

## SUR LA GEISSOSPERMINE

MAURICE-MARIE JANOT

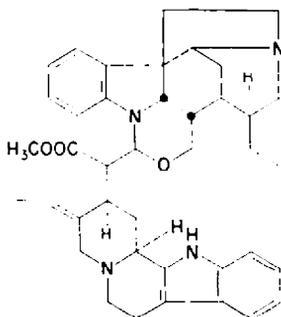
Laboratoire de Pharmacie Galénique, Faculté de Pharmacie, Paris

(Received 19 December 1960)

**Abstract**—La geissospermine  $C_{40}H_{48}O_3N_4$  peut être scindée en milieu acide en geissoschizine  $C_{21}H_{24}O_3N_2$  et geissoschizoline  $C_{19}H_{26}ON_2$ , dans certaines conditions on obtient de plus l'apogeissoschizine  $C_{21}H_{24}O_2N_2$ . Des formules structurales sont proposées pour ces trois produits et des arguments expérimentaux permettent d'attribuer à la geissospermine la formule I.

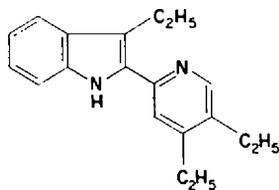
LA geissospermine, découverte en 1877 par Hesse,<sup>1,2</sup> est le principal alcaloïde du *Geissospermum laeve* (Vellozo) Baillon, apocynacée brésilienne connue depuis longtemps en thérapeutique, comme fébrifuge, sous le nom de paõ pereira.

Bertho avec différents collaborateurs<sup>3-5</sup> s'est depuis 1931 intéressé aux problèmes posés par la formule et la structure de cet alcaloïde et Wiesner, Rideout et Manson ont en 1953<sup>6</sup> publié une note intéressante concernant les mêmes sujets.



I

geissospermine



II

alstyrine

<sup>1</sup> O. Hesse, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **10**, 2162 (1877).

<sup>2</sup> O. Hesse, *Ann. Chem.* **202**, 141 (1880).

<sup>3</sup> A. Bertho et G. von Schuckmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **64**, 2278 (1931).

<sup>4</sup> A. Bertho et F. Moog, *Ann. Chem.* **509**, 241 (1934).

<sup>5</sup> A. Bertho et H. F. Sarx, *Ann. Chem.* **556**, 22 (1944).

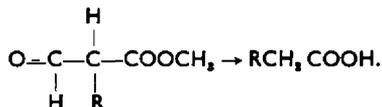
<sup>6</sup> K. Wiesner, W. Rideout, J. A. Manson, *Experientia* **9**, 369 (1953).



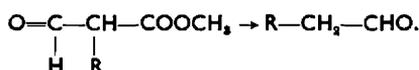
Cependant le spectre I.R. de la geissoschizine ne possède pas de bande vers  $1720\text{ cm}^{-1}$ , mais il présente par contre à  $1650\text{ cm}^{-1}$  une large bande qui permet d'envisager la présence d'un groupement ester  $\beta$ -aldéhydique.

Cette hypothèse est confirmée par le caractère facilement énoisable de la fonction aldéhyde (la geissoschizine est soluble dans les solutions aqueuses de soude) et par les faits suivants:

(a) La geissoschizine, traitée par la potasse aqueuses 2 N, à reflux, perd les éléments d'un carbonyle en donnant un acide  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$ ,  $F = 213^\circ$  dont le spectre U.V. est indolique



(b) La geissoschizine traitée par une solution aqueuse N d'acide chlorhydrique, à reflux conduit par décarboxylation à un aldéhyde VIII non cristallisable nommé cependant *geissoschizal* dont le spectre I.R. a une bande  $\text{C}=\text{O}$  à  $1710\text{ cm}^{-1}$  et dont le spectre U.V. est indolique



(c) Le spectre U.V. de la geissoschizine résulte de la superposition de deux chromophores, celui de l'indole et celui du groupement ester  $\beta$ -énolique. Rapoport et ses collaborateurs ont pu reproduire le spectre U.V. de la geissoschizine (en milieu alcalin) par superposition du spectre d'un alcaloïde indolique et de celui de l'acétyl-acétate d'éthyle (dans la soude 0.1 N).<sup>8</sup>

Le squelette heterocyclique de la geissoschizine a été établi de la manière suivante par Rapoport et ses collaborateurs.<sup>8</sup> Ces auteurs réduisent le geissoschizal par la méthode de Wolff-Kishner. La deshydrogénation par le charbon palladié du dérivé desoxygéné obtenu, fournit l'*alstyrine*, II déjà préparée à partir de divers alcaloïdes dont la corynanthéine<sup>18</sup> et par synthèse.<sup>19</sup>

A la suite de quoi, ces auteurs proposent la formule plane III, très voisine de celle de la corynanthéine et de la corynanthéidine IV.

Nos travaux résumés dans le Tableau I confirment cette structure. Ils fixent le raccordement en position 15 de la partie oxygénée de la molécule et en 20 celle de la chaîne éthyliène, en même temps que la stéréochimie.

En effet, il a été possible de préparer à partir de la corynanthéidine IV et de la geissoschizine III un dérivé commun, le corynantheidol V.

Le corynantheidal VI donne directement par le borohydrure de sodium, le corynantheidol déjà décrit.<sup>20</sup>

Le geissoschizol VII obtenu par réduction, soit du geissoschizal VIII par le borohydrure de sodium, soit de l'acide,  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$  IX par  $\text{LiAlH}_4$  est hydrogéné en présence de platine Adams, pour donner le corynantheidol V identifié par son point de fusion et son spectre infra-rouge.

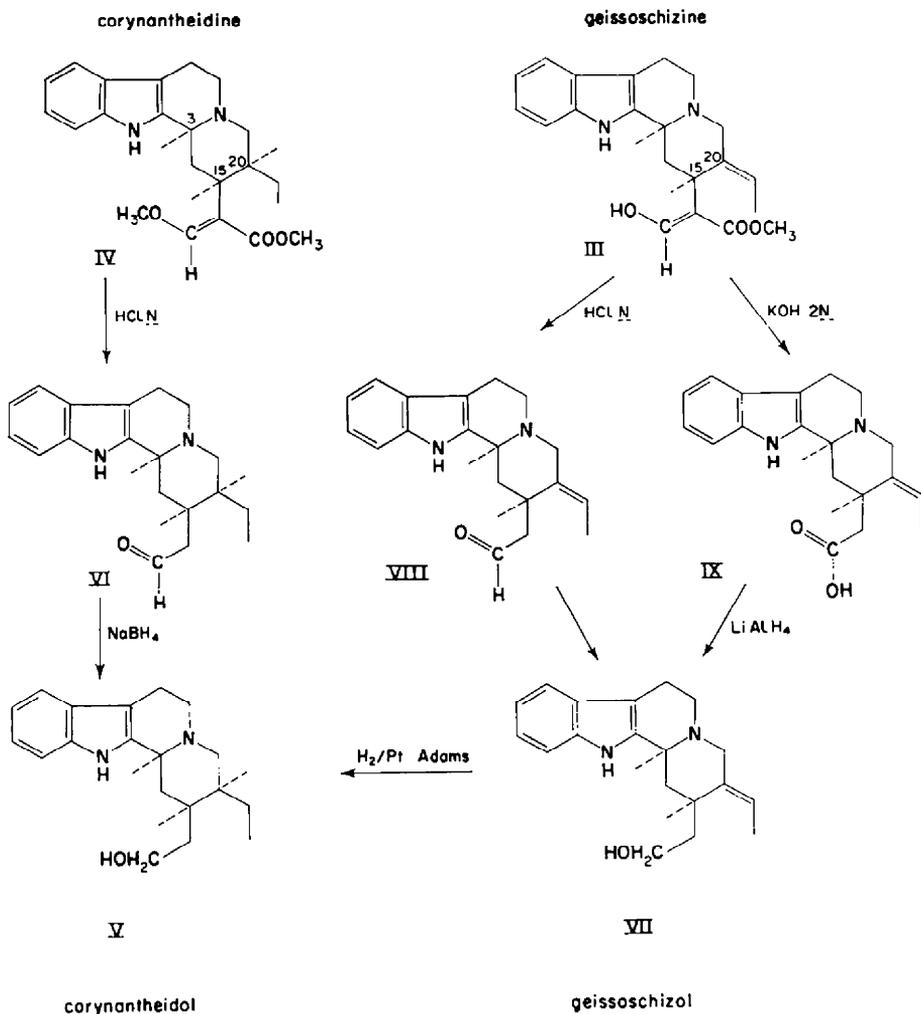
La configuration absolue de la geissoschizine III peut ainsi être déduite de celle de

<sup>18</sup> M.-M. Janot et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 588 (1951).

<sup>19</sup> E. E. van Tamelen, P. E. Aldrich et J. J. Katz, *J. Amer. Chem. Soc.* 79, 6426 (1957).

<sup>20</sup> C. Vamvacas, W. V. Philipsborn, E. Schlittler, H. Schmid et P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* 40, 1793 (1957).

TABLEAU I



la corynantheidine, déjà établie<sup>21</sup> et confirmée par sa synthèse,<sup>20</sup> c'est-à-dire que cet alcaloïde vient encore enrichir le nombre des alcaloïdes qui ont l'hydrogène en position  $\alpha$  sur le carbone 15 (selon la nomenclature des stéroïdes).

### B. STRUCTURE DE L'APOGEISSOSCHIZINE

L'apogeissoschizine s'obtient soit au cours de l'hydrolyse de la geissospermine par l'acide chlorhydrique concentré, soit à partir de la geissoschizine par action de cet acide à froid ou par celle de l'acide polyphosphorique à 60°.<sup>15</sup>

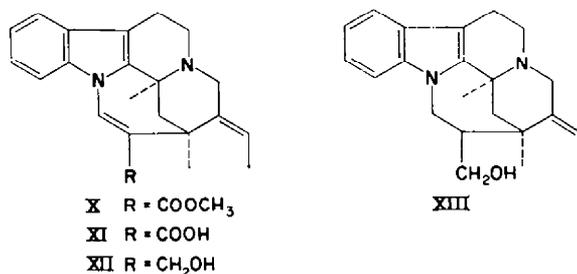
La base n'a pu être isolée à l'état cristallisé, mais elle donne un chlorhydrate qui cristallise dans l'éther-méthanol  $C_{21}H_{22}O_2N_2$ , HCl, ( $F = 145^\circ$ ). L'apogeissoschizine, qui ne diffère du point de vue analytique que par  $H_2O$  de la formule de la geissoschizine, a conservé le groupement carbométhoxyle et la chaîne éthylidène. Par contre, elle ne renferme aucun hydrogène mobile et ne présente aucun caractère aldéhydique,

<sup>21</sup> M.-M. Janot, R. Goutarel, A. Le Hir, G. Tsatsas et V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **38**, 1073 (1955).

ce qui conduit à penser que la dehydration se produit entre l'hydrogène actif du cycle indolique et l'hydroxyle de la fonction aldéhyde sous sa forme énolique pour donner X,<sup>11</sup> ce qui est en accord avec les spectres U.V. et I.R.<sup>12</sup> et confirmé par Rapoport et ses collaborateurs<sup>9</sup> qui ont fait la synthèse de produits possédant le même chromophore.

L'apogeissoschizine, par hydrolyse alcaline donne l'acide apogeissoschizique XI  $C_{20}H_{20}O_2N_2$ , ( $F = 176^\circ$ ). La réduction de la fonction ester par  $LiAlH_4$  conduit à l'alcool primaire: apogeissoschizol XII  $C_{20}H_{22}ON_2$ , ( $F = 245^\circ$ ),  $(\alpha)_D^{20} + 64^\circ$  (pyridine), lequel réduit par l'hydrogène en présence de platine Adams à la pression ordinaire et dans l'éthanol fournit le dihydroapogeissoschizol XIII  $C_{20}H_{24}ON_2$ , ( $F = 233^\circ$ )<sup>15</sup> avec un rendement de seulement 30%. Le dihydroapogeissoschizol peut être acétylé par l'anhydride acétique, dans la pyridine. Le spectre I.R. de cet ester présente à  $1720\text{ cm}^{-1}$  et  $1220\text{ cm}^{-1}$  les bandes caractéristiques du groupement acétoxy.

Tous ces résultats confirment la structure X proposée pour l'apogeissoschizine.



Il est intéressant de noter l'analogie de structure existant entre l'apogeissoschizine et la mavacurine, alcaloïde naturel isolé de différents *Strychnos*.<sup>17</sup>

Rapoport et ses collaborateurs ont réalisé le passage inverse de l'apogeissoschizine à la geissoschizine également par traitement par l'acide chlorhydrique concentré,<sup>9</sup> ce qui justifierait une étude particulière plus approfondie de la réaction car cette constatation présente un grand intérêt biogénétique: passage d'un alcaloïde du type corynanthéine à un alcaloïde du type mavacurine et inversement, or on sait quel rôle capital joue déjà la corynanthéine dans les hypothèses biogénétiques des alcaloïdes indoliques.

### C. STRUCTURE DE LA GEISSOSCHIZOLINE

La geissoschizoline  $C_{19}H_{28}ON_2$ , ( $F = 126^\circ$ ),  $(\alpha)_D^{21} + 32^\circ$  (éthanol) possède: une chaîne  $C(C_2H_5)$  (l'oxydation chromique donne de l'acide acétique et de l'acide propionique); deux atomes d'hydrogène mobiles correspondant à un NH et à un OH. L'un des atomes d'azote est basique et tertiaire, on obtient, en effet, un monoiodométhylate et un mono-chlorométhylate.

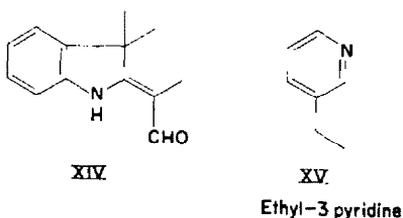
L'examen du spectre RNM élimine la présence d'un groupement N—CH<sub>3</sub>, le second atome d'azote fait partie d'un hétérocycle indolinique comme le montre le spectre U.V. typique d'un dérivé indolinique 3-3' disubstitué. Elle donne un dérivé diacétylé dont le spectre I.R. présente les bandes caractéristiques du groupement acétoxy à  $1710\text{ cm}^{-1}$  et  $1220\text{ cm}^{-1}$  et celle d'une fonction amide disubstitué à  $1635\text{ cm}^{-1}$ .

Le spectre U.V. ( $\lambda_{\text{max}}$ ;  $(\log \epsilon)$ : 252 m $\mu$  (4.17), 282 (3.66)) de ce composé est analogue à celui de la strychnine ce qui confirme la nature indolinique de l'hétérocycle

et d'autre part permet de déduire que l'atome d'azote dans la geissoschizoline est porteur d'un atome d'hydrogène et que l'atome d'oxygène de la geissoschizoline est alcoolique.

Pendant le spectre I.R. de la geissoschizoline ne présente qu'une large bande à  $3350\text{ cm}^{-1}$  ce qui conduit à supposer que les deux groupements NH et OH révélés chimiquement, sont en chélation dans l'espace et ainsi voisins l'un de l'autre.

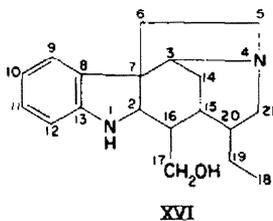
Ceci est confirmé par l'oxydation de la geissoschizoline, suivant la méthode d'Oppenauer en présence de butylate tertiaire de potassium, qui donne un composé cristallisé à fonction aldéhyde, de couleur jaune, ( $F = 212^\circ$ ),  $(\alpha)_D^{21} = -897^\circ$  (éthanol) dont le spectre I.R. présente une large bande à  $1560\text{ cm}^{-1}$ , et dont le spectre U.V. est identique à celui décrit par Karrer et ses collaborateurs<sup>22</sup> pour la fluorourcarine qui comporte le chromophore XIV.



Le pouvoir rotatoire remarquable est aussi comparable à celui des alcaloïdes  $\alpha$ -méthylène-indolinique.

La formation de cet aldéhyde montre que la fonction alcool est primaire et autorise à situer cette fonction dans la position correspondante par rapport à l'hétéro-cycle indolinique.

Si l'on rapproche tous les résultats précédents du fait que Bertho, Koll et Ferosie<sup>16</sup> ont obtenu de l'ethyl-3 pyridine XV par dégradation de la geissoschizoline sur la poudre de zinc, il paraît légitime d'attribuer à cet alcaloïde la structure de travail XVI<sup>12</sup> qu'il faut maintenant démontrer.



Cette structure pentacyclique XVI est établie sans ambiguïté par les relations qu'elle présente avec l'akuammicine, alcaloïde extrait d'une autre Apocynacée, le *Picralima nitida* Stapf, mais avant de les exposer, il convient de décrire encore deux dérivés importants issus de la geissoschizoline.

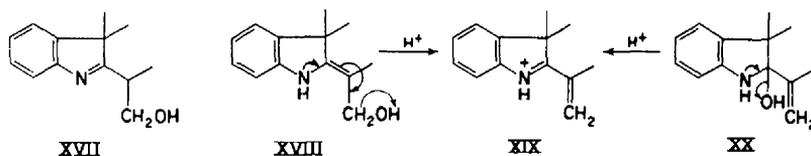
La geissoschizoline, oxydée par le permanganate de potassium en milieu acétonique, conduit à un dérivé insaturé à caractère d'amine tertiaire dont la formule  $C_{19}H_{24}ON_2$  ne diffère que par  $H_2$  de celle de la geissoschizoline, ( $F = 165^\circ$ ),  $(\alpha)_D = -362^\circ$  (pyridine) et qui possède encore la chaîne éthyle.

<sup>22</sup> K. Bernauer, F. Berlage, W. V. Philipsborn, H. Schmid et P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* 41, 2293 (1958).

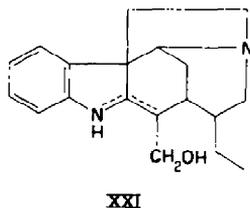
Le spectre I.R. comporte une bande d'insaturation à  $1560\text{ cm}^{-1}$  caractéristique selon Karrer<sup>23</sup> des alcaloïdes indoléiniques.

La formule partielle XVII interprète les faits, mais le pouvoir rotatoire élevé et négatif et l'obtention d'un monoiodométhylate conduisent à la formule XVIII.

Quant au spectre U.V. il correspond en milieu neutre à la sommation des spectres dûs aux chromophores XVII et XVIII, et en milieu acide N il y a déplacement vers les grandes longueurs d'ondes ce qui implique l'apparition d'un troisième chromophore du type XIX qui représente le cation commun à la forme alcool allylique XVIII et à la forme carbinolamine XX qui en dérive par transposition allylique.



Deux positions sont donc à envisager pour la double liaison ce que représente la formule XXI attribuable au produit d'oxydation permanganique.



Cette délocalisation de la double liaison explique qu'aucune des réactions effectuées avec ce dérivé ne se présente comme univoque.

Un deuxième dérivé important de la geissoschizoline est celui qui résulte de la tosylation.

La geissoschizoline réagit avec le chlorure de tosyloxy, dans la pyridine, pour donner un tosylate amorphe qui, traité par la soude alcoolique N à reflux, ou par  $\text{LiAlH}_4$  conduit à l'*anhydrogeissoschizoline*, corps non oxygéné,  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2$ ; ( $F = 128^\circ$ );  $(\alpha)_D^{20} + 48^\circ$  (éthanol).

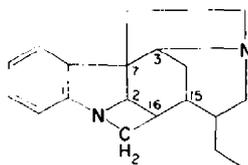
Cette base qui ne diffère de la geissoschizoline que par la perte de  $\text{H}_2\text{O}$  n'est pas hydrogénable catalytiquement par le platine Adams dans les conditions habituelles, elle ne comporte qu'un  $\text{C}-\text{CH}_3$ , pas d'hydrogène actif et n'est plus acétylable. Tout ceci peut s'interpréter par une déshydratation réalisée entre l'hydrogène actif de l'azote indolinique et la fonction alcool primaire (tosylée) et correspond à la formule XXII caractérisée par un cycle azoté à quatre éléments et par l'existence de 2 atomes d'azote tertiaire confirmés par l'obtention d'un dipicrate  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2 \cdot 2\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ ; ( $F = 230^\circ$ );  $(\alpha)_D^{21} + 41^\circ$  (pyridine).

Le spectre I.R. ne comporte ni bande OH, ni bande NH, mais bien la bande dihydroindole à  $1580\text{ cm}^{-1}$ ; le spectre U.V. est celui de la geissoschizoline décalé légèrement vers les petites longueurs d'ondes:  $[\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) 240\text{ m}\mu, (3.75); 285\text{ m}\mu (3.46)]$ .

<sup>23</sup> K. Bernauer, W. Arnold, C. Weissmann, H. Schmid et P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **43**, 717 (1960).

*Stereochimie et configuration absolue*

L'examen des modèles moléculaires montre d'une part que la formation d'anhydro-geissoschizoline n'est possible que si les atomes d'hydrogène portés par les carbones 2 et 16\* de la geissoschizoline sont *cis* entre eux, et que d'autre part elle est facilitée s'ils sont *trans* par rapport à l'atome d'hydrogène porté par le carbone-15.



XXII

De plus la configuration des atomes de carbone-3 et -7 est nécessairement fixée par celle du carbone-15.

On peut donc déduire de l'anhydrogeissoschizoline la configuration relative la plus probable de la geissoschizoline.

La configuration absolue va être déterminée par les relations qui existent entre la geissoschizoline et l'akuammicine XXIII et l'aldéhyde de Wieland-Gümlisch (Tableau 2) dont la structure et la stéréochimie sont parfaitement démontrées.<sup>22,24-27</sup>

L'akuammicine répond à la formule XXIII proposée par Aghoramurthy et Robinson en 1957,<sup>28</sup> puis confirmée presque simultanément dans trois laboratoires différents: à Zurich par Bernauer, Arnold, Weissmann, Schmid et Karrer<sup>23</sup>, à Manchester par Smith et Wrobel<sup>29</sup> et à Paris par trois d'entre nous (Lévy, Le Men et Janot<sup>30</sup>).

Traité par le zinc et l'acide sulfurique, l'akuammicine XXIII (Tableau 2) fournit, comme produit principal, la dihydro-2-16 akuammicine XXIV dont la réduction par  $\text{LiAlH}_4$  de la fonction ester en alcool XXV, suivie de l'hydrogénation de la double liaison ethylidène 19-20, conduit à la geissoschizoline XXVI.<sup>14</sup>

La saponification de la dihydro-2-16 akuammicine XXIV fournit l'acide XXVII lequel réduit par  $\text{LiAlH}_4$  se transforme en alcool XXVIII, identique à l'alcool obtenu par Karrer, Schmid et leurs collaborateurs à partir de la strychnine *via* l'aldéhyde de Wieland-Gümlisch<sup>22</sup>.

La stéréochimie de l'alcool XXVIII qui est parfaitement démontrée, permet de fixer celle de la geissoschizoline.

En effet, la configuration relative de la geissoschizoline vient d'être définie et la seule prise en considération de l'un des carbones homologues de ces deux alcaloïdes, C-15 par exemple, permet de déduire la configuration absolue XXVI de la geissoschizoline.

L'obtention à partir de la dihydro-2-16 akuammicine de la geissoschizoline (qui

\* La nomenclature utilisée due à Mr. J. Le Men fera l'objet d'une prochaine note.

<sup>24</sup> H. Wieland et W. Gümlisch, *Ann. Chem.* **494**, 191 (1932).

<sup>25</sup> H. Wieland et P. Kaziro, *Ann. Chem.* **606**, 60 (1933).

<sup>26</sup> F. A. L. Anet et R. Robinson, *Chem. & Ind.* 2253 (1953).

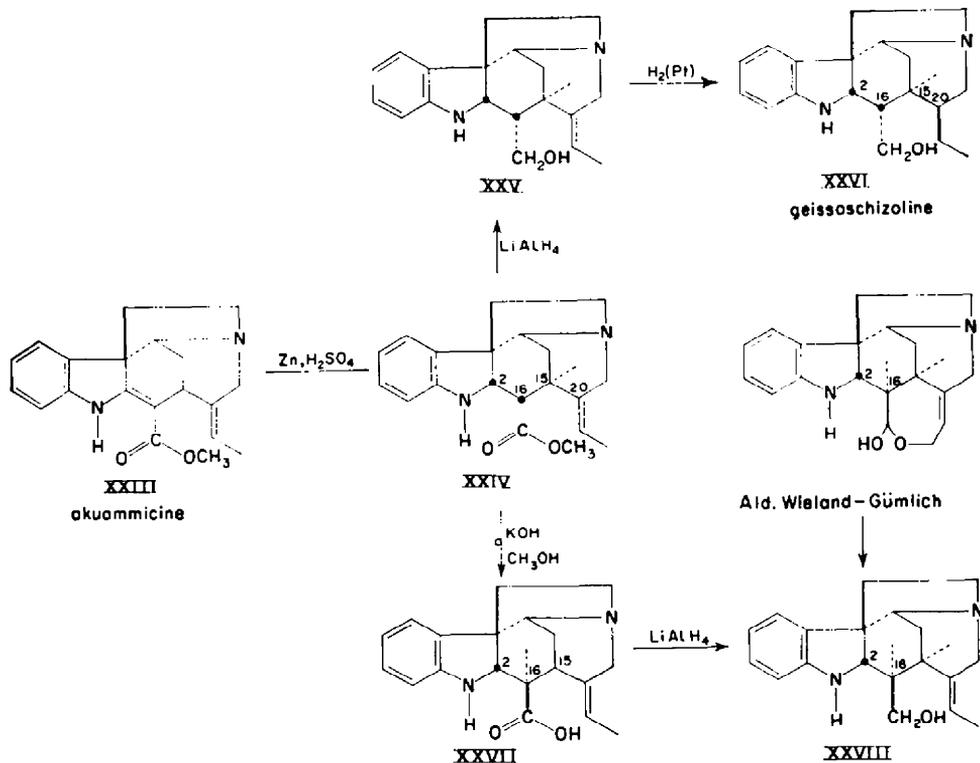
<sup>27</sup> A. F. Peerdeman, *Acta Cryst.* **9**, 824 (1956).

<sup>28</sup> K. Aghoramurthy et R. Robinson, *Tetrahedron* **1**, 172 (1957).

<sup>29</sup> G. F. Smith et J. T. Wrobel, *J. Chem. Soc.* 793 (1960).

<sup>30</sup> J. Lévy, J. Le Men, M.-M. Janot, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 979 (1960).

TABLEAU 2



est *cis* en 2-16) et celle de l'alcool XXVIII (qui est *trans* en 2-16) s'expliquent par l'épimérisation du carbone-16 au cours de la saponification.

Seule la configuration du carbone-20 n'est pas encore bien fixée.

Si l'on admet que lors de l'hydrogénation de la chaîne éthylidène de l'alcool XXV, le catalyseur doit s'approcher par le côté le moins encombré de la molécule, on peut attribuer à l'atome d'hydrogène en 20 la position  $\alpha$ .

Une autre relation a pu être établie entre l'akuammicine et la geissoschizoline (Tableau 3).

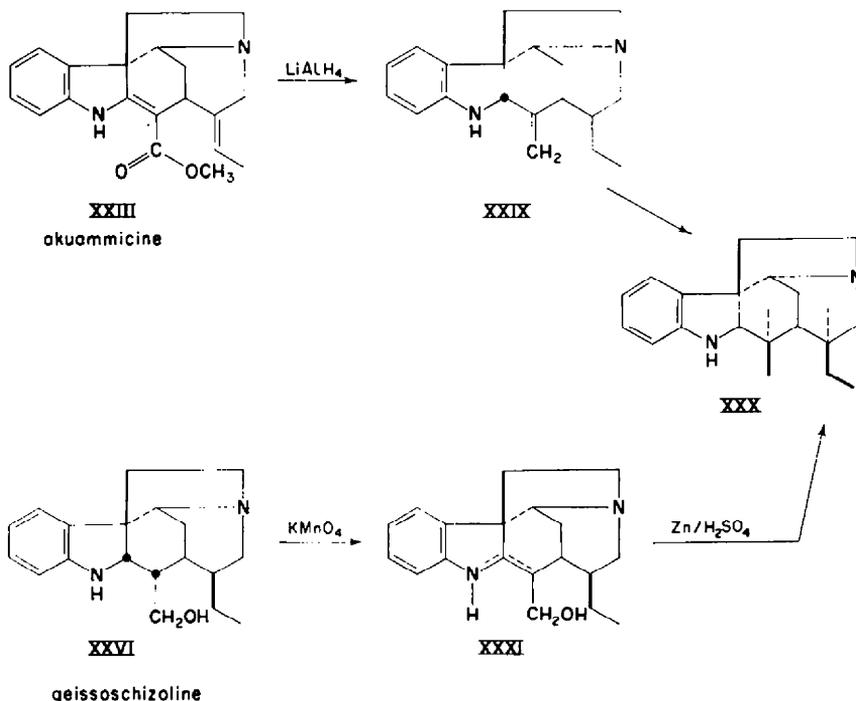
L'akuammicine XXIII réduite directement par  $LiAlH_4$  conduit à un composé desoxygéné XXIX,  $C_{19}H_{22}N_2$ , ( $F = 196-197^\circ$ ),  $(\alpha)_D -105^\circ$  (alcool à  $96^\circ$ ) porteur d'un exo-méthylène et dont l'hydrogénation catalytique fournit le composé XXX  $C_{19}H_{26}N_2$ , ( $F = 182^\circ$ ),  $(\alpha)_D +30^\circ$  (éthanol).

Le produit XXXI, décrit précédemment (XXI), de l'oxydation permanganique de la geissoschizoline, hydrogéné au moyen du zinc et de l'acide sulfurique conduit à un mélange de deux composés: l'un est la geissoschizoline, l'autre est identique au dérivé XXX issu de l'akuammicine.

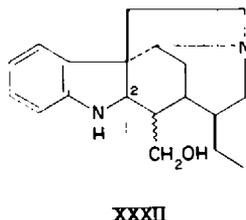
Pour la même raison d'encombrement stérique que celle invoquée lors de l'hydrogénation catalytique du composé XXV, on peut attribuer aux atomes d'hydrogène du composé XXX, en position 16 et 20, l'orientation  $\alpha$ .

L'hydrogénation catalytique en présence de platine Adams du produit XXXI d'oxydation permanganique de la geissoschizoline conduit à deux alcools isomères; l'un est la geissoschizoline elle-même XXVI, l'autre XXXII  $F = 85^\circ$  est nécessairement

TABLEAU 3



20  $\alpha$  comme la geissoschizoline, mais il reste à déterminer la stéréochimie des carbones-2 et -16.



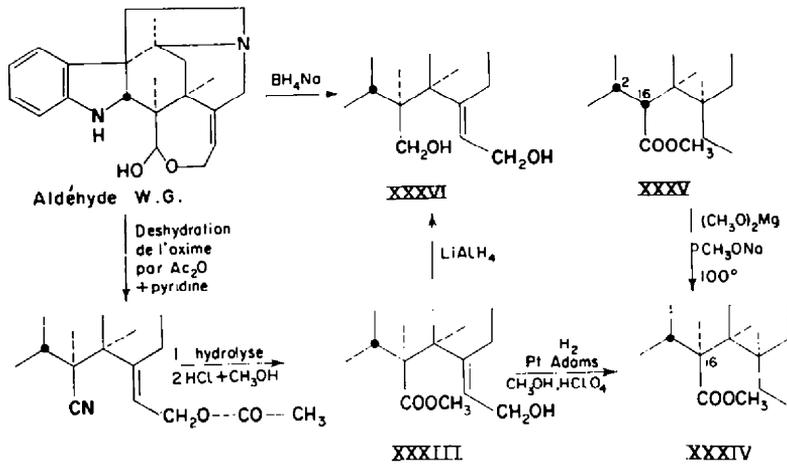
Cet alcool XXXII n'étant identique ni à la geissoschizoline (2 $\beta$ , 16 $\beta$ ) ni au dérivé dihydrogéné en 19-20 (F = 218°) de l'alcool XXVIII issu de l'aldéhyde de Wieland-Gümlich\* (2 $\beta$ , 16 $\alpha$ ) possède alors un hydrogène en 2 en orientation  $\alpha$ .

Les conclusions précédentes sont confirmées par des travaux récents de G. F. Smith et ses collaborateurs.\*

Ces auteurs ont préparé à partir de l'aldéhyde de Wieland-Gümlich le composé XXXIII qui possède une configuration absolue bien établie puisqu'il donne le même diol XXXVI que cet aldéhyde traité par  $\text{BH}_4\text{Na}$ .

L'hydrogénation de XXXIII en présence de platine Adams (et d'acide perchlorique) fournit le dérivé XXXIV qui peut également être préparé par épimérisation au moyen de méthanolate de sodium et de méthanolate de magnésium, de la tetrahydroakuammicine XXXV résultant elle-même de l'hydrogénation catalytique de la chaîne éthyliène de la dihydroakuammicine.

\* Communication de Dr. Smith lors d'une récente visite au laboratoire et qui doit être prochainement publiée.

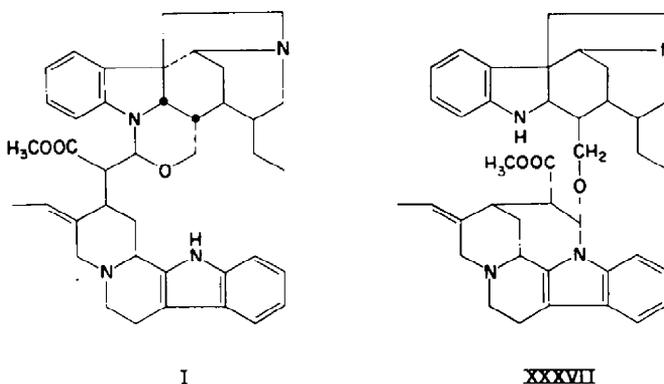


Ce qui montre bien la configuration de la tetrahydroakuammicine qui ne peut différer de son isomère XXXIV que par la configuration du carbone-16.

Ceci confirme enfin la configuration de la geissoschizoline qui est, comme nous l'avons vu, identique à celle de la tetrahydroakuammicine XXXV.

*Geissospermine ou mode de jonction de la geissoschizine et de la geissoschizoline dans la geissospermine*

En tenant compte de l'absence du chromophore  $\text{H}_3\text{C OOC}-\text{C}=\text{C}-\text{O}-$  de la geissoschizine et de la présence d'un seul atome d'hydrogène mobile dans la geissospermine, deux formules possibles furent envisagées pour cet alcaloïde: I et XXXVII. Mais la formule XXXVII n'explique pas pourquoi la geissospermine n'est pas acétylable alors que la geissoschizoline l'est, pas plus que l'obtention d'un seul produit sous l'action de l'hydrure d'aluminium-lithium.<sup>10</sup>



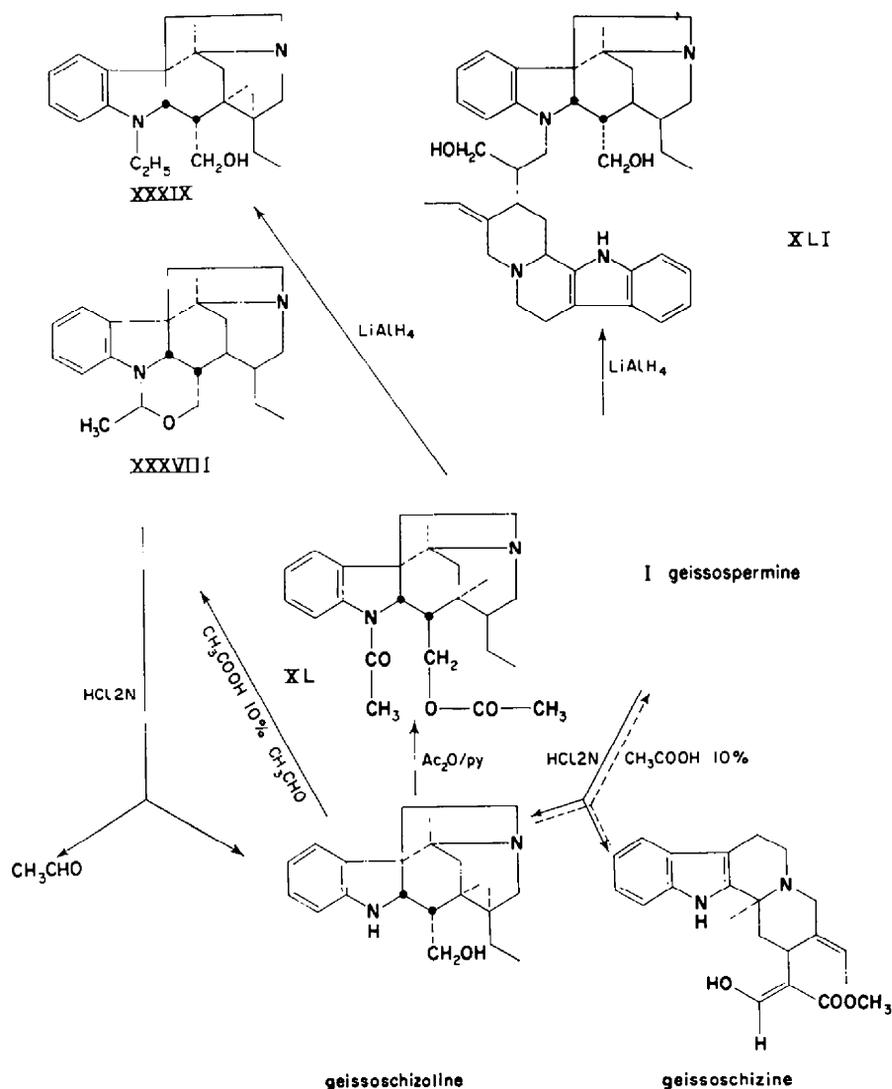
Par contre, la présence d'un cycle tetrahydro-métoxazine comme dans la formule I a été confirmée par l'étude de la condensation de la geissoschizoline avec un aldéhyde moins complexe que la geissoschizine, l'acetaldehyde (Tableau 4).<sup>15</sup>

En solution acétique à 10%, la geissoschizoline donne avec l'acetaldehyde la méthylcarbogeissoschizoline qui cristallise sous forme d'iodométhylate ( $F = 245^\circ$ ),

( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>20</sup> + 3° (méthanol). La base est hydrolysée par l'acide chlorhydrique 2 N pour redonner la geissoschizoline et l'acétaldéhyde.

Sa structure est démontrée de la façon suivante: la méthylcarbogeissoschizoline XXXVIII est réduite par LiAlH<sub>4</sub> en N-éthylgeissoschizoline XXXIX C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>ON<sub>2</sub>, (F = 189°), ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>20</sup> - 15° (méthanol) identifiée avec le produit de réduction par LiAlH<sub>4</sub> de la diacétylgeissoschizoline.

TABLEAU 4



La formation de la N-éthylgeissoschizoline XXXIX à partir de la méthylcarbogeissoschizoline XXXVIII explique celle du geissospermol XLI obtenu par réduction de la geissospermine par LiAlH<sub>4</sub>. Dans cette réaction, il y a certainement réduction du groupement ester et ouverture du cycle tétrahydrémétoxazine avec apparition de deux fonctions alcool primaire.

Le geissospermol ( $F = 180-183^\circ$ ),  $(\alpha)_D^{20} -80^\circ$  (éthanol) correspond donc à la formule  $C_{39}H_{50}O_2N_4$ <sup>13</sup> plutôt qu'à la formule  $C_{39}H_{48}O_2N_4$  précédemment proposée.\*<sup>10</sup>

La formule I peut donc être adoptée comme la plus probable pour la geissospermine. (Les atomes d'hydrogène en position  $\beta$ , c'est-à-dire au dessus de la molécule, sont représentés par un point noir-les liaisons  $\alpha$  au dessous de la molécule sont en pointillé.)

\* Il semble que Wiesner, Rideout et Manson<sup>6</sup> ont par  $LiAlH_4$  ouvert le cycle tetrahydrometoxazine sans toucher au groupement ester tandis que Rapoport et ses collaborateurs à l'aide du sodium dans l'ammoniac liquide, ont réduit le groupement ester en alcool sans modifier le cycle tetrahydrometoxazine.