

ALCALOÏDES INDOLIQUES—CI^{a,b}

PRÉPARATION DE DÉRIVÉS DE L'HÉTÉROYOHIMBANE À PARTIR DE LA CORYNANTHÉINE. ACTIVATION DE LA DOUBLE LIAISON VINYLIQUE PAR MERCURATION. SYNTHÈSE DE L'AJMALICINE ET DE L'ÉPI-19 AJMALICINE ET D'UN DÉRIVÉ DE L'ABEO-18 (17→16) YOHIMBANE

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-aux-Bois, France

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

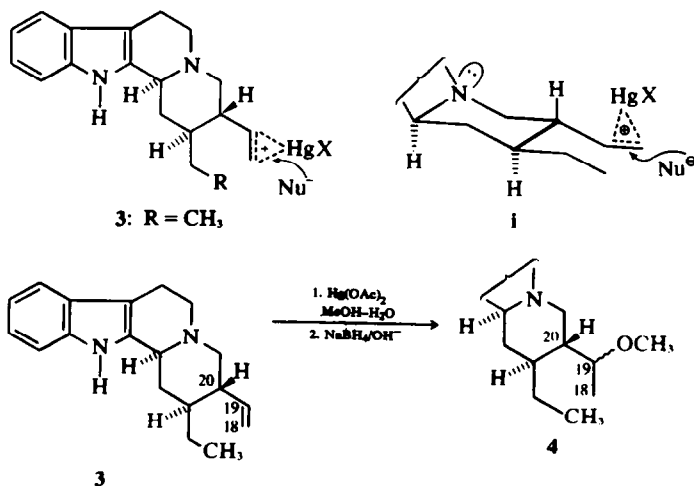
Résumé—Les dérivés du corynanthéane **5**, **7a**, **7b** et **10** ont fait l'objet d'une étude de cyclisation par oxydation mercurique. Ces composés manifestent une certaine aptitude à former le cycle E de l'hétéroyohimbane par réaction entre une fonction oxygénée et la double liaison vinylique. L'application de cette méthode à la déméthylcorynanthéine **13** a permis d'obtenir l'ajmalicine **2a** et l'épi-19 ajmalicine **2b**, ainsi que, en majorité, un dérivé de l'abeo-18 (17→16) yohimbane à cycle E pentatomique, résultant d'une liaison C-16, C-18.

Abstract—The corynantheane derivatives **5**, **7a**, **7b**, **10** have been used in a study of ring closure by mercury oxidation. These compounds are useful for forming the heteroyohimbane E-ring. The use of this method in the case of desmethylcorynantheine **13** led to ajmalicine **2a**, epi-19 ajmalicine **2b** and mostly to a new derivative of the abeo-18 (17→16) yohimbane type.

La transformation de composés naturels en d'autres substances plus recherchées donne souvent au chimiste l'occasion d'examiner les possibilités d'application d'une réaction particulière à des substrats choisis ou de vérifier telle ou telle hypothèse. Dans le précédent mémoire,^a une mise au point a été consacrée à la structure des produits de saponification de la corynanthéine **1** dans MeOH/KOH et à leur comportement en milieu acide dilué. A cette occasion, différents dérivés de cette base ont été préparés en vue d'une étude de cyclisation par oxymercuration. Les résultats de cette étude font l'objet de la présente publication.

Le premier essai d'activation de la double liaison vinylique a porté sur **3**. Les échecs enregistrés dès ces premières tentatives dans les conditions préconisées par Brown et coll.,² c'est-à-dire action d'une mole d'acétate mercurique dans le mélange THF-H₂O sur une mole d'oléfine, nous ont conduits à supposer que l'azote basique du noyau indolique exerce une certaine influence. En particulier, il doit intervenir dans la réaction en entrant en compétition tant avec le réactif nucléophile au niveau de l'attaque de l'ion mercurinium intermédiaire **i** qu'avec le réactif électrophile au niveau de la formation de cet ion. Ceci implique l'emploi d'un nucléophile fort et d'un excès de réactif électrophile.

De nouvelles conditions réactionnelles utilisant deux moles de Hg(OAc)₂ dans MeOH-H₂O ont donc été essayées. On isole alors comme prévu le mélange des deux méthoxy-19 corynanthéanes épimères en C-19 **4**,



^a Alcaloïdes indoliques—C. Voir Réf. 1.

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

mais avec un faible rendement. La présence de MeOH, nucléophile relativement fort semble donc nécessaire, mais pas suffisante pour rendre la réaction quantitative.

Pour diminuer davantage cet effet de compétition dû à l'azote, et sachant que la présence d'acide favorise l'addition de HgX_2 sur la double liaison oléfinique,^{3,4} des quantités catalytiques de NO_3H ont été ajoutées au milieu réactionnel; ce qui a permis du même coup de salifier au moins partiellement la fonction amine tertiaire. Dans ces conditions, le dérivé 4 a été obtenu avec un rendement de 40%.

Il ressort donc de cette étude préliminaire que, pour obtenir une addition convenable sur la double liaison vinylique du corynanthéane, il est nécessaire de travailler en présence d'un nucléophile relativement fort et d'un catalyseur acide. Les conditions opératoires retenues pour la poursuite de ce travail ont donc été l'utilisation de 2 mole de $Hg(OAc)_2$ pour une mole d'oléfine dans le mélange MeOH-H₂O et en présence de quantités catalytiques de NO_3H .

Oxymercuration-démércuration du corynanthéol 5

Les déductions précédentes laissent penser que la formation du cycle E de l'hétéroyohimbane par attaque interne d'un ion mercurinium intermédiaire par la fonction alcool primaire de 5 devait être très favorisée au regard d'une attaque externe effectuée par le méthanol.

En fait, 5 soumis aux conditions réactionnelles définies ci-dessus conduit au mélange des composés 6a et 6b avec un rendement global de 60%. L'étude stéréochimique de

ces composés par RMN permet d'établir sans ambiguïté les structures proposées.

Si l'obtention de deux produits cyclisés épimères en C-19 est un résultat qualitativement prévisible, il n'en est pas de même de la disproportion observée entre ces épimères. Le dérivé 6a représente en effet 48% du mélange tandis que 6b ne représente que 12%. Ce fait tend à suggérer que le sens préférentiel d'attaque de la double liaison vinylique par le sel de mercure est la face β de la molécule.

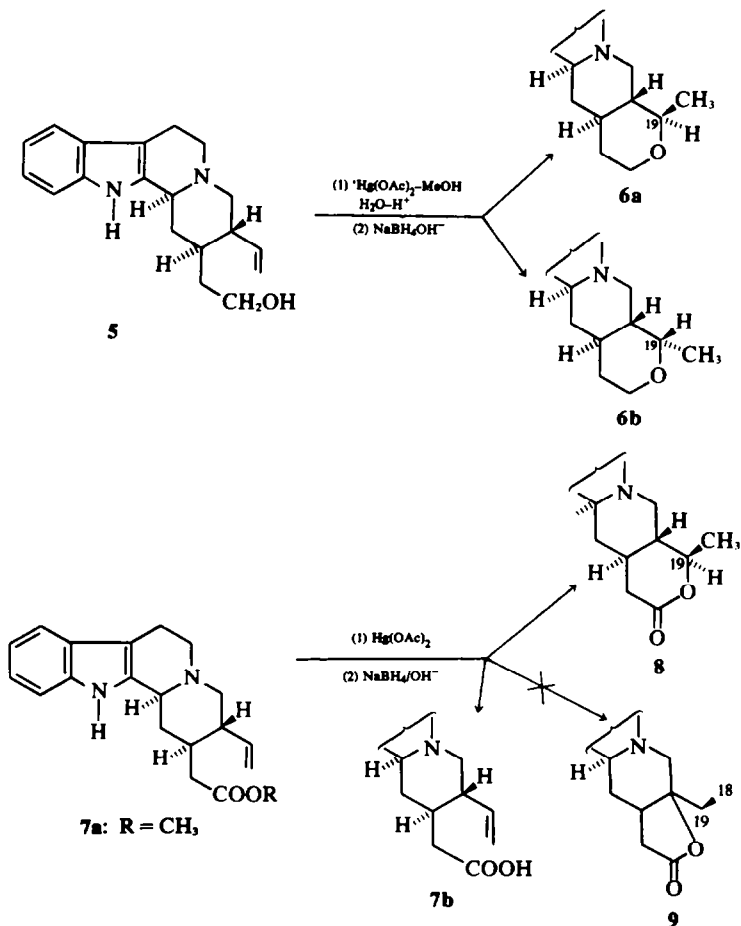
Réaction dans l'acide acétique. L'acide acétique est couramment utilisé comme solvant d'oxymercuration et, bien que les essais préliminaires sur 3 n'aient pas permis d'isoler des dérivés d'addition, il n'en demeure pas moins que ce solvant constitue un milieu favorable.³ C'est ainsi que la réaction effectuée dans l'acide acétique fournit les éthers 6a et 6b mais avec un faible rendement. Celui-ci atteint 60% lorsque des quantités catalytiques d'acides forts (NO_3H , ClO_4H) sont ajoutées au milieu réactionnel.

On peut donc conclure que les conditions opératoires définies lors de l'oxydation mercurique de 3 peuvent être généralisées et que la catalyse par un acide fort est bien indispensable.

Oxymercuration du corynanthoate de méthyle 7a

L'un des intermédiaires-clés recherchés dans l'élaboration du cycle E au cours des synthèses totales d'hétéroyohimbines $\Delta^{16,17}$ est la lactone 8 obtenue par condensation intramoléculaire de fonctions oxygénées.^{5,6}

Nous avons, au cours d'un travail précédent,⁷ énuméré



quelques méthodes susceptibles de réaliser ce cycle lactonique.

L'action acido-catalysée de l'acétate de mercure sur l'ester **7a** est suivie, selon le protocole habituel par la réduction au $\text{NaBH}_4/\text{NaOH}$ après deux heures de réaction. Cependant, aucun produit ne peut être isolé dans les conditions usuelles d'extraction en milieu alcalin.

Une autre tentative d'extraction, par le mélange chloroforme-éthanol, à pH 6, a donc été nécessaire. L'on isole un produit cristallisé dans le méthanol. $F > 280^\circ$. La structure lactonique de ce composé et la stéréochimie au niveau de C-19 et C-20 ont été établies sur la base des données spectrales. En particulier, la fréquence du carbonyle en IR (1710 cm^{-1}) est comparable à celle donnée par Winterfeldt et coll.⁶ pour le même produit dl.

L'acide corynanthoïque **7b**, traité dans les mêmes conditions, manifeste une réactivité identique à celle de son dérivé estérifié et le seul produit formé est la lactone **8**. Après séparation de cette lactone, l'examen par RMN des eaux-mères ne permet de mettre en évidence ni des produits méthoxylés en C-19, ni de lactone éventuelle épimère de **8** ou isomère du type **9**. Il convient de noter encore ici la remarquable stéréospécificité de la réaction, supérieure à celle observée dans le cas de **5**.

Formation d'un cycle E pyranosidique **11**

Le mélange réactionnel obtenu après traitement du

corynanthéal **10** dans nos conditions d'oxymercuration a été soumis au fractionnement chromatographique sur colonne.

Deux groupes de produits ont été séparés. Les fractions moins polaires, majoritaires (45-50%) se sont révélées homogènes en CCM.

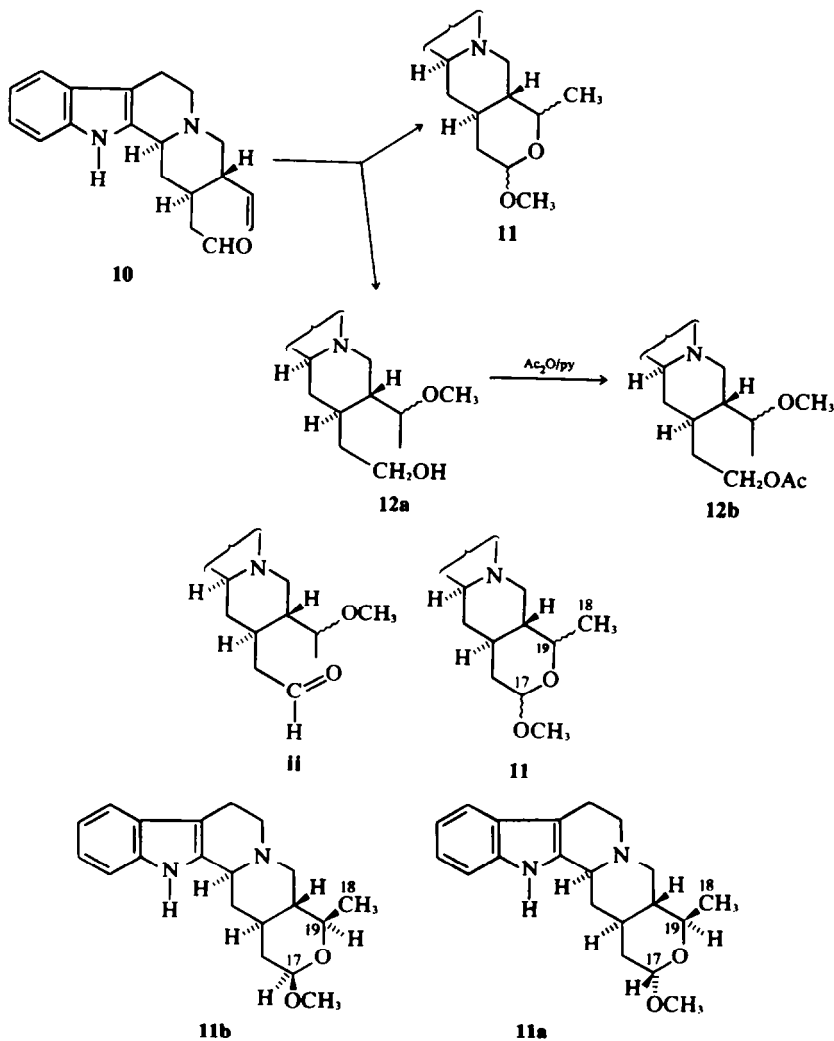
Un échantillon de cette fraction présente dans son spectre de masse un ion moléculaire à m/e 326. Mais l'examen du spectre de RMN révèle qu'il s'agit d'un mélange de deux produits pour lesquels l'existence d'un seul ion moléculaire suggère la nature isomère. Par ailleurs, l'interprétation des signaux en résonance magnétique nucléaire permet d'établir l'absence de protons vinyliques et la présence d'un seul groupement OCH_3 , à $\delta = 3.38$ ppm.

L'apparition de deux doublets de méthyle conduit à envisager les deux possibilités structurales **11** et **11** ($\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$); mais l'absence de bande carbonyle en IR autorise à ne retenir que la structure **11**.

Cette hypothèse se trouve confirmée par l'observation en RMN de signaux très déplacés vers les champs faibles ($\delta = 4.41$ et 4.75 ppm), compatibles avec un proton en C-17 en α d'hétéroatomes.

En utilisant une colonne d'alumine d'activité V, la séparation des deux dérivés **11a** et **11b** a été effectuée dans d'excellentes conditions.

Le spectre de RMN du premier dérivé a tout d'abord



été mesuré dans le deutérochloroforme à 60 MHz, puis à 100 MHz avec double irradiation des signaux appropriés. La stéréochimie de **11a** a été déduite de l'analyse des divers signaux du spectre. En particulier, le signal du proton porté par C-17 se trouve très déplacé vers les champs faibles ($\delta = 4.75$ ppm) et présente l'allure caractéristique du signal de proton équatorial lié à un carbone anomérique⁸ (singulet élargi). Un raisonnement analogue aboutit à assigner au deuxième dérivé une structure identique, avec la seule différence du groupement méthoxyle orienté en β **11b**.

La structure acétalique des composés **11a** et **11b** rappelle celle de certains désoxy-sucres, le carbone-17 étant un carbone anomérique. On connaît la possibilité d'épimérisation dans des conditions équilibrantes, au niveau du carbone anomérique.⁹

Soumis au traitement par MeOH-HCl à la température ambiante, le dérivé **11b** se transforme après 24 h de contact puis passage sur amberlite, en un produit aisément identifié à l'acétal cyclique **11a** par comparaison de leurs caractéristiques spectrales et constantes physiques. Le rendement de cette conversion est de 70%. Comme il n'y a aucune raison de faire intervenir une épimérisation au niveau de carbone-19 dans ces conditions opératoires,⁹ on peut raisonnablement conclure que les deux composés sont épimères en C-17, ce qui permet de schématiser la transformation chimique par l'équilibre ci-dessous.

Ce résultat est parfaitement cohérent puisque le centre d'épimérisation correspond à celui du carbone-17, équivalent au carbone-1 des osides et corrobore ce que l'on sait de la stabilité thermodynamique au niveau du carbone anomérique des méthyl-glucopyranosides. Cette stabilité est en général telle que α -méthyl-glycoside > β -méthyl-glycoside, tandis que α -OH sucre < β -OH sucre.

Une autre remarque qui permet d'établir sans ambiguïté l'identité entre tous les centres asymétriques sauf un seul (C-17) dans les deux isomères **11a** et **11b** est le bon accord entre la valeur expérimentale de la différence de rotation moléculaire et celle prévue par l'application de la règle de Hudson.¹⁰ $[\alpha]_D$ pour **11a** = +32°; $[\alpha]_D$ pour **11b** = -80°;

$\Delta[M] = +105^\circ - (-260^\circ) = +365^\circ$; valeur théorique ≈ 360 .

Le caractère anomérique du carbone-17 est particulièrement souligné dans l'hémi-acétal **11c** obtenu après traitement acide de l'acétal **11a** ou **11b**.

Lors de la chromatographie du résidu réactionnel de l'oxymercuration de **10** des produits plus polaires ont été isolés (10-15%). Leur spectre de masse (M^+ 328) et de RMN correspondent à ceux de produits de type **12a**. La fonction alcool primaire caractérisée sous forme de fonction acétylée résulte de toute évidence de la réduction par NaBH₄ de l'aldéhyde initial.

Oxymercuration de la déméthylcornynanthéine **13** obtenue d'épi-19 ajmalicine **2b** et d'ajmalicine **2a**

Un essai utilisant le mélange (MeOH-H₂O-NO₃H) a conduit à un résultat difficilement interprétable. Un nouvel essai en milieu acide acétique, porté à 60-70°, permet de transformer **13** en mélange réactionnel moins complexe.

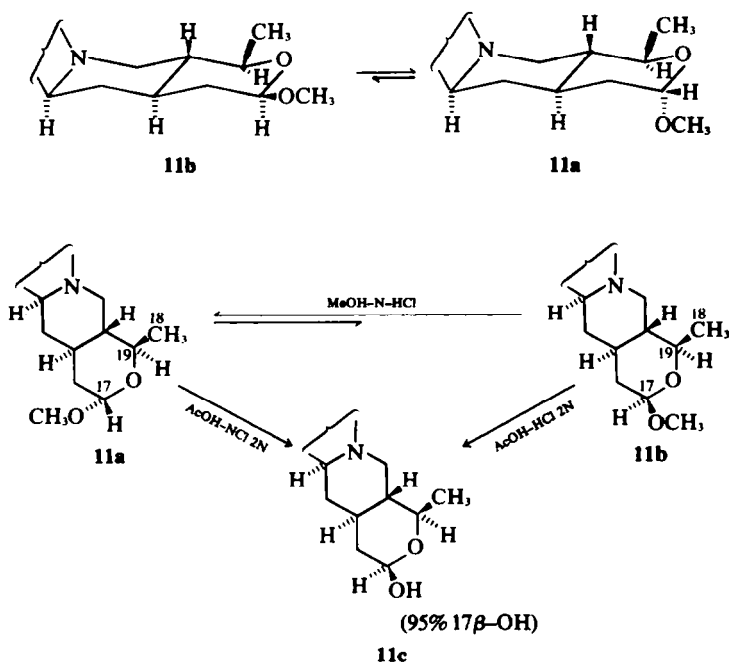
Un premier fractionnement chromatographique permet de séparer les principaux produits de la réaction: 20% de dérivés moins polaires que le produit de départ et 40-45% de produits ayant une polarité voisine de celle du composé initial **13**.

Obtention d'épi-19 Ajmalicine **2b** et d'ajmalicine **2a**. L'analyse par CCM des premières fractions (20%) met en évidence deux produits qui, après séparation, ont pu être identifiés.

Épi-19 Ajmalicine **2b**. L'étude structurale du premier dérivé cristallisé dans le méthanol (14%) conduit à adopter la formule **2b** identique à l'Ervine, alcaloïde isolé de *Vinca erecta*.¹¹

Ajmalicine **2a**. Une étude analogue aboutit à identifier le deuxième dérivé (6%) à l'ajmalicine **2a**, autre alcaloïde des *Rauwolfia*.¹² Bien que peu spectaculaire, ce résultat ne doit pas être négligé en raison de son intérêt biogénétique.¹

Formation d'un squelette abeo **18** (17 → 16) yohimbane **14**. La fraction représentant les produits majoritaires de la réaction précédente (40-45%), s'est révélée homogène en

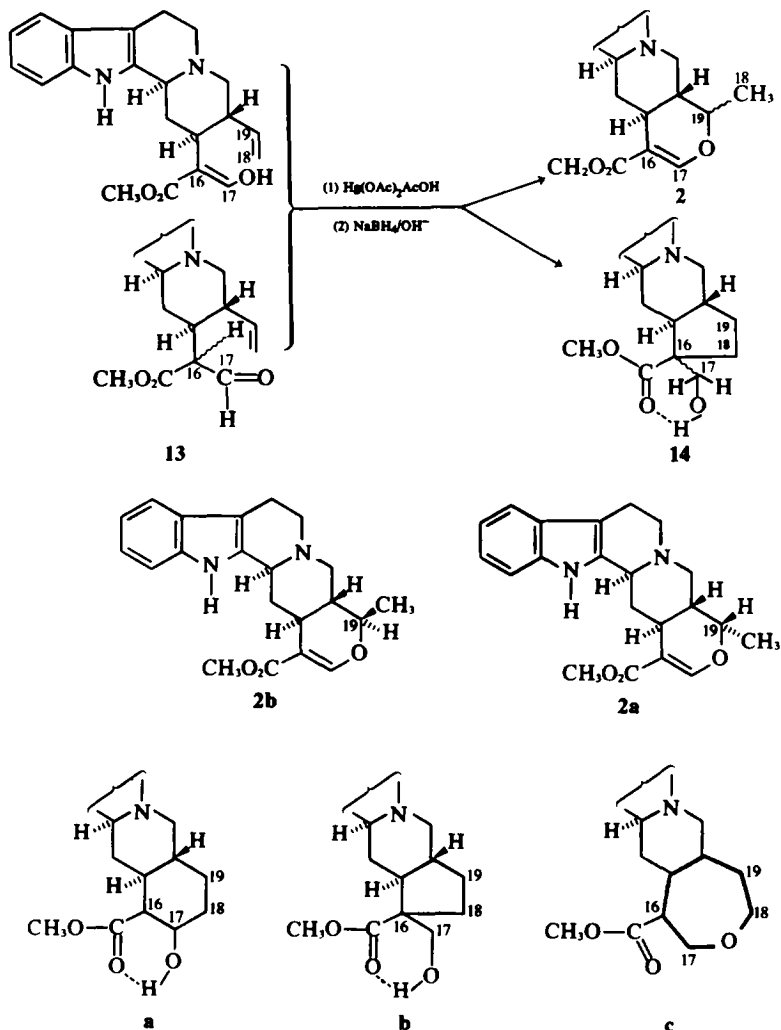


CCM. Une simple filtration sur colonne d'alumine a permis d'isoler un dérivé cristallisé dans le méthanol.

L'examen du spectre de RMN ne révèle ni la présence d'un doublet de méthyle (système hétéroyohimbane), ni le signal d'une chaîne latérale (éthyle ou vinylo). On note, par contre, l'existence d'un méthoxyle sous forme d'un singulet à $\delta = 3.64$ ppm. Cette donnée et le fait que le spectre IR est caractérisé par une bande à 1717 cm^{-1} , permettent 117 cm^{-1} , permettent de poser l'hypothèse de

Par ailleurs, l'acétylation réalisée à froid au moyen de l'anhydride acétique en solution pyridinée, conduit à un dérivé dont les caractéristiques physiques prouvent qu'il s'agit bien du dérivé *O*-acétylé d'un alcool primaire 16 (M^+ à $m/e = 396$). La structure 3 peut donc être dès lors éliminée.

L'enchaînement structural figuré par **a** est celui d'un squelette yohimbane, mais les constantes physiques, de cette nouvelle base, en particulier le spectre de RMN et de



la présence d'un groupement carbométhoxyle, bien que cette fréquence soit différente de celle normalement observée pour ce groupement ($1730\text{--}1735\text{ cm}^{-1}$). Cette valeur relativement basse peut être due à l'existence d'une liaison hydrogène dans les structures du type **a** et **b** de formule brute $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ telle qu'elle est déduite de l'analyse centésimale et confirmée par la spectrométrie de masse (m/e 354). Mais de façon formelle, il est nécessaire de tenir compte en outre d'un troisième possibilité d'enchaînement structural 3.

Une réaction de saponification effectuée dans KOH/MeOH normale permet de vérifier la présence de la fonction ester. Cet essai révèle l'extrême facilité de transformation de ce composé en un produit acide, isolé sous forme du sel de potassium 15. Ce résultat est en accord avec un processus d'hydrolyse alcaline bénéficiant d'une réaction de voisinage.¹³

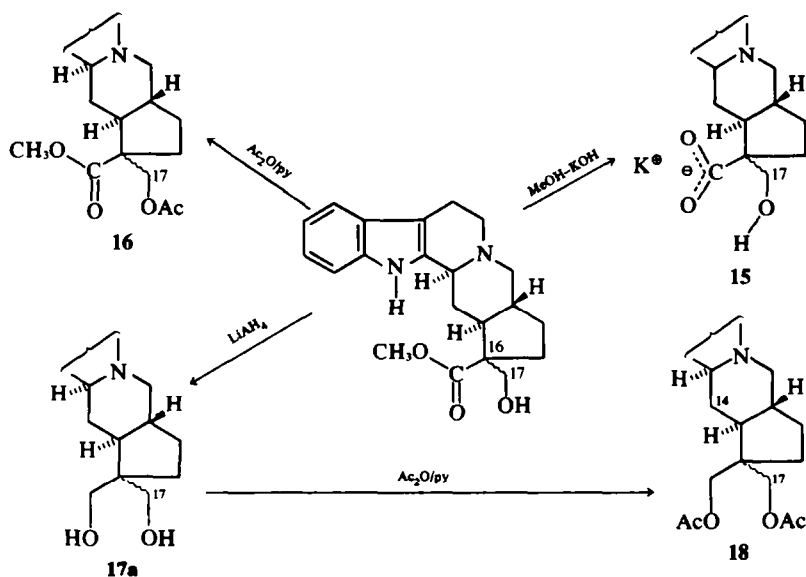
masse ne sont ni celles de la yohimbine 19a ni celle de la corynanthine 19b ou celle de la β -yohimbine 19c.

Outre les signaux habituellement présents dans un spectre de RMN d'une molécule de structure indolique classique, ce spectre comporte en effet un signal typique à allure caractéristique d'un système AB ($\delta_A = 3.63$ ppm, $\delta_B = 3.85$ ppm; $J_{AB} = 11$ Hz).

De tout ce qui précède, il résulte que la structure **b** peut être retenue comme seule hypothèse de travail. D'autres dérivés ont été également préparés qui confirment la structure 14 proposée: 17a et 18.

Stereochimie des groupements fonctionnels. Les premières hypothèses sur la stéréochimie des groupements fonctionnels (formules 14a ou 14b) ressortent de l'interprétation détaillée du spectre de masse du composé 14.

Trois possibilités de fragmentation selon le mécanisme



de McLafferty¹⁴ impliquant la migration d'un hydrure en position γ d'un groupement carbonyle ou d'un hétéroatome sont possibles.

(1) La migration de l'hydrogène en C-19 conduirait à la perte d'un radical de masse 103 et donnerait naissance à un ion à m/e 251; une telle fragmentation est pratiquement inexistante dans le spectre.

(2) L'hydrogène en C-20 ferait perdre à la molécule le radical de masse 117; il en résulterait un pic à m/e 237. Cet ion est particulièrement repérable mais son abondance est la moitié de celle de l'ion à m/e 223.

(3) L'ion à m/e 223 correspond en effet au réarrangement impliquant la migration d'un hydrure de C-14.

L'examen du modèle moléculaire selon Dreiding montre que, pour satisfaire aux exigences stéréochimiques de ces résultats, le groupe carbométhoxyle doit nécessairement se trouver au-dessus du plan moyen de la molécule, faute de quoi sa distance par rapport à l'hydrogène en 20 serait trop grande pour induire le réarrangement observé.

Une autre analyse stéréochimique faite à partir des

données de RMN des différents dérivés de 14 apporte également des arguments de poids en faveur des conclusions ci-dessus.

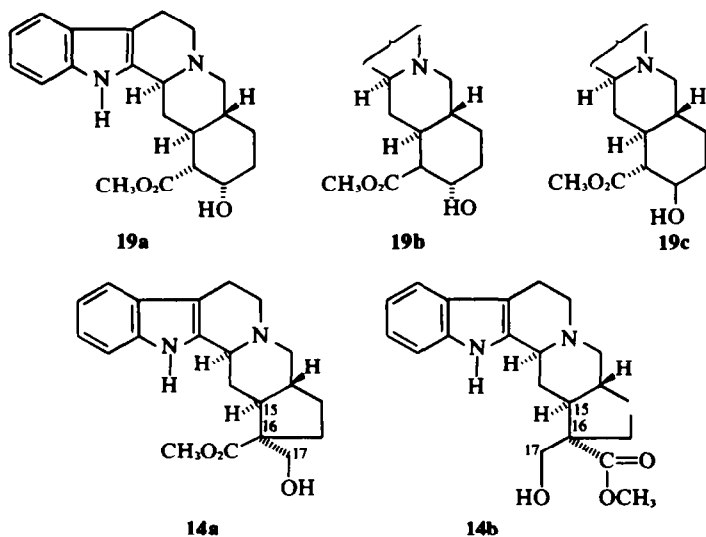
Il est bien établi que l'allure générale du spectre d'une molécule contenant deux groupes différents de noyaux ne dépend que du paramètre $J/\nu_0\delta$.²³

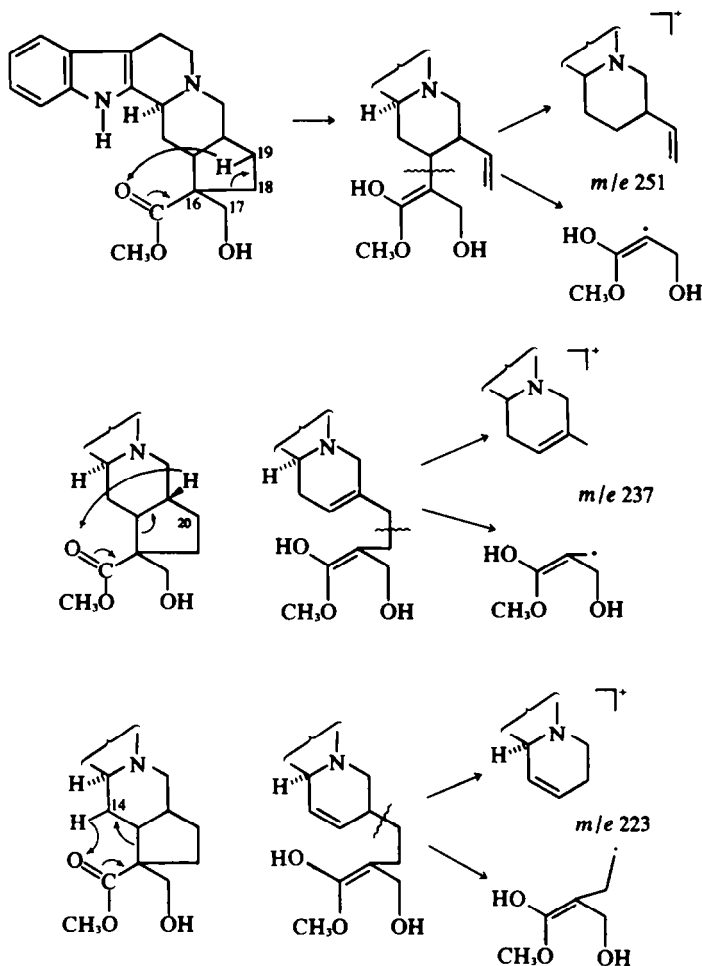
En effet, l'existence dans ces différents spectres d'un système AB sous forme de quartet caractéristique (14, 15, 16) ou sous forme d'une seule raie intense, (17b) de deux raies dans 18 ou d'un quartet et d'une raie intense dans 17a a reçu une interprétation qui corrobore les déductions précédemment faites à partir du spectre de masse.

Dans le spectre de RMN de 14a, le système AB caractérisant les deux protons en 17, x, peut être en effet justifié par la présence du carbonyle en position β de x et par la formation possible d'une liaison hydrogène.

L'allure du système permet de penser que $J/\nu_0\delta < 1$.²³ Il en est de même dans le cas de 15 et de 16. Cependant, la liaison hydrogène y étant affaiblie ou supprimée, seules les contributions de l'effet du carbonyle et du centre asymétrique du C-16 interviennent.

Le diol 17a, obtenu par réduction au $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ de





14a montre par contre dans son spectre de RMN un système AB typique $\delta_A = 3.80$ ppm, $\delta_B = 4.05$ ppm, $J_{AB} = 10$ Hz et un singlet de 2 protons très intense centré à $\delta = 3.96$ ppm (nous conviendrons de noter ces deux protons γ).

Rechercher dans ce cas, d'une part, les causes de l'inéquivalence entre les deux groupements hydroxyméthylènes x et y , et d'autre part quel est le groupe de protons x ou y qui apparaît sous forme de système AB typique, semble de première nécessité pour parvenir à la solution du problème stéréochimique posé.

La formation d'associations par liaison hydrogène intramoléculaire dans un glycol du type 17a est connue. La libre rotation étant ainsi bloquée, on comprend qu'il y ait inéquivalence totale entre deux protons d'un même groupe, ce qui justifie l'apparition de système AB. L'inéquivalence entre les deux hydroxyméthylènes $x \neq y$ provient nécessairement de la différence de l'environnement spatial entre x et y .

Les associations A et B sont en effet géométriquement inéquivalentes; d'autre part, pour une conformation donnée C, toute chose égale d'ailleurs (orientation des plans nodaux), seul le méthylène y se trouve sous l'influence du doublet de l'azote Nb. Ceci permet d'expliquer la présence d'un système AB de rapport $J/\nu_0\delta < 1$ et celle d'un singlet de deux protons qui correspond à l'allure normale d'un système "AB" vérifiant la relation $J/\nu_0\delta = \infty$. Lorsque l'interaction présumée diol-1,3 par liaison hydrogène est supprimée par

diacétylation de 17a, le spectre du dérivé correspondant 18 ne montre plus que deux singlets intenses $\delta = 3.97$ ppm et $\delta = 4.11$ ppm.

Le but de cette analyse étant d'en montrer l'intérêt pour la détermination de la stéréochimie des groupements fonctionnels (COOCH₃ et -CH₂-OH) dans le système abeo 18 (17→16) yohimbane 14, on peut se poser la question de savoir quelle est la fonction alcool primaire formée au cours de la réduction de 14 par LiAlH₄:CH₂OH x ou -CH₂OH y .

En supposant que le système AB vérifiant le rapport $J/\nu_0\delta < 1$ observé dans le spectre RMN du diol 17a provienne, comme cela a été postulé, de l'anisotropie¹⁵ exercée par l'azote Nb sur les hydrogènes y et dans l'hypothèse où le groupe carbométhoxyle se trouve au-dessus du plan moyen de la molécule, la réduction de cette fonction par LiAlD₄ doit aboutir à la formation d'un dérivé deutérié 17b ne présentant que le système AB de rapport $J/\nu_0\delta = \infty$ précédemment observé dans le diol 17a.

Soumis à l'action de LiAlD₄ dans le THF, la base 14 conduit, après 3 h de contact à la température du laboratoire, au dérivé deutérié attendu dont l'analyse spectrale (masse et RMN) est en accord avec celle d'une structure du type 17b, en particulier un seul système AB ($J/\nu_0\delta = \infty$) apparaît sur le spectre de RMN comme prévu. Cet argument confirme la stéréochimie β précédemment attribuée au groupe carbométhoxyle dans le système abeo 18 (17→16) yohimbane et conduit à proposer définitivement la formule 14a pour cet alcaloïde.

Table I

| Composés traités | solvants | Dérivés cyclisés | | Dérivés d'addition | Cyclisation carb.-carb. |
|-----------------------------|---|----------------------------|----------------------------|--------------------------|-------------------------|
| | | C ₁₅ -méthyle β | C ₁₅ -méthyle α | | |
| Corynanthéane 3 | THF-eau acétone-eau acide acétique méthanol-eau-H ⁺ | — | — | — | — |
| Corynanthéol 5 | méthanol-eau-H ⁺ acide acétique | 80% 6a 80% 6a | 20% 6b 20% 6b | 30%* 4 néant néant | néant néant |
| Corynanthéal 10 | méthanol-eau-H ⁺ | 100% 11 | néant | 10-15%* 12a | néant |
| Corynanthoate de méthyle 7a | méthanol-eau-H ⁺ | 100% 8 | néant | néant | néant |
| Acide corynanthoïque 7b | méthanol-eau-H ⁺ | 100% 8 | néant | néant | néant |
| Déméthylcorynanthéine 13 | acide acétique | 10% 2b | 6% 2a | néant | 40-45% 14 |

*Rendement par rapport au produit de départ.

au groupe de l'hétéroyohimbane 2a et 2b et 40-45% de dérivé à cycle E pentatomique formé par une C-cyclisation 14. Ce résultat doit être opposé à ceux rapportés par Gutzwiller et coll¹⁶ qui ne mentionnent pas de dérivé de cette nature lors d'une synthèse totale de l'ajmalicine utilisant la mercuration cyclisante comme méthode de formation du cycle E à partir de fonctions identiques à celles de 13. On doit noter que Gutzwiller et coll. effectuent leur réaction à partir d'un dérivé non basique et dans le DMF à 50°.

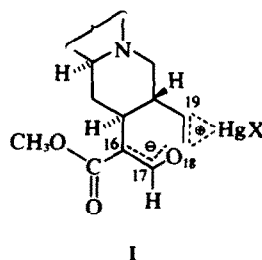
Le mécanisme de cyclisation conduisant à 2a et 2b peut être interprété en première approximation de la même manière que celui des autres dérivés de l'hétéroyohimbane 8 et 11. Il s'agit en effet d'une attaque du carbone le plus substitué de l'ion mercurinium par l'atome d'oxygène de la fonction aldéhyde. Cependant, il y a lieu de remarquer que contrairement à ce qui a été observé dans le cas de l'aldéhyde 10 ou de l'acide 7b, la O-cyclisation de 13 conduit à un mélange d'épimères en C-19 2a et 2b. Ce fait incite à penser que le mécanisme réel de formation de 2a et 2b est différent de celui de 8 et 11 comme notre interprétation tend à le montrer plus loin.

Cas particulier: abeo-18 (17→16) yohimbane 14. La formation de 14 correspond à une cyclisation C₁₆-C₁₈, c'est-à-dire à une substitution électrophile de l'atome le moins substitué de l'ion mercurinium (attaque anti-Markovnikov). Cette déviation à la règle des additions des sels de mercure fait admettre que dans les conditions opératoires utilisées, la fonction aldéhyde conjuguée à la fonction carbométhoxyle, réagit par l'intermédiaire de sa forme énolique, une charge négative partielle pouvant exister sur le carbone-16 et initier la substitution. Si l'on tient compte du mécanisme habituel d'attaque des ions mercuriniums,^{3,17} la substitution devrait s'effectuer sur le carbone-19; mais, dans ce cas, la réaction conduirait à un cyclobutane (système moins stable).

Il semble donc logique et bien que la densité de charge soit plus faible sur C-18 que sur C-19, que la réaction évolue préférentiellement vers la formation d'un système cyclopentanique. Dès lors, une question se trouve posée: pourquoi ne se forme-t-il pas de dérivé résultant d'une O-cyclisation sur le carbone-18?

Pour apporter quelques éléments de réponse à cette question, il apparaît nécessaire de réenvisager l'ensemble du processus de formation des composés 2 et 14 en considérant que la réactivité du système aldéhyde conjugué vis-à-vis de l'ion mercurinium est celle d'un anion ambident¹⁸ I.

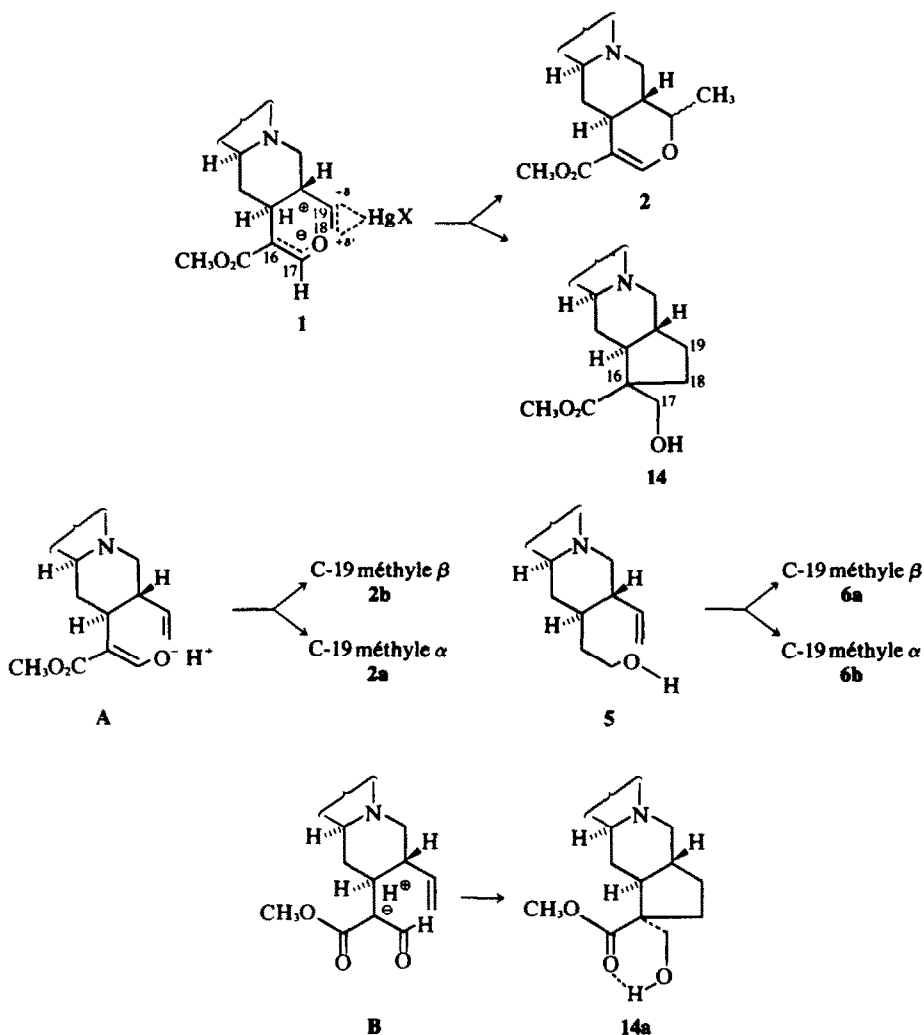
Dans ces conditions, le postulat fondamental qui découle du concept des bases et des acides durs et mous selon Pearson¹⁹ peut être appliqué. L'on comprend qu'une entité telle que I conduite aux deux types de dérivés obtenus 2 et 14 par association acide dur-base dure (C-19-O), acide mou-base molle (C-18-C-16).



Les remarques précédemment faites concernant le cours stérique de l'attaque des différents ions mercuriniums par le nucléophile intramoléculaire restent valables. Il semble raisonnable à la limite, que l'on puisse envisager, les deux formes réactives A et B de l'ion ambident. A réagit comme l'avait fait 5 pour conduire aux deux épimères 2a et 2b. Par ailleurs, l'obtention de ces épimères est en bon accord avec le caractère SN₁ (caractère racémisant) de l'état de transition sur le carbone-19.

Quant à B, elle conduit à 14a. Au cours de l'étude des produits de cyclisation de la déméthylcorynanthéine 13, un intérêt particulier a été porté à la recherche d'un éventuel épimère en 16 du dérivé majoritaire 14. Rappelons que tout concourt à penser que ce composé est formé stéréospécifiquement. Mais, dans les limites actuelles de ce travail, des données manquent pour permettre de savoir si cette stéréospécificité résulte de la structure électronique²⁰ du carbone-16 ou s'il s'agit d'une caractéristique propre à ce genre de cyclisation. On peut néanmoins avancer l'hypothèse d'une attraction électrostatique entre le doublet de l'azote Nb et le groupe carbométhoxyle dans l'état de transition, ce qui aurait pour effet d'orienter préférentiellement ce groupement dans une position β.

Il y a lieu, en outre, d'être surpris de la proportion relativement importante de la C-cyclisation; cependant, il est difficile de dire si ce fait doit être relié à l'influence du milieu réactionnel ou à celle de la température²¹ ou, tout simplement, interprété comme un phénomène de transfert de centre réactif selon Nesmeyanov et Kabachnik.²²



PARTIE EXPÉRIMENTALE

Oxymercuration-démercuration

La méthode opératoire est la même pour tous les composés soumis à l'oxydation mercurique sauf indication contraire. Le protocole est le suivant: l'alcaloïde est dissous dans le méthanol après un léger réchauffement au bain-marie. On refroidit et on y ajoute une quantité catalytique de NO_3H puis, après un second refroidissement, un volume d'eau égal au 1/5 du volume de méthanol. La température étant ramenée à celle de la salle, on ajoute en plusieurs fois l'acétate de mercure (2 mole) sous agitation magnétique. Après 1h30 de réaction, on refroidit, alcalinise par une solution de soude 3M puis réduit par la même solution de soude contenant 1/2M de NaBH_4 . L'agitation magnétique est maintenue pendant 1 h à $\approx 10^\circ$. On dilue au CH_2Cl_2 et à l'eau salée, agit pendant 3 mn et filtre sur coton. La phase liquide est extraite par du CH_2Cl_2 qui est ensuite lavé, séché sur SO_2Na_2 et évaporé sous vide. Le résidu est repris par le minimum de solvant, filtré sur célite puis évaporé à sec.

Méthoxy-19 corynanthéanes 4

On soumet 1.6 g de 3, dissous dans 100 ml de méthanol, 0.5 ml de NO_3H et 20 ml de H_2O , à l'action de 3.6 g de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ selon la technique indiquée ci-dessus. La purification du résidu obtenu par chromatographie sur silice permet d'obtenir un produit pur cristallisé dans le méthanol. F 152° , $[\alpha]_D -9^\circ$ (CHCl_3 , c = 1.26%). SM: M^+ 312, M-15, M-29, M-59 (pic de base); m/e 184, 169, 156.

RMN: d 1.10 ($J = 6$ Hz, C-19- CH_3); s 3.33 O- CH_3 ; dq 3.93, $J_1 = 6$ Hz, $J_2 = 3$ Hz (C-19-H). L'analyse par RMN et CCM des eaux-mères de cristallisation indique la présence d'une autre dérivé méthoxylé isomère du précédent.

Ethers pyraniques 6a et 6b

On traite 1.5 g de 5 comme précédemment. Du résidu brut chromatographié sur alumine II-III, on obtient le dérivé 6a par élution au $\text{C}_6\text{H}_6\text{-Cl}_2$ 4-1 (Rdt 48%). F 238° , $[\alpha]_D -51^\circ$ (CHCl_3 , c = 1.46%), SM: M^+ 296. RMN: d 1.19, $J = 6$ Hz (C-19-Me β); dq 3.60, $J_1 = 6$ Hz, $J_2 = 9.5$ (C-19-H α). Les fractions suivantes sont constituées par l'épimère 6b (12%). F 255° , $[\alpha]_D -11^\circ$ (CHCl_3 , c = 1.54%). RMN: d 1.18 $J = 7$ Hz (C-19-Me α) dq 4.02, $J_1 = 7$ Hz, $J_2 = 3$ (C-19-H β).

Formation d'un cycle E lactonique 8

On traite 1.5 g de 7a selon le protocole ci-dessus. Après réduction par NaBH_4 , on ramène très lentement la température au voisinage de 12° par refroidissement dans un bac à glace et acidifie jusqu'à pH = 6. On dilue au CH_2Cl_2 et à l'eau salée, filtre sur du coton et évapore le solvant. La phase résiduelle est extraite par le mélange $\text{CHCl}_3\text{-EtOH}$ 85-15 qui est ensuite évaporé à sec. Après les opérations habituelles de purification, on obtient 30% de dérivé cristallisé 8. F $> 280^\circ$ (EtOH_{abs}), $[\alpha]_D -131^\circ$ (py, c = 1.46%), IR: $\nu_{\text{C=O}}$ 1710 cm^{-1} (lactone). SM: M^+ 310. RMN (py) d 1.27, $J = 6.5$ Hz (C-19-Me β), dq 4.09, $J_1 = 9.5$ Hz, $J_2 = 6.5$ Hz (C-19-H α); s élargi 11.33 (N-H indolique).

Formation d'un cycle E pyranosidique 11a et 11b

On traite 1.8 g de 5 dissous dans 100 ml de méthanol, 1 ml de NO_3H et 20 ml de H_2O par 3.8 g de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ selon la technique

*Pour les techniques générales concernant les mesures des constantes physiques, voir Réf. (1).

habituelle. 35% du résidu ainsi obtenu sont homogènes en CCM et constitués par les deux épimères **11a** et **11b** formés dans les mêmes proportions 50–50.

Un échantillon de **11a** isolé des premières fractions chromatographiques et cristallisé dans l'acétone–benzène, possède les constantes suivantes: $F\ 235^\circ$, $[\alpha]_D +32^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1.24$), SM: $M^+ 326$, RMN: d , 1.18, $J = 6.5$ Hz, (C-19-Me β), s 3.38 (OCH₃-17 α), dq 3.63, $J_1 = 9.5$ Hz, $J_2 = 6.5$ Hz (C-19-H α), s élargi, 4.75 (C-17-H β_{ax}), s élargi, 7.85 (NH indolique).

L'épimère **11b** a été obtenu des fractions de chromatographie suivantes et recristallisé dans les mêmes conditions: $F\ 213^\circ$, $[\alpha]_D -80^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1.26\%$). RMN: d 1.26, $J = 6.5$ Hz (C-19-Me β), s 3.50 (OCH₃), m , masqué, 3.45 (C-19-H α), m 4.40 (C-17-H α_{ax}), s large 7.80 (NH indolique).

Epimérisation de **11b** en **11a**

On dissout 30 mg de **11b** dans 3 ml de méthanol chlorhydrique normal. Après 20 h d'agitation magnétique à la température ambiante, le milieu réactionnel est neutralisé sur résine Amberlite IR-45 OH⁻. La chromatographie sur colonne permet d'isoler 20 mg d'un produit identique en tous points à **11a** (~70%) et 10 mg de **11b** non transformés.

Dérivé E pyranosique **11c**

On dissout 160 mg d'acétal (OCH₃-17 α) **11a** dans 5 ml d'acide acétique et 12 ml d'acide chlorhydrique 2N. On observe un précipité de sel insoluble qui est laissé sous agitation magnétique pendant 4 h 30 à la température ambiante. A la solution partiellement limpide, on ajoute des glaçons, alcalinise à l'ammoniaque et extrait par du CH₂Cl₂. On lave à l'eau, sèche sur SO₄Na₂ et évapore à sec. Une plaque analytique CCM montre un produit monotache nettement plus polaire que l'acétal initial. On obtient un résidu de 120 mg qui est recristallisé plusieurs fois dans le mélange benzène–acétone. $F > 185^\circ$, $[\alpha]_D -93^\circ$ (py, $c = 1.07\%$); SM: $M^+ 312$, M-45, m/e 184, 170, 169. RMN: d 1.28, $J = 6$ Hz (C-19-Me β du dérivé présentant le carbone anomère C-17-OH β , 95%), d 1.25, $J = 6$ Hz (C-19-Me β du dérivé présentant le carbone anomère C-17-OH α); dq 4, 20, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 6$ Hz (C-19-H α), d 5, 10, $J = 6$ Hz (C-17-H α), s élargi 11.33 (N–H indolique). Un traitement acide analogue appliqué à l'épimère **11b** donne le même produit **11c**. Ce qui confirme la stéréochimie établie pour les composés **11a** et **11b**.

Oxymercuration de la deméthylcorynanthéine **13**. Hemi-synthèse d'ajmalicine **2a** et d'épi-19 ajmalicine **2b**

4 g de **13** sont dissous par un léger chauffage dans 20 ml d'acide acétique RP. 5.5 g d'acétate de mercure sont ajoutés en plusieurs fois à la solution placée dans un bain d'huile portée à 70° pendant 3 h et sous agitation magnétique. On refroidit dans un bac à glace pendant 15 min, puis neutralise par addition ménagée de 75 ml de soude 3M. Le milieu réactionnel est dilué avec 30 ml de THF, agité jusqu'à obtention d'une phase homogène puis très lentement réduit par 50 ml d'une solution de soude 3M contenant 1/2M de NaBH₄. Après 1/2 h d'agitation magnétique, on dilue à nouveau au benzène et extrait après filtration de l'émulsion sur coton. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau, séchée sur SO₄Na₂ et évaporée à sec, laissant un résidu de 4 g. Celui-ci est redissous à nouveau dans 20 ml d'acide acétique et traité pendant 5 h au bain d'huile à 70°C par 5g d'acétate de mercure. On obtient un produit brut pesant 3.80 g dont on sépare les composants par chromatographie sur colonne d'alumine II–III.

600 mg élués par du benzène pur contiennent de l'ajmalicine **2a** et l'épi-19 ajmalicine **2b**.

(a) Ajmalicine (6%) **2a**. Une comparaison a pu être effectuée avec un échantillon authentique: $F\ 254-257^\circ$, $[\alpha]_D -59^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1.40\%$), (litt¹ $F\ 254-256^\circ$, $[\alpha]_D -60^\circ$).

(b) épi-19 ajmalicine (10%) **2b**, recristallisée dans le mélange benzène–acétone, $F\ 221^\circ$, $[\alpha]_D +57^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.8\%$). Litt¹¹ 222–223°. SM: $M^+ 352$. RMN: d 1.31, $J = 6.5$ Hz (C-19-Me β); s

3.69 (COOCH₃); dq 3.8, $J_1 = 9.5$ Hz, $J_2 = 6.5$ Hz (C-19-H α) d 7.51, $J = 1.5$ Hz (C-17-H) s élargi 8.08 (N–H indolique).

(c) Obtention d'un squelette abeo-18 (17→16) yohimbane **14a**. Les fractions éluées par CH₂Cl₂ de la chromatographie précédente sont homogènes en CCM et représentent ~40% du rendement global de la réaction: $F\ 228^\circ$ (MeOH), $[\alpha]_D -41^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1.5\%$), IR ν_{C-O} 1717 cm^{-1} (COOCH₃). SM: 354, M-31, M-17, M-131, 184, 170, 169, 156. RMN: s 3.64 (COOCH₃), système AB, $\delta_A = 3.63$, $\delta_B = 3.85$, $J_{AB} = 11$ Hz (–CH₂–OH), s élargi 8.25 (N–H indolique).

Réaction de caractérisation des groupements fonctionnels

(a) Sel de potassium de **14a**. 70 mg de **14a** sont dissous dans 5 ml de KOH/MeOH N et chauffés à reflux à 130°. Après 20 min de reflux, la solution initialement limpide laisse déposer un insoluble cristallin. On maintient encore à reflux pendant 40 min. On refroidit, essore les cristaux blancs formés et rince au MeOH; on obtient ainsi 60 mg de **15**. $F\ 230^\circ\text{C}$. IR ν COO⁻K⁺ 1560 cm^{-1} . RMN (py + D₂O) système AB $\delta_A = 3.37$, $\delta_B = 3.65$, $J_{AB} = 11$.

(b) Dérivé O-acétylé de **14a**. 354 mg de **14a** en solution dans 2 ml de pyridine sont laissés en contact avec 1 ml d'anhydride acétique à la température ambiante pendant 18 h. On dilue abondamment à l'eau et extrait par du benzène. Après plusieurs lavages à l'eau puis séchage sur SO₄Na₂, le solvant est évaporé laissant un résidu pesant 328 mg, homogène en CCM. $F\ 253^\circ$, $[\alpha]_D -16^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1.5\%$), IR: $\nu_{C=O}$ 1735 cm^{-1} (OAc), ν_{C-O} 1230, 1210, 1205 cm^{-1} . SM: $M^+ 396$, M-59, M-173, m/e 184, 170. RMN: s 2.05 (OAc); s 3.62 (COOCH₃), système AB, $\delta_A = 4.09$, $\delta_B = 4.56$, $J_{AB} = 11$; s élargi 8.15 (N–H indolique).

(c) Réduction de **14a** par LiAlH₄. 708 mg de **14a** dissous dans 25 ml de THF fraîchement redistillé sont agités en présence de 350 mg de LiAlH₄ pendant 48 h à la température du laboratoire (~20°C). On refroidit dans un bac à glace pendant 15 mn puis détruit l'excès d'hydrure par addition ménagée de 7 ml d'acide chlorhydrique 2N. On laisse sous agitation magnétique pendant 1/2 h et ramène le pH à 10–11 par addition d'ammoniaque. Le produit organique est extrait par du chlorure de méthylène à 15% de méthanol. On sèche sur SO₄Na₂ et évapore à sec. Le résidu brut recristallisé dans le mélange MeOH–CHCl₃ donne un jet de cristaux pesant 390 mg. $F\ 263^\circ$, $[\alpha]_D +7^\circ$ (py, $c = 1.54$), SM: $M^+ 326$, RMN (py) système "AB", $\delta_A = 3.80$, $\delta_B = 4.05$, $J_{AB} = 10$ (–CH₂–OH), système "AB" ($J/\nu_{\delta} = \infty$)²³ s large, $\delta_{AB} = 3.96$ (–CH₂–OH).

(d) Réduction de **14a** par LiAlD₄. 100 mg de **14a** sont dissous, dans 15 ml de THF anhydre fraîchement redistillé et traités par 100 mg de LiAlD₄ pendant 3 h à la température du laboratoire. Après les opérations habituelles d'isolement et de purification par chromatographie sur colonne (alumine II–III +6% H₂O), 40 mg de **17a** ont été obtenus. RMN: système AB ($J/\nu_{\delta} = \infty$) s large, $\delta_{AB} = 3.96$, s élargi, 11.58 (N–H indolique).

(e) Diacétylation du diol **17a**. On traite 320 mg du diol **17a** par 4 ml de pyridine et 2 ml d'anhydride acétique pendant 18 h. Le procédé habituel d'extraction permet d'isoler 324 mg de dérivé cristallisé dans le méthanol. Par recristallisations successives, on obtient un échantillon pour analyse. $F\ 151-153^\circ$, $[\alpha]_D +21^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1.54$), IR $\nu_{C=O}$ 1745 et 1720 cm^{-1} (OAc) ν_{C-O} 1270, 1235 cm^{-1} (OAc), RMN: s 2.00 (Ac) s 2.12 (Ac), système AB ($J/\nu_{\delta} = \infty$) s large 3.97, système AB ($J/\nu_{\delta} = \infty$) s large 4.11, s élargi 8.00 (N–H indolique), SM: $M^+ 410$, M-43, M-58, M-59.

BIBLIOGRAPHIE

- L. A. Djakouré, F.-X. Jarreau et R. Goutarel, *Tetrahedron*, article précédent
- H. C. Brown et P. Geoghegan, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 1522 (1967)
- J. Chatt, *Chem. Rev.* **48**, 7 (1951)
- D. A. Shearer et G. F. Wright, *Can. J. Chem.* **33**, 1002 (1955)
- E. E. Van Tamelen, C. Placeway, G. P. Schiemenz et I. G. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 7359 (1969)
- E. Winterfeldt, A. J. Gaskell, T. Korth, H. E. Radunz et M. Walkowiak, *Chem. Ber.* **102**, 3558 (1969)
- A. L. Djakouré, Thèse Doctorat ès Sciences d'Etat, Paris (Mai 1973)
- M.-M. Janot, Q. Khuong-Huu, C. Monneret, I. Kaboré, J. Hildesheim, S. G. Gero et R. Goutarel, *Tetrahedron* **26**, 1695

*M. Hesse, *Indolalkaloïde*, p. 55. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (1964).

- (1970); ^bP. W. K. Woo, H. W. Dion et L. F. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 1066 (1962)
- ⁹E. E. Van Tamelin, P. E. Aldrich et T. J. Katz, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 6426 (1957)
- ¹⁰C. S. Hudson, *Bur. Stand. Bull.* **21**, 241 (1926)
- ¹¹H. J. Monteiro, *The Alkaloids* (Ed. H. F. Manske), Vol. XI, 184 (1968)
- ^{12a}R. Goutarel et A. Le Hir, *Bull. Soc. Chim. France* **909** (1951); ^bM. Shamma et J. Moss Richey, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2507 (1963)
- ¹³J. G. Tillett et D. E. Wiggins, *Tetrahedron Letters* 911 (1971)
- ^{14a}J. A. Gilpin et F. W. McLafferty, *Ann. Chem.*, 990 (1956); ^bD. J. McAdoo, F. W. McLafferty et J. S. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6343 (1970)
- ^{15a}J. Pople, *Proc. Roy. Soc. A*, **239**, 541 (1957); ^bJ. S. Waugh, *Adv. in Magnetic Resonance*, Vol. I, Academic Press, New York, 1965, p. 195; ^cH. McConnell, *J. Chem. Phys.* **27**, 226 (1957)
- ¹⁶J. Gutzwiller, G. Pizzolato, M. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 5907 (1971)
- ^{17a}D. Seyferth, *Organomet. Chem. Rev.* **462** (1970); ^bW. Kitching, *ibid.* 130 (1968)
- ¹⁸N. Kornblum, R. A. Smiley, R. K. Blackwood, D. C. Iffland, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 6269 (1955)
- ¹⁹R. G. Pearson et J. Songstad, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 1827 (1967)
- ²⁰J. Mathieu, *C. R. Acad. Sci. Paris* **274**, 81 (1972)
- ²¹N. Kornblum, P. Berrigan et W. J. Le Noble, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 1257 (1960)
- ²²A. N. Nesmeyanov et M. I. Kabachnik, *Zhur. Obshch. Khim.*, **25**, 41 (1955)
- ²³J. W. Emsley, J. Feeney, L. H. Sutcliffe, *High Resolution Magnetic Resonance Spectroscopy*, Vol. I. Pergamon Press, Oxford (1965)