

251. Sur la constitution de l'isorauhimbine

par A. Le Hir, R. Goutarel, M.-M. Janot et A. Hofmann.

(12 X 54)

L'isorauhimbine, alcaloïde retiré des racines de *Rauwolfia serpentina Benth.*, a été décrite pour la première fois par l'un de nous¹). Elle a été séparée des autres bases faibles par chromatographie sur alumine et a été purifiée par cristallisation de son di-(p-toluyl)-L-tartrate dans le méthanol. F. 180—190° (corr.).

L'étude de la constitution chimique a été également abordée par l'un de nous²).

L'isorauhimbine [F. 225—228° (corr.), $[\alpha]_D^{20} = -104^\circ \pm 2^\circ$ (py)] est un isomère de l'yohimbine $C_{21}H_{26}O_3N_2$. Elle possède aussi les mêmes groupements fonctionnels. Le spectre ultra-violet est celui du chromophore indolique de l'yohimbine. La méthode de *Zerewitinoff* permet de mettre en évidence deux hydrogènes actifs (OH et NH) et la méthode de *Zeisel* permet de caractériser un OCH_3 . L'hydrolyse alcaline et l'hydrolyse acide donnent le même acide: l'acide isorauhimbique F. 230—238°, $[\alpha]_D^{20} = -164^\circ \pm 3^\circ$ (py). Cet acide traité par l'acide chlorhydrique gazeux dans le méthanol, redonne l'isorauhimbine qui possède donc un groupement ester méthylique. Le spectre infra-rouge³) (fig. 1) confirme la présence de ces diverses fonctions: les bandes à 2,8 μ et 3,1 μ sont celles des groupes —OH et —NH, à 5,8 μ celle du groupement ester et à 13,4 μ celle du benzène ortho-substitué.

Il restait donc à établir la constitution du squelette de l'isorauhimbine et à déterminer la position des deux groupements fonctionnels: $-COOCH_3$ et $-OH$, ce qui fait l'objet du présent travail.

Nous avons appliqué à l'isorauhimbine les réactions de dégradation qui ont permis d'établir la constitution des stéréoisomères de l'yohimbine: la déshydrogénation sélénique et la réaction d'oxydation d'*Oppenauer*⁴).

¹) A. Hofmann, Helv. **37**, 314 (1954).

²) A. Hofmann, Helv. **37**, 849 (1954).

³) Nous remercions le docteur H. Kohler pour ce spectre qui a été déterminé en suspension dans le nujol avec un spectrographe *Perkin-Elmer*. Le spectre IR. de l'isorauhimbine, qui a été publié précédemment [Helv. **37**, 858 (1954)], a été pris avec un spectrographe de *Baird*. Nous présentons également la reproduction prise avec un appareil de *Perkin-Elmer* étant donné que ce spectre est mieux visible dans la région des fréquences des groupes OH et NH.

⁴) B. Witkop, A. **554**, 83 (1943); M.-M. Janot, R. Goutarel, A. Le Hir, M. Amin & V. Prelog, Bl. **19**, 1081 (1952); A. Le Hir & R. Goutarel, Bl. **20**, 1023 (1953); A. Le Hir, M.-M. Janot & R. Goutarel, Bl. **20**, 1027 (1953).

Dans le cas de l'yohimbine (I) et de ses stéréoisomères, la dés-hydrogénation sélénique donne de l'yobyryne (II), de la tétrabyryne (III) et de la céto-yobyryne (IV). L'obtention de ces trois corps détermine l'enchaînement pentacyclique de ces alcaloïdes. La céto-yobyryne indique de plus la position du groupement ester en 16.

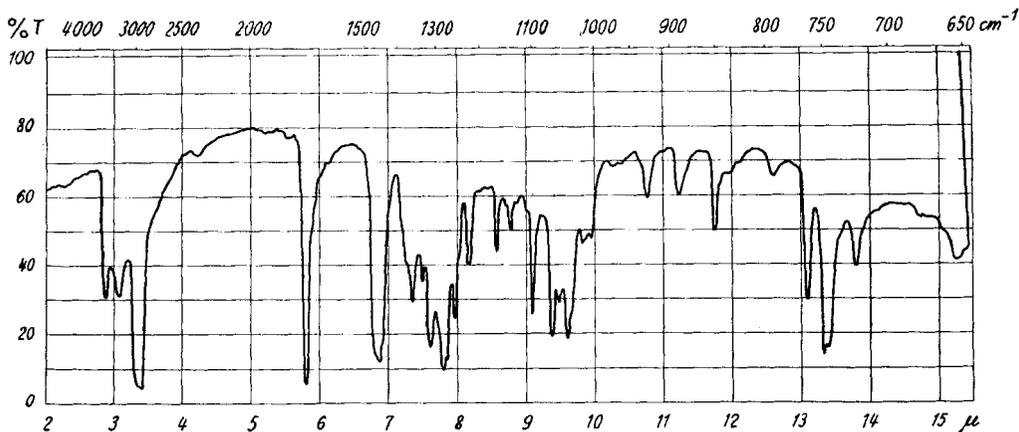
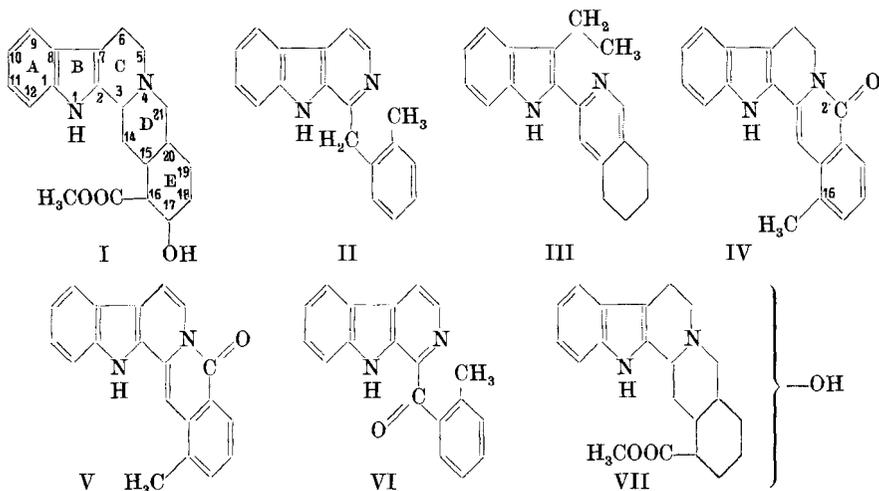


Fig. 1.

Le mécanisme de la formation de la céto-yobyryne a été interprété par l'ouverture du cycle D qui se fait comme pour l'yobyryne, mais le corps intermédiaire ayant conservé son groupe carboxyle, peut se cycliser à la suite d'une rotation amenant le méthyle en position 16 et le carboxyle en position 21¹⁾.



¹⁾ Raymond-Hamet, C. r. **226**, 137 (1948); M.-M. Janot & R. Goutarel, Ann. Pharm. Franç. **5**, 254 (1948); E. Schlittler & R. Speitel, Helv. **31**, 1199 (1948); R. B. Woodward & B. Witkop, Am. Soc. **70**, 2409 (1948).

Avec l'isorauhimbine, nous avons aussi obtenu de l'yobyryne (II) et de la tétrabyryne (III), mais le troisième produit de la déshydrogénation est non pas de la céto-yobyryne, mais de la déhydro-céto-yobyryne (V). Pour l'identification de ce dernier corps, nous l'avons préparé selon la méthode décrite par *Woodward & Witkop*¹⁾, c'est-à-dire par déshydrogénation de la céto-yobyryne en présence de charbon palladié à 280°. Le point de fusion instantanée est pour les deux produits légèrement supérieur à 355° et celui du mélange n'est pas abaissé.

Les spectres UV. dans l'éthanol sont absolument identiques (fig. 2, courbe a) et nous avons remarqué qu'il était nécessaire de déterminer le spectre UV. aussitôt après la dissolution de la déhydro-céto-yobyryne dans l'éthanol; en effet, la solution qui est au début jaune et fluorescente, se décolore et au bout de 24 heures, devient absolument incolore, n'est plus fluorescente et donne alors le spectre b (fig. 2).

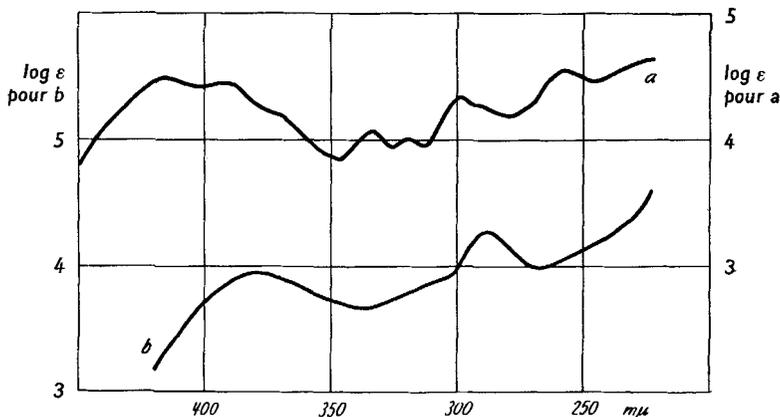


Fig. 2.

C'est ce second spectre qui a été publié par *Woodward & Witkop* (l. c.); il correspond certainement à un produit de transformation de la déhydro-céto-yobyryne.

Ne possédant pas suffisamment de déhydro-céto-yobyryne, il nous a été impossible, pour le moment, d'étudier la transformation qui s'est produite en solution alcoolique.

Nous avons constaté cependant que ce spectre possède, à très peu de chose près, les mêmes maxima que celui de l'yobyryne (VI)²⁾.

Yobyryne	Max.: μ 387;	$\log \epsilon$ 3,89
	293;	4,31
Courbe b	Max.: μ 380;	$\log \epsilon$ 3,92
(fig. 2)	289;	4,27

Il est très vraisemblable que le cycle D s'est ouvert au niveau de la fonction lactame, ouverture suivie soit d'une oxydation du méthylène

¹⁾ R. B. Woodward & B. Witkop, Am. Soc. **70**, 2409 (1948).

²⁾ B. Witkop, Am. Soc. **75**, 3365 (1953).

en 14 en cétone, soit d'une condensation avec l'acétaldéhyde, qui peut exister dans l'alcool, avec formation d'une double liaison en 14.

L'obtention de l'yobyryne et de la tétrabyryne montre que le squelette de l'isorauhimbine est identique à celui de l'yohimbine. S'il n'est pas possible pour le moment d'expliquer pourquoi la déshydrogénation sélénique de l'isorauhimbine donne de la déhydro-céto-yobyryne au lieu de céto-yobyryne, les conclusions demeurent cependant, quant à la position du groupement ester; la formation de l'une ou de l'autre ne peut se comprendre, en effet, que si le groupement ester est fixé sur le carbone 16.

Dès maintenant, l'isorauhimbine peut être représentée par la formule VII; seule reste à déterminer la position de l'hydroxyle. L'oxydation de la fonction alcool qui, dans le cas de l'yohimbine conduit à l'yohimbone et est accompagnée d'une décarboxylation (ce qui permet de placer l'hydroxyle en β par rapport au carboxyle, c'est-à-dire en 17), n'a donné jusqu'alors avec l'isorauhimbine, aucun produit cristallisé. La position de l'hydroxyle reste donc indéterminée. Il est cependant peu probable qu'il soit fixé sur l'un des carbones tertiaires 3, 15, 16 et 20, car l'isorauhimbine donne un dérivé diacétylé F. 202° (corr.). Le spectre d'absorption UV. (fig. 3) est du type des dérivés diacétylés de la série yohimbique¹).

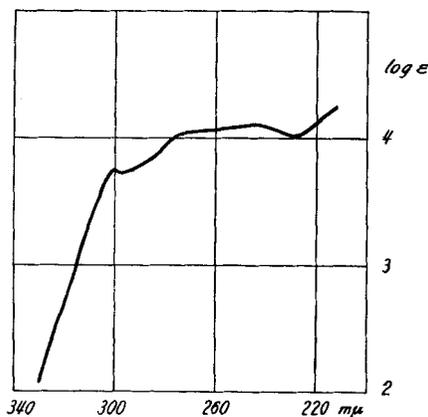


Fig. 3.

Partie expérimentale.

Acétylation de l'isorauhimbine: diacétyl-isorauhimbine. 100 mg d'isorauhimbine séchée à 100° sont dissous dans 1 cm³ d'anhydride acétique. On ajoute 100 mg d'acétate de sodium anhydre et maintient 4 h à douce ébullition. On dilue alors avec 50 cm³ d'eau distillée. La solution acétique est alcalinisée par l'ammoniaque et épuisée par l'éther (50 cm³ et 3 × 25 cm³). La solution étherée est lavée deux fois avec 15 cm³ d'eau distillée, séchée sur sulfate de sodium anhydre et distillée à sec. Par cristallisation dans le méthanol,

¹) M.-M. Janot & R. Goutarel, Ann. Pharm. Franç. 7, 552 (1949).

on obtient des aiguilles blanches (20 mg) qui sont recristallisées dans le méthanol, puis sublimées à 175° sous 0,01 mm. F. 202° (corr.).

$C_{25}H_{30}O_3N_2$ Calculé C 68,47 H 6,90 N 6,39%
 Trouvé „ 68,32 „ 6,71 „ 6,19%

Le spectre UV. (fig. 3) a été déterminé en solution alcoolique au moyen de l'appareil *Beckman*, mod. DU. Max.: $\lambda_{m\mu}$ 245, log ϵ 4,10; $\lambda_{m\mu}$ 275, log ϵ 4,02; $\lambda_{m\mu}$ 300, log ϵ 3,74.

Déshydrogénation séléniq.ue. 200 mg d'isoraühimbine sont mélangés intimement avec 200 mg de sélénium en poudre. Le mélange est chauffé 5 min. à 300° dans un petit ballon surmonté d'un tube réfrigérant à air. Le ballon est ensuite pulvérisé et le résidu noir, mélangé avec du sable, est épuisé à l'éther dans un appareil *Soxhlet*.

La solution éthérée est jaune et fluorescente. L'éther est distillé à sec et le résidu est repris avec quelques cm³ de benzène bouillant. Il se forme par refroidissement des cristaux que l'on essore et lave avec un peu de benzène.

Les cristaux sont sublimés en deux temps sous 0,01 mm: 1° à 180°: on obtient 34 mg d'*yobyryne* qui cristallise en fines aiguilles dans le méthanol. Le F. (217° corr.) n'est pas abaissé après addition d'*yobyryne*.

Yobyryne sublimée:

$C_{19}H_{16}N_2$ Calculé C 83,82 H 5,88 N 10,30%
 Trouvé „ 83,84 „ 6,08 „ 10,21%

Spectre UV. dans l'éthanol identique à celui de l'*yobyryne*: max.: $\lambda_{m\mu}$ 236, log ϵ 4,60; $\lambda_{m\mu}$ 289, log ϵ 4,27; $\lambda_{m\mu}$ 339, log ϵ 3,75; $\lambda_{m\mu}$ 350, log ϵ 3,74.

2° à 270°: on obtient un anneau de cristaux jaunes (6 mg) de *déhydro-céto-yobyryne* qui cristallise dans le méthanol en fines aiguilles. F. (au capillaire comme au bloc *Maquenne*) est supérieur à 355° (*Woodward & Witkop*: 345–350°).

Le spectre d'absorption UV. dans l'éthanol (fig. 2, courbe a) est identique à celui de la *déhydro-céto-yobyryne* que nous avons préparée par *déshydrogénation* de la *céto-yobyryne* par le charbon palladié à 280°.

Les eaux-mères benzéniques sont amenées à sec, le résidu est sublimé: 1° à 180°: on obtient 80 mg de *tétrabyryne* qui est purifiée par recristallisation dans le méthanol. Le F. corrigé est celui de la *tétrabyryne* F. 169–170° (corr.), le F. du mélange n'est pas abaissé.

Tétrabyryne sublimée:

$C_{19}H_{20}N_2$ Calculé C 82,56 H 7,29 N 10,15%
 Trouvé „ 82,22 „ 7,31 „ 10,41%

Le spectre d'absorption UV. est identique à celui de la *tétrabyryne*: max.: $\lambda_{m\mu}$ 322, log ϵ 4,38; min.: $\lambda_{m\mu}$ 274, log ϵ 3,84.

2° à 270°: on obtient un nouvel anneau jaune de *déhydro-céto-yobyryne* (1 ou 2 mg).

Zusammenfassung.

Isoraühimbin, $C_{21}H_{26}O_3N_2$, ein mit Yohimbin isomeres Alkaloid aus den Wurzeln von *Rauwolfia serpentina Benth.*, lieferte bei der Dehydrierung mit Selen Yobyryin, Tetrabyryin und Dehydro-keto-yobyryin. Daraus lässt sich ableiten, dass Isoraühimbin das gleiche Ringgerüst wie Yohimbin aufweist, und dass die Methoxycarbonyl-Gruppe ebenfalls am Kohlenstoffatom 16 sitzt. Die Stellung der Hydroxylgruppe, deren sekundärer Charakter durch Acetylierung nachgewiesen wurde, bleibt noch ungewiss, da die Oxydation nach *Oppenauer* bisher zu keinem kristallisierten Abbauprodukt führte.

Laboratoire de Pharmacie Galénique,

Faculté de Pharmacie, Paris.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium *Sandoz*

(Leitung: Prof. Dr. A. Stoll), Basel.