

Réarrangement d'indolo[2,3-a]quinolizidines en dérivés à squelette E-azaaspidospermane

L. Demuyne, M. Chérest, X. Lusinchi et C. Thal*

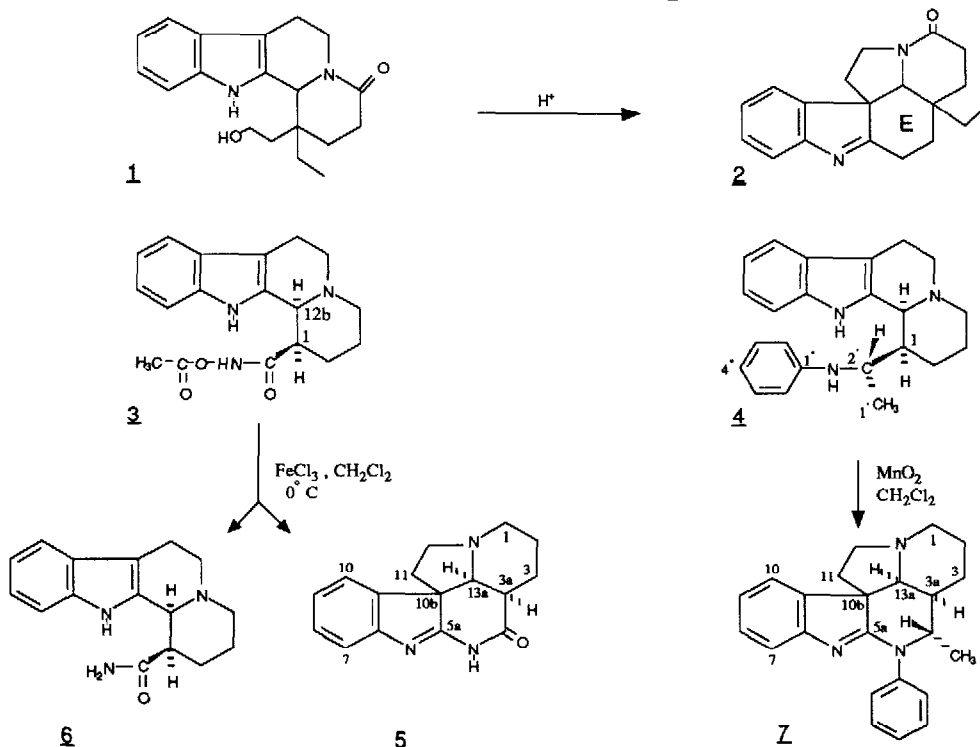
Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91198 Gif-sur-Yvette, France

Summary : A rearrangement involving electron deficient nitrogen atoms gives original E-azaaspidospermane derivatives from indolo[2,3-a]quinolizidine aminocompounds.

Le réarrangement d'indolo[2,3-a]quinolizidines (p. ex. 1) en composés à squelette aspidospermane 2 est connu^{1,2} ; il est l'inverse du réarrangement biogénétique "aspidospermane ---> éburnane"³ qui a été notamment mis à profit lors d'une hémisynthèse de la vincamine⁴.

Nous décrivons ici un réarrangement de dérivés azotés à squelette indoloquinolizidine qui conduit à des composés possédant le squelette E-azaaspidospermane non encore décrit⁵.

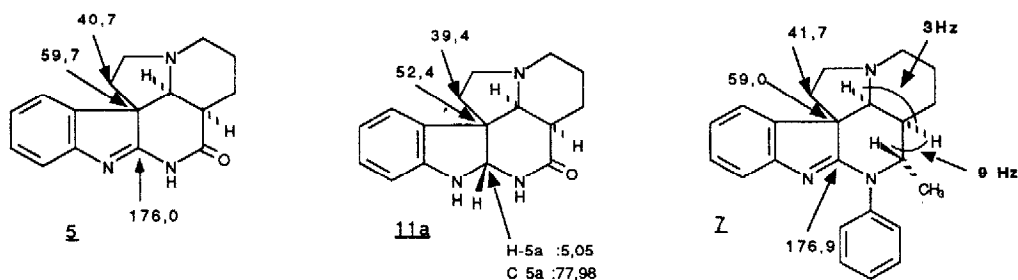
L'acide hydroxamique O-acylé 3 et l'amine aromatique 4, traités respectivement par le perchlorure de fer et le dioxyde de manganèse, conduisent aux indolénines originales 5 et 7 (l'amide primaire 6 est obtenu conjointement au composé 5), d'une manière inattendue.



Le but recherché était la création d'une liaison N-N entre l'atome d'azote indolique et l'azote amidinique, considérée comme une extension de la réaction décrite dans le mémoire précédent.

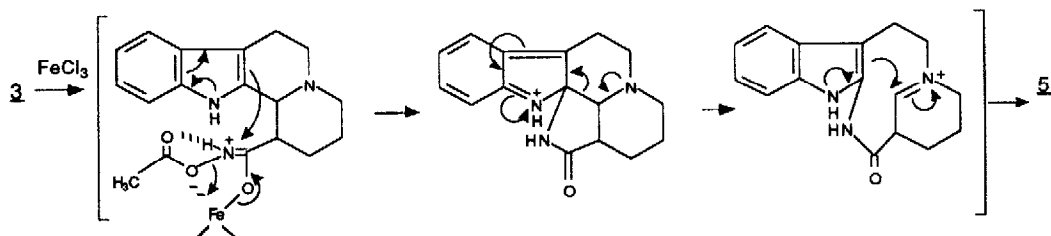
Les composés 3 et 4 sont préparés à partir de l'énamine 8⁶ selon le schéma 1^{7,8}. Tous les intermédiaires sont nouveaux, à l'exception de la cétone 10b⁹.

Le produit de réarrangement de 3 présente les caractéristiques spectrales d'une indolénine à squelette aspidospermane (données de RMN¹³C notamment¹⁰). Pour établir parfaitement la structure de 5¹¹, ce composé a été réduit par le borohydrure de sodium ; deux isomères 11a et 11b sont obtenus dans le rapport 70/30. L'indoline 11a majoritaire, en plus des caractéristiques spectrales propres à la série aspidospermane, possède un enchaînement diaminique très caractéristique en RMN¹H et RMN¹³C¹². La preuve définitive de la structure de 11a est fournie par l'établissement de la structure aux R.X.¹³ qui permet notamment d'établir les configurations relatives des carbones 3a, 5a et 13a.



La structure de l'indolénine 7¹⁴, produit de réarrangement de 4, découle des observations structurales précédentes. En outre, la détermination de la relation trans entre les deux hydrogènes 3a et 4 ($J = 9$ Hz), montrant une configuration S^* du carbone 4, permet, par voie de conséquence, d'attribuer au carbone 2' de l'amine 4 précurseur la même configuration S^* .

La formation de l'indolénine 5 peut s'interpréter ainsi : la complexation de la fonction hydroxamique O-acylée par le chlorure ferrique¹⁵ se traduirait par la formation d'un centre azoté déficient en électrons réagissant avec le carbone 12a, nucléophile, du noyau indolique, avec départ du groupement O-acylé. Cette réaction d'un anhydride



hydroxamique activé par complexation avec le chlorure ferrique est à rapprocher de la réactivité des chloramines. L'atome d'azote de ces dernières est électrophile et peut conduire, à la limite, par hétérolyse, à un nitrénium. A la différence du carbocation, le nitrénium peut exister à l'état triplet sur lequel un transfert d'hydrogène peut s'effectuer¹⁶. Les réactions hétérolytiques des chloramines sont en fait souvent accompagnées de réduction en amine. Le dérivé **3** réagit de façon analogue, le départ du groupement acyle s'accompagnant soit de la substitution conduisant au dérivé **5**, soit d'un transfert d'hydrogène conduisant au dérivé **6**¹⁷.

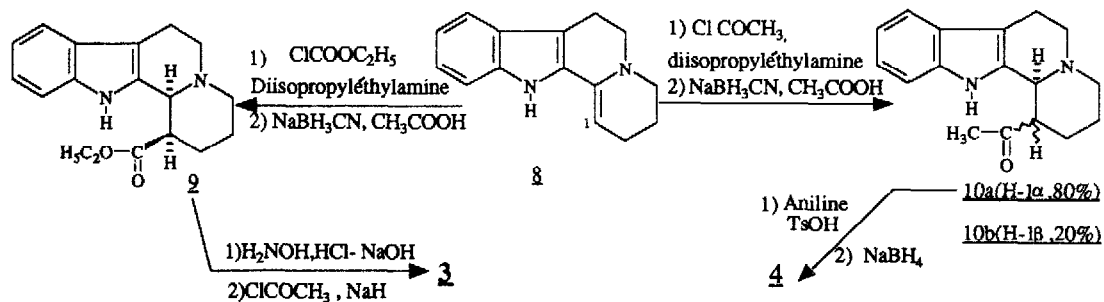
En ce qui concerne l'amine aromatique **4**, des intermédiaires radicalaires de type aminyle sont envisageables (ils sont très souvent évoqués lors des oxydations d'amines avec le dioxyde de manganèse¹⁸). Néanmoins aucun élément ne permet pour le moment de privilégier une voie radicalaire par rapport à une voie ionique.

Conclusion : Nous avons décrit des produits de réarrangement à squelette E-aza-5 aspido-permane original. Les mécanismes impliquent l'existence d'espèces intermédiaires à atomes d'azote déficients en électrons que nous nous proposons de mieux définir. Des implications synthétiques sont actuellement à l'étude.

Remerciements : Nous remercions la société Roussel-Uclaf pour l'attribution d'une bourse d'ingénieur-docteur à l'un d'entre nous (Luc Demuynck) ainsi que Mlle A. Chiaroni et M. C. Riche pour l'étude cristallographique¹³.

Notes - Bibliographie :

- (1) J.E.D. Barton et J. Harley-Mason, *Chem. Comm.*, 1965, 298.
- (2) S. Takano, K. Shishido, J. Matsuzaka, M. Sato et K. Ogasawara, *Heterocycles*, 1979, **13**, 307.
- (3) E. Wenkert et B. Wickberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, **87**, 1580.
- (4) G. Hugel, B. Gourdiér, J. Lévy et J. Le Men, *Tetrahedron*, 1980, **36**, 511.
- (5) Ces résultats font partie de la thèse de L. Demuynck ; thèse de Doctorat en Science, Université de Paris XI, Orsay, 4 mars 1988.
- (6) R.N. Schut et T.J. Leipzig, *J. Heter. Chem.*, 1966, **3**, 101.
- (7) Schéma 1 :



Les préparations et descriptions des composés sont décrites en réf. 5 ; 10a est très difficile à isoler stéréochimiquement pur, car toujours souillé de son isomère 10b qui est le seul décrit .

- (8) 3 : Solide jaune amorphe ; SM(IE) (m/z) : M^+ = 328 ; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) : 1715 (C=O ester), 1590 (C=O acide hydroxamique) ; RMN¹H (DMSO-d_6 , δ) : 1,50 - 3,20 (11H, m), 3,55 (H12b, m, J12b-1 3 Hz), 5,75 (NH amide), 6,95 - 7,45 (4H, m), 11 (NH indole).
4 : Huile ; SM(IE) (m/z) : M^+ = 345 ; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) : 2950 - 2900, 2830, 2790, 2730 (bandes Bohlmann-Wenkert) ; RMN¹H (CDCl_3 , δ) : 1,05 (CH_3 , d, J = 7 Hz), 1,40-3,20 (11H, m), 3,75-3,90 (H12b et H2', m), 4,30 (NH, d, J = 6 Hz), 6,50 - 7,60 (9H, m), 8,30 (NH indole) ; RMN¹³C (CDCl_3 , δ) : 20,6 (CH_3), 20,9 (C7), 22,9 (C3), 28,0 (C2), 42,4 (C1), 50,2 (C2'), 53,5-54,9 (C4 et C6), 62,2 (C12b), 109,6 (C7a), 110,8 (C11), 113,0 (C2" et C6"), 116,5 (C4"), 117,9 (C9), 119,3 (C8), 121,2 (C10), 127,6 (C7b), 129,0 (C3" et C5"), 133,8 (C12a), 136,3 (C11a), 147,4 (C1").
- (9) E. Wenkert, K.G. Dave et F. Haglid, J. Am. Chem. Soc., 1965, 87, 5461.
- (10) E. Wenkert, B. Porter, D.P. Simmons, J. Ardisson, N. Kunesch et J. Poisson, J. Org. Chem., 1984, 49, 3733.
- (11) 5 : Cristaux blancs (méthanol) ; F. : + 243-5°C ; Rdt = 13% ; SM(IE) (m/z) : M^+ = 267 ; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) : 1710 (C=O amide), 1630 (C=N indoléine) ; UV (EtOH absolu, nm, log ϵ) : 224(4,07), 281(3,59) ; RMN¹H (CDCl_3 , δ) : 1,35-2,90 (9H, m), 3,10-3,25 (3H, m), 7,10-7,55 (5H, m) ; RMN¹³C (CDCl_3 , δ) : cf. fig. 5.
- (12) 11a : Cristaux blancs (méthanol) ; F. : + 219-21°C ; SM(IE) (m/z) : M^+ = 269 ; IR(CHCl_3 , cm^{-1}) : 1670 (C=O amide), 1615 (NH indoline) ; UV (EtOH absolu, nm, log ϵ) : 205,1 (4,42), 243,2 (3,84), 297,3 (3,60) ; RMN¹H (CDCl_3 , δ) : 1,10-1,30 (H3, m), 1,40-1,60 (H2, m), 1,70-1,90 (H2, m), 2,00-2,20 (H1 et H11, m), 2,25-2,50 (H12, H11, H3 et H13a, m), 2,80 (H3a, m), 3,10-3,20 (H1 et H12, m), 4,70 (NH indoline), 5,05 (H5a, d, J, 6 Hz), 6,70 (H7, d), 6,85 (H9, dd), 7,15 (H8 et H10, m), 7,30 (NH amide) ; RMN¹³C (CDCl_3 , δ) : cf. fig. 11a.
- (13) Ces données cristallographiques seront publiées ultérieurement.
- (14) 7 : Huile ; Rdt : 46% ; SM(IE) (m/z) : M^+ = 343 ; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) : 1610 (C=C), 1560 (C=N) ; UV (EtOH absolu, nm, log ϵ) : 206,8 (4,35), 286,6 (3,71) ; RMN¹H (CDCl_3 , δ) : 0,95 (CH_3 , d), 1,35-1,70 (H3, H3a et 2H2, m), 1,80-2,00 (H3 et H11, m), 2,35-2,50 (H11, m), 2,65-2,80 (H1, m), 2,95-3,00 (H12, m), 3,05-3,20 (H1, H12 et H13a, m), 4,70 (H4, m), 7,00 (H9, dd), 7,10-7,70 (8H, m) ; RMN¹³C (CDCl_3 , δ) : 17,5 (CH_3), 20,8 (C2), 26,2 (C3), 41,7 (C11), 43,5 (C3a), 49,4 (C1), 51,8 (C12), 54,0 (C4), 59,0 (C10b), 65,5 (C13a), 117,3 (C4"), 119,8 (C7), 121,1 (C9), 127,8 (C10), 129,1 (C3' et C5'), 129,3 (C2' et C6'), 141,1 (C10a), 143,0 (C1'), 155,6 (C6a), 178,9 (C5a).
- (15) M. Cherest et X. Lusinchi, Tetrahedron Letters, publication précédente.
- (16) G.-F. Koser, J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1973, p. 461 et références citées.
- (17) 6 : Poudre blanche (hexane-acétone) ; Rdt = 16% ; SM(IE) (m/z) : M^+ = 269 ; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) : 1655 (C=O amide), 1585 (NH amide) ; RMN¹H (CDCl_3 , δ) : 1,30-3,20 (11H, m), 3,35 (H 12b, d, J1-12b # 2,7 Hz), 5,80 (NH), 7,10-7,55 (4H, m), 8,55 (NH indole) ; RMN¹³C (CDCl_3 , δ) : 21,5 (C7), 22,0 (C3), 27,4 (C2), 44,1 (C1), 53,6-55,6 (C4 et C6), 61,0 (C12b), 108,4 (C7a), 111,4 (C11), 117,5 (C9), 119,1 (C8), 121,4 (C10), 126,7 (C7b), 132,9 (C12a), 136,6 (C11a), 176,3 (C=O).
- (18) A.J. Fatiadi, Synthesis, 1976, 133.

(Received in France 16 December 1988)