

FORMATION D'ÉNAMINES PAR ISOMÉRISATION PHOTOCHIMIQUE DE PIPÉRIDÉINES-3 EN PIPÉRIDÉINES-2. INTERMÉDIAIRES POUR LA SYNTHÈSE D'ALCALOÏDES

Mme C. BESSELIÈVRE, R. BEUGELMANS et H.-P. HUSSON<sup>\*k</sup>

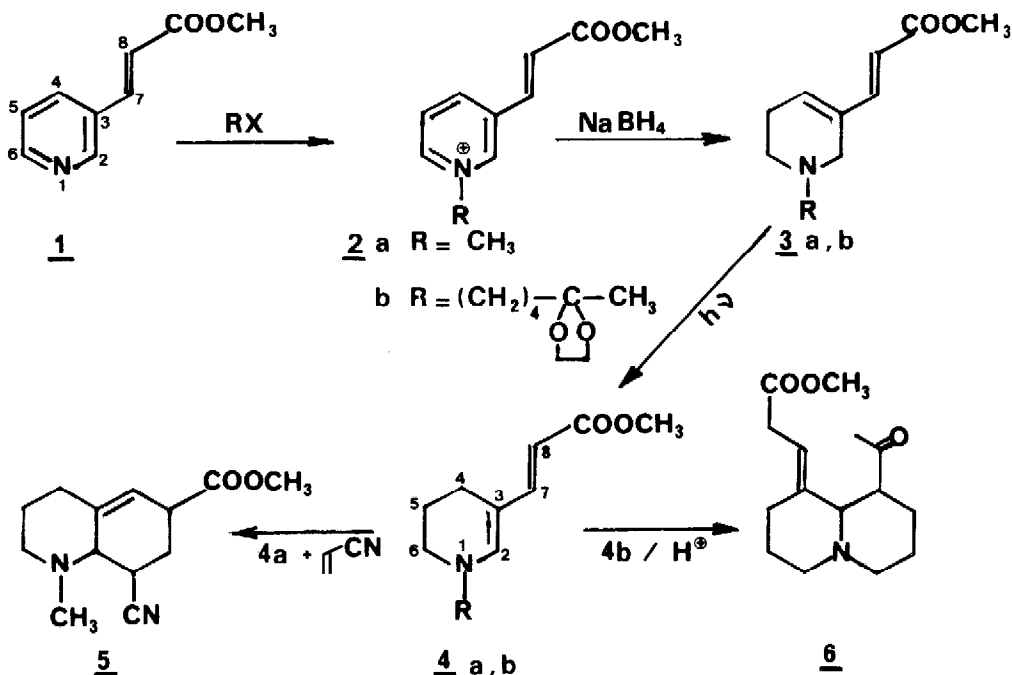
(Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91190 - Gif/Yvette, France)

(Received in France 21 June 1976; received in UK for publication 9 August 1976)

Pour accéder aux alcaloïdes comportant un motif pipéridinique, on a souvent utilisé les pipéridéines-2 accessibles par deux méthodes classiques : la réduction partielle des sels de pyridinium<sup>1</sup> ou l'oxydation des pipéridines<sup>2</sup>.

Nous décrivons dans cette communication une nouvelle voie d'accès à certaines pipéridéines-2 par isomérisation photochimique des pipéridéines-3 correspondantes dont la synthèse est facile.

L'irradiation de 3a<sup>3</sup>, en solution dans l'éther (concentration 0,5%), à l'aide d'une lampe basse pression (HANAU NK 6/20, 257nm) conduit à 4a (Rdt 40%) : F 82° (éther-pentane) ; IR (CHCl<sub>3</sub>) : 1680cm<sup>-1</sup> ; UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm(log  $\epsilon$ ) 357 (4,62) ; RMN (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  2,84 s N-CH<sub>3</sub>, 3,66 s CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 5,25 d H(8) J<sub>AB</sub> = 15Hz, 6,42 s H(2), 7,30 d H(7) J<sub>AB</sub> = 15Hz. Ce dérivé est parfaitement stable à l'état cristallisé.

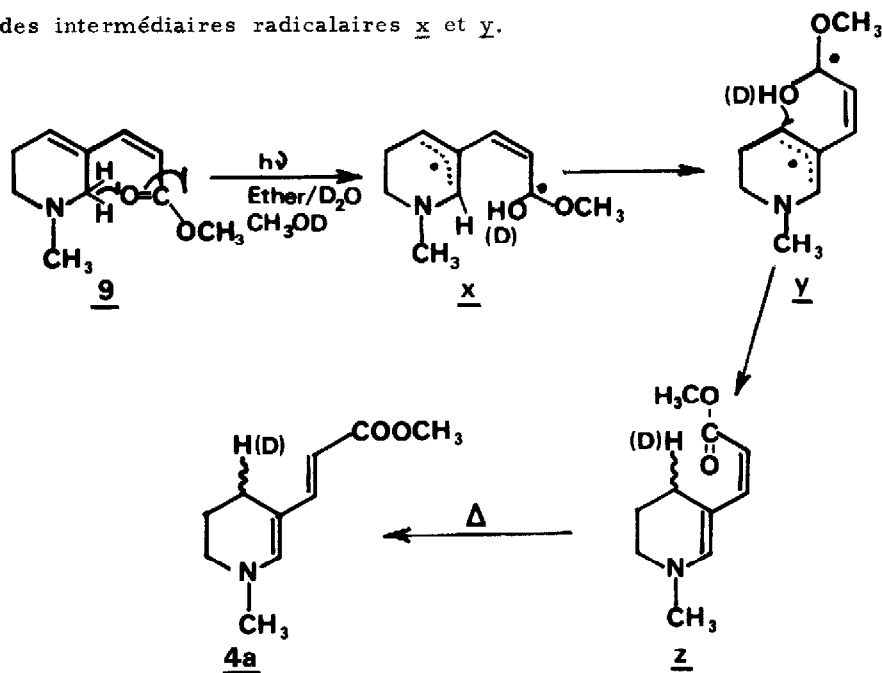


Ces données spectrales, comparées à celles du précurseur 3a<sup>3</sup> sont en faveur d'une structure de type diénamine confirmée par la réactivité de 4a vis à vis d'un réactif électrophile, l'acrylonitrile.

La condensation de 4a avec l'acrylonitrile dans la D.M.F. à reflux donne en majorité 5 (Rdt 43%) : F 86° (éther-pentane) ; IR (CHCl<sub>3</sub>) : 2220, 1740cm<sup>-1</sup> ; RMN (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  2,35 s N-CH<sub>3</sub>, 3,72 s CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 5,65 m H<sub>(7)</sub>. La position de la double liaison est confirmée par l'examen du spectre de masse dans lequel on note un ion à m/e 181 (100%) correspondant à 4a et provenant d'une fragmentation selon une réaction de rétro-Diels-Alder.

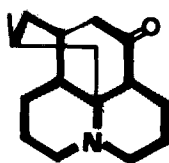
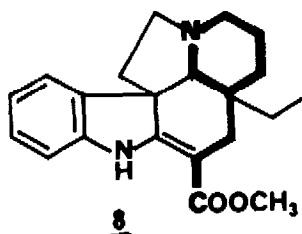
Nous avons pu observer que lors de l'irradiation, la pipéridine-3, 3a, se transformait d'abord en isomère cis 9 différant essentiellement par la constante de couplage plus faible pour les protons de la double liaison acrylique : RMN (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  2,30 s N-CH<sub>3</sub>, 3,66 s CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 5,66 d H<sub>(8)</sub> J<sub>AB</sub> = 12Hz, 7,15 H<sub>(7)</sub> d J<sub>AB</sub> = 12Hz, 6,10 m H<sub>(4)</sub>.

Cette réaction photochimique débute par l'arrachement d'un hydrogène en  $\delta$  (C<sub>(2)</sub>), particulièrement mobile, par le carbonyle de l'ester excité et présente une analogie formelle avec la déconjugaison photochimique des esters  $\alpha, \beta$  insaturés<sup>5,6</sup>. L'arrachement d'hydrogène en  $\delta$  est connu pour les cétones<sup>7</sup>, mais n'a pas été, à notre connaissance, rapporté pour les esters. D'autre part, l'irradiation de 3a effectuée dans l'éther saturé de D<sub>2</sub>O conduit à 4a (d<sub>0</sub>) ce qui signifie que, à la différence des esters  $\alpha, \beta$  insaturés, la réaction ne passe pas par une forme énolique<sup>8</sup>. Par contre, l'irradiation de 3a au sein de CH<sub>3</sub>OD conduit à 4a partiellement deutériée en C<sub>(4)</sub><sup>9</sup>. Cette deutérioration s'interprète par l'échange relativement lent (inefficace à faible concentration en D<sub>2</sub>O) sur l'hydroxyle des intermédiaires radicalaires x et y.



L'isomérisation de 3a en 4a n'est pas observée par action du méthanolate de sodium <sup>10</sup> bien que la mobilité du proton en C<sub>(2)</sub> en  $\alpha$  de l'azote et en position allylique rende ce processus a priori possible. Ce comportement, à rapprocher de celui observé pour certaines pipéridéines-3 par Wenkert et al. <sup>1</sup>, est le signe d'une moins grande stabilité des composés de type 4 par rapport à ceux de type 3. La méthode photochimique est donc la seule façon de réaliser cette isomérisation.

Les diénamines de type 4 peuvent éventuellement être utiles pour la synthèse de certains alcaloïdes tels que la lycopodine 7 <sup>11, 12</sup> ou la vincadifformine 8 <sup>13, 14</sup>.

78

Le noyau quinolizidine de la lycopodine 7 peut être élaboré à partir de la diénamine 4b qui comprend tous les atomes de l'alcaloïde sauf deux carbones.

Ainsi, 3b, <sup>15</sup>, obtenu par condensation de 1 avec l'éthylène cétaI du bromo-1 céto-5 hexane <sup>16</sup>, suivie d'une réduction par NaBH<sub>4</sub> et soumis à l'irradiation UV, conduit à 4b <sup>17</sup>, dont le traitement en solution benzénique, en présence d'acide p-toluène sulfonique, donne 6 amorphe (Rdt 15%) résultant d'une protonation 1,4 de la diénamine et d'une réaction de Mannich. La structure 6 est déduite des propriétés spectrales : IR (CHCl<sub>3</sub>) : 1740cm<sup>-1</sup>, 1710cm<sup>-1</sup> ; SM : m/e 265 (56%, M<sup>+</sup>) 222 (46%, M-43 : CH<sub>3</sub>CO) 206 (54%, M-59 : CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 192 (100%, M-73 : CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). RMN : (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  2,15 s COCH<sub>3</sub>, 3,55 s CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 5,15 t H oléfinique.

La quinolizidine 6 devrait constituer un intermédiaire intéressant pour une synthèse totale de la lycopodine 7.

L'extension de cette réaction d'isomérisation à d'autres substrats pouvant conduire à des alcaloïdes est en cours.

#### Remerciements -

Les auteurs remercient M. P. POTIER, Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS, pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

#### REFERENCES ET NOTES

- 1 E. Wenkert, K.G. Dave, F. Haglid, R.G. Lewis, T. Oishi, R.V. Stevens, M. Terashima, J. Org. Chem., **33**, 747 (1968) et références citées.
- 2 H.-P. Husson, L. Chevolut, Y. Langlois, P. Potier, J.C.S. Chem. Comm. 930 (1972).

- 3 3a est préparé par réduction à l'aide de  $\text{NaBH}_4$  du sel de pyridinium 2a<sup>4</sup> obtenu d'une façon classique par action de l'iodure de méthyle sur la pyridine 1 : F 59° (éther-pentane) ; IR ( $\text{CHCl}_3$ ) :  $1732\text{cm}^{-1}$  ; UV :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm (log  $\epsilon$ ) 258 (4,39) ; RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2,40 s N- $\text{CH}_3$  ; 3,72 s  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ , 5,70 d  $\text{H}_{(8)}$   $J_{\text{AB}} = 15\text{Hz}$ , 7,25 d  $\text{H}_{(7)}$   $J_{\text{AB}} = 15\text{Hz}$ , 6,12 m  $\text{H}_{(4)}$ .
- 4 L. Panizzon, Helv. Chim. Acta, 24, 24E (1941).
- 5 R.R. Rando, W.E. Doering, J. Org. Chem., 33, 1671 (1968).
- 6 R.J. Sundberg, L.S. Liu, F.X. Smith, J. Org. Chem., 38, 2558 (1973) et références citées.
- 7 E.J. O'Connell Jr, J. Amer. Chem. Soc., 90, 6550 (1968) ; G.R. Lappin, J.S. Zanucci, J. Org. Chem., 36, 1808 (1971).
- 8 J.A. Barltrop et J. Wills, Tetrahedron Letters, 4987 (1968).
- 9 La présence de deutérium est mise en évidence en spectrométrie de masse  $M^+ = 182$  ( $d_1 \approx 50\%$ ) et la localisation sur C(4) découle de l'examen du spectre de RMN à 240 Mz sur lequel l'intégration du massif à allure de triplet à 2,55 ppm attribué au méthylène H-C(4)-H montre la présence de  $\approx 1,5$  proton. L'allure de ce massif et celle du système à allure de quintet à 2,28 attribué à H-C(5)-H sont modifiées par rapport au produit d0.
- 10 L.D. Quin, J.W. Russel, R.D. Prince, H.E. Shook, J. Org. Chem., 36, 1495 (1971).
- 11 K. Wiesner, Fortsh. Chem. Org. Naturstoffe 20, 271 (1962).
- 12 G. Stork, R.A. Kretchmer, R.H. Schlessinger, J. Amer. Chem. Soc., 90, 1647 (1968).
- 13 E. Wenkert, Accounts Chem. Res., 1, 78 (1968).
- 14 Il n'est pas possible de prévoir si la pipéridéine-3 convenable [R = (indolyl-3)  $\beta$  éthyl] conduira au squelette de type 8 par l'intermédiaire d'une pipéridéine-2 ou selon un processus analogue à celui récemment observé par C. Thal et al. Tetrahedron Letters, 4567 (1975).
- 15 3b produit cristallisé F 48° (éther-pentane) ; IR ( $\text{CHCl}_3$ ) :  $1710\text{cm}^{-1}$  ; UV :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm (log  $\epsilon$ ) 266 (470) ; RMN : ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3,70 s  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ , 3,90 s (O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2\text{O}^-$ ), 5,70 d  $\text{H}_{(8)}$   $J_{\text{AB}} = 15\text{Hz}$ , 6,15 m  $\text{H}_{(4)}$ , 7,25 d  $\text{H}_{(7)}$   $J_{\text{AB}} = 15\text{Hz}$  ; SM : m/e 309 ( $M^+$ ).
- 16 E.P. Anderson, J.U. Crawford, M.L. Sherill, J. Amer. Chem. Soc., 68, 1294 (1946).
- 17 4b produit amorphe : IR ( $\text{CHCl}_3$ ) :  $1680\text{cm}^{-1}$  ; RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3,65 s  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ , 3,90 s (-O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -O-), 5,25 d  $\text{H}_{(8)}$   $J_{\text{AB}} = 15\text{Hz}$ , 6,48 s  $\text{H}_{(2)}$ , 7,25 d  $\text{H}_{(7)}$   $J_{\text{AB}} = 15\text{Hz}$  ; SM : m/e 309 ( $M^+$ ).