:CH₃OH 90:10). On obtient par ordre de polarité croissante: 8 mg d'oxo-21' leurosine **22**; 11 mg d'hydroxy-21' leurosine **21**, 6 mg de nor-5' leurosine **19**, 20 mg de leurosine **6** et 70 mg de produits polaires qui sont alcalinisés par NH₄OH et extraits par du chloroforme. Le résidu fournit encore après CCE (CHCl₃:CH₃OH 96:4): 16 mg d'oxo-21' leurosine **22**, 16 mg d'hydroxy-21' leurosine **21** et 5 mg de leurosine **6**; les dérivés **21** et **22** ont été identifiés à des composés isolés antérieurement des extraits de *C. ovalis* Mg¹⁶.

21: F inst: 246 C. IR: 3460, 2950, 1735, 1615, 1505, 1460, 1435. UV: 218 (44400), 263 (14400), 290 (12100) et 298 (11500). DC (Δ₀): 215 (−14,4), 226 (+11,8), 260 (+5,5), 305 (+2,5). SM pics à *m/e* ("): absence de pic M⁺ à *m/e* 824; 822; 808, 4010 (33,1), C₄₆H₅₆N₄O₉ calc.: 808,4047; 807,3951 (23,0), C₄₆H₅₅N₄O₉ calc.: 807,3969; 806,3898 (48,4), C₄₆H₅₄N₄O₉ calc.: 806,3891; 788,3787 (7,3), C₄₆H₅₂N₄O₈ calc.: 788,3785; 757,3547 (2,0), C₄₅H₄₉N₄O₇ calc.: 757,3601; 729; 701; 669,3023 (60,4), C₃₉H₄₃N₃O₈ calc.: 669,3050; 601; 521; 493; 434; 432; 379; 282; 272; 247; 222; 188, 144; 135, 122; 121; 107. RMN ¹H (240 MHz): 8,01 (s large, 1 H, N₄-H); 7,50 (d, 1 H aromatique); 7,14 (3 H aromatiques); 6,63 (s, 1 H, C₉-H); 6,13 (s, 1 H, C₁₂-H); 5,87 (dd, 1 H, J_{14,15} = 10 et J_{3,14} = 4, C₁₄-H); 5,48 (s, 1 H, C₁₇-H); 5,32 (d, 1 H, J_{14,15} = 4, C₁₅-H); 4,70 (1 H, N₆-CH(OH), couplage avec OH disparaît par deutériation); 3,83; 3,81 et 3,62 (3s, 9 H, C₁₁-OCH₃, C₁₆-CO₂CH₃ et C₁₆-CO₂CH₃); 3,75 (s, 1 H, C₂-H); 2,73 (s, 3 H, N₃-CH₃); 2,11 (s, 3 H, OCOCH₃); 0,98 et 0,83 (2t, 6 H, J = 7, C₁₈-H et C₁₈-H).

Ce composé présente les mêmes R_f en CCM dans 7 systèmes d'éluants différents que l'hydroxy-21' leurosine obtenue par oxydation de la leurosine **6** par MnO₂ selon le mode opératoire décrit.¹⁵ Ses caractéristiques spectrales et R_f sont aussi identiques à celles d'un composé minoritaire obtenu par oxydation de la leurosine **6** par l'iode en milieu alcalin selon le mode opératoire décrit.²⁵

Composé **21** → **22** + **6**. Une solution du composé **21** (108 mg) dans 1,5 cm³ de CDCl₃ est laissée pendant une nuit sous argon à une température < 30° (une solution dans CHCl₃ à reflux 15 à 30 min donne le même résultat). L'analyse en CCM de la solution indique la présence de trois produits qui sont séparés par CCE (CHCl₃:CH₃OH 97:3); on obtient par ordre de polarité décroissante: 36 mg de leurosine **6**; 26 mg de composé **21** de départ; 46 mg de lactame **22**.

22: F inst.: 242 C. IR: 3480, 2960, 1740, 1650 (amide), 1615, 1505, 1460, 1430, 930. UV: 218, 264, 288, 298. DC: 210(−), 224(+), 257(+), 303(+). SM pics à *m/e*: 822, 3839, C₄₆H₅₄N₄O₁₀; 806, 793, 764, 763, 3694, C₄₄H₅₁N₄O₈; 747; 703; 687; 675; 663, 3540 C₄₀H₄-N₄O₄; 647; 645; 603; 582; 555, 2701, C₃₈H₃₇N₃O₈; 523; 496; 379; 355; 353; 341; 282, 1335 (100%), C₁₄H₂₀NO₄; 272; 258; 240; 222; 214; 210; 200; 188; 171; 144, 0807 C₁₀H₁₀N₂; 135, 1063 (100%), C₉H₁₃N; 122, 0993, C₈H₁₂N. 121, 107. RMN ¹H (400 MHz): 8,01 (s large, 1 H, N₄-H); 7,51 (d, 1 H aromatique), 7,13 (3 H aromatiques), 6,61 (s, 1 H, C₉-H); 6,15 (s, 1 H, C₁₂-H); 5,86 (dd, 1 H, J_{14,15} = 10 et J_{3,14} = 4, C₁₄-H); 5,48 (s, 1 H,

C₁₇-H); 5,32 (d, 1 H, J_{14,15} = 10, C₁₅-H); 4,74 (dd, 1 H, J = 13 et 5, N₆-C₅-H); 3,84, 3,81 et 3,61 (3s, 9 H, C₁₁-OCH₃, C₁₆-CO₂CH₃ et C₁₆-CO₂CH₃); 3,79 (s, 1 H, C₂-H); 2,74 (s, 3 H, N₃-CH₃); 2,12 (s, 3 H, OCOCH₃); 0,99 et 0,84 (2t, 6 H, C₁₈-H et C₁₈-H).

RMN ¹³C (attribution par analogie avec les valeurs de la leurosine **6**²⁶): 172,9 (C=OCH₃); 171,0 et 170,0 (OCOCH₃ et C=OCH₃); 167,3 (C=O-N₆); 157,3 (C₁₁); 152,7 (C₁₃); 134,1 (C₁₄); 130,6 (C₂); 129,3 (C₁₅); 128,4 (C₈); 123,8 (C₁₄); 122,8 (C₈ + C₉ ou C₁₀); 122,2 (C₁₀ ou C₉); 119,5 (C₁₀); 118,8 (C₁₁); 117,6 (C₉); 114,7 (C₇); 109,9 (C₁₂); 93,8 (C₁₂); 82,6 (C₂); 78,8 (C₁₆); 75,5 (C₁₇); 65,3 (C₂₁); 60,8 (C₁₅); 58,8 (C₂₀); 55,2 (C₁₁OCH₃); 54,5 (C₁₆); 52,4 (C₇); 51,7 et 51,4 (2 CO₂CH₃); 49,7 (C₃ et C₅); 45,7, 44,0 et 43,4 (CH₂-N₆-CH₂ et C₆); 41,9 (C₂₀); 37,3 (N₃-CH₃); 31,3 (C₁₄); 30,0 (C₁₉); 28,8 (C₁₇); 24,7 (C₁₉); 22,8 (C₆); 20,2 (OCOCH₃); 8,1 (C₁₈) et 7,6 (C₁₈).

Ce composé présente des caractéristiques spectrales très voisines de celles de l'oxo-21' leurosine isolée de *C. roseus* par Cordell *et al.*,¹⁷ qui en ont déterminé la structure¹⁷ et de celles du lactame obtenu en oxydant la leurosine **6** par MnO₂.¹⁵ Mais ses caractéristiques spectrales et ses R_f en CCM dans sept systèmes d'éluants différents sont également identiques à celles du composé majoritaire formé par oxydation de la leurosine **6** par l'iode en milieu alcalin, et décrit comme étant l'oxo-3' leurosine.²⁵

Dichloro-12,7' indolénine de l'anhydrovinblastine **23**

A une solution de 50 mg d'anhydrovinblastine **3** (0,063 mM) dans 1,7 cm³ de chlorure de méthylène anhydre maintenue sous argon à 0°C, on ajoute une solution de 10,7 mg de *N*-chlorobenzotriazole (0,07 mM) dans 1,5 cm³ de chlorure de méthylène, puis 11,3 mg du même réactif. Après 45 min d'agitation, le milieu réactionnel est traité comme décrit pour la préparation de **16**. La dichloro-12,7' indolénine de l'anhydrovinblastine **23** est purifiée (CHCl₃:MeOH = 93:7) Rdt 45%.

IR: 3480, 2920, 1750, 1615, 1465. UV: 223 (35500), 255 (10700), 310 (7200); milieu acide: 226, 262, 305 (indolénine-dihydro-indole). DC: 233 (+11,5), 259 (−2,2), 300 (+4,5), 325 (−5,1). SM pics à *m/e*: 826, 782, 752, 737, 632, 591, 572, 556, 514, 484, 365, 363, 282, 222, 182, 167, 152, 144, 136, 135 (100%), 122, 121, 120, 107, 106. RMN du ¹H (240 MHz): 7,53 (1 H attribué à C₉-H); 7,34 et 7,25 (aromatiques); 5,77 (dd, 1 H, J_{14,15} = 10 et J_{3,14} = 4, C₁₄-H); 5,41 (s, 1 H, C₁₇-H); 5,29 (m, 1 H, C₁₅-H); 5,08 (d, 1 H, J_{14,15} = 10, C₁₅-H); 3,94, 3,78 et 3,53 (3s, 9 H, C₁₁-OCH₃, C₁₆-CO₂CH₃ et C₁₆-CO₂CH₃); 2,86 (s, 3 H, N₃-CH₃); 2,03 (s, 3 H, COCH₃); 1,01 (t, 3 H, J = 7, attribué à C₁₈-H) et −0,17 (attribué à C₁₈-H).

Préparation de la chloro-12 nor-5' anhydrovinblastine **24**

A une solution de 22 mg de chloro-12 nor-5' indolénine **23** (2,5 10^{−5} M) dans 1,2 cm³ d'un mélange THF: H₂O = 1:1, on ajoute sous argon et à 0°C une solution de 6 mg d'AgBF₄ (3,10^{−5} M) dans 2,8 cm³ du même mélange. Le milieu réactionnel est agité à 40–45°C pendant 17 hr puis traité comme décrit précédemment pour obtenir 19,6 mg de chloro-12 nor-5' anhydrovinblastine **24** (rdt 95%); [α]_D²⁵ + 22 (CHCl₃, C = 0,59). IR: 3480, 3460, 2920, 1750, 1610, 1462. UV: 221 (46000), 272 (17000), 293 (10500) et 308 (4000). DC: 216 (−46,2), 231 (+29,1), 245 (+11,5), 262 (+25,7), 293 (−1,1), 306 (+3,4), 320 (+3,4). SM pics à *m/e*: 828, 826, 782, 768, 725, 646, 632, 565, 282, 152, 144, 136 (100%), 123, 122, 121, 107. RMN du ¹H: 8,47 (s, 1 H, N₄-H); 7,69 (1 H arom. indolique); 7,14 (3 H arom. indoliques); 6,36 (s, 1 H, C₉-H); 5,89 (dd, 1 H, J_{14,15} = 10 et J_{3,14} = 4, C₁₄-H); 5,70 (1 H, C₁₅-H); 5,29 (s, 1 H, C₁₇-H); 5,27 (1 H, C₁₅-H); 4,28 (dd, 2 H, J_{6a,6b} = 14, C₆-H); 3,95, 3,78 et 3,75 (3s, 9 H, C₁₁-OCH₃, C₁₆-CO₂CH₃ et C₁₆-CO₂CH₃); 3,70 (s attribué à C₂-H); 2,97 (s, 3 H, N₃-CH₃); 2,09 (s, 3 H, COCH₃); 1,06 (t, 3 H, J_{18,19} = 6,5, C₁₈-H) et 0,70 (t, 3 H, J_{18,19} = 6, C₁₈-H).

Chloro-7' indolénine de l'anhydrovincristine 27

A une solution de 120 mg d'anhydrovincristine **25** (0,15 mM)¹⁸ dans 12 cm³ de chlorure de méthylène anhydre maintenue sous argon à 0 °C, on ajoute, sous agitation, 29 mg de N-chlorobenzotriazole (0,19 mM). Après 2 h 30 min d'agitation, le milieu réactionnel est traité comme pour la préparation de **16**. Par CCE (CH₃CO₂Et:CH₃OH 90:10) on sépare l'anhydrovincristine qui n'a pas réagi (20 mg, 17%) de la chloro-7' indolénine de l'anhydrovincristine **27** (87 mg, Rdt 70%). IR: 3000, 1760, 1680, 1615, 1600. UV: 222, 256, 310; (EtOH - H⁺): 225, 254, 296. DC: 235(+), 300(-), 320(+), (EtOH + H⁺): 225(+), 260(+), 305(+). SM: 806, 804, 773, 762, 645, 612, 610, 552, 536, 494, 466, 401, 366, 358, 329, 282, 136 (100%), 135, 122, 121.

Nor-5' anhydrovincristine 29

A une solution de 60 mg de chloro-7' indolénine de l'anhydrovincristine **27** (0,07 mM) dans 3 cm³ d'un mélange THF:H₂O = 1:1, on ajoute à température ordinaire et sous agitation 20 mg d'AgBF₄ (0,1 mM). Le mélange est agité à 45 °C pendant 2 h 30 min puis extrait par du chloroforme en présence d'un solution aqueuse de Na₂CO₃ à 10%. Après traitements habituels, on isole 51 mg (Rdt 90%) de nor-5' anhydrovincristine **29**: [x]_D²⁰ + 36 (C = 0,3, CHCl₃). IR: 3400, 2950, 1745, 1680. UV: 215, 259, 282, 292. DC: 205(-); 220(+); 250(+); 295(+). SM pics à m/e: 806, 794, 792, 776, 762, 645, 630, 610, 599, 587, 536, 508, 494, 466, 152, 136 (100%), 135, 122, 121. RMN du ¹H (240 MHz): 8,76 (s, 1 H, OH), 8,48 (s large, 1 H, N₄-H); 8,18 (0,5 H) et 7,73 (1,5 H, N₄CHO + aromatique); 7,18, 3 H, aromatiques); 6,80 (s, 1 H, C₉-H), 6,71 (2s, 1 H, C₁₂-H); 5,91 (m, 1 H, C₁₄-H); 5,70 (m, 1 H, C₁-H); 5,40 (d, 1 H, J_{14,15} = 10, C₁₅-H); 5,20 (2s, 1 H, C₁₇-H); 4,75 et 4,50 (2s, 1 H, C₂-H); 3,91, 3,75 et 3,71 (3s, 9 H, C₁₁OCH₃, C₁₆-CO₂CH₃ et C₁₆-CO₂CH₃); 2,09 (2s, 3 H, COCH₃); 1,08 (t, 3 H, J = 7) et 0,71 (3 H), C₁₈-H et C₁₈-H).

Chloro-7' indolénine de la leuroformine 28

A une solution de 60 mg de N₄-desméthyl N₄-formyl leurosine ou leuroformine **26**²⁰ (0,072 mM) dans 6 cm³ de chlorure de méthylène anhydre maintenue sous argon à 0 °C, on ajoute, sous agitation, 14 mg de N-chlorobenzotriazole (0,092 mM). Après 2 heures d'agitation, le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite à une température inférieure à 20 °C; on ajoute 1,5 cm³ de méthanol, 10 cm³ d'une solution de carbonate de sodium aqueux (40%) et on extrait par du benzène. Après traitements classiques et purification par CCE (CHCl₃:CH₃OH 95:5, cuve saturée de NH₃) on obtient la chloro-7' indolénine de la leuroformine **28** (52 mg, Rdt 85%). IR: 3000, 1760, 1690, 1600. UV (EtOH)_{max}: 226, 256, 310, (EtOH + H⁺): 225, 254, 298. DC (EtOH): 205(-), 235(+), 258(+), 295(-), 325(+); (EtOH + H⁺): 230(+), 255(+), 295(+). SM: 836, 822, 616, 365, 282, 149, 133, 122 (100%), 121.

Nor-5' leuroformine 30

A une solution de 50 mg de chloro-7' indolénine de leuroformine **28** (0,07 mM) dans 4 cm³ d'un mélange THF:H₂O 1:1, on ajoute à température ordinaire et sous agitation 20 mg d'AgBF₄ (0,1 mM). Le mélange est agité à 20 °C pendant 16 h puis extrait par de l'éther en présence de Na₂CO₃ à 10%. Après séchage sur Na₂SO₄, évaporation du solvant sous pression réduite et purification par CCE (CHCl₃:CH₃OH 95:5, cuve saturée de NH₃), on isole 20 mg de nor-5' de leuroformine **30** (Rdt: 40%). IR: 3400, 2950, 1750, 1680. UV: 222, 260, 286, 295. DC: 205(-), 225(+), 255(+), 298(+). SM pics à m/e: 824, 822, 764, 612, 610, 584, 494, 282, 154, 152, 144, 136 (100%), 122, 121. RMN du ¹H (240 MHz): 8,70 (s, 1 H, OH), 8,41 (s large, 1 H, N₄-H); 8,12 (0,5 H) et 7,70 (0,5 H), N₄CHO, 7,62 (d, J = 7, 1 H aromatique), 7,12 (m, 3 H aromatiques); 6,76 (s, 1 H, C₉-H); 6,64 (2s, 1 H, C₁₂-H); 5,86 (dd, 1 H, J_{14,15} = 10, J_{15,16} = 3,

C₁₄-H); 5,33 (d, 1 H, J_{14,15} = 10, C₁₅-H); 5,16 (2s, 1 H, C₁₇-H); 4,70 et 4,45 (2s, 1 H, C₂-H); 4,32 (d, 1 H, J_{AB} = 12, C₆-H); 4,21 (d, 1 H, J_{AB} = 12, C₆-H'); 3,92, 3,76 et 3,68 (3s, 9 H, C₁₁OCH₃, C₁₆CO₂CH₃ et C₁₆-CO₂CH₃); 2,05 (2s, 3 H, COCH₃); 1,07 et 0,70 (2t, 6 H, J = 7, C₁₈-H et C₁₈-H).

Chloro-7' indolénine de la N₄-desméthyl N₄-formyl déoxy-20' leurosine 32

La N₄-desméthyl N₄-formyl déoxy-20' leurosine **31** (90 mg, 0,11 mmole) est traitée par du N-chlorobenzotriazole (21 mg) comme décrit pour la préparation de **28**. La purification du produit brut obtenu, par CCE (C₂H₅OH:CH₃CO₂Et 1:3) fournit 40 mg (Rdt 43%) de chloro-7' indolénine **32**: UV: 220, 248, 310. SM pics à m/e: 824, 822, 808, 764, 750, 748, 632, 617, 554, 494, 144, 138 (100%), 136, 125, 121.

Préparation du composé 33

Une solution de chloro-7' indolénine **32** (40 mg, 0,047 mM) dans 5 cm³ de mélange THF:H₂O = 1:1, est agitée à 50 °C sous atmosphère inerte en présence d'AgBF₄ (15 mg). Après 1 h, le milieu réactionnel est dilué par une solution aqueuse de Na₂CO₃ à 10% avant d'être extrait par de l'éther. Le composé **33** est purifié par CCE (CHCl₃:CH₃OH 90:10) Rdt 73%. IR: 3450, 2950, 1750, 1670. UV: 224, 260, 286, 294, 304. DC: 205(-), 225(+), 255(+), 280(+), 305(-). SM pics à m/e: 824, 822, 808, 794, 764, 750, 748, 692, 663, 648, 632, 508, 494, 466, 144, 138 (100%), 136, 125. RMN du ¹H (240 MHz): 8,71 (s, 1 H, OH ou N₄-H); 8,19 (s, 0,5 H) et 7,58 (1,5 H); N₄CHO + N₄-H ou OH: 7,34 (d, 1 H, J = 8, aromatique); 7,25, 7,00 (4 H, aromatiques + C₉-H); 6,66 (s, 1 H, C₁₂-H); 5,97 (m, 1 H, C₁₄-H); 5,51 (d, 1 H, J_{14,15} = 12, C₁₅-H); 5,17 (s dédoublé; 1 H, C₁₇-H); 4,75 et 4,53 (2s, 1 H, C₂-H); 4,47 (d, 1 H, J_{AB} = 15) et 4,24 (d, 1 H, J_{AB} = 15); C₆-H; 3,66 et 3,46 (3s, 9 H, C₁₁-OCH₃), C₁₆-CO₂CH₃, C₁₆-CO₂CH₃); 2,05 (s dédoublé, 3 H, COCH₃); 0,81 et 0,55 (2t, 6 H, J = 7, C₁₈-H et C₁₈-H).

Remerciements - Nous remercions le Professeur P. Bladon (Université de Strathclyde, Glasgow) pour l'enregistrement du spectre de masse du composé **21** en haute résolution.

RÉFÉRENCES

- ¹N. Langlois, F. Guéritte, Y. Langlois et P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 7017 (1976) et refs citées.
- ²A. I. Scott, F. Guéritte et S. L. Lee, *Ibid.* **100**, 6253 (1978).
- ³N. Langlois et P. Potier, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 102 (1978).
- ⁴N. Langlois et P. Potier, *Ibid.* 582 (1979).
- ⁵S. B. Hassam et C. R. Hutchinson, *Tetrahedron Letters* 1681 (1978); ⁶R. L. Baxter, C. A. Dorschel, S. L. Lee et A. I. Scott, *J. Chem. Soc. Commun.* 257 (1979).
- ⁷K. L. Stuart, J. P. Kutney, T. Honda et B. R. Worth, *Heterocycles* **9**, 1391 (1978); ⁸*Ibid.* 1419 (1978).
- ⁹P. Mangeney, R. Z. Andriamialisoa, N. Langlois, Y. Langlois et P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 2243 (1979) et refs citées.
- ¹⁰P. Mangeney, R. Z. Andriamialisoa, N. Langlois, Y. Langlois et P. Potier, *J. Org. Chem.* **44**, 3765 (1979).
- ¹¹P. Mangeney, R. Z. Andriamialisoa, J.-Y. Lallemand, N. Langlois, Y. Langlois et P. Potier, *Tetrahedron* **35**, 2175 (1979).
- ¹²R. Z. Andriamialisoa, N. Langlois, Y. Langlois, P. Potier et P. Bladon, *Can. J. Chem.* **57**, 2572 (1979).
- ¹³W. I. Taylor, *Proc. Chem. Soc.* 247 (1962).
- ¹⁴*Inter alia* ¹⁵L. J. Dolby et S. I. Sakai, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 5362 (1964); ¹⁶F. Bylsma, Ph.D. Thesis, Vancouver, 1970; ¹⁷N. Aimi, Y. Asada, S. Tsuge, T. Kohmoto, K. Mogi et S. Sakai, *Heterocycles* **5**, 267 (1976).
- ¹⁸G. Buchi et R. E. Manning, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 2532 (1966).

- ¹⁴K. V. Lichman, *J. Chem. Soc. (C)* 2539 (1971).
- ¹⁵G. L. Thompson, G. C. Paschal et R. A. Conrad, *U.S. Pat.* 4122081 (24.10.1978), *Appl.* 822466 (8.08.1977).
- ¹⁶N. Langlois, R. Z. Andriamialisoa et N. Neuss, *Helv. Chim. Acta* **63**, 793 (1980).
- ¹⁷A. El Sayed, G. H. Handy et G. A. Cordell, 20th Annual Meeting of the American Society of Pharmacognosy, Purdue University, 29 Juillet–3 Août 1979, ¹⁸A. El Sayed, G. H. Handy et G. A. Cordell, *J. Natur. Prod.* **43**, 157 (1980).
- ¹⁸J. P. Kutney, J. Balsevitch, T. Honda, P. H. Liao, H. P. M. Thillier et B. R. Worth, *Can. J. Chem.* **56**, 2560 (1978).
- ¹⁹K. Jovanovics, K. Szasz, B. Kellner, L. Nemeth, Z. Relle, E. Bittner, E. Dezseri et J. Eles, *Ger. Offen.* 2404120, 29 Août 1974, *Hung. Appl.* RI 502, 16 Février 1973; ²⁰Richter Gédéon Vegyeszeti, *Belg.* 823560 (16.04.1975), *Hung. Appl.* RI 531 (20.12.1973).
- ^{20a}F. Zavala, D. Guénard et P. Potier, *Experientia* **34**, 1497 (1978); ^{20b}F. Zavala, Thèse de Doctorat de 3ème Cycle, Paris 16 Octobre 1979.
- ²¹S. Kan, P. Gonord, C. Duret, J. Salset et C. Vibet, *Rev. Sci. Instrum.* **44**, 1725 (1973).
- ²²S. Kan *et al.*, résultats non publiés.
- ²³M. Gorman, N. Neuss et N. J. Cone, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 93 (1965).
- ²⁴N. Neuss, M. Gorman, N. J. Cone et L. L. Huckstep, *Tetrahedron Letters* 783 (1968).
- ²⁵J. P. Kutney, J. Balsevitch, G. H. Bokelman, T. Hibino, T. Honda, I. Itoh, A. H. Ratcliffe et B. R. Worth, *Can. J. Chem.* **56**, 62 (1978).
- ²⁶E. Wenkert, E. W. Hagaman et B. Lal, G. E. Gutowski, A. S. Katner, J. C. Miller et N. Neuss, *Helv. Chim. Acta* **58**, 1560 (1975).