

## 239. Réarrangements en milieu acide trifluoroacétique de deux alcaloïdes indoliques: la desformocorymine et la dihydrocorymine

par Georges Massiot, Catherine Lavaud<sup>1)</sup>, Joseph Vercauteren, Louisette Le Men-Olivier et Jean Lévy\*

Faculté de Pharmacie, ERA au CNRS n° 319, 51 rue Cognacq-Jay, 51096 Reims Cédex, France

et Jean Guilhem et Claudine Pascard

Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91190 Gif-sur-Yvette, France

(6.VII.83)

---

### Summary

The rearrangement in trifluoroacetic acid of two indole alkaloids of the echitamine series, desformocorymine (**14**) and dihydrocorymine (**9**), has been investigated. Desformocorymine (**14**) was transformed into a mixture of carbinolamines **17a, b**, with the akuammiline skeleton, which were reduced ( $\text{Et}_3\text{SiH}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ) into an isomer **12** of cathafoline (**6**). This sequence constitutes the first example of an interconversion of the corymine skeleton into the akuammiline skeleton (*Scheme 2*). In the case of dihydrocorymine (**9**), the rearrangement followed a different pathway owing to the formation of a hemiacetal between the primary alcohol  $\text{CH}_2(17)\text{-OH}$  and a carbonyl formed at C(3). Treatment of this hemiacetal **26** with aqueous base led to its opening with concomitant formation of a lactam.  $^{13}\text{C-NMR}$  seems to indicate that this lactam exists under a hydrated form **27**. This highly unstable intermediate was cleanly transformed ( $\text{MeONa-MeOH}$ ) into a 2-acyl indole **30** (*Scheme 4*), the structure of which was determined by X-ray crystallography. The formation of this acylindole involves the rupture of the C(7)–C(16) bond; it is the reverse of the reaction generally postulated as occurring in the biogenesis of the pentacyclic alkaloids. The structure of a by-product **34** was established as 17-hydroxymethylvincoridine by X-ray crystallography.

The acid-catalyzed rearrangements involve the rupture of the Ph-N–C–N chromophore, with formation of a carbonyl at C(3). The reversibility of these steps is used in an easy correlation of dihydrocorymine and of 3-epidihydrocorymine *via* their trifluoroacetates.

---

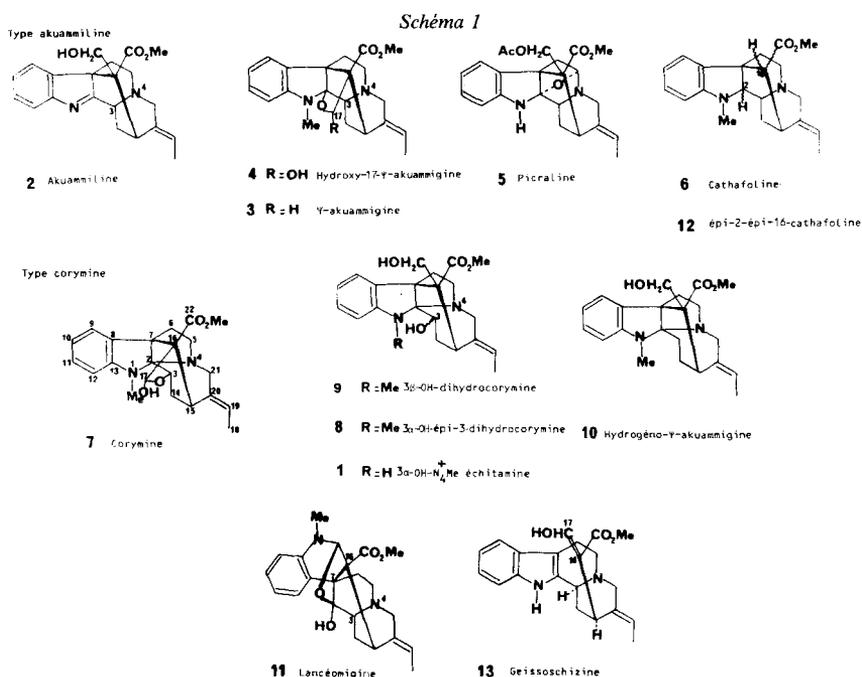
**Introduction.** – L'échitamine (**1**), *Tableau 1* est le premier représentant connu d'un nombre important d'alcaloïdes indoliques iridoïdes caractérisés par la liaison C(7)–C(16). Ils appartiennent tous au groupe A de la classification de *Taylor & Le*

<sup>1)</sup> Ce travail fait partie de la thèse de Doctorat de 3ème cycle de C. Lavaud, soutenue à Reims, le 17 décembre 1982.

*Men* [1] et se rangent en deux types: Le type *akuammiline*, où N(4) est lié à C(3): akuammiline (2), pseudoakuammigine (3), hydroxy-17-pseudoakuammigine (4) [2] [3], picraline (5), cathafoline (6) [4]; Le type *corymine*, où N(4) est lié à C(2): corymine (7), épi-3-dihydrocorymine (8) [5], échitamine (1), dérivés hémisynthétiques 9 et 10. Dans ces composés, l'enchaînement Ph-N-C-N est responsable, en milieu acide, d'un déplacement hypsochrome du spectre UV de grande valeur diagnostique [6].

A ces deux types s'est ajouté le type *lancéomigine*. La lancéomigine (11) [2] [7] [8] isomère de la corymine (7) et de l'hydroxy-17-pseudoakuammigine (4) n'est plus une indoline mais une tétrahydroquinoléine.

Récemment, l'établissement des structures de 4 et de 11 nous a permis d'observer le passage du type *akuammiline* au type *lancéomigine* en milieu acide [2]: 4 → 11. Deux décennies auparavant, nous avons décrit le premier passage du type *akuammiline* vers le type *corymine* 3 → 10 (Zn/AcOH) [9].

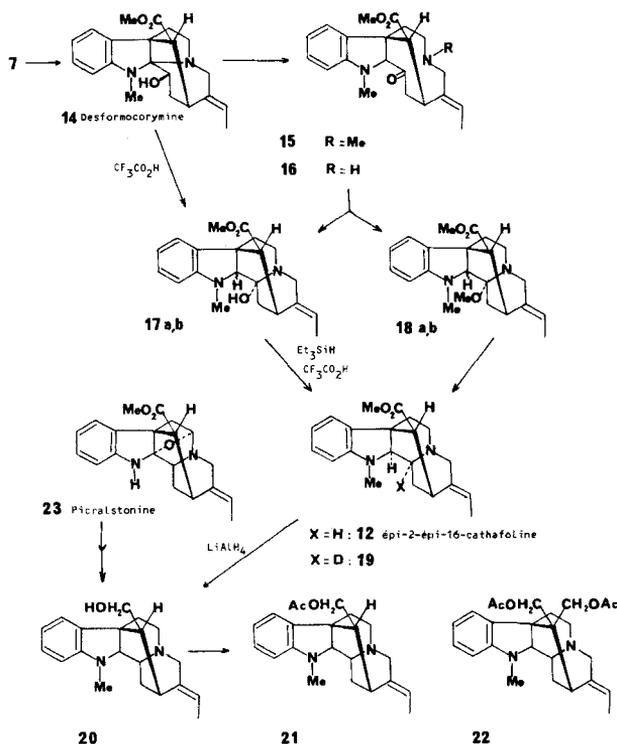


Ce groupe d'alcaloïdes fait ici l'objet de trois nouvelles interconversions: un réarrangement inverse du précédent, du type *corymine* vers le type *akuammiline* 7 → 12; une rupture de la liaison cruciale C(7)–C(16) qui rapproche le type *corymine* de la geissoschizine (13), structure-clef dans la biogénèse des alcaloïdes indoliques; une épimérisation aisée du C(3) de la dihydrocorymine: 9 → 8.

**1. Passage de la desformocorymine (14) à l'épi-2-épi-16-cathafoline (12) (Schéma 2).** – La desformocorymine (14), produit naturel des *Hunteria* [10] [11] peut également être préparée par action d'une base sur la corymine (7). Traitée par l'acide trifluoroacétique à température ordinaire, elle se transforme en 40 h avec un rendement de 83%,

en un produit homogène en CCM, mais dont l'analyse spectrale montre qu'il s'agit d'un mélange de deux isomères (env. 3:1), de formule brute  $C_{21}H_{24}N_2O_3$  (SM). Chaque isomère a conservé tous les atomes et les groupements fonctionnels de la desformocorymine, mais leur spectre UV – demeuré indolique – ne présente plus en milieu acide le déplacement hypsochrome caractéristique de l'enchaînement amino-2-indoline.

Schéma 2

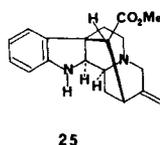
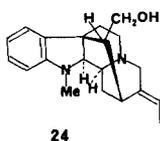


Les structures **17 a,b** sont envisagées pour ces composés grâce aux observations rapportées plus haut et grâce au spectre de  $^{13}C$ -RMN. L'attribution des atomes de carbone du composé majoritaire **17 a** est en bon accord avec la structure proposée: C(2), *d* à 75,6 ppm; C(3), *s* à 90,3 ppm (Tableau 1). Pour confirmer la nature du squelette, le mélange **17 a,b** est réduit ( $CF_3CO_2H/Et_3SiH$ ) [12] en un seul composé **12** isomère de la cathafoline (**6**), alcaloïde isolé de *Catharanthus longifolius* [4] et de plusieurs *Alstonia* de Nouvelle Calédonie [7] [13]. Le composé **12** est également obtenu, mais avec de plus faibles rendements par réduction de **17 a,b**, au moyen des réactifs  $NaBH_3CN/AcOH$  ou  $BH_3, THF/CF_3CO_2H$ . Curieusement **12** est obtenu à l'état pur, avec un rendement de 79%, ce qui est en accord avec le fait que le mélange **17 a,b** renferme un composé fortement majoritaire (**17 a**), mais n'exclut pas une épimérisation du composé minoritaire **17 b** pendant la réduction. Ce détail n'a pas été étudié plus attentivement.

La structure de **12** résulte de la quasi identité de ses spectres UV, IR et de masse avec ceux de la cathafoline (**6**) et des différences significatives des spectres de RMN. Sur les spectres de  $^1\text{H}$ -RMN, les groupes méthyle des esters résonnent à 3,50 ppm (**12**) et à 3,80 ppm (**6**) en accord avec une différence de configuration du C(16) qui sera démontrée plus loin. L'enregistrement du spectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN de **12** confirme la structure plane proposée; la comparaison avec les spectres de la cathafoline [14] et des dérivés **24** et **25**, préparés à partir de la désacétylidesformoakuammiline [15] permet de préciser la configuration de **12** (Tableau 1). Celle-ci est reliée au déplacement chimique du C(2) comme l'a montré *Lukacs* à propos d'un grand nombre de dérivés de configuration connue [16]. Dans la cathafoline (**6**), dérivé  $2\beta$ -H, C(2) résonne à 79,1 ppm tandis que dans les dérivés  $2\alpha$ -H, **24** et **25**, celui-ci résonne à 70,6 et 64,1 ppm; cette dernière valeur particulièrement basse est due à l'absence de groupe méthyle sur N(1). La valeur trouvée pour C(2) de **12** est de 69,9 ppm ce qui est en faveur d'une configuration  $2\alpha$ -H.

Tableau 1. Spectres de  $^{13}\text{C}$ -RMN des dérivés **17a**, **12**, **11**, **24** et **25** (enregistrés dans  $\text{CDCl}_3$ )

C	17a	12	11	24	25	C	17a	12	11	24	25
2	75,6	69,9	79,1	70,6	64,1	14	33,0	28,0	33,9	27,7	29,3
3	90,3	49,6	52,8	48,6	50,3	15	34,9	32,4	34,4	29,6	32,6
5	55,1	56,0	54,7	56,2	56,3	16	49,3	49,0	47,3	48,2	49,1
6	28,3	25,0	31,1	25,3	25,3	18	13,3	12,9	13,0	13,4	12,9
7	46,7	42,8	43,0	43,2	43,7	19	119,6	120,4	118,7	118,9	119,4
8	137,0	137,6	138,0	139,0	138,6	20	136,7	137,1	138,0	138,2	137,8
9	123,1	123,2	120,5	122,4	123,8	21	46,3	46,4	50,6	45,8	46,7
10	119,3	119,6	119,0	118,2	120,0	CO	172,7	172,6	172,2	–	172,9
11	127,8	127,6	126,7	126,9	127,4	OCH <sub>3</sub>	50,9	50,8	51,3	–	50,9
12	109,3	109,2	109,0	108,7	111,0	NCH <sub>3</sub>	35,8	34,0	33,9	33,8	–
13	152,9	152,5	150,0	152,7	150,1	CH <sub>2</sub> OH	–	–	–	59,6	–



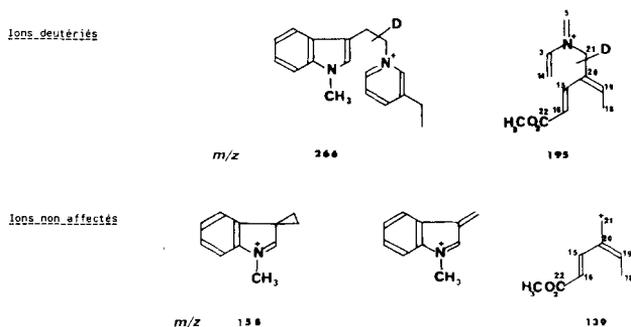
La configuration en C(16) de **12** a été confirmée par conversion de **12** en l'acétate **21** (Schéma 2). Le spectre  $^1\text{H}$ -RMN de cet acétate a été comparé à celui du diacétate de pseudoakuammigol (**22**) [9] [17] dont les méthyles des acétates résonnent à 1,9 et 2,1 ppm. Le blindage du méthyle de l'acétate de **21** à 1,9 ppm permet de lui attribuer la position située au-dessus du noyau aromatique. Ce résultat a été confirmé par la préparation de **21** à partir de la picralstonine (désacétylidesformopicraline, **23**) [18] par réduction ( $\text{LiAlH}_4$ ), méthylation ( $\text{HCHO}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{COOH}$  puis  $\text{NaBH}_4$ ) ( $\rightarrow$  **20**) et acétylation ( $\rightarrow$  **21**).

La transformation de la desformocorymine (**14**) en épi-2-épi-16-cathafoline (**12**) constitue le premier passage du type *corymine* au type *akuammiline*. Il est logique de penser que les intermédiaires **17a,b** se forment par cyclisation transannulaire de la cétone tétracyclique **16**, provenant elle-même de la protonation de N(4) dans **14**. On

reviendra plus loin sur ce mécanisme qui incite à préparer **17 a, b** sans ambiguïté à partir de **14**. Dans ce but la base méthine **15** résultant de la quaternarisation de **14** est déméthylée sélectivement par le réactif d'*Olofson*, le chloroformiate de vinyle [19]. L'uréthanne obtenu est décomposé sur silice en nor- «base méthine» **16** qui est cyclisée dans l'acide trifluoroacétique pour donner effectivement **17 a + 17 b**. Comme l'excès de chloroformiate de vinyle a été décomposé par le méthanol et que le solvant de migration (CCM) contient également du méthanol, on isole simultanément les éthers méthyliques **18 a, b**. Le mélange réactionnel, réduit par  $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , fournit bien l'épi-2-épi-16-cathafoline (**12**). La corrélation plus directe consistant à quaternariser le mélange **17 a, b** (MeI) et à l'ouvrir en base méthine **15** a été tentée sans succès.

Une indication supplémentaire de la présence de la fonction carbinolamine sur C(3) de **17 a, b** est fournie par la réduction de ce produit au moyen de  $\text{NaBD}_4$  en présence de  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ . Le produit de la réduction **19**, a incorporé un atome de deutérium comme le montre son spectre de masse avec un ion moléculaire à  $m/z$  339 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{DN}_2\text{O}_2$ ). La comparaison de la fragmentation de masse de **19** et de l'épicathafoline (**12**) [14] indique que seuls les fragments à  $m/z$  266 (265 dans **12**) et 195 (194 dans **12**) sont deutériés; les fragments de masse  $m/z$  158, 144 et 139 ne sont pas affectés (*Schéma 3*). Ceci montre que l'atome de deutérium dans **19**, et donc l'hydroxyle dans **17**, sont situés sur C(3) (la position 2 est éliminée car **17** aurait eu un spectre UV modifié en milieu acide; la position 14 n'expliquerait pas le spectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN de **17 a**).

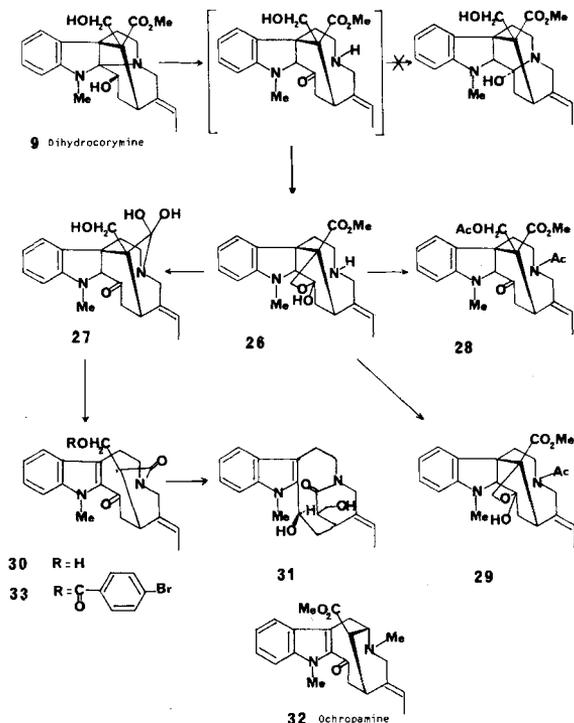
Schéma 3



L'ensemble de ces corrélations apporte une information supplémentaire: la perte du C(17) dans la desformylation de la corymine (**7** → **14**) et de la picraline (**5** → **23**) s'accompagne d'une épimérisation de C(16). Ceci correspond à une protonation du carbanion intermédiaire par la face la plus dégagée.

**2. Réarrangement de la dihydrocorymine (9). Coupure de la liaison C(7)–C(16)** (*Schéma 4*). – La dihydrocorymine (**9**), traitée 24 h par l'acide trifluoroacétique à température ordinaire, donne deux dérivés instables pour lesquels les structures **26** et **27** sont proposées à titre d'hypothèse. Tous deux possèdent des spectres UV dihydroindoliques dépourvus en milieu acide du déplacement hypsochrome du produit de départ. Aucun d'entre eux ne donne d'ion moléculaire en spectrométrie de masse, ni d'analyses reproductibles.

Schéma 4



Le composé le plus polaire **26** a conservé l'ester méthylique du produit de départ d'après le spectre IR et le spectre de  $^1\text{H}$ -RMN, qui indique également la présence de la chaîne éthylidène et du méthyle porté par l'azote N(1). La structure **26** lui a été attribuée pour tenir compte du spectre du  $^{13}\text{C}$ -RMN sur lequel on observe des signaux pour 22 atomes 10 à bas champ (5CH + 5C) et 12 à haut champ (3CH<sub>3</sub>, 5CH<sub>2</sub>, 2CH et 2C) (Tableau 2). Tandis que C(2) de **26** apparaît comme un doublet à 73,4 ppm position semblable à celle observée pour le dérivé **17a** (75,6 ppm), le carbone C(3) porteur de la fonction hémiacétal résonne à 95,4 ppm. La présence de cet hémiacétal et de l'amine secondaire est confirmée par l'acétylation de **26** en amides **28** et **29** dont les structures sont étayées par les données spectrales et notamment les spectres de masse.

Un bref traitement alcalin de **26** le transforme en l'autre produit de réarrangement **27**, extrêmement instable. La structure **27** lui est attribuée en raison de ses spectres  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ -RMN. Le spectre de  $^1\text{H}$ -RMN à 402 MHz a été interprété totalement par des expériences de multiples irradiations; il montre l'intégralité des enchaînements CH<sub>3</sub>(18) → CH(19) → C(20) → CH<sub>2</sub>(21), → CH<sub>2</sub>(5) CH<sub>2</sub>(6) et CH<sub>2</sub>(14) → CH(15) → CH(16). Des signaux apparaissent également pour un oxyméthylène isolé attribuable au CH<sub>2</sub>(17) (système AB à 3,70 et 3,92 ppm,  $J = 9$  Hz); un fin singulet d'un proton situé à 3,23 ppm correspond à l'hydrogène porté par C(2). Dans le spectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN, cet atome de carbone est représenté par un doublet à 77,8 ppm, soit à 4,7 ppm du carbone correspondant de la «base méthine» **15** de Smith (Tableau 2); de

Tableau 2. Spectres de  $^{13}\text{C}$ -RMN à 15 MHz des dérivés **26**, **27**, **30** et de la base méthine **15** (enregistrés pour **26**, **27** et **30** dans  $\text{CDCl}_3$ , et pour **15** dans  $(\text{D}_6)\text{DMSO}$ )

C	26	27	15	30	C	26	27	15	30
2	73,4	77,8	82,5	137,9	14	37,3	39,0	35,3	44,2
3	95,4	196,3	196,6	196,3	15	41,5 <sup>a)</sup>	46,7	34,5	35,6
5	38,6 <sup>a)</sup>	50,3	49,8	47,3	16	48,6	46,1	51,1	45,7
6	35,4	35,6	39,7	21,2	17	71,8	69,9	–	61,0
7	52,3	55,8	50,8	117,3	18	13,4	15,0	13,0	13,7
8	130,4	130,8	137,8	126,4	19	136,3	129,5	124,6	118,0
9	122,1	119,2 <sup>b)</sup>	123,0 <sup>c)</sup>	120,0	20	135,1	136,4	136,7	133,7
10	116,2	117,8 <sup>b)</sup>	119,2 <sup>c)</sup>	120,4	21	50,2	67,7	62,4	53,1
11	128,5	124,0	128,4 <sup>c)</sup>	125,3	22	171,8	95,8	172,3	172,9
12	105,8	108,4	109,1	110,3	N(1)-CH <sub>3</sub>	36,0	38,2	36,9	32,7
13	150,9	152,4	150,8	138,6	OCH <sub>3</sub>	52,0	–	51,1	–
					N(4)-CH <sub>3</sub>	–	–	41,1	–

<sup>a)</sup> <sup>b)</sup> <sup>c)</sup> Valeurs pouvant être interverties.

grandes ressemblances sont également trouvées au niveau des C(3) (196,3 ppm) et de NCH<sub>3</sub> (38,2 ppm). Les différences entre les spectres de **27** et de **15** sont liées à la substitution de C(16) qui porte un CH<sub>2</sub>OH ( $\delta$  à 69,9 ppm) et un carbone quaternaire ( $\delta$  à 95,8 ppm). Malgré l'incongruité de cette proposition, la formule que nous proposons à titre d'hypothèse pour **27** comporte une fonction hydrate de lactame. Sa présence peut, *a posteriori*, être justifiée par la formation de **27** à partir de **26**, par l'impossibilité pour un carbonyle porté par C(22) de résonner avec N(4) et par la transformation que subit **27**, en présence de méthylate de sodium.

*Réarrangement de 26 et 27 en milieu alcalin.* L'instabilité de **26** et **27** en milieu légèrement alcalin a incité à les traiter par une solution de méthylate de sodium dans le méthanol. La réaction donne un dérivé **30** largement majoritaire avec un rendement de 60% à partir de la dihydrocorymine (**9**). Le spectre UV de **30** est très différent de ceux des produits **9**, **26** ou **27** puisqu'il présente les maximums des acyl-2-indoles. La présence de la fonction acylindole est confirmée par la réduction de **30** ( $\text{NaBH}_4$ ) en un composé indolique **31**. Le spectre IR de **30** présente une bande OH ou NH et une bande carbonyle large attribuée à l'acyl-2-indole; le spectre IR du dérivé de réduction **31** montrant une forte bande à  $1650\text{ cm}^{-1}$  attribuable à une fonction amide, il est probable que cette même fonction existe dans **30**. Le spectre de masse à haute résolution de **30** permet de lui attribuer la formule brute  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$  correspondant à la perte de  $\text{CH}_3\text{OH}$  par rapport à la dihydrocorymine. Le spectre de  $^1\text{H}$ -RMN de **30** est caractérisé par une partie aromatique superposable à celle de l'ochropamine (**32**), le déblindage de  $\text{CH}_3\text{-N}(1)$  à 3,77 ppm est également une caractéristique des *N*-méthyl-acyl-2-indoles. Les expériences d'irradiation multiple à haut champ, ont permis de caractériser les enchaînements  $\text{CH}_2(5) \rightarrow \text{CH}_2(6)$ ,  $\text{CH}_3(18) \rightarrow \text{CH}(19) \rightarrow \text{C}(20) \rightarrow \text{CH}_2(21)$  et un enchaînement symétrique  $\text{CH}_2\text{-CH-CH-CH}_2$ . Le spectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN est en accord avec les conclusions précédentes; il montre des signaux pour deux carbonyles: une cétone d'acylindole (196,3 ppm) et un lactame (172,9 ppm); les atomes de carbone de la partie aromatique de **30** ont des déplacements chimiques peu différents de ceux des carbones correspondants de l'ochropamine (20).

Afin de confirmer la structure de **30** et d'en préciser les configurations, le *p*-bromobenzoate **33** a été préparé et soumis à une analyse cristallochimique. Le composé **33** donne des cristaux prismatiques dans le méthanol; ils appartiennent au groupe d'espace triclinique P1 et une seule molécule est présente dans la maille dont les dimensions sont:  $a = 10,036$  (5) Å,  $b = 9,476$  (5) Å,  $c = 7,293$  (4) Å avec  $\alpha = 109,52$  (3),  $\beta = 101,68$  (3),  $\gamma = 102,07$  (3). La structure est résolue par la méthode de l'atome lourd à partir de 1896 réflexions uniques d'intensités supérieures à trois fois l'écart-type calculé à partir des statistiques de comptage du diffractomètre automatique. L'affinement des paramètres est effectué avec le programme SHELX par grands blocs [23]; en utilisant la diffusion anormale du brome un facteur d'accord minimal de 3,9% est obtenu pour la configuration absolue représentée ci-dessous:

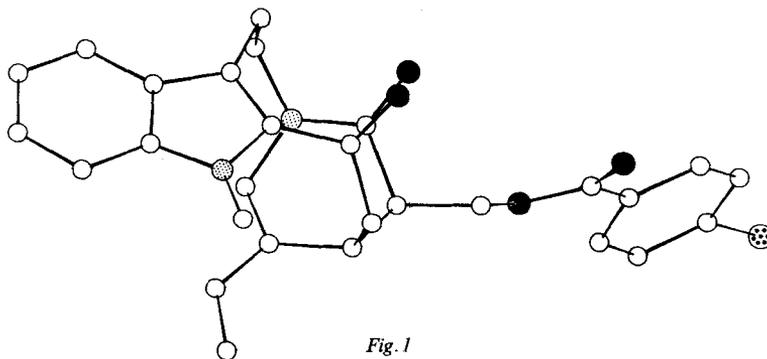


Fig. 1

 Tableau 3. Coordonnées des atomes de **33**

		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>o</i>
N	1	-221 (4)	-13506 (4)	-10674 (6)	48 (4)
C	2	-572 (5)	-12109 (5)	-9981 (7)	42 (5)
C	3	-1880 (5)	-12019 (5)	-9404 (7)	43 (5)
N	4	573 (4)	-9323 (5)	-5348 (6)	57 (5)
C	5	1358 (6)	-8441 (6)	-6299 (8)	55 (6)
C	6	707 (5)	-9134 (5)	-8608 (8)	63 (6)
C	7	589 (5)	-10850 (5)	-9572 (7)	50 (5)
C	8	1712 (5)	-11489 (6)	-10004 (7)	51 (5)
C	9	3138 (6)	-10824 (7)	-9874 (9)	75 (7)
C	10	3964 (6)	-11772 (8)	-10445 (10)	95 (8)
C	11	3372 (7)	-13413 (8)	-11170 (10)	105 (9)
C	12	1999 (6)	-14123 (7)	-11307 (8)	75 (7)
C	13	1163 (5)	-13141 (6)	-10738 (7)	54 (5)
C	14	-2333 (5)	-12878 (6)	-8121 (8)	49 (6)
C	15	-1421 (5)	-12124 (6)	-5818 (7)	59 (6)
C	16	-1550 (6)	-10483 (6)	-4621 (8)	60 (6)
C	17	-3098 (6)	-10493 (6)	-4916 (8)	61 (6)
C	18	120 (8)	-14910 (7)	-6521 (11)	95 (10)
C	19	677 (6)	-13241 (6)	-5834 (8)	76 (7)
C	20	140 (5)	-12032 (6)	-5510 (7)	60 (6)
C	21	1167 (6)	-10400 (7)	-4651 (10)	65 (7)
C	22	-723 (6)	-9232 (6)	-5228 (8)	48 (6)
C	23	-1218 (6)	-15081 (6)	-11730 (9)	50 (7)

Tableau 3 (Suite)

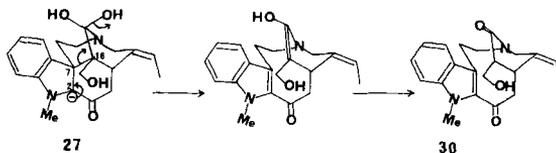
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>o</i>
O 24	-2539 (4)	-11181 (5)	-9862 (7)	94 (5)
O 25	-1234 (4)	-8257 (4)	-5604 (6)	79 (5)
O 26	-3152 (4)	-9313 (4)	-3041 (5)	71 (5)
C 27	-4338 (6)	-8903 (6)	-3189 (8)	71 (7)
O 28	-5238 (5)	-9256 (7)	-4755 (6)	106 (7)
C 29	-4418 (6)	-7914 (6)	-1151 (8)	61 (6)
C 30	-3631 (5)	-7911 (6)	623 (8)	62 (6)
C 31	-3791 (6)	-7056 (7)	2493 (8)	63 (7)
C 32	-4783 (6)	-6232 (6)	2485 (9)	66 (7)
C 33	-5584 (6)	-6215 (6)	755 (8)	73 (7)
C 34	-5427 (6)	-7104 (7)	-1121 (8)	71 (7)
Br	-5000 (1)	-5000 (1)	-5000 (1)	103 (1)
HA 5	254	-848	-597	
HB 5	141	-724	-577	
HA 6	-28	-905	-906	
HB 6	128	-856	-927	
H 9	336	-981	-941	
H 10	525	-1124	-1004	
H 11	405	-1428	-1151	
H 12	156	-1542	-1195	
HA 14	-341	-1292	-814	
HB 14	-222	-1410	-862	
H 15	-163	-1280	-472	
H 16	-94	-1024	-284	
HA 17	-362	-1038	-673	
HB 17	-388	-1164	-528	
HA 18	17	-1582	-785	
HB 18	-120	-1520	-747	
HC 18	20	-1524	-527	
H 19	190	-1308	-566	
HA 21	160	-986	-262	
HB 21	215	-1036	-475	
HA 23	-236	-1538	-1250	
HB 23	-114	-1579	-1070	
HC 23	-130	-1565	-1321	
H 30	-298	-856	83	
H 31	-320	-727	369	
H 33	-638	-535	74	
H 34	-601	-704	-247	

La configuration absolue de C(16) est 16*R*, celle de C(15) est celle de tous les alcaloïdes naturels (15*R* dans ce cas).

L'identité des squelettes des parties terpéniques de **30** et de **9** en fait probablement un élément de structure commun aux intermédiaires **26** et **27**. L'établissement de la structure de **33** par les rayons X apporte un argument en faveur des structures proposées pour ces intermédiaires.

*Mécanisme de formation de l'acylindole à partir de 26 et 27.* Le passage de **26** à **27** en milieu alcalin est une simple ouverture d'un hémiacétal suivie d'une lactamisation; l'expulsion de méthanol en fait une réaction irréversible. La transformation de **27** en **30**

Schema 5



s'explique par une fragmentation de la liaison 7–16 à partir de la forme énolique de la cétone C(3) avec départ d'un ion  $\text{OH}^-$ .

Cette réaction de type rétro-*Michael* n'est pas générale et peut être due à la grande énergie liée aux contraintes stériques de la molécule et à la fonction inhabituelle hydrate de lactame. Le parallélisme quasi parfait des liaisons en cause dans la fragmentation n'est pas non plus étranger au bon rendement obtenu.

La rupture de la liaison 7–16 de **27** est l'inverse de la réaction qui, au cours de la biogénèse, permet de passer des alcaloïdes tétracycliques, type geissoschizine aux alcaloïdes pentacycliques, type corymine. Une telle cyclisation selon un mécanisme apparenté à celui de la réaction de *Michael* a été postulée par *Smith* [21] mais aucune expérience n'est encore venue appuyer cette hypothèse. La réaction inverse, qui est décrite ici pour la première fois, devrait pouvoir être généralisée aux indoles convenablement substitués.

*Identification d'un produit secondaire du réarrangement, l'hydroxyméthyl-17-vincoridine (34).* Au cours des essais de purification de **27** dans le méthanol, un dérivé cristallin **34** a été isolé. Le spectre UV est du type dihydroindole, le spectre de masse indique la perte de deux unités de masse par rapport à la dihydrocorymine ( $M^+$ : 382) et le spectre IR montre la conservation de l'ester méthylique et de l'alcool primaire. Le spectre de  $^1\text{H}$ -RMN à 402 MHz indique la persistance des enchaînements  $\text{CH}_3(18) \rightarrow \text{CH}(19) \rightarrow \text{C}(20) \rightarrow \text{CH}_2(21)$ ,  $\text{CH}_2(5) \rightarrow \text{CH}_2(6)$  et  $\text{CH}_2(14) \rightarrow \text{CH}(15) \rightarrow \text{C}(16) \rightarrow \text{CH}_2\text{OH}(17)$  et on ne retrouve pas le signal attribué au proton H–C(3) de la dihydrocorymine.

La structure de **34** a été obtenue par diffraction des rayons X. Le composé **34** cristallise, dans le méthanol, dans le système monoclinique  $\text{P}2_1$ ; deux molécules sont présentes dans la maille dont les paramètres sont  $a = 7,882$  (4),  $b = 14,218$  (6),

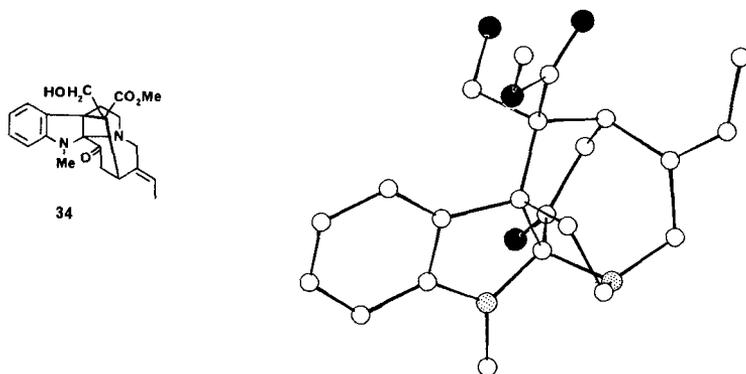


Fig. 2

Tableau 4. *Coordonnées des atomes de 34*

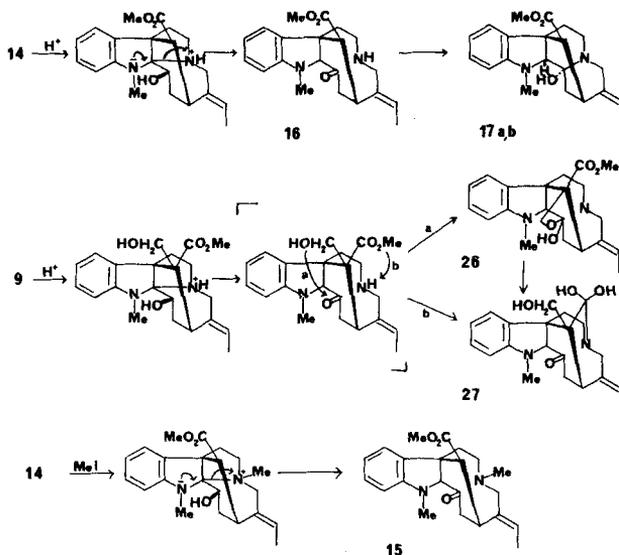
		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>o</i>
N	1	5741 (7)	1137 (5)	12142 (7)	45 (9)
C	2	4929 (8)	732 (5)	10692 (8)	39 (9)
C	3	1793 (8)	909 (5)	9256 (8)	30 (7)
N	4	6122 (7)	712 (5)	9565 (7)	40 (8)
C	5	6154 (10)	1717 (6)	9106 (10)	46 (10)
C	6	4292 (9)	2049 (5)	8905 (8)	40 (9)
C	7	3441 (8)	1456 (5)	10083 (7)	26 (7)
C	8	3288 (9)	2026 (5)	11532 (8)	41 (9)
C	9	2105 (10)	2698 (5)	11849 (9)	52 (10)
C	10	2379 (12)	3151 (6)	13297 (10)	60 (12)
C	11	3769 (15)	2936 (6)	14375 (10)	59 (14)
C	12	4993 (11)	2277 (6)	14103 (9)	44 (12)
C	13	4728 (9)	1821 (5)	12676 (8)	37 (9)
C	14	2338 (8)	7 (5)	8446 (7)	30 (7)
C	15	2991 (9)	-709 (5)	9722 (8)	42 (9)
C	16	4279 (9)	-299 (6)	10975 (9)	46 (9)
C	17	7309 (10)	791 (8)	13076 (9)	66 (13)
C	18	1769 (12)	140 (9)	4803 (9)	60 (14)
C	19	3428 (10)	175 (6)	5882 (8)	48 (11)
C	20	3736 (9)	135 (5)	7437 (8)	34 (8)
C	21	5601 (9)	94 (7)	8197 (9)	50 (11)
O	22	4745 (7)	-685 (5)	12199 (6)	66 (8)
C	23	662 (9)	1516 (5)	8056 (8)	35 (9)
O	24	-320 (7)	1195 (4)	6997 (7)	52 (8)
O	25	759 (7)	2436 (1)	8390 (6)	51 (7)
C	26	-214 (11)	3057 (6)	7255 (11)	81 (13)
C	27	553 (8)	659 (6)	10500 (8)	38 (9)
O	28	-566 (6)	-49 (4)	9982 (7)	51 (7)
HA	5	715	212	1003	49
HB	5	667	170	812	64
HA	6	362	192	774	32
HB	6	369	270	906	134
H	9	122	281	1113	43
H	10	139	366	1359	59
H	11	396	326	1507	5
H	12	634	199	1475	56
H	14	127	-26	772	69
HA	15	209	-79	1009	10
HB	15	363	-114	934	49
HA	17	800	28	1210	94
HB	17	722	59	1415	89
HC	17	807	129	1302	114
HA	18	193	-20	399	21
HB	18	94	-4	533	81
HC	18	96	76	383	170
H	19	465	26	543	65
HA	21	637	30	732	38
HB	21	595	-51	858	36
HA	26	-173	306	699	52
HB	26	29	318	636	81
HC	26	0	389	764	202
HA	27	123	45	1139	16
HB	27	-2	128	1078	81
H	28	-178	11	987	55

$c = 8,699$  (5) Å et  $\beta = 98,73$  (5)°. Parmi les 1823 réflexions indépendantes mesurées, 1321 ont été retenues pour le calcul ( $I > 2\sigma(I)$ ). La structure a été résolue par les méthodes directes [24]. Tous les atomes ont été localisés; les atomes d'hydrogène ont été affinés avec leur coefficient d'agitation thermique isotrope. Le facteur d'accord final est de 6,8%.

Cette détermination montre que **34** est apparenté à la vincoridine, un alcaloïde de *Vinca minor* [10]. Il s'agit d'un dérivé d'oxydation de la corymine et sa présence dans le milieu réactionnel illustre la complexité des réactions susceptibles de se produire dans l'acide trifluoroacétique.

**3. Discussion: réarrangement de 14 et de 9 en milieu acide.** L'examen des différents résultats permet de proposer pour le réarrangement un mécanisme dont la première étape est la rupture de la liaison C(2)-N(4), assistée ou non par N(1). L'obtention des mêmes produits de réarrangement à partir de l'épi-3-dihydrocorymine (**8**) indique que la configuration de C(3) a peu d'influence sur le cours de la réaction. Le résultat net de l'ouverture C(2)-N(4) est la formation d'une cétone dont l'évolution dépend de la nature et de la position des substituants portés sur C(16). Dans le cas de la desformocorymine (**14**), l'ester méthylique porté par C(16), est trop loin de C(3) pour réagir avec celui-ci; la seule interaction possible est celle de N(4) avec C(3): elle conduit aux carbinolamines **17 a, b**. Dans le cas de la dihydrocorymine (**9**), l'alcool primaire porté par C(16) réagit dans un premier temps avec la cétone en C(3) pour former l'hémiacétal **26**. L'attaque de l'ester situé, dans ce cas, en bonne position peut se produire concurremment à la formation de l'hémiacétal ou à partir de celui-ci. Les premières

Schéma 6



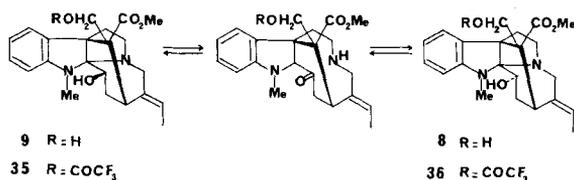
2) Seule la configuration relative de **34** a été établie; la configuration absolue est certainement opposée à celle représentée par la Figure 2.

étapes proposées pour le réarrangement sont similaires à celles proposées par *Smith* pour la formation de la «base méthine» **15** [22]. Dans ce dernier cas, l'iodure de méthyle quaternarise N(4) et provoque l'ouverture de la liaison C(2)–N(4) comme le fait le proton apporté par l'acide trifluoroacétique dans notre cas.

#### 4. Application du réarrangement à une hémisynthèse de l'épi-3-dihydrocorymine (**8**).

L'isolement et l'établissement de la structure de l'épi-3-dihydrocorymine (**8**) ont fait l'objet de plusieurs corrélations chimiques multistades avec la dihydrocorymine (**9**) [5]. S'il était possible de bloquer le réarrangement de la dihydrocorymine (**9**) dans sa première étape (réversible), un équilibre pourrait donner naissance à l'épi-3-dihydrocorymine. Le réarrangement a été effectivement bloqué en transformant la dihydrocorymine en son trifluoroacétate **35**; dans ces conditions l'alcool primaire en C(17) ne peut plus réagir avec la cétone en C(3). Le traitement de **35** par l'acide trifluoroacétique conduit à un mélange dont l'hydrolyse ( $K_2CO_3$ ) fournit principalement l'épi-3-dihydrocorymine (**8**).

Schéma 7



Ce réarrangement constitue l'accès le plus rapide aux alcaloïdes de la série de l'épi-3-dihydrocorymine. Il n'est pas exclu que la biogénèse des alcaloïdes de la série épi-3 passe par une suite d'étapes analogues à celles qui viennent d'être décrites.

**Conclusion.** – Bien que le passage des alcaloïdes du type pseudoakuummine au type Ph-N–C–N ait déjà été réalisé [9], le réarrangement de la desformocorymine en épi-cathafoline constitue le premier exemple de passage inverse.

La transformation rapide et à haut rendement de la dihydrocorymine en un acyl-2-indole permet d'envisager de nouvelles corrélations entre ces deux classes d'alcaloïdes. Une réflexion sur le mécanisme de cette réaction a fourni la corrélation la plus immédiate entre les séries de la dihydrocorymine et de son épimère en 3. Le réarrangement de la corymine, en milieu acide, suite logique de ce travail a été brièvement examiné; après quelques heures dans l'acide trifluoroacétique, la corymine a complètement réagi mais la multitude de produits obtenus ne nous a pas permis de les identifier.

Les spectres de RMN à haut champ ont été obtenus grâce à l'obligeance du Dr. *S.K. Kan* (Université de Paris-Sud) que nous tenons à remercier ici.

#### Partie expérimentale

**Généralités.** Les points de fusion (F) sont mesurés au microscope à platine chauffante *Reichert* et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont obtenus au moyen du polarimètre électronique *Perkin-Elmer 241*, le solvant et la concentration sont précisés dans chaque cas. Les spectres UV [nm (log $\epsilon$ )] sont enregistrés en

solution dans le méthanol à l'aide d'une spectrophotomètre *Leres S 28*. Les spectres IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) sont tracés sur l'appareil *Beckman Acculab 2* à double faisceau, en évaporant une solution chloroformique du produit sur une pastille de NaCl, ou en suspension dans le Nujol. Les spectres RMN ( $\delta$ ppm,  $J$ , Hz) ont été réalisés sur un appareil *Perkin-Elmer R 12 B* ou *Bruker WP 60* en solution dans  $\text{CDCl}_3$  (sauf indication contraire) avec le tétraméthylsilane (TMS) comme référence interne. Les spectres de  $^{13}\text{C}$ -RMN sont enregistrés sur appareil *Bruker WP 60*, (60 MHz pour  $^1\text{H}$  et 15,08 MHz pour le  $^{13}\text{C}$ ). Les spectres de masse ( $m/z$ ) sont obtenus sur l'appareil *Jeol D 300*, à ionisation par impact électronique. Les chromatographies analytiques sur couche mince (CCM) sont réalisées sur plaques de silice *Merck 60 F* ou *Whatman K<sub>6</sub>F* et les chromatographies préparatives sur couche épaisse (CCE) sur des plaques de silice  $20 \times 20$  cm *Whatman PK<sub>6</sub>F*. Les révélateurs utilisés sont le sulfate cérique ammoniacal et le réactif de *Dragendorff*. Par traitement habituel, on entend noyade à l'eau distillée du milieu réactionnel, alcalinisation par une base minérale (NaOH diluée ou solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$ ), extraction par un solvant organique ( $\text{CHCl}_3$  ou  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), la phase organique est soutirée, séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée puis évaporée sous pression réduite.

Les enregistrements des intensités des faisceaux de diffraction ont été effectués sur un diffractomètre automatique à quatre cercles *Philips PW 1100*; la radiation incidente est celle de  $\text{CuK}_\alpha$  ( $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ ; monochromateur au graphite).

**Réarrangement en milieu trifluoroacétique de la desformocorymine (14): 14  $\rightarrow$  17a, b.** On dissout la desformocorymine (**14**) (300 mg, 0,9 mmol) dans 2 ml d'acide trifluoroacétique. Après 40 h d'agitation à température ordinaire et à l'abri de la lumière, le mélange est neutralisé par l'eau bicarbonatée et extraite par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Le traitement habituel laisse 250 mg d'une laque homogène en CCM (rose virant au blanc au réactif cérique), Rdt = 83%. UV: 215, 250, 295. IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1740, 1605.  $^1\text{H}$ -RMN (60 MHz): 7,30–6,60 ( $m$ , 4 H aromatiques); 5,40 ( $q$ ,  $J = 7$ , H–C(19)); 3,50 ( $s$ , 3 H,  $\text{COOCH}_3$ ); 2,90 ( $s$ , 3 H, N– $\text{CH}_3$ ); 1,45 ( $dd$ ,  $J = 7$  et 1,5,  $\text{H}_3\text{C}$ (18)). SM: 368 ( $M^+ + 14$ ), 354 ( $M^+$ ), 338, 337, 310, 295, 265, 194, 158 (100%), 157, 144.

**Réduction des hydroxyépicaathafolines (17a, b) par le triéthylsilane en milieu trifluoroacétique: 17a, b  $\rightarrow$  12.** A la solution de **17a, b** (711 mg) dans 2 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , on ajoute 3 ml d'acide trifluoroacétique et 3 ml de triéthylsilane. Après 4 jours d'agitation, le mélange est neutralisé par  $\text{NaHCO}_3$  en présence de  $\text{CHCl}_3$ . Après extraction et traitement habituel, le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de silice ( $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  2%, puis  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  5%); on recueille 560 mg d'épi-2-épi-16-cathafoline (**12**). Rdt = 79%. Réactif cérique: rose rouge virant au jaune. F 150° (acétone); ( $\alpha$ )<sub>D</sub>:  $-174^\circ$  ( $c = 0,96$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). UV  $\lambda_{\text{max}}$ : 212 (4,13), 247 (3,83), 293 (3,37). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1740, 1605.  $^1\text{H}$ -RMN (60 MHz): 7,30–6,60 ( $m$ , 4 H aromatiques); 5,50 ( $q$ ,  $J = 7$ , H–C(19)); 3,50 ( $s$ , 3 H,  $\text{COOCH}_3$ ); 2,70 ( $s$ , 3 H, N– $\text{CH}_3$ ); 1,45 ( $dd$ ,  $J = 7$  et 1,5,  $\text{H}_3\text{C}$ (18)). SM: 338 ( $M^+$ ), 323, 307, 279, 265, 255, 202, 194 (100%), 171, 158, 157, 144, 122, 121, 107. Formule brute:  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$  (Calc. 338,2004; Mes. 338,1994).

**Réduction de l'épicaathafoline (12) par l'hydrure de lithium et d'aluminium et acétylation: 12  $\rightarrow$  20  $\rightarrow$  21.** A la solution de **12** (106 mg, 0,3 mmol) dans 2 ml de tétrahydrofurane anhydre (sodium, benzophénone) on ajoute un excès de  $\text{LiAlH}_4$ . Le mélange est agité pendant 2 h à température ordinaire. Après obtention d'un précipité filtrable par addition de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 10  $\text{H}_2\text{O}$ , la phase organique filtrée, séchée ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), est évaporée sous vide. La laque recueillie (67 mg) est homogène en CCM (réactif cérique: rose rouge virant au jaune).

L'alcool obtenu **20** (40 mg, 0,13 mmol) est dissous dans 2 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et 0,5 ml de  $\text{Et}_3\text{N}$ . On ajoute 15 ml d'anhydride acétique (1,2 équ, 0,15 mmol); l'agitation est poursuivie pendant 48 h. Le mélange est neutralisé par l'eau bicarbonatée et extrait par  $\text{CHCl}_3$ . Le traitement habituel laisse 37 mg d'une laque jaune pâle homogène en CCM (rose au réactif cérique). ( $\alpha$ )<sub>D</sub>:  $-230^\circ$  ( $c = 0,55$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). UV: 214, 247, 292. IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1740, 1605, 1240.  $^1\text{H}$ -RMN (60 MHz): 7,25–6,60 ( $m$ , 4 H aromatiques); 5,50 ( $q$ ,  $J = 7$ , H–C(19)); 4,00 ( $m$ , 4 H); 2,65 ( $s$ , 3 H,  $\text{NCH}_3$ ); 1,90 ( $s$ , 3 H, O– $\text{COCH}_3$ ); 1,50 ( $dd$ ,  $J = 7$  et 1,5,  $\text{H}_3\text{C}$ (18)). SM: 352 ( $M^+$ ), 337, 293 (100%), 208, 158, 157, 144.

**Déméthylation de la «base méthine» 15 par le chloroformiate de vinyle: 15  $\rightarrow$  16 + 18.** La desformocorymine méthine (**15**) (150 mg, 0,4 mmol) dissoute dans 3 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  est traitée par un excès de chloroformiate de vinyle (1,5 ml). Après 1 h, d'agitation à température ordinaire, on distille  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et on le remplace par  $\text{CHCl}_3$  (10 ml). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 30 min. L'excès de chloroformiate de vinyle est détruit par addition de méthanol. Après évaporation des solvants, on récupère 210 mg d'un résidu, purifié par chromatographie sur colonne de silice éluee par  $\text{CHCl}_3$ . On obtient 37 mg du dérivé nor-desformocorymine méthine (**16**), dans les premières fractions et 16 mg du dérivé méthoxylé en C(3), **18**, dans les fractions suivantes; les dernières fractions contiennent la base méthine de départ (62 mg).

**Cyclisation de 16 en milieu acide 16  $\rightarrow$  17 + 18.** La solution de **16** (37 mg) dans 2 ml d'acide trifluoroacétique est agitée 20 h à température ordinaire. Après neutralisation et extraction, le résidu (33 mg) est purifié par

CCE (CHCl<sub>3</sub>, hexane, CH<sub>3</sub>OH 75:25:1). On obtient 15 mg du dérivé **18** et 7 mg du mélange inséparable **17a, b**. Composé **18**: UV: 216, 249, 293. IR (CHCl<sub>3</sub>): 1740, 1605. <sup>1</sup>H-RMN (60 MHz): 7,30–6,60 (*m*, 4 H aromatiques); 5,40 (*q*, *J* = 7, H–C(19)); 3,50 (*s*, 3 H COOCH<sub>3</sub>); 3,30 (*s*, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 2,90 (*s*, 3 H, NCH<sub>3</sub>); 1,45 (*dd*, *J* = 7 et 1,5, H<sub>3</sub>C(18)). SM: 368 (*M*<sup>+</sup>), 353, 338, 337, 295, 263, 224, 194, 158 (100%), 157, 144.

*Réduction de 17a, b par le borodéutère de sodium: 17a, b → 19.* Les hydroxyépicathafolines **17a, b** dissous dans 2 ml d'acide trifluoroacétique sont réduites par 5 mg de NaBD<sub>4</sub>. Après 20 min d'agitation, on obtient, après le traitement habituel, 17 mg d'un résidu qui est purifié par CCE (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 10%, *R*<sub>T</sub> = 0,37). Le produit majoritaire rose au réactif cérique (5 mg) correspond à la deutéro-3-épi-2-épi-16-cathafoline (**19**). UV: 214, 247, 292. IR (CHCl<sub>3</sub>): 2100, 1740, 1605. SM 339 (*M*<sup>+</sup>) 324, 308, 280, 266, 256, 195 (100%), 172, 158, 157, 144, 139, 122, 107.

*Réarrangement en milieu trifluoroacétique de la dihydrocorymine: 9 → 26 + 27.* La dihydrocorymine (**9**, 1,516 g, 4 mmol) est agitée pendant 24 h dans l'acide trifluoroacétique (10 ml) à température ordinaire et à l'abri de la lumière. Après noyade dans l'eau distillée et neutralisation par KHCO<sub>3</sub>, la phase aqueuse est extraite par CHCl<sub>3</sub>. Le traitement habituel donne un résidu (1,675 g) présentant en CCM deux produits majoritaires (orange virant au blanc au réactif cérique). La cristallisation dans le mélange acétone/éther donne 375 mg du produit le plus polaire **26**. Les eaux-mères sont purifiées par chromatographie sur colonne de silice (40 g). Les fractions éluées avec CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 1% fournissent 300 mg du dérivé **27** le moins polaire et celles éluées avec CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 10% et au méthanol pur renferment 314 mg du composé **26** polaire. Dérivé **27**: F 230° (MeOH); (*α*)<sub>D</sub> = -54° (*c* = 1, CH<sub>3</sub>OH). UV: 215, 258, 312. IR (CHCl<sub>3</sub>): 3380, 1735, 1605. <sup>1</sup>H-RMN (402 MHz): 7,20 (*t*, *J* = 7); 6,97 (*d*, *J* = 7); 6,72 (*t*, *J* = 7); 6,63 (*d*, *J* = 7); 5,48 (*q* élargi, *J* = 7, H–C(19)); 4,17 (*d* élargi, *J* = 16, H–C(21)); 3,93 (*td*, *J* = 14 et 5, H–C(6)); 3,92 (*d*, *J* = 9, H–C(17)); 3,87 (*d*, *J* = 16, H–C(21)); 3,70 (*d*, *J* = 9, H–C(17)); 3,50 (*m*, *w* ½ = 20 Hz, H–C(15)); 3,30 (*dd*, *J* = 14 et 6, H–C(6)); 3,23 (*s*, 1 H, H–C(2)); 3,06 (*s*, 3 H, NCH<sub>3</sub>); 2,67 (*td*, *J* = 14 et 6, H–C(5)); 2,63 (*dd*, *J* = 13 et 11, H–C(14)); 2,52 (*dd*, *J* = 13 et 8, H–C(14)); 1,78 (*dt*, *J* = 7 et 2, H<sub>3</sub>C(18)); 1,68 (*dd*, *J* = 14 et 5, H–C(5)). SM: 352 (*M*<sup>+</sup> - 18), 334, 262, 261, 200, 199, 158, 157 (100%), 144.

Dérivé **26**: F 165° (acétone/éther); (*α*)<sub>D</sub> = -76° (*c* = 1, CH<sub>3</sub>OH). UV: 215, 258, 315. IR (Nujol). 3260, 3080, 1735, 1715, 1695, 1675, 1600. <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 60 MHz): 7,30–6,40 (*m*, 4 H aromatiques); 6,05 (*q*, *J* = 7, H–C(19)); 3,75 (*s*, 3 H, COOCH<sub>3</sub>); 3,05 (*s*, 3 H, NCH<sub>3</sub>); 1,65 (*d*, *J* = 7, H<sub>3</sub>C(18)). SM: 384, 368, 352, 348, 333, 289, 281, 263, 157, 144, 126 (100%).

*Acétylation du dérivé 26: 26 → 28 + 29.* A la solution de **26** (159 mg) dans le pyridine (7 ml), on ajoute 4 ml d'anhydride acétique. Le mélange est laissé 24 h à température ordinaire et à l'abri de la lumière. Après traitement habituel, on récupère 140 mg d'un résidu qui est purifié par CCE (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 5%). Cette purification fournit 33 mg de **29** et 30 mg de **28**. Dérivé **28**: UV: 215, 253, 305. IR (CHCl<sub>3</sub>): 1740, 1720, 1650, 1640, 1600, 1230. <sup>1</sup>H-RMN (60 MHz): 6,50–7,45 (*m*, 4 H aromatiques); 5,70 (*m*, H–C(19)); 3,70 (*s*, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,55 (*s*, 3 H, NCH<sub>3</sub>); 2,00 (*s*, 3 H, COCH<sub>3</sub>); 1,90 (*s*, 3 H, COCH<sub>3</sub>); 1,70 (*d* large, H<sub>3</sub>C(18)). SM: 468 (*M*<sup>+</sup>), 426, 395, 158, 157, 144.

Dérivé **29**: UV: 214, 260, 303. IR (CHCl<sub>3</sub>): 3380, 1740, 1640, 1610, 1250. <sup>1</sup>H-RMN (60 MHz): 7,3 à 6,5 (*m*, 4 H aromatiques); 5,75 (*q*, *J* = 7, H–C(19)); 3,80 (*s*, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,05 (*s*, 3 H, NCH<sub>3</sub>); 2,20 (*s*, 3 H, COCH<sub>3</sub>); 1,70 (*d* large, H<sub>3</sub>C(18)). SM: 426 (*M*<sup>+</sup>), 382, 364, 170, 158, 157, 144.

*Obtention de l'acylindole 30 par action du méthylate de sodium sur 26 et 27: 26 + 27 → 30.* A la solution du mélange **26 + 27** (930 mg) dans 20 ml de méthanol on ajoute une solution méthanolique saturée de méthylate de sodium (5 ml) préparée extemporanément. Le mélange est agité pendant 2 h à température ambiante. Après dilution du milieu par CHCl<sub>3</sub>, le mélange est versé dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium. Le traitement habituel laisse 854 mg d'une mousse jaune pâle qui est chromatographiée sur colonne de silice Lobar\* sous moyenne pression (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 5%). On obtient 504 mg du dérivé **30**; (*α*)<sub>D</sub> = -217° (*c* = 1,02, CH<sub>3</sub>OH). UV: 220 (4,25), 241 (3,81), 310 (3,88), 340 (épaulement). IR (CHCl<sub>3</sub>): 3400, 1660–1650, 1630. <sup>1</sup>H-RMN (402 MHz): 7,64 (*d*, *J* = 7,5, H–C(12)); 7,38 (*t*, *J* = 7,5, H–C(10)); 7,30 (*d*, *J* = 7,5, H–C(9)); 7,18 (*t*, *J* = 7,5, H–C(11)); 4,95 (*q*, *J* = 7, H–C(19)); 4,43 (*dt*, *J* = 13 et 4, H–C(6)); 4,27 (*dd*, *J* = 11 et 8, H–C(17)); 3,95 (*ddd*, *J* = 16, 2,5 et 2, H–C(21)); 3,80 (*dd*, *J* = 11 et 6, H–C(17)); 3,77 (*s*, 3 H, NCH<sub>3</sub>); 3,44 (*ddd*, *J* = 14, 11 et 4, H–C(5)); 3,40 (*dt*, *J* = 6 et 4,5, H–C(15)); 3,07 (*dd*, *J* = 12 et 5,5, H–C(14)); 3,05 (*dd*, *J* = 12 et 6,5, H–C(14)); 3,00 (*dt.*, *J* = 14 et 3,5, H–C(5)); 2,83 (*d* élargi, *J* = 16, H–C(21)); 2,62 (*ddd*, *J* = 13, 11 et 3,5, H–C(6)); 2,53 (*dt*, *J* = 8 et 4,5, H–C(16)); 1,69 (*dd*, *J* = 7 et 2, H<sub>3</sub>C(18)). SM: 352 (*M*<sup>+</sup>), 324, 321, 308, 293, 279, 265, 263, 261, 200, 199, 184, 170, 158, 157 (100%), 144. Formule brute: C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Calc. 352, 1737; Mes. 352, 1758).

*Réduction de l'acylindole 30 par le borohydrure de sodium: 30 → 31.* A une solution du composé **30** (18 mg, 0,05 mmol) dans 5 ml de méthanol, on ajoute 20 mg de NaBH<sub>4</sub> par petites fractions en 10 min. Après 15 h

d'agitation à température ordinaire, on dilue le milieu par  $\text{CHCl}_3$  puis on verse le mélange dans une solution aqueuse saturée en  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La phase organique est séchée, filtrée, évaporée et on obtient 16 mg d'une laque jaune pâle homogène en CCM (jaune cerclé de bleu au réactif cérrique). UV: 230, 290, 300. IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3380, 1640, 1630.  $^1\text{H-RMN}$  (402 MHz): 7,55 (*d*,  $J = 7$ , H-C(9)); 7,30 (*d*,  $J = 7$ , H-C(12)); 7,26 (*t*,  $J = 7$ , H-C(10)); 7,10 (*t*,  $J = 7$ , H-C(11)); 5,52 (*q* élargi,  $J = 7$ , H-C(19)); 4,85 (*d*,  $J = 11$ , H-C(3)); 4,23 (*td*,  $J = 13$  et 5, H-tryptamine); 4,18 (*d* élargi,  $J = 16$ , H-C(21)); 3,92 (*d* élargi,  $J = 16$ , H-C(21)); 3,88 (*s*, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ); 3,63 (*dd*,  $J = 12$  et 7, H-C(17)); 3,60 (*dd*,  $J = 12$  et 4, H-C(17)); 3,28 (*t* élargi,  $w_{1/2} = 16$  Hz, H-C(15)); 3,02 (*dd*,  $J = 13$  et 2, H-T2); 2,84 (*dd* élargi,  $J = 14$ , 11 et 2, H-C(14)); 2,70 (*dd*,  $J = 13$  et 5, H-T4); 2,63 (*td*,  $J = 13$  et 5, H-T3); 2,25 (*ddd*,  $J = 7$ , 4 et 2, H-C(16)); 2,23 (*ddd*,  $J = 14$ , 8 et 1, H-C(14)); 1,75 (*dt*,  $J = 7$  et 2,  $\text{H}_3\text{C}$ (18)). SM: 354 ( $M^+$ ), 336, 323, 305, 281, 200, 185, 183, 170, 158, 157 (100%), 144.

*p*-Bromobenzoylation du lactame **30**: **30** → **33**. A la solution de **30** (0,17 mmol, 60 mg) dans 4 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre, on ajoute 40 mg de *p*-diméthylaminopyridine (0,34 mmol, 2 éq.) et un excès de chlorure de *p*-bromobenzoyle (60 mg). L'agitation est poursuivie pendant 12 h à température ordinaire. Le traitement habituel fournit 90 mg d'un résidu qui est purifié sur colonne de silice (3 g). Les fractions 10 à 50 (68 mg) éluées avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  cristallisent dans le méthanol. F 240° ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ). UV: 223, 245, 312. IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1710, 1660, 1640, 1580, 1260.  $^1\text{H-RMN}$  (60 MHz): 8,00, 7,65, système *AA'BB'*, *p*-bromobenzoyle 7,78-7,30 (*m*, 4 H aromatiques); 3,80 (*s*, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ); 1,65 (*d* élargi,  $J = 7$ ,  $\text{H}_3\text{C}$ (18)). SM: 538, 536 ( $M^+$ ), 350, 348, 336, 335, 334, 307, 306, 305, 287, 263, 262, 261 (100%), 247, 246, 231, 202, 200, 185, 183, 157, 155.

Hydroxyméthyl-17-vincoridine (**34**). UV: 212, 258, 310. IR (Nujol): 3180, 1720, 1600.  $^1\text{H-RMN}$  (402 MHz): 7,33 (*d*,  $J = 7$ , H-C(9)); 7,08 (*t*,  $J = 7$ , H-C(11)); 6,5 (*t*,  $J = 7$ , H-C(10)); 6,27 (*d*,  $J = 7$ , H-C(12)); 5,48 (*q*,  $J = 7$ , H-C(19)); 4,08 (*d* large,  $J = 5$ , H-C(15)); 4,02 (*d*,  $J = 12$ , H-C(17)); 3,9 (*s*, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 3,82 (*d* large,  $J = 18$ , H-C(21)); 3,35 (*d* large,  $J = 12$ , H-C(17)); 3,15 (*d*,  $J = 17$ , H-C(21)); 3,0 (*m*); 2,97 (*dd*,  $J = 20$  et 5, H-C(14)); 2,93 (*s*, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ); 2,88 (*td*,  $J = 12$  et 4); 2,5 (*td*,  $J = 13$  et 8); 2,38 (*d*,  $J = 20$ , H-C(14)); 2,12 (*dd*,  $J = 13$  et 8); 1,75 (*d* large,  $J = 7$ , 3 H,  $\text{H}_3\text{C}$ (18)). SM: 382 ( $M^+$ , 100%), 354, 323, 185, 171, 158, 144.

Trifluoroacétylation de la dihydrocorymine (**9**): **9** → **35**. A la solution de dihydrocorymine (**9**, 0,26 mmol, 100 mg) dans 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre, l'anhydride trifluoroacétique (0,38 mmol, 56  $\mu\text{l}$ ) est ajouté progressivement. L'agitation à température ordinaire est maintenue pendant 3 h. Après neutralisation par l'eau bicarbonatée, l'extraction par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  suivie du traitement habituel donne 124 mg du dérivé trifluoroacétylé en C(17) **35**, homogène en CCM. UV (MeOH): 216, 259, 316. (MeOH + HCl): 214, 246, 303. IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3400, 1790, 1735, 1600, 1220.  $^1\text{H-RMN}$  (60 MHz): 7,55 (*d*); 7,30-6,30 (*m*, H aromatiques); 5,45 (*q*,  $J = 7$ , H-C(19)); 5,30 (*d*,  $J = 13$ , H-C(17)); 5,00 (*d*,  $J = 13$ , H-C(17)); 4,50 (*dd*,  $J = 15$  et 7, H-C(3)); 3,80 (*s*, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ); 2,80 (*s*, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ); 1,75 (*dd*,  $J = 7$  et 2,  $\text{CH}_3$ -C(18)). SM: 480 (100%), 463, 436, 421, 349, 308, 294, 261, 171, 158, 144.

Action de l'acide trifluoroacétique puis du carbonate de potassium sur le trifluoroacétate **35**: **35** → **8**. La trifluoroacétoxy-17-dihydrocorymine (**35**, 124 mg, 0,26 mmol) est agitée pendant 48 h dans l'acide trifluoroacétique (8 ml). Le mélange est dilué par le méthanol (10 ml), puis évaporé sous vide. Le résidu est repris par  $\text{CHCl}_3$ , neutralisé par l'eau bicarbonatée et traité selon le protocole habituel. On récupère 118 mg d'une laque présentant de nombreuses taches en CCM. Cette laque (85 mg) est dissoute dans 4 ml de méthanol contenant 500 mg de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Après 72 h d'agitation à température ordinaire, l'extraction par  $\text{CHCl}_3$  suivie de lavage à l'eau, séchage sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporation, fournit 80 mg de produit brut. Par purification sur colonne de silice, on recueille 20 mg d'épi-3-dihydrocorymine (**8**) pure (Rdt = 28%) identique à un échantillon de référence.

## RÉFÉRENCES

- [1] *W. I. Taylor & J. Le Men*, *Experientia* 21, 508 (1966).
- [2] *J. Vercauteren, G. Massiot, L. Le Men-Olivier, J. Lévy, T. Prangé & C. Pascard*, *Tetrahedron Lett.* 22, 2871 (1981).
- [3] *J. Vercauteren, G. Massiot, L. Le Men-Olivier, J. Lévy & C. Delaude*, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1982, II-291.
- [4] *P. Rasoanaivo, N. Langlois, P. Potier & P. Bladon*, *Tetrahedron Lett.* 1973, 1425.
- [5] *L. Le Men-Olivier*, *Plant. Med. & Phyt.* 12, 173 (1978).
- [6] *H. F. Hodson & G. F. Smith*, *J. Chem. Soc.* 1957, 1877.
- [7] *J. Vercauteren, G. Massiot, T. Sévenet, B. Richard, V. Lobjois, L. Le Men-Olivier & J. Lévy*, *Phytochemistry* 20, 1411 (1981).

- [8] C. Lavaud, G. Massiot, J. Vercauteren & L. Le Men-Olivier, *Phytochemistry* 21, 445 (1982).
- [9] J. Lévy, J. Le Men & M.-M. Janot, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1961, 1658.
- [10] I. Kompis & J. Mokry, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 33, 4328 (1968).
- [11] A. M. Morfaux, L. Olivier, J. Lévy & J. Le Men, *Ann. Pharm. Fr.* 27, 679 (1969).
- [12] D. N. Kursanov, Z. N. Parnes & N. M. Loim, *Synthesis* 1974, 633.
- [13] M. J. Jacquier, J. Vercauteren, G. Massiot, L. Le Men-Olivier, J. Pusset & T. Sévenet, *Phytochemistry* 21, 2973 (1982).
- [14] S. Mamatas-Kalamaras, Thèse de Doctorat de 3ème cycle, Université de Paris-Sud, Orsay, 1974.
- [15] M. Mansour, Thèse de Doctorat ès-Sciences, Reims, 1975.
- [16] Travail non publié du Dr. G. Lukacs que nous tenons à remercier pour sa collaboration.
- [17] N. Petitfrère-Auray, J. Vercauteren, G. Massiot, G. Lukacs, T. Sévenet, L. Le Men-Olivier, B. Richard & M.-J. Jacquier, *Phytochemistry* 20, 1987 (1981).
- [18] A. Banerji, M. Chakraborty & B. Mukerjee, *Phytochemistry* 11, 2605 (1972).
- [19] R. A. Olofson, R. C. Schnur, L. Bunes & J. P. Pepe, *Tetrahedron Lett.* 1977, 1567.
- [20] A. Ahond, A. M. Bui, P. Potier, E. W. Hagaman & E. Wenkert, *J. Org. Chem.* 41, 1878 (1976).
- [21] G. F. Smith, *Chem. Ind. (London)* 1961, 1120.
- [22] A. K. Kiang & G. F. Smith, *Proc. Chem. Soc.* 1962, 298.
- [23] G. M. Sheldrick, Program for crystal structure determination, University of Cambridge, England, 1976.
- [24] C. Riche, Seventh European Crystallographic Meeting, Selected Abstracts, p. 25, 1982.
- [25] C. K. Johnson, ORTEP, Report ORNL – 3794, Oak Ridge National Laboratory, TN (1970).