

ALCALOÏDES INDOLIQUES—C^{a,b}

PRÉPARATION DE DÉRIVÉS DE L'HÉTÉRO-YOHIMBANE À PARTIR DE LA CORYNANTHÉINE. ACTIVATION DE LA DOUBLE LIAISON VINYLIQUE PAR MERCURATION. DÉRIVÉS DU CORYNANTHÉANE

L. A. DJAKOURÉ

Laboratoire de Chimie Organique Biologique, Faculté des Sciences, B.P. 4322, Abidjan, Côte d'Ivoire

et

F.-X. JARREAU et R. GOUTAREL*

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

(Received in France 17 October 1974; Received in the UK for publication 29 November 1974)

Résumé—Différents dérivés du corynanthéane portant une fonction oxygénée en 17 (aldéhyde, alcool primaire, acide et ester), ainsi que bon la déméthylcorynanthéine, sont préparés à partir de la corynanthéine. La structure des acides obtenus par saponification de la corynanthéine dans la potasse méthanolique est précisée.

Abstract—Corynantheane derivatives having oxygenated-function at carbon-17 20, 21, 22, 23, including desmethylcorynantheine 2 have been obtained from corynantheine. The structure of the acids derived from corynantheine by saponification with KOH/MeOH has been deduced.

"Corynantheine is an alkaloid with a curious history". C'est par cette phrase que débute un article de Autrey et Scullard¹ consacré à une synthèse de cet alcaloïde à partir de la yohimbine.

Les recherches sur l'isolement et l'établissement de la structure de la corynanthéine ayant pour la plupart été faites dans notre laboratoire et ayant pratiquement orienté celui-ci vers une spécialisation dans la chimie des alcaloïdes, nous pensons utile d'apporter quelques précisions à cette histoire. Le nom de *Pseudocinchona africana* Aug. Chev. a été donné par Auguste Chevalier à une Rubiacée abondante en Côte d'Ivoire, aujourd'hui confondue avec le *Corynanthe pachyceras* K. Schum. Récoltées par Chevalier, les écorces de cette plante avaient été étudiées, pour la première fois par Perrot et Goris² qui en isolèrent la corynanthine. Etant donné l'activité pharmacodynamique intéressante de cet alcaloïde, E. Fourneau,³ à l'Institut Pasteur, en prépara une certaine quantité et une première étude chimique montra que la corynanthine est un isomère de la québrachine ou yohimbine. Fourneau avait, d'autre part, donné le nom de corynanthéine au mélange d'alcaloïdes amorphes résiduel après séparation de la corynanthine.

Quelques années plus tard, Karrer et Salomon⁴ isolaient de résidus industriels d'extraction de la yohimbine, provenant vraisemblablement du traitement des écorces de *Pausinystalia yohimbe* Pierre (syn. de *Corynanthe yohimbe* K. Schum.) un chlorhydrate d'alcaloïde

cristallisé, soluble dans le chloroforme, auquel ils donnèrent le nom de chlorhydrate de corynanthéine, spécifiant que la base correspondante était amorphe.

Raymond-Hamet⁵ ayant eu en mains les deux échantillons, corynanthéine amorphe de Fourneau et chlorhydrate de corynanthéine de Karrer, prépara, à partir du premier, un chlorhydrate soluble dans le chloroforme. D'autre part, il mit au point une méthode de séparation de la corynanthine et du chlorhydrate soluble dans le chloroforme à partir des écorces de *P. africana*. Raymond-Hamet conclut à l'identité des trois chlorhydrates de corynanthéine, la base correspondante étant toujours un alcaloïde amorphe.

En 1936, Janot et Goutarel recevaient du Pharmacien Colonel Laffite une certaine quantité d'écorces de *Pseudocinchona africana* récoltées à Abengourou, en Côte d'Ivoire. Ayant isolé la corynanthine, ils furent conduits à comparer les alcaloïdes amorphes résiduels à l'échantillon de corynanthéine amorphe de Fourneau et en isolèrent successivement, un alcaloïde nouveau qu'ils nommèrent "corynanthéine cristallisée",⁶ puis la corynanthéidine⁷ et la corynanthidine⁸ identifiée plus tard à l' α -yohimbine.⁹ Après avoir préparé une quantité importante de corynanthéine cristallisée, Janot et Goutarel s'intéressèrent naturellement à l'établissement de sa structure. Ces travaux furent interrompus par la deuxième guerre mondiale, mais purent être repris en 1942.

Les recherches sur l'établissement de la structure de la corynanthéine étaient déjà très avancées lorsque le Professeur Karrer vint à Paris, en 1948, invité par la Société Chimique de France. Le Professeur Janot lui demanda s'il était possible de comparer la corynanthéine cristallisée à l'alcaloïde amorphe préparé par Salomon. De toute évidence, le produit de Salomon n'existait plus à Zürich et Karrer confia à Mme Chatterjee¹⁰ une nouvelle étude

* Alcaloïdes indoliques—XCIX. G. Maynard, J. L. Poussset, J. Kerharo, X. Monseur, A. Cavé et R. Goutarel, *Phytochemistry* 12, 2308 (1973).

^b Ce mémoire fait partie de la Thèse de Doctorat ès Sciences d'Etat de M. L. A. Djakoure, soutenue le 22 Mai 1973 (Université de Paris-Sud, Orsay) et enregistrée sous le No 1123 Série A.

concernant l'isolement et l'établissement de la structure de la corynanthéine cristallisée.

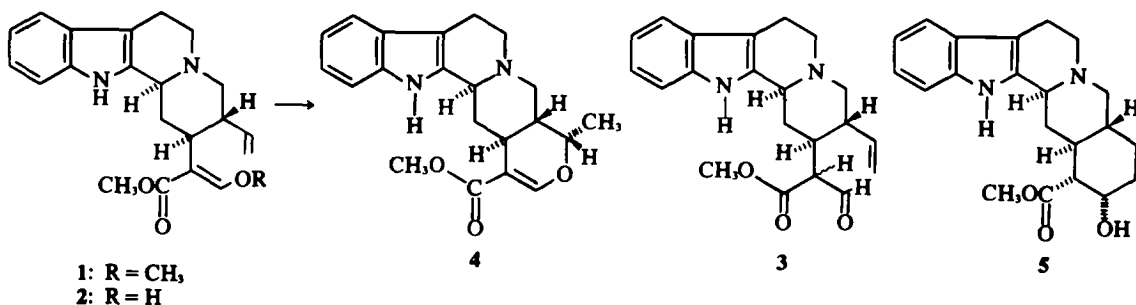
Les travaux de Karrer incitèrent Janot et Goutarel à établir avec le Professeur Prelog, à Zürich, une collaboration qui aboutit à la détermination de la structure de la corynanthéine.¹¹

Une controverse s'établit alors entre les deux groupes de chercheurs dont l'origine était la mise en évidence par Karrer¹² d'un groupement C-CH₃ caractérisé par la méthode de Kuhn-Roth, alors que Janot, Goutarel et Prelog¹¹ avaient montré la présence d'une chaîne vinylique selon la méthode de Doevre. En fait, on s'aperçut bientôt que la corynanthéine cristallisée pouvait être accompagnée de quantités plus ou moins importantes de dihydrocorynanthéine donnant une réaction de Kuhn-Roth positive. Une première méthode de

séparation des deux bases par distribution à contre-courant était alors mise au point par Janot, Goutarel, Prelog et Mirza¹³ suivie bientôt d'une autre décrite par Karrer, basée sur une chromatographie sur échangeur d'ions.¹⁴

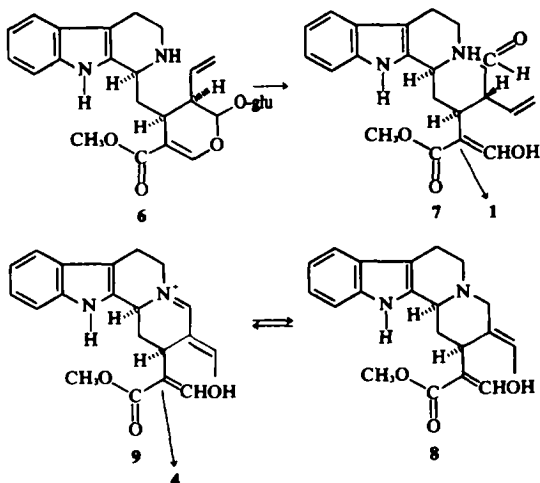
Dans leur publication définitive sur la structure plane de la corynanthéine 1, Janot et Goutarel¹⁵ font de cet alcaloïde un intermédiaire important dans la bio-synthèse de nombreux alcaloïdes indoliques. Ils postulent, par exemple, que la déméthylcorynanthéine sous sa forme ester énolique 2 peut conduire à la δ -yohimbine ou ajmalicine* 4 et à la yohimbine 5 à partir de la forme ester β -aldéhydique 3. Il est évident que dans de telles biosynthèses, la double liaison vinylique doit être activée par voie enzymatique.[†]

La synthèse de composés peu abondants dans la nature



*On doit noter que dans cette publication, la structure plane de l'ajmalicine, type des alcaloïdes du groupe de l'hétéroyohimbane, est proposée pour la première fois. Cette structure a été démontrée la même année par Goutarel et Le Hir.¹⁶ Dans l'ouvrage de Hesse,¹⁷ l'établissement de cette structure a été attribuée à Wenkert.¹⁸

†Il est aujourd'hui parfaitement démontré que la fraction non tryptaminique des alcaloïdes indoliques a son origine dans un monoterpène cyclopentanique, le loganoside ou plutôt dans son dérivé, le secologanoside. C'est ainsi qu'un glyco-alcaloïde, le vincoside 6, formé de l'union du secologanoside et de la tryptamine, conduit, après ouverture du cycle pyranique à un aldéhyde 7, donnant soit la corynanthéine 1, soit, avec migration de la double liaison vinylique en position conjuguée éthylidénique, la geissoschizine 8. La geissoschizine, moitié de l'alcaloïde bis-indolique, la geissospermine, dont la structure a été établie dans notre laboratoire,¹⁹ serait le véritable intermédiaire dans la biosynthèse de l'ajmalicine, la double liaison éthylidénique étant activée par conjugaison dans l'ion immonium 9.²⁰



et doués de propriétés pharmacodynamiques intéressantes, à partir de substances naturelles facilement accessibles et selon des méthodes chimiques imitant les processus biosynthétiques constitue un thème de recherche passionnant. Les brillants résultats obtenus par exemple dans la transformation de la tabersonine en vincamine²¹ en sont une illustration récente.

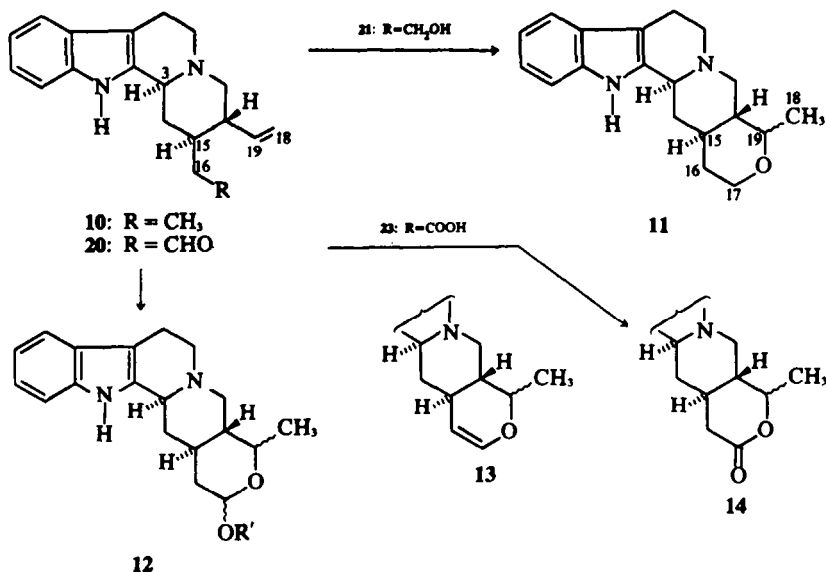
C'est dans cet esprit que nous avons été conduits à étudier les possibilités de passage des dérivés de la corynanthéine à des alcaloïdes du groupe de l'hétéroyohimbane et en particulier à l'ajmalicine par activation chimique de la double liaison vinylique. Si plusieurs synthèses totales de l'ajmalicine 4 ont été réalisées,²² elles conduisent toutes, évidemment, et avec un rendement médiocre, au dérivé racémique. La corynanthéine possède trois des carbones asymétriques de l'ajmalicine et il apparaît possible d'obtenir la forme active et naturelle de ce dernier alcaloïde à partir de la déméthylcorynanthéine 2.

Il nous a paru opportun, à l'occasion de ce travail, de préciser plusieurs points qui n'avaient pu être étudiés lors des précédents travaux. Notamment, nous apportons une solution au délicat problème de séparation de la corynanthéine et de la dihydrocorynanthéine et à celui des acides résultant de la saponification de ces bases dans la potasse méthanolique.

Le passage d'un alcaloïde indolique tétracyclique dérivé du corynanthéane 10 (R = CH₃) au type pentacyclique de l'hétéroyohimbane 11, implique l'élaboration d'un cycle supplémentaire par formation d'une liaison carbone oxygène.

R est une fonction oxygénée, alcool primaire, aldéhyde, acide ou ester pouvant conduire à un éther cyclique 11, à un acétal 12 (R' = alcoyle), un hémiacétal 12 (R' = H), un éther cyclique d'énol 13 ou à une lactone 14.

Les méthodes susceptibles d'être utilisées peuvent se diviser en deux groupes selon qu'il s'agit de cyclisation

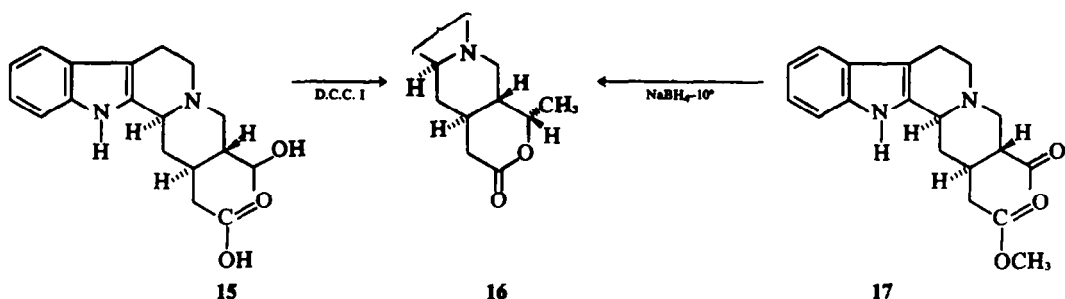


directe d'une fonction portée par le carbone 16* sur l'oléfine ou de cyclisations après fonctionnalisation de la double liaison. Dans le premier cas, les conditions réactionnelles nécessitent l'action d'acides protoniques forts concentrés:²⁴ formation d'une lactone à partir d'un acide δ -éthylénique, etc. Ces conditions ne peuvent que difficilement convenir à une molécule alcaloïdique plus complexe que les dérivés ci-dessus et comportant par exemple une fonction ester 2 \rightarrow 4.

Les synthèses totales de l'ajmalicine mentionnées précédemment²² font appel, en général, à des intermédiaires fonctionnalisés en position 19. C'est ainsi que Van Tamelen et coll.^{25a} forment le cycle E de l'hétéroyohimbane par lactonisation entre une fonction carboxyle en 17 et une fonction hydroxyle en 19, en présence de DCCI, ou par réduction par le borohydure de sodium du cétio-ester 17.

Dans une synthèse totale d'alcaloïdes du groupe de l'hétéro-yohimbane, Gutzwiller *et al.*^{25c} mettent à profit la mercuration d'une double liaison vinylique pour effectuer une cyclisation à partir d'un ester énoïque dérivé d'une benzoylpipéridine neutre. Nous avons de notre côté réalisé le même type de réaction à partir d'un dérivé indolique basique, la déméthylcorynanthéine 2, la publication des résultats des chercheurs américains nous ayant conduits à rapporter brièvement nos résultats personnels.²⁷

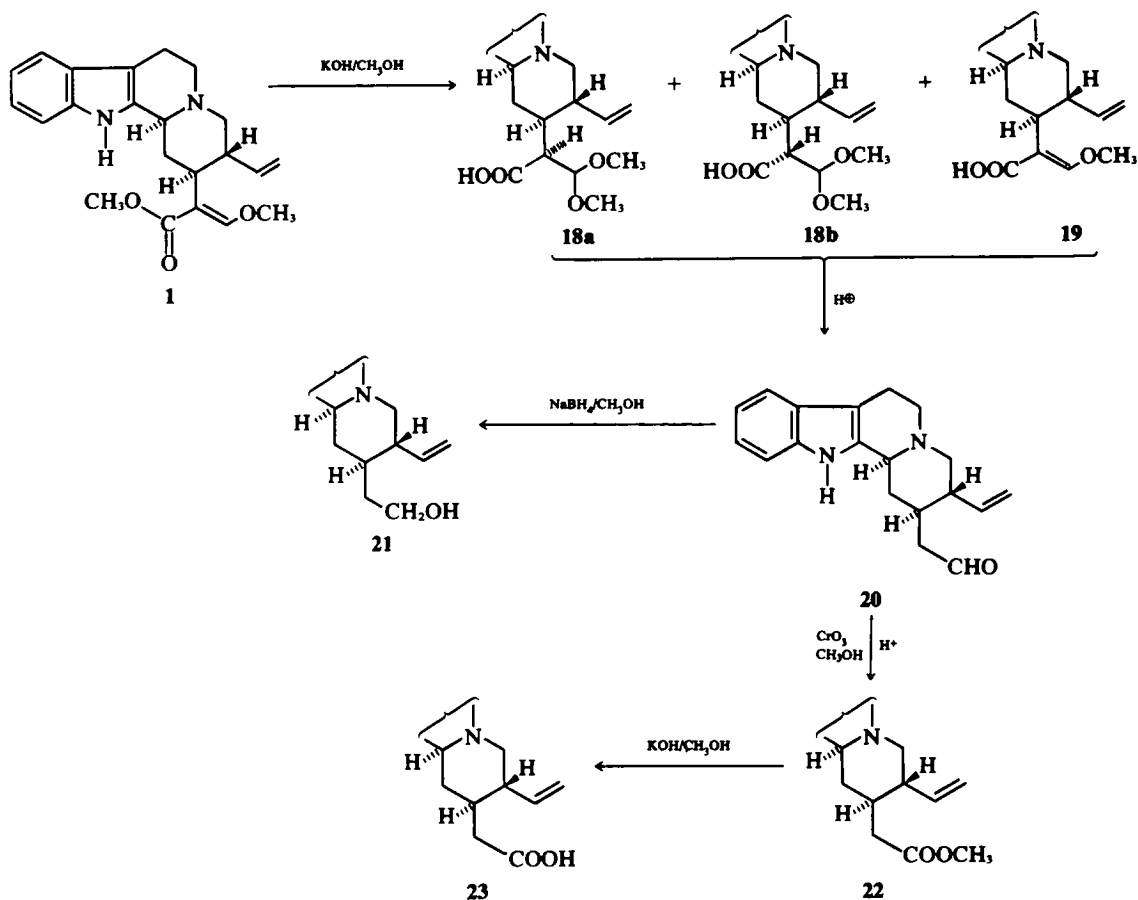
La mise au point des conditions de mercuration de la double liaison vinylique d'un alcaloïde a nécessité la préparation, pour un examen systématique, du corynanthéane 10 ($R = CH_3$) et de dérivés comportant diverses fonctions oxygénées liées au carbone 16: corynanthéol 21 ($R = CH_2OH$), corynanthéal 20 ($R = CHO$) acide corynanthoïque 23 ($R = COOH$) et son ester



Il apparaît donc que le problème posé est l'introduction d'une fonction oxygénée en 19, à partir de la double liaison vinylique Δ .^{18,19} Parmi les méthodes disponibles, l'oxymercuration-démércuration est certainement une des plus appropriées pour deux raisons: il est en effet admis que cette réaction est la méthode de choix pour l'hydratation Markovnikov d'une oléfine²³ et il a été établi que des réactions directes de cyclisation entre l'ion mercurinium intermédiaire et des fonctions voisines sont possibles, conduisant à la formation de cycles pyraniques, lactoniques et furanniques.²⁶

méthylque 22 ($R = COOCH_3$). La préparation de ces divers produits ne pose aucun problème particulier puisqu'ils dérivent du corynanthéal 20 obtenu par Janot et Goutarel¹⁵ à partir de la corynanthéine par saponification et décarboxylation. Il a été cependant indispensable de mettre au point une méthode préparative de corynanthéine pure, les procédés précédemment décrits de séparation de la dihydrocorynanthéine ne permettant que difficilement d'obtenir cet alcaloïde en quantité appréciable. La technique est décrite dans la partie expérimentale. La corynanthéine 1 soumise à l'action de la potasse méthanolique conduit au mélange des acides corynanthéiques 18 et 19. La décarboxylation en milieu acide dilué conduit au corynanthéal 20. A partir de celui-ci, le corynanthéol 21 est obtenu par réduction au

*La nomenclature utilisée est celle proposée par Le Men et Taylor.²¹



moyen de NaBH₄. L'oxydation chromique en présence de méthanol²⁸ du corynanthéol donne l'ester méthylique **22**, saponifiable en acide corynanthoïque **23**.

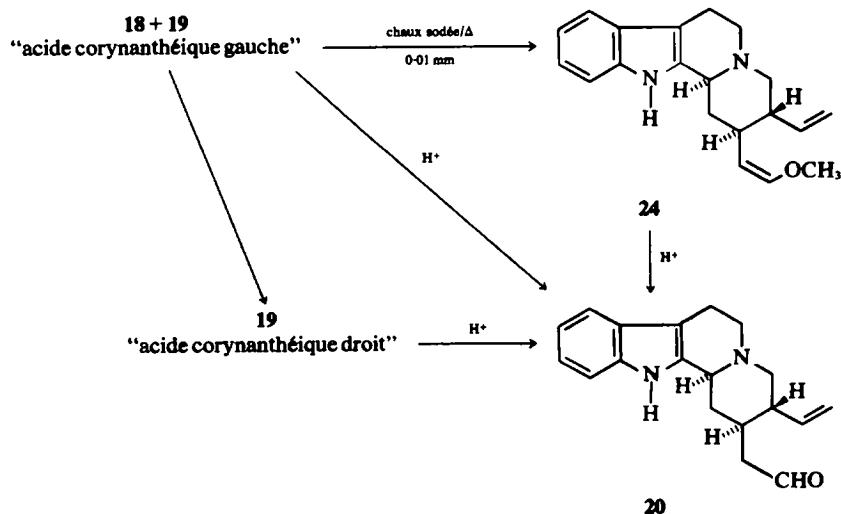
Le corynanthéane **10** (R = CH₃) a été préparé par réduction du corynanthéol **20** selon la méthode de Kishner-Wolff modifiée.¹⁵

Janot et Goutarel¹⁵ avaient montré que par saponification de la corynanthéine dans la potasse méthanolique, on obtient un acide corynanthéique qui, en raison de son pouvoir rotatoire, était nommé "acide corynanthéique gauche". Celui-ci traité par la chaux sodée dans le vide

poussé conduit à la décarboxycorynanthéine **24** qui, en milieu acide, donne le corynanthéol **20**.

Le corynanthéol avait été obtenu, d'autre part, par traitement de l'acide "corynanthéique gauche" en milieu acide dilué. On isole, après séparation du corynanthéol, un nouvel acide nommé "acide corynanthéique droit" dont la décarboxylation est apparemment plus lente, mais qui, traité en milieu acide redonne le corynanthéol.

L'obtention d'acide corynanthéique dextrogyre par traitement acide de l'acide corynanthéique lévogyre avait été interprétée comme résultant d'une isomérisie cis-trans



éthylénique de la double liaison énoïque. On remarquait cependant que les résultats analytiques fournis par l'acide corynanthéique gauche, en particulier, ne correspondaient à la formule brute que par addition de molécules de solvants.

En fait, l'analyse en CCM, de "l'acide corynanthéique gauche", préparé selon la technique précédemment décrite, indique qu'il s'agit du mélange de trois produits **18a**, **18b** et **19**. Cette interprétation est confirmée par l'examen du spectre de RMN, enregistré dans la pyridine, qui permet de prévoir la composition du mélange: trois singulets élargis à 11-25, 11-70 et 11-71 ppm sont caractéristiques de trois protons NH indoliques; un singulet à 7-65 ppm et un autre à 3-60 ppm correspondent au proton en C-17 et au méthyle du groupement $C=CH-OCH_3$, de l'acide **19**. En plus de ces signaux, quatre singulets apparaissent à 3-20 et 3-34 ppm, à 3-26 et 3-40 ppm, associables deux à deux, suggérant l'existence probable de deux composés comportant une fonction diméthoxyacétalique **18a**, **18b**.

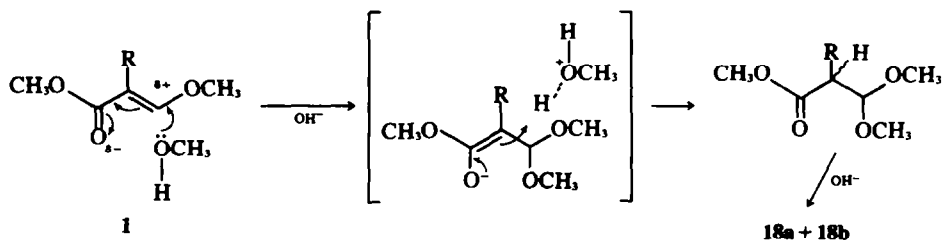
Une confirmation de cette interprétation est apportée par le spectre de masse dans lequel, outre le pic moléculaire attendu pour **19** ($M^+ = 352$), apparaît un pic M^+ à m/e 384, l'augmentation de 32 unités de masse

attribuant une configuration de type E à l'acide corynanthéique n'a rien de surprenant, celle-ci étant thermodynamiquement la plus stable.³¹

L'examen comparatif du spectre de l'acide corynanthéique **19** et du mélange obtenu par saponification de la corynanthéine, montre que **19** est bien un des constituants du produit de saponification et qu'il ne s'est pas formé au cours du traitement en milieu acide.

La saponification de la corynanthéine dans le méthanol est donc une réaction complexe qui conduit à un produit auquel doit être conservé le nom d'acide corynanthéique **19**, de configuration éthylénique E, et à deux acides saturés isomères **18a** et **18b** résultant de l'addition d'une molécule de méthanol sur la double liaison éthylénique. Ce résultat est en accord avec ceux obtenus par Ing et Raison³² et par Raymond-Hamet³³ au cours de l'étude des produits formés lors de la saponification de la mitragynine et avec ceux de Kaneko³⁴ décrits à propos de la serpentine.

On doit noter que **19** placé dans les conditions expérimentales de saponification de la corynanthéine ne subit pas d'addition de méthanol. Celle-ci n'est opérante que lorsque la fonction portée par le carbone 16 est un ester méthylique ou un groupe carbonyle.³⁵



correspondant à l'addition d'une molécule de méthanol. Lorsque cette analyse est effectuée sur le produit brut de saponification, avant recristallisation dans le méthanol, on aboutit à la même conclusion et on peut même préciser qu'il s'est formé 1/3 d'acide **19** et 2/3 des acides diméthoxyacétaliques **18**.

La décarboxylation de l'"acide corynanthéique gauche" dans les conditions décrites¹⁵ conduit au corynanthéal avec un rendement de 70%. Après alcalinisation et séparation du corynanthéal, la phase aqueuse est acidifiée à pH 5 et donne, par extraction, l'acide corynanthéique dextrogyre.

L'étude spectrale conduit à lui attribuer la structure **19** du véritable acide corynanthéique et permet de préciser la stéréochimie des substituants en C-16 et C-17.

Le spectre de masse est en accord avec une formule brute en $C_{21}H_{24}O_5N_2$, c'est-à-dire différant de la corynanthéine par la perte d'un méthylène. Le spectre de RMN est parfaitement interprétable et en accord avec la structure proposée, dans laquelle la double liaison énoïque est *trans*-substituée (configuration E).

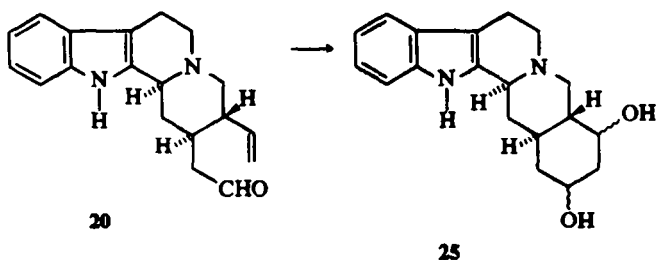
Ce dernier point est déduit des travaux de Jackman et coll³⁶ qui indiquent que le proton porté par une structure éthylénique *trans* résonne à une valeur de champs plus faible que celui porté par une structure éthylénique *cis*: $0.5 \text{ ppm} > \Delta\delta < 0.90 \text{ ppm}$. Par ailleurs, il est bien établi que la corynanthéine présente une stéréochimie éthylénique de type E, le proton en 17 apparaissant à 7-35 ppm.³⁰ Si la structure de l'"acide corynanthéique droit" était de type Z, le signal de ce proton apparaîtrait à 6-90 ppm, alors qu'il se situe à 7-65 ppm. Cette conclusion

Il apparaît nettement qu'il existe une différence de réactivité entre les trois espèces chimiques résultant de la saponification de la corynanthéine. Dans les conditions opératoires choisies (HCl 0.1 N, BM, 70°C, 2 h), les acides acétaliques **18a** et **18b** conduisent facilement à un acide β -aldéhyde se décarboxylant rapidement en milieu acide. Au contraire, l'acide corynanthéique **19** est beaucoup plus stable; sa structure énoïque lui confère une réactivité proche de celle des acides $\alpha\beta$ -éthyléniques, et des conditions réactionnelles plus énergiques (HCl 0.5 N, reflux à 100°C, 18 h) sont nécessaires pour obtenir une décarboxylation quantitative.

Afin d'obtenir une amélioration du rendement global en corynanthéal **20**, le mélange brut de saponification, renfermant **18a**, **18b** et **19** a été soumis à une hydrolyse chlorhydrique dans les conditions expérimentales nécessaires à la décarboxylation de **19**. Il n'a pas été possible d'obtenir le corynanthéal **20** dans ces conditions et l'examen en CCM indique que le produit de la réaction est constitué par des traces de corynanthéal, une petite quantité de **19** et surtout par deux produits nouveaux dont l'un est fortement majoritaire.

Ces deux produits nouveaux sont deux dihydroxy-17, **19** yohimbanes **25** dont l'étude fera l'objet d'une note séparée. Il a été vérifié que ces deux produits sont formés par traitement du corynanthéal **20** dans les mêmes conditions acides.

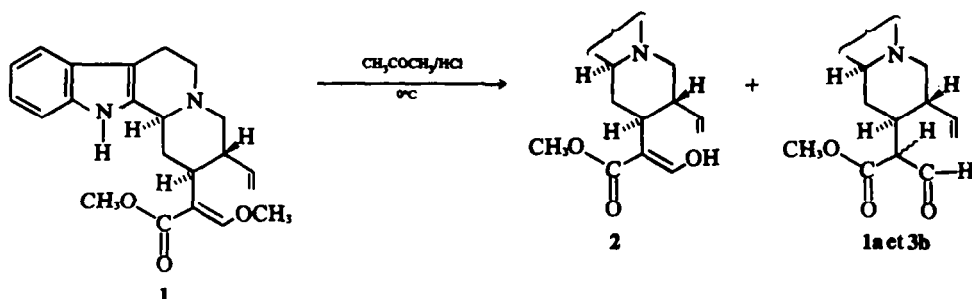
Le squelette pentacyclique de type yohimbane résulte d'une cyclisation carbone-carbone entre la fonction aldéhyde et la double liaison vinylique du corynanthéal et une telle cyclisation n'est autre qu'une des possibilités



envisagées¹⁵ comme étant une voie biogénétique de formation du squelette du yohimbane à partir de dérivés de la corynanthéine.

La déméthylcorynanthéine 2 avait été obtenue par Karrer par traitement d'une solution acétonique de corynanthéine par de l'HCl gaz.¹⁰ Le dérivé était caractérisé sous forme de chlorhydrate et, à l'époque, constitué par un mélange de 2 et de son dérivé dihydrogéné. Autrey et coll.¹ ont été conduits à préciser les conditions opératoires permettant d'effectuer, de façon satisfaisante, cette réaction de déméthylation, qui semblait inopérante dans le cas de la dihydrocorynanthéine. Ces derniers auteurs préconisent un refroidissement à -10° de la solution acétonique, suivi d'un réchauffement partiel au cours de la saturation par HCl.

Dans nos mains, la corynanthéine pure, traitée selon ce procédé, a été transformée en déméthylcorynanthéine 2 avec un rendement de 85 à 90%. Après purification, la déméthylcorynanthéine a été obtenue cristallisée. La structure de ce produit, déduite de ses caractéristiques spectrales, indique que, comme dans le cas de son dérivé dihydrogéné,¹ il existe trois formes tautomères en équilibre, l'ester énolique 2 et les esters β -aldéhydiques 3a et 3b.



PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion pris en tube capillaire avec un appareil Büchi ne sont pas corrigés. Les mesures de pouvoirs rotatoires ont été effectuées avec le polarimètre électronique de Perkin-Elmer type 141 MC pour la raie D du sodium, à la température moyenne de 20°C . Les valeurs de $[\alpha]_D$ indiquées correspondent à des solutions de concentration voisine de 1-5%. Les spectres IR ont été enregistrés avec l'appareil de Perkin-Elmer modèle 257, sur des échantillons en suspension dans le Nujol, sauf exception. Les spectres de RMN ont été tracés, soit dans CDCl_3 , soit dans la pyridine deutérée, le TMS étant pris comme référence interne, sur spectromètre Varian A-60. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm, les constantes de couplage en Hz. Les spectres de masse (SM) ont été enregistrés sur Atlas CH4, ou AEI MS9, et les analyses effectuées dans le Laboratoire de Microanalyse du C.N.R.S. à Gif/Yvette donnent des résultats satisfaisants.

* Cette chromatographie peut être effectuée également dans les mêmes conditions en utilisant la silice CC-4 100-200 mesh comme support.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été exécutées sur plaques de Kieselgel G, neutres ou alcalines, et révélées par pulvérisation au réactif de Dragendorff puis à l'acide sulfurique à 50%.

Purification de la corynanthéine

La méthode décrite ici est une variante de celle donnée dans ¹⁵. Le tartrate de corynanthéine brut (100 g) est pulvérisé et mis en suspension dans 500 ml de méthanol. On porte à reflux pendant 30 mn et sépare un insoluble. La phase liquide filtrée contenant les impuretés solubles est éliminée. L'insoluble est ensuite traité à reflux pendant 90 min, par un mélange de 100 ml d'acétone et 20 ml d'eau. On filtre à chaud un insoluble pesant 24.5 g constitué par le mélange des tartrates de corynanthéine et de dihydrocorynanthéine pures. La solution acétonique, concentrée, donne, après un repos de quelques minutes, un précipité pesant 45.3 g constitué par le même mélange. On obtient au total 70 g de tartrates purifiés.

La corynanthéine utilisée au cours de ce travail a été obtenue par chromatographie sur colonne de Florisil 60-100 mesh,* du mélange des bases issues des tartrates purifiés ci-dessus.

30 g du mélange corynanthéine-dihydrocorynanthéine dissous dans 150 ml de CH_2Cl_2 , sont chromatographiés sur 900 g de silice. On élue par fractions de 1 litre, d'abord par du chlorure de méthylène, puis par le même solvant contenant des proportions croissantes de méthanol. Les fractions 40-59 éluées par CH_2Cl_2 -MeOH (99.5-0.5) sont homogènes en CCM et donnent 14 g de

corynanthéine pure qui est recristallisée dans l'acétone-hexane: F $161-164^{\circ}$, $[\alpha]_D +28.5^{\circ}$ (MeOH 1%) (litt.¹⁵ F $165-166^{\circ}$, $[\alpha]_D +28^{\circ}$). RMN: s, 3.68 (OCH_3), s, 3.70 (COOCH_3), m complexe, 4.80-5.90 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), m complexe, 6.90-7.50 (protons aromatiques), s, 7.35 (C-17-H), s élargi 7.92 (NH indolique). SM: $M^+ = 366$, pics à m/e 184, 170, 169, 156.

Saponification de la corynanthéine, acides 18a, 18b, 19

On dissout 2.5 g de corynanthéine pure dans 12.5 ml de KOH/MeOH 2N. La solution est portée à reflux au BM pendant 7 h, sous atmosphère d'azote. Après refroidissement, on ajoute 20 ml d'eau et élimine le méthanol par distillation. La solution aqueuse limpide est refroidie puis neutralisée par 12.5 ml d'acide acétique 2N (titré par rapport à la potasse méthanolique). Après repos, une nuit en glacière, le précipité est essoré, lavé avec un peu d'eau et séché 24 h dans le vide en présence de P_2O_5 . On cristallise dans l'éthanol absolu bouillant. F $173-177^{\circ}$ (fusion pâteuse). Après trois recristallisations, le point de fusion n'est toujours pas net et la CCM indique qu'il s'agit d'un mélange de trois produits, $[\alpha]_D -15^{\circ}$ (litt.¹⁵ -14° , MeOH). RMN: pyridine, 2

paires de singulets 3-20–3-34, 3-26–3-40 (4 OCH₃, acétaliques, 18a et 18b), s, 3-60 (OCH₃, énoïque, 19), m complexe, 4-75–6-20 (H vinyliques + H-17 acétalique), m complexe 7-10–7-75 (H aromatiques), s élargi, 11-28 (NH indolique 19), 2s élargis 11-50 et 11-73 (NH indoliques 18a et 18b).

Décarboxylation des acides 18a et 18b: acide corynanthéique 19, corynanthéal 20

On dissout 20 g de corynanthéine dans 125 ml de KOH/MeOH 2N. Après 7 h d'ébullition à reflux, on transvase dans un ballon de 3 litres. Tout en refroidissant, on acidifie lentement par 20 ml d'HCl concentré jusqu'à pH 6. Le solvant est évaporé sous vide; le résidu sec est traité par du benzène que l'on distille pour éliminer les traces de méthanol et d'eau. La phase résiduelle est épuisée par un mélange CHCl₃/EtOH abs (85–15). Après filtration on évapore à sec. Le résidu obtenu (22 g) est dissous dans 1100 ml d'eau contenant 9 ml d'HCl concentré (0.1 N). On porte 2 h au BM à 70°, refroidit et amène à pH 6 par de l'ammoniaque, puis extrait par le mélange CHCl₃/EtOH. La phase aqueuse est alcalinisée à pH 10 et extraite de nouveau par les mêmes solvants. Les solutions organiques sont réunies et évaporées à sec. Le résidu de 16.7 g, trituré avec du chlorure de méthylène, laisse un insoluble pesant 5 g, sous forme d'une poudre blanche qui est cristallisée dans le mélange éthanol-chloroforme, puis dans l'éthanol. On obtient ainsi 4 g d'acide corynanthéique 19, F 197–200°, [α]_D +18° (pyridine), C₂₁H₂₄O₅N₂ (352.42) calc. C 71.57; H 6.86; N 7.95; 0 13.62; tr. C 71.69; H 6.79; N 8.06; 0 13.42%. RMN: s, 3-60 (OCH₃), m complexe 4-95–6-25 (CH=CH₂), m complexe, 7-15–7-83 (H aromatiques), s, 7-70 (H-17), s élargi, 11-30 (NH indolique). SM: M⁺ = 352, pics à m/e 351, 184, 170, 169, 156, 144.

Le chlorure de méthylène de trituration du résidu de décarboxylation ci-dessus est lavé avec de l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre et évaporé à sec sous vide. Le résidu (11.4 g) est constitué par le corynanthéal pratiquement pur en CCM. On filtre sur Florisil 60–100 mesh et cristallise dans un mélange benzène/CH₂Cl₂: F 226–229° (litt.¹⁵ 230° sublimé), [α]_D -48.5° (pyridine). IR: 3400 cm⁻¹ (NH), 1720 cm⁻¹ ν (C=O, aldéhyde). RMN: m complexe, 4-92–5-90 (CH=CH₂), m complexe, 6-95–7-63 (H aromatiques), s élargi, 7-98 (NH indolique), t, mal résolu, 10, 10, J = 1 (–CHO). SM: M⁺ = 294, pics à m/e 293, 184, 170, 169, 156.

Corynanthéane 10 (R=CH₃)

On dissout, lentement et par petites portions, 1.09 g de sodium lavé avec de l'hexane, dans 19.2 ml de glycol éthylique fraîchement distillé. La solution de glycolate de sodium est transvasée dans un ballon contenant 500 mg de corynanthéal 20 et 0.90 ml d'hydrazine à 98%. On chauffe à reflux au bain métallique, pendant 6 h. Après refroidissement puis dilution avec 150 ml d'eau, on extrait par de l'éther. La solution étherée, lavée, séchée est évaporée à sec. Le résidu pesant 470 mg est chromatographié sur silice CC-4 100–200 mesh. Après cristallisation dans le méthanol, on obtient 360 mg de corynanthéane: F 182–183°, [α]_D -99° (pyridine) (litt.¹⁵ F 182°, [α]_D -100°). RMN: m complexe, 0-96 (–CH₂CH₃), m, 4-90–5-92 (CH=CH₂), m, 6-86–7-66 (H aromatiques), s élargi, 7-66 (NH indolique). SM: M⁺ = 280, pics à m/e 279, 251 (M-29), 223 (M-29-28), 184, 170, 169, 156.

Corynanthéol 21

L'aldéhyde 20 (1 g) est dissous dans 100 ml de méthanol, à la température ambiante; on ajoute, en plusieurs fois, 400 mg de NaBH₄, en 1 h, avec agitation magnétique. Après traitement habituel, on obtient 980 mg de produit cristallin qui est recristallisé plusieurs fois dans le méthanol: F 212–213°, [α]_D -61° (pyridine). RMN: t mal résolu, 3-80, J = 6.5 (CH₂OH), m, 5-00–6-00 (CH=CH₂), s, disparaissant par deutériation, 5-30 (OH) m, 7-10–7-80 (H aromatiques), s élargi, 11-50 (NH indolique); SM: M⁺ = 296, pics à m/e 295, 251 (M-45), 223 (M-45-28), 184, 170, 169.

Corynanthoate de méthyle 22

On dissout le corynanthéal (3.5 g) dans 100 ml de méthanol. A la solution refroidie, on ajoute 200 ml d'acétone. On refroidit à -4° et ajoute 9 ml de réactif de Jones en plusieurs fois pendant que la température se stabilise à 0°. Après 5 h d'agitation magnétique, la

solution est neutralisée par de l'ammoniaque, diluée avec de l'eau et extraite par CH₂Cl₂. Après traitement habituel, on obtient 3.5 g de produit qui est chromatographié sur Florisil 60–100 mesh. Le corynanthoate de méthyle pur est obtenu avec un rendement de 50% (1.7 g) et recristallisé dans le mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle, F 121–123° (litt.¹ 121–122°), [α]_D 28-7° (acétate d'éthyle). IR: 3260 cm⁻¹ (NH), 1725 cm⁻¹ (COOCH₃), 1220 et 1000 cm⁻¹ ν (C–O). RMN: s, 3-71 (COOCH₃), m, 4-90–5-80 (CH=CH₂), m, 7-00–7-60 (H aromatiques), s, 8-05 (NH indolique). SM: M⁺ = 324, pics à m/e 323, 184, 170, 169, 156.

Acide corynanthoïque 23

Le corynanthoate de méthyle 22 est dissous dans KOH/MeOH (1.1 g dans 15 ml). Après 7 h de reflux, on refroidit, acidifie à pH 6 par HCl 2N, évapore à sec et extrait par le mélange CHCl₃/EtOH, 900 mg d'acide corynanthoïque pratiquement pur en CCM, SM: M⁺ = 310 (C₁₅H₂₂O₅N₂), pics à m/e 309, 184, 170, 169, 156.

Obtention du dérivé du yohimbane: dihydroxy-17 ξ , 19 ξ yohimbane 25

(1) *A partir du produit de saponification de la corynanthéine.* On dissout 3 g du mélange des acides obtenus comme ci-dessus, dans 200 ml d'acide chlorhydrique 0.5 N. On porte à l'ébullition à reflux pendant 18 h. Après refroidissement, on extrait à pH 6–7 par le mélange CH₂Cl₂/MeOH (80/20). On poursuit l'extraction de la même façon à pH 10. Les phases organiques évaporées après traitement habituel donnent un résidu pesant 1.80 g recristallisé dans le mélange CH₂Cl₂/MeOH: F > 180° (fusion pâteuse), [α]_D -92° (pyridine); C₁₅H₂₄O₅N₂, CH₃OH; calc. % C, 69.74; H, 8.19; N, 8.13; O, 13.94; tr. C, 69.75; H, 8.15; N, 7.98; O, 14.09. IR: 3300 cm⁻¹ (NH, OH), 1035, 1020, 1000 cm⁻¹ ν (C–O). RMN (pyridine): m 3-8–4-50 (H-17 et H-19), s large, 5-70 (OH), m, 7-10–7-8 (H aromatiques), s élargi, 11-28 (NH indolique). SM: M⁺ = 312, pics à m/e 311, 184, 170, 169, 156.

(2) *A partir du corynanthéal 20.* On dissout 300 mg de 20 dans 25 ml d'HCl 0.5 N et porte à l'ébullition à reflux pendant 24 h. Après refroidissement, on neutralise par de l'ammoniaque et extrait d'abord à pH 7, puis à pH 10, par le mélange CH₂Cl₂/MeOH. On obtient 309 mg de produit qui, après recristallisation, est identique au produit décrit ci-dessus (Rdt 75/80%).

Déméthylcorynanthéine 2

On dissout 10 g de corynanthéine dans 150 ml d'acétone RP dans un ballon à deux cols. La solution est refroidie à une température comprise entre -3° et 0°. Le ballon est sorti du bain réfrigérant et l'on fait barboter dans la solution du gaz chlorhydrique avec un débit moyen de 200 bulles/min, pendant 5 min. La température remonte vers 0°, +5°. Le récipient est replacé dans le mélange réfrigérant (glace + sel) et la solution est saturée par HCl gazeux pendant 8 h. Initialement limpide, la solution se charge très vite d'un précipité blanc laiteux qui se redissout en fin de réaction. Cette solution est alors versée sur de la glace pilée, puis lavée avec de l'éther qui est ensuite rejeté. On lave de nouveau avec du chloroforme qui élimine les traces de corynanthéine n'ayant pas réagi. La phase acide est alcalinisée et extraite par du chlorure de méthylène. Après traitement habituel, on obtient 7.7 g de produit. Le chloroforme de lavage, traité dans les mêmes conditions, laisse un résidu pesant 1.8 g dont on peut retirer par chromatographie un nouveau jet de déméthylcorynanthéine (900 mg), ce qui porte le total à 8.6 g, soit un rendement de 87%. La déméthylcorynanthéine est recristallisée dans le mélange acétone/CH₂Cl₂, F 166–169°, [α]_D +5° (CHCl₃), calc pour C₂₁H₂₄O₃N₂, C, 71.57; H, 6.86; N, 7.95; O, 13.62; tr. C, 71.51; H, 6.84; N, 7.96; O, 13.68%. IR: 3300 cm⁻¹ (NH), 1655 cm⁻¹ (COOCH₃ conjugué), 1620 cm⁻¹ ν (C=C conjugué), 1215, 1090 cm⁻¹ ν (C–O). RMN: 2s peu intenses 3-53 et 3-63 (OCH₃, esters β aldéhydiques 3a, 3b), s intense, 3-70 (COOCH₃, ester-énoï 2), m, 4-75–5-80 (CH=CH₂), m, 6-90–7-51 (H aromatiques), s élargi, 7-70 (H-17 éthylique), s élargi, 8-00 (NH indolique 2), s élargi, 8-10 (NH indoliques 3a, 3b), d, 9-74, J = 3 et d, 9-75, J = 1 (H aldéhydes 3a et 3b). SM: M⁺ = 352, pics à m/e 351, 320 (M-32), 251, 184, 170, 169, 156, pic de base à m/e 144.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹R. L. Autrey et P. W. Scullard, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 4917 (1968).
- ²E. Perrot, *C. R. Acad. Sci. Paris* **148**, 1465 (1909).
- ³E. Fourneau, *C. R. Acad. Sci. Paris* **148**, 1770 (1909).
- ⁴P. Karrer et H. Salomon, *Helv. Chim. Acta* **9**, 1059 (1926).
- ⁵Raymond-Hamet, *C. R. Acad. Sci. Paris* **197**, 860 (1933).
- ⁶M.-M. Janot et R. Goutarel, *C. R. Acad. Sci. Paris* **206**, 1183 (1938); *Bull. Soc. Chim. Fr.* 625 (1941).
- ⁷M.-M. Janot et R. Goutarel, *C. R. Acad. Sci. Paris* **218**, 852 (1944).
- ⁸M.-M. Janot et R. Goutarel, *C. R. Acad. Sci. Paris* **220**, 617 (1945).
- ⁹M.-M. Janot et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 535 (1946).
- ¹⁰A. Chatterjee et P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **33**, 802 (1950).
- ¹¹M.-M. Janot, R. Goutarel et V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **34**, 1207 (1951).
- ¹²P. Karrer, R. Schwyzler et A. Flam, *Helv. Chim. Acta* **35**, 851 (1952).
- ¹³R. Goutarel, M.-M. Janot, R. Mirza et V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **36**, 337 (1952).
- ¹⁴A. Blumenthal, C. H. Eugster et P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **37**, 787 (1954).
- ¹⁵M.-M. Janot et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 588 (1951).
- ¹⁶R. Goutarel et A. Le Hir, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 909 (1951).
- ¹⁷M. Hesse, *Indolalkaloide in Tabellen*, p. 56. Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1964).
- ¹⁸E. Wenkert, B. Wickberg et C. L. Leicht, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 5037 (1961).
- ¹⁹F. Puisieux, R. Goutarel, M.-M. Janot, J. Le Men et A. Le Hir, *C. R. Acad. Sci. Paris* **250**, 1285 (1960).
- ²⁰A. R. Battersby, *The Alkaloids*, Vol. I, *Specialist Periodical Reports*, p. 42. The Chemical Society, Burlington House, London (1971).
- ²¹G. Hugel, J. Levy et J. Le Men, *C. R. Acad. Sci. Paris* **274**, C, 1350 (1972).
- ^{22a}E. E. Van Tamelen, C. Placeway, G. P. Schiemenz et I. G. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 7359 (1969); ^bE. Winterfeld, A. J. Gaskell, T. Korth, H. E. Radunz et M. Walkowiak, *Chem. Ber.* **102**, 3558 (1969); ^cJ. Gutzwiller, G. Pizzolato et M. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5907 (1971).
- ²³J. Le Men et W. I. Taylor, *Experientia* **509** (1965).
- ²⁴M. F. Ansell et M. H. Palmer, *Quart. Rev.* **211** (1964).
- ^{25a}J. Chatt, *Chem. Rev.*, **48**, 7 (1951); ^bH. C. Brown et P. Geoghegan, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 1522 (1967).
- ^{26a}D. Seyferth, *Organomet. Chem. Rev.* **462** (1970); ^bW. Kitching, *Organomet. Chem. Rev.* **130** (1968); ^cA. V. Semenovskiy, V. A. Smith, V. F. Kucherov, *Izv. Akad. Nauk. S.S.S.R., Ser. Khim.* **2155** (1970).
- ²⁷L. Djakoure, F.-X. Jarreau, R. Goutarel et M.-M. Janot, *C. R. Acad. Sci. Paris* **274C**, 1520 (1972).
- ²⁸E. E. Van Tamelen, H. Shamma, A. W. Burgstahler, J. Wolinsky, R. Tam et P. E. Aldrich, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 4107 (1957).
- ²⁹L. M. Jackman et R. H. Wiley, *J. Chem. Soc.* 2881 et 2886 (1960).
- ³⁰J. A. Weisbach, J. L. Kirkpatrick, K. R. Williams, E. L. Anderson, N. C. Yim et B. Douglas, *Tetrahedron Letters* 3457 (1965).
- ³¹E. E. Van Tamelen, P. E. Aldrich et T. J. Katz, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 6426 (1957).
- ³²H. R. Ing et G. C. Raison, *J. Chem. Soc.* 986 (1939).
- ³³B. S. Joshi, Raymond-Hamet et W. I. Taylor, *Chem. and Ind.* 573 (1963).
- ³⁴H. Kaneko, *J. Pharm. Soc. Japan* **80**, 1362 (1960).
- ³⁵W. Klyne, *La chimie des stéroïdes*, p. 75. Gauthier Villars, Paris (1966).