

ALCALOÏDES INDOLIQUES—CV^a

PRÉPARATION DE DÉRIVES DU YOHIMBANE À PARTIR DE LA CORYNANTHÉINE. RÉACTION DE PRINS INTRAMOLÉCULAIRE

M. PAÏS,* L. A. DJAKOURÉ, F.-X. JARREAU et R. GOUTAREL
Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190 Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 12 November 1976; Received in the UK for publication 31 December 1976)

Résumé—Trois dérivés du yohimbane, les dihydroxy-17,19 β yohimbane **2a** et **2b** et la chloro-19 β β -yohimbine **3** ont été obtenus par hémisynthèse à partir de la corynanthéine par une réaction de Prins cyclisante. Le mécanisme de cette cyclisation est comparé à celui proposé pour la biosynthèse des alcaloïdes indoliques dérivés du yohimbane.

Abstract—Three yohimbane derivatives, 17,19 β -dihydroxy yohimbane **2a** and **2b** and 19 β -chloro- β -yohimbine **3**, have been prepared starting from corynanthéine. The reaction involved is a Prins cyclisation reaction, the mechanism of which is compared to the biosynthetic route proposed for yohimbane-type indole alkaloids.

Il a été montré précédemment que l'on pouvait préparer par hémisynthèse à partir d'un alcaloïde indolique tétracyclique dérivé du corynane, la corynanthéine **1**, deux alcaloïdes pentacycliques appartenant au groupe de l'hétéroyohimbane, l'ajmalicine et l'épi-19 ajmalicine.^{1,2} Dans la présente note, nous décrivons l'obtention à partir de **1** de trois composés **2a**, **2b** et **3** possédant le squelette pentacyclique du yohimbane. La réaction de cyclisation mise en jeu, qui est une réaction de Prins cyclisante d'un type encore peu connu jusqu'ici, présente également un intérêt du point de vue biogénétique. Elle peut, en effet, être rapprochée du mécanisme proposé pour la formation des dérivés du yohimbane au cours de la biosynthèse des alcaloïdes indoliques.^{3,4}

Les deux dihydroxy-17,19 β yohimbane épimères en 17, **2a** et **2b**, ont été préparés sous forme de mélange par action prolongée de l'acide chlorhydrique 0.5 N à 100° sur les acides corynanthéiques bruts **4** et **5** issus de la saponification de la corynanthéine.⁵ Par acétylation, **2a** et **2b** conduisent aux deux esters **6a** et **6b**, qui sont séparés par chromatographie. La structure plane de **2a**, **2b** et **6a**, **6b** est déduite de leurs données analytiques et spectrales. La configuration des deux groupes acétoxy de **6a** résulte de l'examen de son spectre de RMN: la présence d'un multiplet complexe très étalé à 4.85 ppm correspondant aux deux protons en α des groupes OAc indique les configurations axiales H-17 α et H-19 α , puisque, quel que soit le mécanisme de la cyclisation, la jonction trans des cycles D et E, la plus stable, est obligatoirement conservée. Pour **6b**, le spectre de RMN montre la présence d'un proton axial en α d'un des OAc (multiplet complexe à 5.30 ppm) et d'un proton équatorial (singulet élargi à 5.15 ppm) en α de l'autre OAc, mais ne permet pas de différencier les positions 17 et 19. La structure de **6b** a été définitivement prouvée par la suite de réaction décrite ci-dessous.

Par action du chlorure de tosylate dans la pyridine, **2a** et **2b** conduisent à un mélange de dérivés ditosylés **7a** et **7b** et à un seul dérivé monotosylé **8**. Ce dernier possède, comme **2b** et **6b**, un groupe OR axial (H en α : singulet élargi à 4.25 ppm) et un groupe OR' équatorial (multiplet

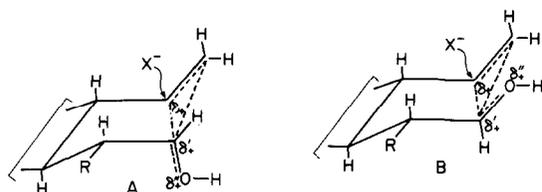
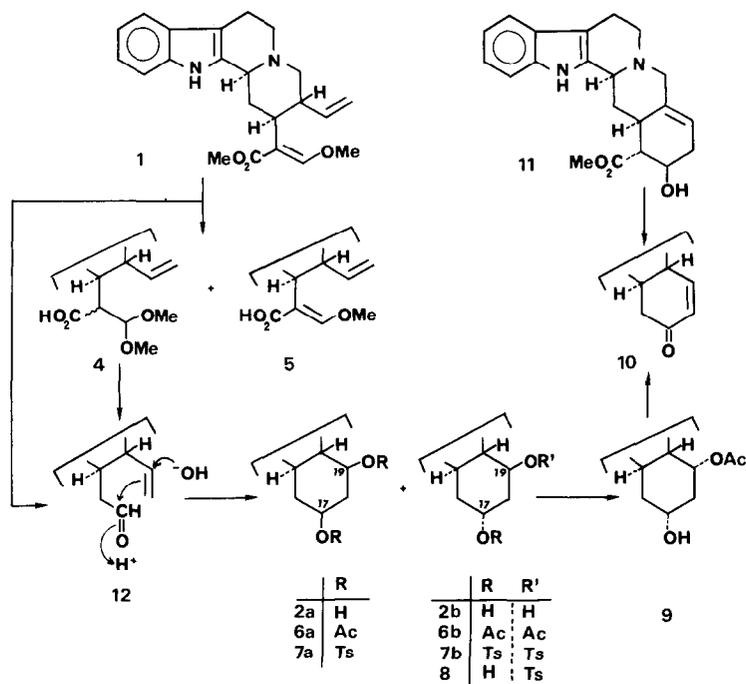
complexe de l'H en α à 5.20 ppm), le déplacement chimique des protons en α indiquant que R = H et R' = Ts.

L'obtention d'un tel dérivé s'explique aisément par le fait que la formation du tosylate axial est plus lente que celle du tosylate équatorial, d'où une tosylation partielle de l'OH axial de **2b** donnant un mélange de ditosylate **7b** et de monotosylate **8**. Traité par l'acétate de potassium dans de DMF, **8** fournit le dérivé monoacétylé **9**. Sur le spectre de RMN de ce dernier, l'hydrogène en α du groupe OAc apparaît à 5.30 ppm sous forme d'un singulet élargi et possède donc une configuration équatoriale en accord avec l'inversion de configuration normale dans les conditions utilisées. Le dérivé **9**, soumis à l'action du réactif de Jones, donne par oxydation et élimination simultanée du groupe acétyle la cétone conjuguée **10** précédemment préparée à partir d'un alcaloïde naturel **11**.⁶ Le groupe acétyle, qui s'élimine au cours de l'oxydation de Jones, ne peut se trouver qu'en 19, la configuration de la fonction hydroxyle correspondante dans **2b** étant par conséquent équatoriale.

La réaction, qui conduit à **2a** et **2b** implique, en premier lieu, la décarboxylation bien connue en milieu acide des acides corynanthéiques **4** en corynanthéal **12**.⁵ Ce dernier, traité dans les mêmes conditions que **5**, fournit, en effet, les dérivés **2a** et **2b**, selon un mécanisme, qui s'apparente de toute évidence à celui de la réaction de Prins. Celle-ci, qui permet, en principe, la formation, à partir du formaldéhyde et d'une oléfine, d'un diol primaire-secondaire possédant un atome de C supplémentaire a fait l'objet de nombreux travaux,⁷ mais, à notre connaissance, un seul exemple de réaction intramoléculaire mettant en jeu une fonction cétone et une double liaison a été décrit dans la série de l'adamantane.⁸ La stéréochimie de la réaction de Prins correspond, de façon générale, à une attaque trans de la double liaison. Deux types différents d'intermédiaires ont été postulés; l'un est un ion ponté trigonal et l'autre un ion ponté tétragonal. Dans le cas présent, seul un état de transition de type trigonal et de conformation préchaîne permettrait d'expliquer la formation des deux épimères en 17 et la configuration β de l'OH en 19 (Schéma, X⁻ = OH, R = H).

Le deuxième dérivé du yohimbane obtenu par cyclisation d'un composé à squelette corynane est la chloro-19 β

^aAlcaloïdes-indoliques—CIV: A. Chiaroni, C. Riche, M. Païs et R. Goutarel, *Tetrahedron Letters*, 4729 (1976).



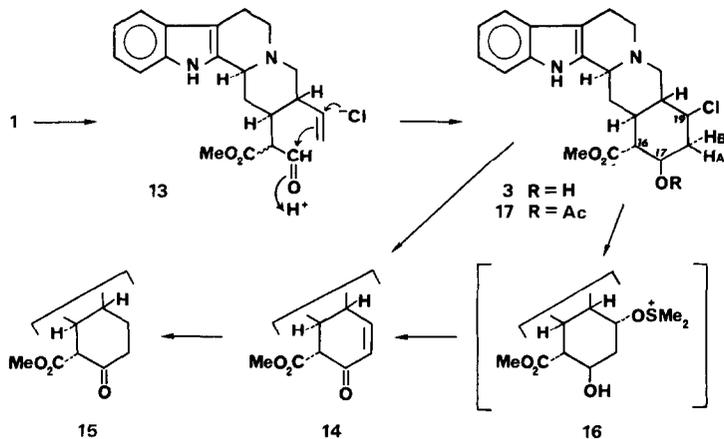
Schéma

β -yohimbine 3; cette dernière est un produit secondaire isolé en faibles proportions à côté de la déméthylcorynanthéine 13, quand on traite la corynanthéine par l'acide chlorhydrique dans l'acétone. Sa structure plane est établie par oxydation au moyen d'un mélange DMSO-anhydride acétique,⁹ qui donne la déhydroyohimbine 14, dont l'hydrogénation catalytique fournit la yohimbine 15.

Le mécanisme de formation de 3 à partir de 13 est de toute évidence analogue à celui de la réaction de Prins, qui conduit à 2a et 2b à partir de 12, l'acide chlorhydrique remplaçant l'eau. Une réaction de même type aboutissant à un dérivé chloré a d'ailleurs été observée

dans le cas des adamantanes cités plus haut.⁸ Il en résulte, si l'on admet un intermédiaire analogue au précédent (Schéma, $X^- = Cl$, $R = CO_2CH_3$), que la configuration du chlore en 19 de 3 doit être la même que celle de l'OH en 19 de 2a et 2b, c'est à dire β équatoriale. L'élimination directe au cours de l'oxydation par le DMSO/ Ac_2O d'un chlore équatorial n'est pas impossible. On peut cependant postuler la formation intermédiaire du sulfonium 16; les substitutions nucléophiles avec inversion de configuration d'halogénures par le DMSO sont, en effet, des réactions connues.¹⁰

Quant à la configuration des groupes CO_2CH_3 et OH de 3, elle est déduite de l'examen du spectre de RMN du dérivé acétylé 17 obtenu par action de l'acétate de sodium/anhydride acétique que on observe à 5.05 ppm un triplet dédoublé ($J = 11$ Hz, $J' = 4$ Hz) attribuable à l'hydrogène en α du groupe OAc, qui ne peut correspondre qu'à une configuration diaxiale pour les deux protons en 16 et 17, soit à $J_{H-16, H-17} = J_{H-17, H-18A} = 11$ Hz et $J_{H-17, H-18B} = 4$ Hz, les groupes CO_2CH_3 et OH possédant alors la configuration équatoriale la plus stable. L'obtention d'un seul isomère en 16 et 17 peut s'interpréter en



admettant que le groupe CO_2CH_3 prend dans l'état de transition (schéma, $\text{X}^- = \text{Cl}$, $\text{R} = \text{CO}_2\text{CH}_3$) la configuration α équatoriale la plus stable. Dans ce cas, en effet, l'état de transition B, où l'interaction dipole-dipole entre les carbonyles de l'ester et de l'aldéhyde est minimum, est favorisé; il en résulte finalement une stéréochimie H-17 α .

La réaction, qui conduit à **2a**, **2b** et **3**, est donc une cyclisation impliquant la création d'une nouvelle liaison C-C, selon un mécanisme peu courant. Elle reproduit, par ailleurs, d'assez près le mode de formation biogénétique probable des alcaloïdes de type yohimbane à partir du vincoside, pour lequel l'activation de la double liaison vinylique est obtenue sous forme d'énamine.⁴ On peut cependant remarquer que la biosynthèse aboutit à la formation des yohimbines isomères en **3**, **20**, **16** et **17**, tandis que la cyclisation de la déméthylcorynanthéine **13** ne fournit qu'un seul produit, la chloro-19 β yohimbine **3**. La formation d'isomères en **3** et **20** n'est évidemment pas possible dans ce cas, mais, de plus, une stéréospecificité remarquable en **16** et **17** est observée.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion, pris en tube capillaire ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à une température de 20° avec le polarimètre Perkin-Elmer 141. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 257, les échantillons étant préparés soit en dispersion dans le Nujol, soit en film. Les spectres de RMN ¹H ont été effectués sur spectromètre Varian T60 ou A60A; les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, le TMS étant pris comme référence zéro et les constantes de couplage en Hz; *s* singulet, *d* doublet, *m* multiplet. Les spectres de masse (SM) ont été mesurés sur spectromètre AEI MS9 ou AEI MS50.

Diacétoxy-17 β ,19 β yohimbane 6a. À une solution de 0.50 g des diols **2a** et **2b**⁵ dans 5 cm³ de pyridine on ajoute 3 cm³ d'anhydride acétique. Après une nuit à la température ambiante, on alcalinise par l'ammoniaque et extrait par du CH_2Cl_2 . On obtient 0,48 g de mélange de **6a** et **6b**,[†] qui est chromatographié sur silice. On élue par CH_2Cl_2 -MeOH 99.5-0.5, puis 99-1, successivement 145 mg de **6a** pur en CCM, 212 mg de mélange **6a** et **6b** et 91 mg de **6b**. Le dérivé **6a** brut obtenu est cristallisé dans le mélange acétone-chloroforme, F 259-260°, $[\alpha]_{\text{D}} -83^\circ$ (pyr, *c* = 1.4), analyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2$ (CHNO); IR: 1715 et 1735 cm⁻¹ (ester); RMN (pyr): *s* 2.00 (CH_3CO), *s* 2.06 (CH_3CO), *m* (2H) 4.85 (H-17 et H-19), *s* élargi 11.45 (NH); SM: M^+ 396.

Diacétoxy-17 α ,19 β yohimbane 6b. Le dérivé **6b** brut obtenu par la chromatographie du mélange **6a** et **6b** est cristallisé dans l'acétone, F 279-281°, $[\alpha]_{\text{D}} -85^\circ$ (pyr, *c* = 1.5); analyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2$ (CHNO); IR: 1715 et 1735 cm⁻¹ (esters); RMN (pyr): *s* 2.00 (CH_3CO), *s* 2.08 (CH_3CO), *m* 5.15 (H-19), *s* élargi 5.30 (H-17), *s* élargi 11.30 (NH); SM: M^+ 396.

Ditosyloxy-17 β ,19 β yohimbane 7a. On dissout 1.3 g des diols **2a** et **2b** dans 13 cm³ de pyridine et ajoute, sous agitation magnétique, 2 g de chlorure de tosyloxy. Après 4 jours d'agitation, le milieu réactionnel est dilué à l'eau, alcalinisé par de l'ammoniaque et extrait par CH_2Cl_2 . Le produit brut obtenu (2.28 g) est chromatographié sur silice.

Les fractions 30-45 (voir tableau ci-dessous) sont cristallisées dans EtOAc. On obtient 250 mg de **7a**, F 192-194°, $[\alpha]_{\text{D}} -29^\circ$ (CHCl_3 , *c* = 1); analyse: $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}_2$ (CHNS); RMN (pyr): *s* (6H) 2.25 (2 CH_3), *m* (2H) 4.80 (H-17 et H-19), *s* élargi 8.80 (NH).

Ditosyloxy-17 α ,19 β yohimbane 7b. Les fractions 50-56 de la chromatographie précédente sont pures en CCM, mais ne cristallisent pas; RMN (CDCl_3): *s* (6H) 2.40 (2 CH_3), *m* 4.50 (H-19), *s* élargi 4.75 (H-17).

Hydroxy-17 α tosyloxy-19 β yohimbane 8. Les fractions 80-92

Fractions (20 cm ³)	Solvant	Poids	CCM
1-22	CH_2Cl_2	0	
23-29	CH_2Cl_2 -acétone 98-2	0	
30-45	CH_2Cl_2 -acétone 98-2	0.601	7a
45-49	CH_2Cl_2 -acétone 95-5	0.161	7a + 7b
50-56	CH_2Cl_2 -acétone 95-5	0.308	7b
67-80	CH_2Cl_2 -acétone 90-10	0.232	mélange complexe
80-92	CH_2Cl_2 -acétone 80-20	0.350	8 impur

de la chromatographie précédente sont chromatographiées à nouveau sur silice. On élue par un mélange CH_2Cl_2 -acétone 90-10 189 mg de **8**, qui cristallise dans EtOAc, F 179°; analyse: $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$ (CHNS); RMN (pyr): *s* 2.25 (CH_3), *s* élargi 4.25 (H-17), *m* 5.20 (H-19), *s* 8.85 (NH).

Hydroxy-17 α acétoxy-19 α yohimbane 9. À une solution de 93 mg de **8** dans 2 cm³ de DMF, on ajoute 340 mg d'acétate de potassium et 0.2 cm³ d'eau. On chauffe 1 h à 120° sous agitation magnétique, puis dilue à l'eau et extrait par du CH_2Cl_2 . On obtient 51 mg de **9** pur en CCM, mais qui ne cristallise pas; IR: 1735 cm⁻¹ (ester); RMN (CDCl_3): *s* 2.50 (COCH_3), *s* élargi 4.10 (H-17), *s* élargi 5.30 (H-19), *s* élargi 7.90 (NH); SM: M^+ 354.

18-Déhydroyohimbone 10. À une solution de 51 mg de l'acétate **9** dans 8 cm³ d'acétone refroidie dans la glace, on ajoute peu à peu, sous agitation magnétique, en 10 min, 0.12 cm³ de réactif de Jones. On laisse sous agitation pendant encore 15 mn, alcalinise par l'ammoniaque et extrait par de l'éther. Le résidu obtenu est chromatographié sur silice. On élue, par un mélange CH_2Cl_2 -MeOH 99-1, 9 mg de **10** pur en CCM; IR: 1675 cm⁻¹ (cétone); RMN (CDCl_3): *d* (*J* = 10) 5.95 (CH=), *d* (*J* = 10) 6.65 (CH=), *s* élargi 7.65 (NH); SM: M^+ 292.

Chloro-19 β yohimbine 3. 10 g de corynanthéine sont dissous dans 150 cm³ d'acétone dans un tricol muni d'un agitateur mécanique. On refroidit à 0°C en fait passer dans la solution, sous agitation, un courant rapide de HCl. Après 5 mn, on observe la formation d'un précipité de plus en plus abondant, qui se redissout ensuite progressivement. Au bout d'une heure, on cesse de refroidir et continue à agiter en maintenant le courant d'HCl pendant 3 h à la température ambiante. La mixture est ensuite versée dans de l'acétone glacée, diluée à l'eau et extraite par de l'éther. Les phases aqueuses sont alcalinisées par de l'ammoniaque et extraites par du CH_2Cl_2 . Le résidu est cristallisé dans un mélange acétone-chloroforme et fournit 4.2 g de déméthylcorynanthéine **13**.¹ Les eaux mères (4.3 g) sont chromatographiées sur silice. On élue, par un mélange CH_2Cl_2 - CH_3OH 99-1, 2.1 g de déméthylcorynanthéine, puis par un mélange CH_2Cl_2 - CH_3OH 98-2 0.41 g du dérivé **3** brut, qui cristallise dans l'acétone, F 240-245 (dec), $[\alpha]_{\text{D}} +3.5^\circ$ (CHCl_3 - CH_3OH 80-20, *c* = 1); analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}_2\text{Cl}$ (CHNOCl); IR: 1730 et 1745 cm⁻¹ (ester); RMN (CDCl_3 + CD_3O): *s* 3.85 (COOCH_3); SM: M^+ 388, pic à *m/e* 353 (M-35).

18-Déhydroyohimbine 14. 0, 130 g de chloroyohimbine **3** sont dissous dans 1.3 cm³ de DMSO et additionnés de 0.8 cm³ d'anhydride acétique. Après une nuit à la température ambiante, on dilue à l'eau glacée, alcalinise par de l'ammoniaque et extrait par de l'éther. Le résidu obtenu (0, 125 g) est chromatographié sur silice. On élue, par un mélange CH_2Cl_2 - CH_3OH 99.5-0.5, 41 mg de **14** qui cristallise dans l'acétone, F 225° (dec), $[\alpha]_{\text{D}} -14^\circ$ (CHCl_3 , *c* = 0.7); analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}_2$ (CHNO); IR: 1675 cm⁻¹ (cétone) et 1740 cm⁻¹ (ester); RMN (CDCl_3 + CD_3O): *s* 4.00 (COOCH_3), *d* (*J* = 10) 6.20 (CH=), *d* (*J* = 10) 6.90 (CH=); SM: M^+ 350.

Yohimbine 15. Une solution de 25 mg de déhydroyohimbine **14** dans 5 cm³ d'un mélange éthanol- CH_2Cl_2 (66-33) est additionnée de 20 mg de charbon palladié à 10% et hydrogénée une nuit à la température ambiante. Le charbon est éliminé par filtration. Le filtrat est concentré, dilué à l'eau, alcalinisé par de l'ammoniaque et extrait par du chlorure de méthylène. On obtient 22 mg de yohimbine **15**, qui cristallise dans le méthanol, F 250-255° (dec); spectres IR et RMN identiques à celui d'un échantillon obtenu par oxydation de la yohimbine.⁹

[†]Contrairement à ce qui a été dit précédemment⁵ l'analyse en CCM du mélange **6a** et **6b** montre que les diols **2a** et **2b** sont formés en quantités sensiblement égales à partir de **1** ou de **12**.

Chloro-19β acétyl β-yohimbine 17. À 50 mg de chloroyohimbine 3 dissous dans 1 cm³ d'anhydride acétique, on ajoute 0.100 g d'acétate de sodium sec et chauffe à reflux pendant 4 h. On dilue ensuite à l'eau glacée, alcalinise par de l'ammoniaque et extrait au CH₂Cl₂. Le résidu obtenu est chromatographié sur florisil. On élue par du CH₂Cl₂, puis un mélange CH₂Cl₂-méthanol 99.5-0.5, 20 mg de dérivé acétylé 17, qui cristallise dans l'alcool absolu, F 239° (dec), [α]_D -11° (CHCl₃, c = 1); analyse: C₂₃H₂₇O₄N₂Cl (CHN); IR: 1735 cm⁻¹ (esters); RMN: s 2.05 (COCH₃), s 3.80 (COOCH₃), sextuplet (J = 11, J' = 4) 5.00 (H-17), s élargi 7.70 (NH); SM: M⁺ 430, pic à m/e 395 (M-35).

BIBLIOGRAPHIE

¹L. A. Djakouré, F.-X. Jarreau et R. Goutarel, *Tetrahedron* **31**, 2695 (1975).

²J. Boivin, M. Païs et R. Goutarel, *Ibid.* **33**, 305 (1977).

³M.-M. Janot et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 588 (1951).

^{4a}A. I. Scott, *Accounts Chem. Res.* **3**, 151 (1970); ^bH. Riesner et E. Winterfeldt, *Chem. Ber.* **108**, 243 (1975).

⁵L. A. Djakouré, F.-X. Jarreau et R. Goutarel, *Tetrahedron* **31**, 2247 (1975).

⁶R. R. Arndt et C. Djerassi, *Experientia* **21**, 566 (1965).

⁷B. Frémaux, M. Davidson, M. Hellini et F. Coussemant, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4250 (1967); L. J. Dolby, F. A. Meneghini et T. Koizumi, *J. Org. Chem.* **33**, 3060 (1968); O. Meresz, K. P. Lung et A. S. Denes, *Tetrahedron Letters* 2797 (1971); A. Uchida, T. Maeda et S. Mtsuda, *Bull. Soc. Chim. Japan* **46**, 2512 (1973).

⁸H. Stetter, J. Gartner et P. Tacke, *Chem. Ber.* **98**, 3888 (1965).

⁹J. D. Albright et L. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 2416 (1967).

¹⁰S. G. Smith et S. Weinstein, *Tetrahedron* **3**, 317 (1958); I. M. Hunsberger et J. M. Tien, *Chem. and Ind.* 88 (1959).