

FORMATION D'IONS IMMONIUM EN SÉRIE INDOLIQUE PAR PHOTOOXYDATION :  
 HÉMISYNTÈSE DE LA CRASPIDOSPERMINE ET DE LA CRIOCÉRINE \*\*

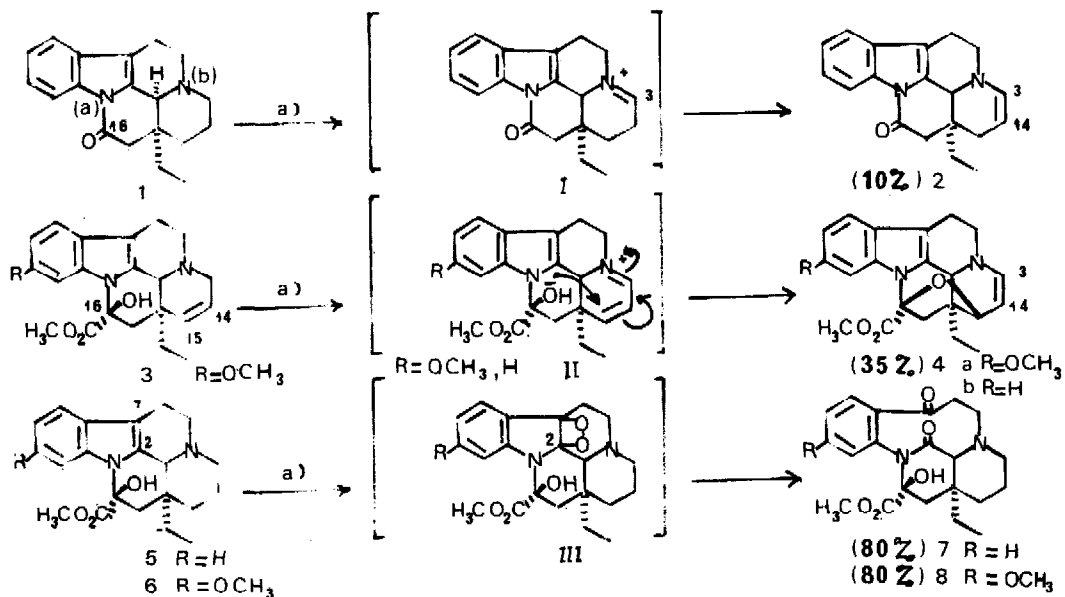
René BEUGELMANS, Denyse HERLEM, Henri-Philippe HUSSON  
 Françoise KHUONG-HUU et Marie-Thérèse LE GOFF

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C. N. R. S.,  
 91190 - Gif-sur-Yvette (France)

(Received in France 13 November 1975; received in UK for publication 23 December 1975)

La formation d'ions immonium intracycliques (pipéridéinium) est souvent une étape clef pour la synthèse d'alcaloïdes indoliques, en général réalisée par des méthodes purement chimiques<sup>1</sup>, et il n'existe que très peu de méthodes permettant d'accéder à des immoniums conjugués [II]<sup>2</sup>. Par ailleurs, la photoxydation d'amines tertiaires peut mener à un ion immonium<sup>3,4</sup> mais peu d'applications synthétiques ont été rapportées<sup>5</sup>.

Par irradiation de la vincamone 1<sup>6,7</sup> selon a), nous avons obtenu la Δ<sup>3</sup>-14 dehydrovincamone 2<sup>8</sup>. L'oxydation concerne l'atome d'azote Nb et aboutit, par oxydation du méthylène en 3, à la formation de l'immonium [I] probablement isomérisé en énamine au cours de l'extraction. La Δ<sup>14</sup> vincine 3 traitée de la même manière conduit, après oxydation du méthylène allylique en 3, à l'ion immonium conjugué intermédiaire [II]. Celui-ci subit une addition nucléophile



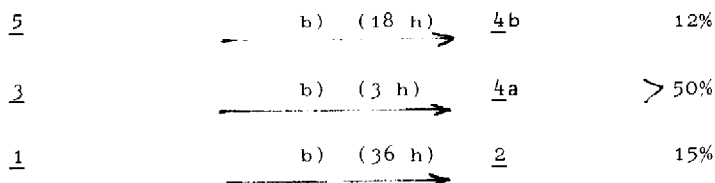
a) Bleu de méthylène/Méthanol/O<sub>2</sub> ; lampe haute pression/filtre Pyrex ;  
 6 heures.

intramoléculaire 1,4 par l'hydroxyle 16 $\beta$  convenablement placé et donne la craspidospermine 4a identique à un échantillon de référence<sup>9,10</sup>.

Par contre, la vincamine 5 (R = H) et la vincine 6 (R = OCH<sub>3</sub>) ne fournissent pas de produits d'oxydation de l'azote Nb comme le font 1 et 3, mais conduisent respectivement aux dérivés 7<sup>11</sup> (80%) et 8<sup>12</sup> (80%) dont la double liaison indolique 2,7 a été oxydée. Ce type de réaction, déjà rapporté pour des tétrahydro-1,2,3,4 carbazoles N substitués, irradiés en présence de rose bengale et d'oxygène<sup>13</sup>, provoque la formation d'un dioxétanne intermédiaire<sup>14</sup> par cycloaddition 1,2 d'oxygène singulet sur la double liaison indolique 2,7. L'intermédiaire [III] se décompose thermiquement pour donner 7 et 8. Les observations faites sur les alcaloïdes indoliques 1, 3, 5 et 6 sont en accord avec des résultats récents<sup>15</sup> indiquant que la photoxygénation de la triéthylamine en présence d'oxygène et de rose bengale mène aux immoniums soit par un intermédiaire radicalaire, soit par l'oxygène singulet (lequel est par ailleurs responsable dans notre cas de l'oxydation de 5 et 6). Nous pensons que 1 et 3 ne subissent pas la cycloaddition d'oxygène singulet pour des raisons différentes. La N-acylation de l'azote Na de 1 diminue la nucléophilie de la double liaison 2,7 tandis que le méthylène allylique porté par 3 favorise la formation de l'immonium conjugué [II]<sup>16</sup>. Par contre, 5 et 6 ne présentent ni méthylène allylique ni blocage par un carbonyle. A cause des réactions de l'oxygène singulet sur la partie indolique de la molécule, la formation des immoniums [I] et [II] n'est pas générale et nous avons tenté la photoxydation de l'azote Nb par les cétones. De très nombreux exemples dans lesquels la benzophénone est utilisée sont connus<sup>3</sup>. Par contre, très peu de photoxydations ont été réalisées dans l'acétone<sup>17</sup> dont l'emploi présente des avantages expérimentaux évidents.

L'irradiation de 5 selon b) livre la criocérine 4b<sup>18</sup>. Il faut remarquer que la formation de 4b nécessite une double oxydation de 5 pour arriver à l'immonium conjugué [II]. L'irradiation de 1 et 3 fournit 2 et 4a avec des rendements meilleurs que ceux présentés par la méthode a).

La méthode b) présente l'avantage d'être plus sélective et de fournir de meilleurs rendements en immoniums simple et conjugué, et son application à des buts de synthèse est en cours.



b) acétone/lampe haute pression ; filtre Pyrex.<sup>19</sup>

Nous remercions Messieurs R. GOUTAREL et P. POTIER de l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) E. WENKERT, B. WICKBERG, J. Amer. Chem. Soc., **84**, 4914 (1962).
- (2) H.-P. HUSSON, L. CHEVOLOT, Y. LANGLOIS, C. THAL et P. POTIER, J. C. S. Chem. Comm., 930 (1972).
- (3) S.G. COHEN, A. PAROLA et G.H. PARSONS Jr., Chem. Rev., 141 (1973).
- (4) D. HERLEM, Y. HUBERT-BRIERRE, F. KHUONG-HUU, Tetrahedron Letters, 4173 (1973).
- (5) Y. HUBERT BRIERRE, D. HERLEM et F. KHUONG-HUU, Tetrahedron, sous presse.
- (6) Nous remercions ROUSSEL-UCLAF pour un don généraux de 1 ; l'OMNIUM CHIMIQUE BELGE pour 1 et 5 ; Madame C. KAN-FAN pour un échantillon authentique de 4.
- (7) Nomenclature selon J. LE MEN et W.J. TAYLOR, Experientia, **21**, 509 (1965).
- (8) F : 153° ; ( $\alpha$ )<sub>D</sub> : -188° (c = 0,3%) ; U.V. : 243( $\epsilon$  17700) ; 268( $\epsilon$  9200) ; 296, 304( $\epsilon$  4200) ; I.R. : 1730, 1650 (lactame) ; S.M. : M<sup>+</sup>-292 ; M<sup>+</sup>-29 ; M<sup>+</sup>-68 ; <sup>1</sup>H RMN CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, t à 1 ; C<sub>3</sub>H doublet dédoublé, J<sub>3-14</sub> = 8 Hz , centré sur 5,88, C<sub>14</sub>H multiplet centré sur 4,5.
- (9) C. KAN-FAN, H.-P. HUSSON et P. POTIER, Bull. Soc. Chim. Fr., sous presse.
- (10) Une hémisynthèse de la craspidospermine 4 a été effectuée par oxydation chimique (réaction de Polonovski modifiée) de la  $\Delta^{14}$  vincine : L. CHEVOLOT, A. HUSSON, C. KAN-FAN, H.-P. HUSSON et P. POTIER, Bull. Soc. Chim. Fr., sous presse.
- (11) F : 179° ; ( $\alpha$ )<sub>D</sub> : -88° (c = 1) C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub> (C, H, N, O) ; U.V. :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  235, 312, ( $\epsilon$  22000) 2630 ; I.R. : 1750, 1250 cm<sup>-1</sup> (ester) ; 1690 cm<sup>-1</sup> (cétone et lactame) ; S.M. : M<sup>+</sup> 386, M-18 ; <sup>1</sup>H RMN CH<sub>2</sub>Me t à 0,95 ; OMe s à 3,6 ; OH s à 4,4 (échangeable avec D<sub>2</sub>O) ; 4H aromatiques m entre 7,23 et 7,83. D'autre part, la comparaison du spectre de <sup>13</sup>C RMN de la vincamine\* et de 7 est en accord avec la structure céto-

lactame proposée (3 C = O, 204 ppm (cétone), 172,8 et 172,6 ppm (amide et ester), 4 C aromatiques).

(\*) N. NEUSS, H.E. BOAZ, J.C. OCCOLOWITZ, E. WENKERT, F.M. SCHELL, P.

POTIER, C. KAN-FAN, M.M. PLAT, M. PLAT, Helv. Chem. Acta, 56, 2660 (1973).

- (12) F : 183° ; U.V. :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}(\text{nm})$  250, 281 ( $\epsilon$  27000, 12000); I.R. : 1750 et 1260  $\text{cm}^{-1}$  (ester), 1690  $\text{cm}^{-1}$  (cétone et lactame) ; S.M. :  $M^+$  416 ;  $^1\text{H}$  RMN :  $\text{CH}_2\text{Me}$  t à 0,80, 2 OMe 3,73 ;  $^4\text{H}$  aromatiques entre 6,56 et 7,30 ;  $^{13}\text{C}$  RMN : 3 C = O, 203, 172, 172 ppm, 4 C aromatiques.
- (13) I. SAITO, M. IMUKA, T. MATSUURA, Chemistry Letters, 1197 (1972).
- (14) Un dioxétanne a été isolé lors de la photoxydation d'énamines par l'oxygène singulet : C.H. FOOTE, A.A. DZAKPASU, J.W.P. LIU, Tetrahedron Letters, 124 (1975).
- (15) R.S. DAVIDSON, K.R. TRETHERWEY, J. C. S. Chem. Comm., 674 (1975).
- (16) Cependant, le rendement relativement faible en produits résultant des immoniums doit faire envisager l'existence de produits d'oxydation de la partie indolique qui n'ont pu être isolés.
- (17) T. MATSUURA, Y. ITO, Bull. Soc. Chim. Japan, 47, 1724 (1974).
- (18) J. BRUNETON, C. KAN-FAN et A. CAVÉ, Phytochemistry, 14, 569 (1975).
- (19) D'autres produits ont été formés au cours de ces réactions, mais pour l'instant, nous n'avons pu les étudier.
- (\*) Oxydation photochimique d'amines tertiaires et d'alcaloïdes.VII. Cf. Oxydation photochimique d'amines tertiaires et d'alcaloïdes.VI. Y. HUBERT-BRIERRE, D. HERLEM et F. KHUONG-HUU, Tetrahedron, 1975, 31, 3049.
- (\*\*) Etudes en série indolique. XIII. Cf. Etudes en série indolique XII. Synthèses d'alcaloïdes indoliques et d'analogues structuraux par l'intermédiaire de sels de dihydro-5,6 pyridinium. L. CHEVOLOT, Mmes A. HUSSON et C. KAN-FAN, H.-P. HUSSON et P. POTIER, Bull. Soc. Chim. France, 1976, sous presse.