

SYNTHÈSE STÉREOSPECIFIQUE PAR VOIE PHOTOCHEMIQUE  
DE TRANS HEXAHYDRO-1,2,3,4,4a,9a CARBAZOLONES-4 SUBSTITUÉES EN 4a<sup>1</sup>

Jean-Claude GRAMAIN<sup>a\*</sup>, Henri-Philippe HUSSON<sup>b</sup>, et Yves TROIN<sup>a</sup>

a) Laboratoire de Chimie et Biochimie des Substances Naturelles, Unité Associée au CNRS  
N° 485, Université de Clermont II, B.P. 45 - 63170 AUBIERE, France.

b) Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190 Gif s/Yvette, France.

*Abstract* : Trans hexahydrocarbazol-4-ones substituted in 4a position were obtained quantitatively and stereospecifically by photocyclisation of tertiary aryl enamines.

Le squelette tricyclique des hexahydrocarbazoles constitue une partie de la structure des alcaloïdes indoliques de type Aspidosperma. Les dérivés convenablement fonctionnalisés de ces hexahydrocarbazoles peuvent donc être considérés comme des synthons potentiels pour la synthèse de composés de cette série qui présentent des activités biologiques.

Dans cette optique l'intérêt d'une fonctionnalisation en C-4 et d'une substitution en 4a (destinées à l'édification de cycles supplémentaires) est évident. Cependant, peu d'hexahydrocarbazoles fonctionnalisés en 4 sont connus et, à notre connaissance, aucune hexahydrocarbazolone-4 n'a été préparée auparavant.

Nous décrivons une nouvelle voie d'accès, courte et efficace, pour les hexahydrocarbazoles présentant une fonction carbonyle en C-4. L'étape clé est la photocyclisation des arylénaminones 3-5. Cette réaction électrocyclique est analogue à celle étudiée par Grellmann et al.<sup>2</sup> et par Chapman et al.<sup>3</sup> dans le cas des diphenylamines et des arylénamines. D'autres applications synthétiques sont également connues<sup>4</sup>.

Les énamines secondaires 1 (F = 124°C ; IR (CCl<sub>4</sub>) 1640cm<sup>-1</sup>) et 2<sup>5</sup> (Schéma 1), facilement obtenues par action de l'aniline sur une cyclohexanedione-1,3 substituée en C-2 (pTsOH, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, Dean Stark) demeurent inertes dans les conditions habituelles de photocyclisation. Les composés non substitués sur l'atome d'azote semblent constituer un cas particulier dans ce type de photocyclisation<sup>6</sup>.

Par contre, les énamines tertiaires 3, 4 et 5 ne peuvent pas être obtenues directement à partir d'une aniline substituée et de la cyclohexane-dione-1,3 substituée en C-2 sans doute pour des raisons d'encombrement stérique : l'utilisation d'acides de Lewis

(TiCl<sub>4</sub>) comme catalyseur <sup>7</sup> ou la condensation <sup>8</sup> de la N-méthyl et de la N-benzyl aniline sur les composés 11 et 12 <sup>9</sup> (vinylogues d'ester ou de chlorure d'acide) ont échoué. Les énamines 3, 4 et 5 sont cependant accessibles indirectement par alkylation (NaH, toluène, R<sup>2</sup>X) des énamines secondaires 1 et 2 selon la méthode de Kibayashi et al. <sup>10</sup>. L'irradiation (3,4 mmoles dans 200 ml d'un mélange C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/MeOH 1/1, pyrex, lampe à vapeur de mercure moyenne pression 250 W) de 3, 4 et 5 conduit quantitativement et stéréospécifiquement, par l'intermédiaire du zwitterion 13 (Schéma 1), aux hexahydrocarbazolones-4, 6, 7 et 8 présentant une jonction de cycle *trans*.

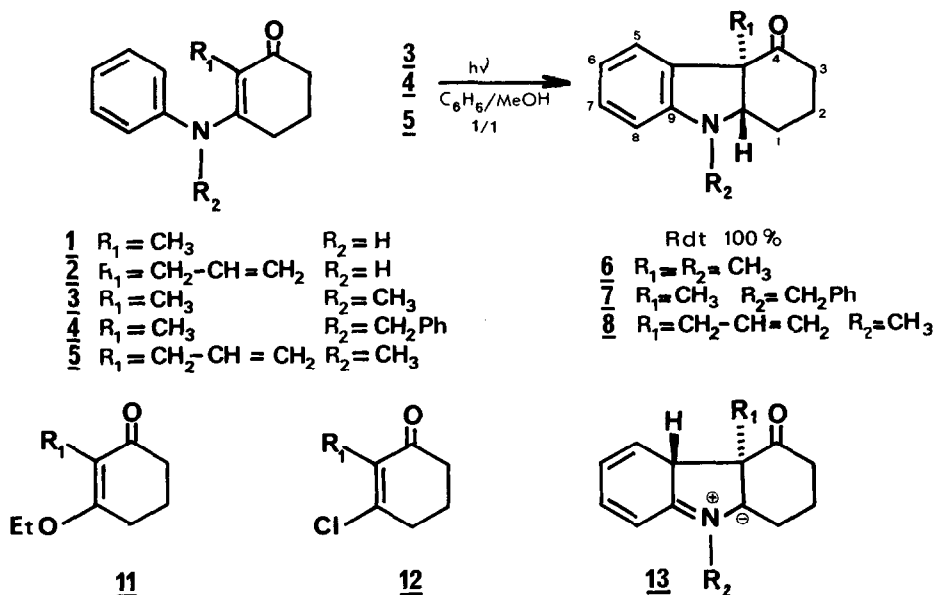
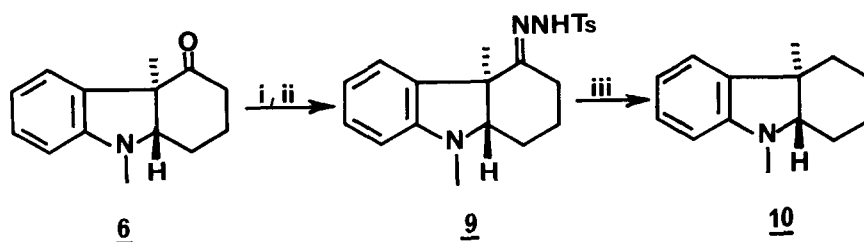


Schéma 1

La stéréochimie de la jonction de cycle est établie dans le cas de 6 par transformation en *trans* hexahydrocarbazole 10 déjà décrit <sup>3</sup>. La réaction de Wolff-Kishner ne conduisant qu'à une dégradation de la molécule nous avons utilisé la méthode de Hutchins et al. <sup>11</sup> basée sur la réduction des tosylhydrazones. En raison de l'encombrement important du groupe carbonyle de 6 cette tosylhydrazone ne peut être obtenue directement. L'action de l'hydrazine anhydre donne l'hydrazone que l'on traite par TsCl pour obtenir 9 (Schéma 2). La réduction (NaBH<sub>3</sub>CN, DMF-sulfolane, 1-1) de 9 donne l'hexahydrocarbazole 10 dont le picrate (F = 173-176°C, litt. <sup>3</sup> : F = 175°C ; rendement global : 85%) présente un point de fusion tout à fait différent de celui de l'isomère *cis* (F = 126-129°C, <sup>12</sup>) ; la stéréochimie de 6 est donc établie sans ambiguïté.

La stéréochimie de 7 et 8, obtenus quantitativement dans la réaction de photocyclisation, est donc aussi *trans*. La cohérence des données de RMN du <sup>13</sup>C de 6, 7 et 8 ainsi que la comparaison avec les isomères *cis* préparés par ailleurs <sup>13</sup> confirment ce résultat. La stéréochimie de cette réaction de photocyclisation est analogue à celle des arylénamines décrite par Chapman <sup>3</sup>.



i :  $\text{N}_2\text{H}_4$  anhydre, EtOH ; ii : TsCl Pyridine ; iii :  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , DMF-sulfolane (1-1)

Schéma 2

La photocyclisation d'aryl énamines substituées obtenues à partir de précurseurs simples constitue donc une voie d'accès générale, rapide et stéréospécifique aux hexahydrocarbazolones-4 non encore connues.

#### References et notes

- 1 Communication préliminaire : Journées de Chimie Organique de la Société Chimique de France, Palaiseau, Septembre 1983.
- 2 a) K.H. Grellmann, G.H. Sherman et H. Linschitz, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1881 (1963) ; b) K.H. Grellmann et H. Linschitz, *ibid.*, **86**, 303 (1964)
- 3 O.L. Chapman, G.L. Eian, A. Bloom et J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2918 (1971).
- 4 a) K. Yamada, T. Konakahara et H. Iida, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **46**, 2504 (1973) ; b) A.G. Schultz et C.K. Sha, *Tetrahedron*, **36**, 1757 (1980) ; c) J. Cossy et J.P. Pete, *Heterocycles*, **22**, 97 (1984).
- 5 H. Iida, Y. Yuasa et C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3591 (1982).
- 6 K.H. Grellmann et U. Schmitt, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6267 (1982).
- 7 a) H. Weingarten, J.P. Chupp et W.A. White, *J. Org. Chem.*, **32**, 3246 (1967) ; b) R. Carlson, R. Phan-Tan-Luu, D. Mathieu, F.S. Ahouande, A. Babadjamian et J. Metzger, *Acta Chem. Scand.*, **B.22**, 335 (1978).
- 8 J.V. Greenhill, *Chem. Soc. Reviews*, **6**, 277 (1977).

- 9 E. Piers et I. Nagakura, Synth. Comm., **5**, 193 (1975).
- 10 H. Iida, Y. Yuasa et C. Kibayashi, J. Org. Chem., **44**, 1074 (1979).
- 11 R.O. Hutchins, C.A. Milewski et B.E. Maryanoff, J. Am. Chem. Soc., **95**, 3662 (1973).
- 12 Y. Ban, H. Kinoshita, S. Murakami et T. Oishi, Tetrahedron Lett., 3687, (1971).
- 13 Y. Troin, Thèse de Doctorat d'Etat, Université de Clermont II, N° 334, (1984).

Caractéristiques et données spectroscopiques sélectionnées des composés nouveaux

3 : Rdt 62%. IR (CCl<sub>4</sub>) : 1650cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,6 (s, 3H) ; 2,55 (m, 4H) ; 3,2 (s, 3H) ; 7,2 (m, 5H).

4 : Rdt 30%. F = 103-104°C (éther). IR (CCl<sub>4</sub>) : 1660cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,6 (s, 3H) ; 1,95 (m, 2H) ; 2,55 (m, 4H) ; 4,9 (s, 2H) ; 7,1 (m, 10H).

5 : Rdt 55%. huile. IR (CCl<sub>4</sub>) : 1645cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,95 (m, 2H) ; 2,45 (m, 4H) ; 3,0 (m, 2H) ; 3,2 (s, 3H) ; 4,85 (m, 2H) ; 5,75 (m, 1H) ; 7,1 (m, 5H).

6 : F = 92°C (pentane). IR (CCl<sub>4</sub>) : 1710cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,3 (s, 3H) ; 2,2 (m, 6H) ; 2,7 (s, 3H) ; 3,55 (m, 1H) ; 7,1 (m, 4H). RMN du <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ 209,2 ; 151,8 ; 132,9 ; 127,7 ; 124,3 ; 119,8 ; 109,2 ; 73,9 ; 55,3 ; 36,6 ; 34,4 ; 22,3 ; 21,0 ; 19,4. Analyse élémentaire calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO : C% 78,18 ; H% 7,96 ; N% 6,51 ; trouvée C% 78,22 ; H% 7,90 ; N% 6,54.

7 : F = 130°C (éther). IR (CCl<sub>4</sub>) : 1725cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,3 (s, 3H) ; 2,4 (m, 6H) ; 3,6 (m, 1H) ; 4,2 (s, 2H) ; 7,0 (m, 9H). RMN du <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) : δ 209,1 ; 151,0 ; 139,0 ; 132,5 ; 127,6 ; 124,5 ; 119,7 ; 109,3 ; 72,4 ; 55,5 ; 51,6 ; 36,6 ; 22,3 ; 21,6 ; 19,6. Analyse élémentaire calculée pour C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO : C% 82,44 ; H% 7,26 ; N% 4,81 ; trouvée : C% 82,31 ; H% 7,30 ; N% 4,72.

8 : huile. IR (CCl<sub>4</sub>) : 1715cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : δ 2,3 (m, 8H) ; 2,7 (s, 3H) ; 3,65 (m, 1H) ; 5,4 (m, 3H) ; 7,05 (m, 4H). RMN du <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) : δ 207,7 ; 152,2 ; 132,4 ; 130,7 ; 127,9 ; 126,1 ; 119,3 ; 118,1 ; 109,3 ; 74,9 ; 59,3 ; 37,3 ; 35,7 ; 34,6 ; 22,9 ; 21,1. Analyse élémentaire calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO : C% 79,63 ; H% 7,94 ; N% 5,80 ; trouvée : C% 79,70 ; H% 7,91 ; N% 5,78.

9 : F = 135°C (déc.) ; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,05 (s, 3H) ; 2,1 (m, 7H) ; 2,3 (s, 3H) ; 2,5 (s, 3H) ; 7,2 (m, 8H).

(Received in France 3 March 1985)