

OXYDATION PHOTOCHIMIQUE D'AMINES TERTIAIRES ET D'ALCALOIDES—VI¹

OXYDATION PHOTOSENSIBILISEE D'ALCALOIDES COMPORTANT UN HETEROCYCLE N-METHYLE (NICOTINE, N-METHYL ANABASINE, AJMALINE)

Y. HUBERT-BRIERRE, D. HERLEM et F. KHUONG-HUU*
C.N.R.S., Institut de Chimie des Substances Naturelles, 91190-Gif-sur Yvette, France

(Received in France 16 April 1975; Received in the UK for publication 23 June 1975)

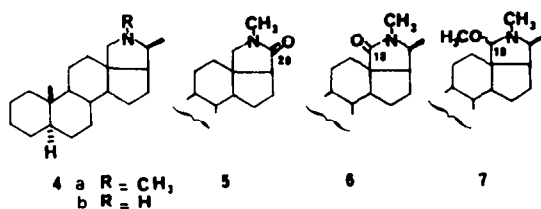
Résumé—L'oxydation photochimique sensibilisée par les colorants, de la nicotine, de la *N*-méthylanabasine et de l'ajmaline, alcaloïdes comportant un hétérocycle *N*-méthylé a été étudiée. Le site d'attaque en fonction des conditions expérimentales et des facteurs structuraux a été examiné.

Abstract—Dye-sensitised photochemical oxidation of nicotine, *N*-methyl anabasine and ajmaline has been studied.

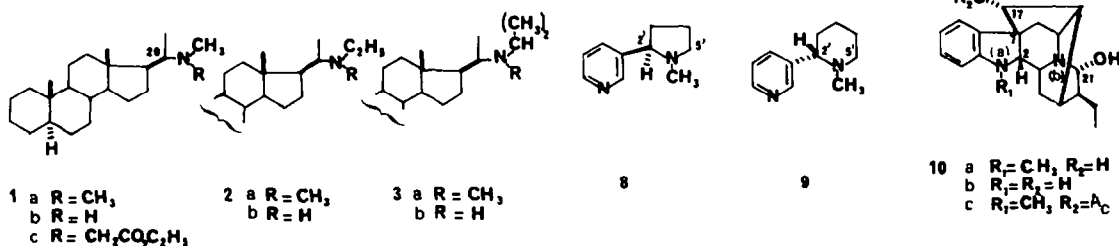
L'oxydation photochimique d'amines tertiaires, sensibilisée par les colorants, en présence ou en absence d'oxygène, conduit à des composés (amines secondaires, dérivés de carbinolamines, amides ou lactames) dont la formation peut être expliquée à partir d'un immonium intermédiaire.^{2,3}

En série aliphatique, les carbones qui sont oxydés sont, en général, les carbones les moins substitués.² Ainsi, le diméthylamino-20 α prégnane-5 α 1a, irradié en présence de bleu de méthylène et d'oxygène, fournit l'amine secondaire 1b.⁴ Le méthyl-éthylamino-20 α prégnane-5 α 2a conduit, dans les mêmes conditions, à un mélange des amines secondaires 1b (40%) et 2b (60%). Le méthyl-isopropylamino-20 α prégnane-5 α 3a, irradié dans les mêmes conditions fournit la seule amine secondaire 3b. Par contre, l'amino-ester 1c conduit au méthylamino-20 α prégnane-5 α 1b, ce qui montre que la régiosélectivité de la réaction dans cette série dépend de deux facteurs, le degré de substitution et l'acidité des hydrogènes en α de l'azote.

sodium, la conanine 4a conduit à l'éther de carbinolamine 7.¹



Nous avons appliqué ces réactions d'oxydation photosensibilisée à des alcaloïdes comportant un hétérocycle *N*-méthylé, la nicotine 8, la *N*-méthylanabasine 9a et l'ajmaline 10a, afin d'étudier le rôle des facteurs structuraux, d'une part, et des conditions expérimentales, d'autre part, sur le site d'oxydation.



En série hétérocyclique, ces réactions d'oxydation photosensibilisée appliquées à une *N*-méthylpyrrolidine stéroïdique, la conanine 4a, conduisent selon les conditions opératoires (nature du sensibilisateur, présence ou absence d'oxygène, présence de bases) à des dérivés d'oxydation soit du carbone 20, soit du *N*-méthyle, soit du carbone 18. Ainsi, irradiée en présence de bleu de méthylène et d'oxygène, la conanine 4a fournit un mélange de lactame 5 (oxydation du CH en 20) et de lactone 6 (oxydation du -CH₂-18).¹ Par irradiation en présence d'éosine, sous azote, la seule norconanine 4b est obtenue;³ par irradiation sensibilisée par le bleu de méthylène en présence d'oxygène et de pyruvate de

la nicotine 8 est une *N*-méthylpyrrolidine présentant un environnement du *N*-méthyle analogue à celui de la conanine 4a mais non impliquée dans un système rigide. Irradiée en présence de bleu de méthylène et d'oxygène, conditions qui avaient été précédemment étudiées par plusieurs auteurs,^{5,6} mais sans caractérisation des produits formés, la nicotine 8 conduit à un mélange complexe duquel ont pu être isolés et caractérisés la nicotyrine 11 (23%),⁷ la cotinine 12 (30%)⁸ et le *N*(₁₀) oxyde 13 (7%).⁹ La formation de 11 et de 12 peut être expliquée à partir de l'immonium 14 comme indiqué dans le Schéma 1 (l'eau oxygénée impliquée dans ces réactions provient de l'oxydation par l'oxygène du colorant réduit ou semi-réduit).¹⁰

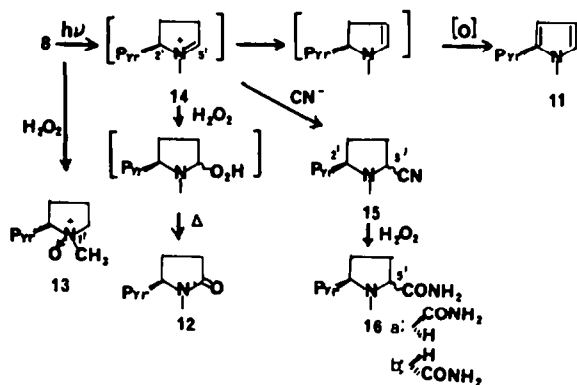


Schéma 1.

Irradiée en présence de bleu de méthylène, d'oxygène et de KCN, la nicotine 8 fournit les aminonitriles 15 épimères en 5' et les carboxamides 16. Si l'irradiation est prolongée, seuls les carboxamides 16 sont obtenus. Ces derniers résultent de l'action de l'eau oxygénée produite au cours de l'irradiation, sur les aminonitriles 15 (Schéma 1). En effet, ceux-ci, traités par l'eau oxygénée dans le méthanol¹¹ donnent les carboxamides 16. De plus, si l'irradiation est effectuée en présence de pyruvate de sodium, produit connu pour sa grande réactivité vis à vis de l'eau oxygénée,¹² les aminonitriles 15 sont obtenus avec un rendement de 79%; les carboxamides 16 ne sont plus formés, ce qui confirme qu'ils résultent de l'action de H₂O₂ sur les aminonitriles 15 et non d'une simple hydrolyse de ceux-ci.

Par photolyse en présence d'éosine, sous azote, conditions qui déméthylaient la conanine 4a,³ la nicotine 8 est peu transformée et seule la nicotyrine 11 (14%) a pu être isolée du mélange réactionnel.

Irradiée sous azote en présence d'éosine et de KCN, elle conduit à un mélange de nicotyrine 11 (12%) et d'α aminonitriles 15 (48%). Aucun produit d'oxydation du N-méthyle n'a pu être mis en évidence même par acétylation du mélange réactionnel brut.

De même, l'acétylhexahyronicotine 17 ne subit que des oxydations en 5': obtention des α-aminonitriles 18 par irradiation en présence de KCN, de bleu de méthylène et d'oxygène ou d'éosine et d'azote.

On doit donc constater que dans le cas de la nicotine 8, les conditions expérimentales ne modifient pas le site d'oxydation, contrairement à ce qu'il avait été observé pour la conanine 4a. On doit noter que l'oxydation enzymatique de la nicotine porte également sur le carbone 5'.¹³ Il en est de même pour l'oxydation par l'acétate mercurique effectuée en présence d'EDTA¹² selon Knabe.¹⁴ Par contre, une oxydation de la nicotine par l'acétate mercurique suivie de l'addition de KCN, a fourni un mélange des aminonitriles en 5', 15 et 2', 19.

Alors que la nicotine 8, N-méthylpyrrolidine, ne subit que des oxydations photochimiques endocycliques, la N-méthylanabasine 9a¹⁵ N-méthyl pipéridine, est oxydée, dans des conditions analogues, exclusivement sur le N-méthyle. Par irradiation en présence de bleu de méthylène, de KCN, de pyruvate de sodium et d'oxygène, elle fournit l'anabasine 9b (15%), l'α-aminonitrile 9c (56%) et le carboxamide 9d (7%). Un autre alcaloïde pipéridinique, la N-méthyl prosopinine 20a irradiée en présence de bleu de méthylène et d'oxygène était transformé en prosopinine 20b.⁴

L'ajmaline 10 est un alcaloïde indolinique N-méthylé dans lequel l'azote (N) est sous forme de pseudo base et de ce fait ne doit pas être sensible à une oxydation photochimique. Par irradiation en présence de bleu de méthylène, sous azote, de l'ajmaline 10a, la N(a) déméthylajmaline 10b avait été obtenue avec un très faible rendement.⁴ Dans d'autres conditions d'irradiation, des produits d'oxydation en 2 sont obtenus. L'irradiation de l'ajmaline 10a, sous azote, en présence d'éosine et de KCN fournit l'aminonitrile indolique 22 dont la formation peut être expliquée à partir de l'immonium 21 selon le Schéma 2. La structure de 22 a été déterminée d'après ses propriétés physicochimiques.

L'ouverture de l'indoléninium 21 en indole peut être empêchée par acétylation de la fonction alcool en 17¹⁶ de l'ajmaline. Ainsi, l'irradiation de l'acétyl-17 ajmaline 10c en présence d'éosine sous azote conduit à l'acétyl-17 hydroxy-2α ajmaline 23a (85%) caractérisée par ses données spectrales, en particulier par la présence dans

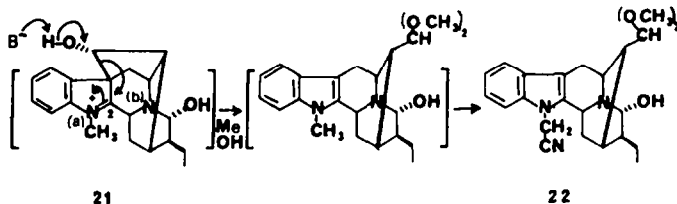
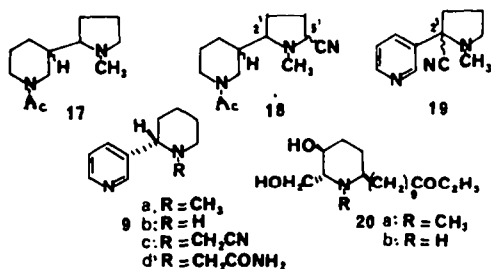
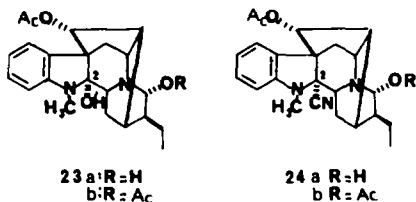
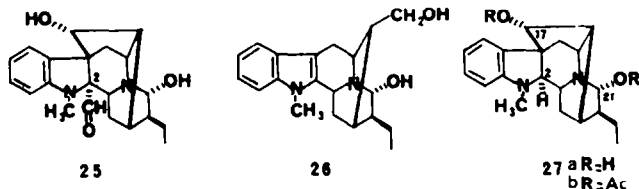


Schéma 2.

son spectre de ^{13}C -RMN du signal d'un carbone quaternaire à 97.8 ppm caractéristique d'une carbinolamine. Le traitement de **23a** par du KCN, en milieu tamponné, conduit à l' α -aminonitrile **24a** ce qui confirme la nature de pseudobase de **23a**. L' α -aminonitrile **24a** peut également être obtenu par irradiation de l'acétyl-17 ajmaline **10c** en présence de bleu de méthylène de KCN et d'oxygène en milieu tamponné. Le spectre de ^{13}C -RMN de **24a** est caractérisé par la présence de 2 carbones quaternaires à 120.2 ppm ($\text{C}\equiv\text{N}$) et 77.7 ppm (C_2).



La réduction de l' α -aminonitrile **24a** par l'aluminohydrure de lithium fournit un mélange de formyl-2 α ajmaline **25**, d'ajmalol **26** et d'épi-2 ajmaline **27a**. Cette dernière peut être obtenue avec un bon rendement par réduction, par l'acide formique, suivie d'une saponification, de l'*O*-acétyl-17 hydroxy-2 α ajmaline **23a**. La stéréochimie **2a** est attribuée aux dérivés **23**, **24** et **25** d'après les données de ^{13}C -RMN qui seront publiées ultérieurement.



L'*O,O'*-diacétyl-17,21 épi-2 ajmaline **27b** qui possède une stéréochimie **2a**-H a le même comportement photochimique que l'*O*-acétyl-17 ajmaline **10c**, dérivé **2 β -H**, et conduit à l'acétyl-17 hydroxy-2 α ajmaline **23a** par irradiation en présence d'éosine sous azote et à l' α -aminonitrile **24** par photolyse en présence de bleu de méthylène, d'oxygène et de KCN. Ces résultats indiquent que la stéréochimie en 2 n'influe pas sur le site d'oxydation photosensibilisée, alors que celle-ci influe sur le site de l'oxydation chimique (MnO_2) de tels alcaloïdes indoliniques.¹⁷

Il faut noter que Karrer *et al.*¹⁸ avaient transformé la *C*-dihydrotoxiférine I et la toxiférine I, alcaloïdes dimères indoliniques respectivement en *C*-calebassine et alcaloïde A, alcaloïdes dimères indoliniques possédant une fonction hydroxyle en 2, par irradiation en présence d'éosine et d'oxygène.

Alors qu'en série aliphatique, les résultats quant au site d'oxydation photosensibilisée, peuvent être aisément rationalisés, en série hétérocyclique les facteurs structuraux semblent être prédominants. On peut cependant dire que les oxydations photochimiques des *N*-méthyl pyrrolidines sont en général endocycliques, alors que celles des *N*-méthylpiperidines sont exocycliques. Les raisons fondamentales de ces comportements différents ne sont pas actuellement claires, une différence de stabilité des ions immoniums endo et exo cycliques dans les séries à 5 et 6 chaînons pourrait être invoquée.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion pris en tube capillaire ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont déterminés à une concentration voisine de 1% dans le CHCl_3 RP (0.5% EtOH) à une température voisine de 20° à l'aide du polarimètre Perkin-Elmer 141. Les spectres de ^1H RMN sont enregistrés sur spectromètre Varian T60 et appareil IEF 240 (240 MHz), les produits étant en solution dans le CDCl_3 (TMS, référence 0), les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm et les constantes de couplage en Hz (s, singulet; d, doublet; m, multiplet; t, triplet; q, quadruplet). Les spectres de ^{13}C -RMN sont enregistrés sur appareil Brücker HX90E, les produits étant en solution dans le CDCl_3 (TMS, référence 0), les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm. Les spectres de masse sont enregistrés sur appareil AEI MS9 ou Atlas CH 4. Les irradiations ont été effectuées à l'aide d'une lampe Philips SP 500 à travers un filtre en pyrex. Les composés caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des résultats microanalytiques à $\pm 0.3\%$ de la théorie pour les éléments indiqués.

Méthyléthylamino-5 α prégnane-5 α **2a**

(i) Une solution de **1b** (453 mg) dans le MeOH (5 cm^3) est traitée 1 h à froid par de l'anhydride acétique.²¹ Après extraction selon le procédé habituel, le *N*-méthyl-acétylamino-20 α prégnane **5a** est obtenu F 191°; $[\alpha]_D -3.7^\circ$. $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{NO}$ (C, H, N, O). IR: amide 1640 cm^{-1} ; SM: M^+ *m/e* 359, 100 (pic de base $\text{CH}_2-\text{HC}=\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$).

(ii) Une solution de *N*-méthylacétylamino-20 α prégnane-5 α (346 mg) dans le dioxanne (150 cm^3) est traitée 12 h à reflux par de l'aluminohydrure de lithium (100 mg). Après traitement habituel, le méthyléthylamino-20 α prégnane-5 α **2a** (200 mg) est obtenu après filtration sur colonne d'alumine standardisée Merck, F 117°;

$[\alpha]_D +36^\circ$. $\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{N}$ (C, H, N). ^1H RMN: CH_2-18 , s à 0.65; CH_2-19 , s à 0.79; CH_2-21 , d ($J = 6.5$) à 0.85; NCH_2CH_3 , t ($J = 7$) à 7.0; $\text{N}-\text{CH}_3$, s à 2.13; NCH_2CH_3 , et H-20, m à 2.40. SM: M^+ *m/e* 345 (2%) M-15, 86 (pic de base $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$).

Irradiation de **2a**

Une solution de **2a** (123 mg) et de bleu de méthylène (10 mg) dans l'EtOH (50 cm^3) est irradiée 1 h avec barbotage d'oxygène. La solution est évaporée et le résidu chromatographié sur colonne d'alumine (4 g) d'activité II (3% d'eau). L'éluat au benzène fournit l'éthylamino-20 α prégnane-5 α (70 mg) F 80°; $[\alpha]_D +43^\circ$. $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{N}$ (C, H, N). ^1H RMN: CH_2-18 , s à 0.66; CH_2-19 , s à 0.77; CH_2-21 , d ($J = 6.5$) à 1.13; NCH_2CH_3 , t ($J = 7$) à 1.12; $\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_3$, q ($J = 7$) à 2.53; H-20, m à 2.40. SM: M^+ *m/e* 331, M-15, 72 (pic de base $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{NHC}_2\text{H}_5$). L'éluat par du CH_2Cl_2 -MeOH 96-4 fournit le méthylamino-20 α prégnane-5 α **1b** (43 mg).

Méthylisopropylamino-20 α prégnane-5 α **3a**

(i) Une solution d'amino-20 α prégnane-5 α (1.7 g) dans l'acétone (120 cm^3) est chauffée 1 h à reflux. Après concentration du solvant, le dérivé isopropylidène de l'amino-20 α prégnane-5 α est obtenu. IR: ν C=N 1670 cm^{-1} . SM: M^+ *m/e* 343 (2%), M-15 (65%), 84 (pic de base $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}(\text{C}(\text{CH}_3)_2)$).

(ii) Le dérivé isopropylidène précédemment obtenu (953 mg) en solution dans l'éther anhydre (150 cm^3) est réduit par de l'aluminohydrure de lithium (370 mg). Après traitement habituel et purification par chromatographie sur colonne d'alumine standardisée Merck (30 g), l'isopropylamino-20 α prégnane-5 α (690 mg) **3b** est obtenu. F 121°; $[\alpha]_D +25.3^\circ$. $\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{N}$ (C, H, N). ^1H

RMN: CH₃-18, s à 0-67; CH₃-19, s à 0-77; CH₃-21, d (J = 6) à 1-0; CH(CH₃)₂, d (J = 6) à 1-05; CH(CH₃)₂, m à 2-7. SM: M⁺ m/e 345, M-15, 86 (pic de base CH₃CH=NHCH(CH₃)₂), 87.

(iii) L'amine secondaire 3b (588 mg) est méthylée par chauffage 4 h à 100° en présence de formaldéhyde à 30% (5 cm³) et d'acide formique (5 cm³). Après traitement habituel et purification par chromatographie sur colonne d'alumine standardisée Merck (19 g), le méthyl-éthylamino20α prégénane-5α (485 mg) 3a est obtenu. F 108°; [α]_D +24°. C₂₅H₄₅N (C, H, N). ¹H RMN: CH₃-18, s à 0-63; CH₃-19, s à 0-77; CH₃-21, d (J = 6) à 0-90; (CH₃)₂CH, 2d (J = 6) à 0-97 et 1-0; N-CH₃, s à 2-05; (CH₃)₂CHN, m à 2-6. SM: M⁺ m/e 359, M-15, 100 (pic de base CH₃CH=N(CH₃)₂-CH(CH₃)₂).

Irradiation de 3a

Une solution de 3a (262 mg) et de bleu de méthylène (23 mg) dans le MeOH (100 cm³) est irradiée 2 h 20 min. en présence d'oxygène. La solution est évaporée et le résidu chromatographié sur colonne d'alumine standardisée Merck (8 g). L'éluat au benzène fournit 3b (184 mg).

Irradiation de 1c

Une solution de 1c (3) (34 mg), de bleu de méthylène (4 mg) et de pyruvate de sodium (30 mg) dans le MeOH (40 cm³) est irradiée 2 h 45 min en présence d'oxygène. Après évaporation du solvant, le résidu est chromatographié sur alumine neutre d'activité I (5 g). L'éluat par du CH₂Cl₂-MeOH 95-5 fournit l'amine secondaire 1b (15 mg).

Oxydations de la nicotine 8, photosensibilisées

(i) *Par le bleu de méthylène en présence d'oxygène.* Une solution de nicotine 8 (412 mg) dans le MeOH (150 cm³) est irradiée 20 min en présence de bleu de méthylène (10 mg) avec barbotage d'oxygène. Le solvant est évaporé sous pression réduite et une chromatographie du résidu sur colonne d'alumine neutre Merck (20 g) suivie de chromatographies sur couche mince permet de séparer la nicotine 8 non transformée (150 mg); la nicotyrine 11^a (62 mg); UV (HCl O, 1n) λ_{max} nm 302, 242; λ_{min} nm 261. ¹H RMN: N-CH₃, s à 3-65; H pyrroliques, 2m à 6-3 et 6-8. SM: M⁺ m/e 158 (pic de base) 157 (39%); la cotinine 12^a (80 mg); IR: ν C=O 1670 cm⁻¹. ¹H RMN: NCH₃, s à 2-69; H en 2', m à 4-63. ¹⁹SM: M⁺ 176 identique à celui publié par Djerassi et coll.;²⁰ la nicotine-N(b) oxyde 13 (30 mg) identique à un échantillon de référence préparé selon Taylor et Boyer.⁸

(ii) *Par le bleu de méthylène, en présence de KCN et d'oxygène.* (a) Une solution de nicotine 8 (530 mg), de KCN (250 mg) et de bleu de méthylène (30 mg) dans le MeOH (120 cm³) est irradiée 1-5 h. La solution est évaporée et le résidu chromatographié sur colonne d'alumine standardisée Merck (30 g). Les fractions éluées par le CH₂Cl₂ (289 mg) sont chromatographiées sur colonne de silice Malinckrodt CC4 (10 g) et fournissent par élution par de l'éther saturé d'ammoniaque les α-aminonitriles 15 identiques à un échantillon de référence préparé selon¹³ et la nicotine non transformée (191 mg). Les fractions éluées par le CH₂Cl₂-MeOH 95-5 (120 mg) fournissent les carboxamides épimères 16 (90 mg) séparés sur plaque d'alumine fluorescente: carboxamido-5'S nicotine 16a. F 146°; [α]_D -57°. C₁₁H₁₂N₂O (C, H, N, O). IR: NH₂ 3270, 3430 cm⁻¹; amide I 1670 cm⁻¹; amide II 1570 cm⁻¹. ¹H RMN (60 MHz): N-CH₃, s à 2-30; H-5', m à 3-2; H-2', m à 3-6; NH₂, massif à 6-7; H-5, m à 7-3; H-4, m à 7-8; H-2, m à 8-6; H-6, m à 8-5. SM: pas de M⁺, m/e 161 pic de base (M-CONH₂), 130 (18%). Carboxamido-5'R nicotine 16b. F 177°; [α]_D -70°. C₁₁H₁₂N₂O (C, H, N, O). IR: NH₂ 3140 et 3390 cm⁻¹; amide I 1670 cm⁻¹; amide II 1630 cm⁻¹. ¹H RMN (60 MHz): NCH₃, s à 2-26; H-2', m à 3-6; H-5', m à 4-3; NH₂, 2 massifs à 6-2 et 6-7 et 6-7; H-2 et H-6, m à 8-5; H-4, m à 7-5; H-5, m à 7-2. SM: M⁺ m/e 205 (1%) 161 (pic de base).

(b) Une solution de nicotine 8 (958 mg), de KCN (400 mg) et de bleu de méthylène (80 mg) dans le MeOH (150 cm³) est irradiée 12 h avec barbotage d'oxygène. La solution est évaporée et les carboxamides 16 (509 mg) sont obtenus après chromatographie sur colonne d'alumine suivie d'une chromatographie sur plaque d'alumine.

(iii) *Par le bleu de méthylène, en présence de KCN, d'oxygène et*

de pyruvate de sodium. Une solution de nicotine 8 (957 mg), de KCN (384 mg), de pyruvate de sodium (650 mg) et de bleu de méthylène (80 mg) dans le MeOH (150 cm³) est irradiée 12 h avec barbotage d'oxygène. La solution est évaporée et le résidu chromatographié sur colonne d'alumine neutre Merck (50g). L'éluat au benzène fournit les α-aminonitriles 15 (869 mg).

(iv) *Par l'éosine, sous azote.* Une solution désoxygénée de nicotine (148 mg) et d'éosine (600 mg) dans le MeOH (150 cm³) est irradiée 12 h avec barbotage d'azote U. La solution concentrée est extraite par du CH₂Cl₂ après dilution par de l'eau et alcalinisation par NaOH et le résidu (96 mg) chromatographié sur plaque de silice fluorescente fournit la nicotyrine 11 (10 mg) et la nicotine non transformée (23 mg). Une acétylation du résidu d'une irradiation de la nicotine dans des conditions analogues n'a pas permis de mettre en évidence la nor-nicotine.

(v) *Par l'éosine, en présence de KCN.* Une solution désoxygénée de nicotine 8 (182 mg), de KCN (90 mg) et d'éosine (700 mg) dans le MeOH (150 cm³) est irradiée 12 h avec barbotage d'azote U. La solution concentrée est extraite par du CH₂Cl₂ après dilution par de l'eau et alcalinisation par NaOH et l'extrait fournit après séparation sur plaque de silice fluorescente la nicotyrine 11 (19 mg), les α-aminonitriles 15 (44 mg) et la nicotine non transformée (22 mg).

Oxydation des α-aminonitriles 15 par l'eau oxygénée


On ajoute de l'eau oxygénée à 30% (0-5 cm³) et de la soude concentrée (trois gouttes) à une solution de 15 (115 mg) dans l'EtOH à 95° (10 cm³). Après 1-5 h la solution est diluée avec de l'eau et extraite par du CH₂Cl₂ selon la manière habituelle. Le résidu (122 mg) chromatographié sur colonne d'alumine neutre (5 g) donne les carboxamides 16 (50 mg) séparés par chromatographie sur plaque de silice fluorescente (20 mg de 16a 11 mg de 16b).

Oxydation de la nicotine 8 par l'acétate mercurique

(i) Une solution de nicotine 8 (2-024 g) dans l'AcOH à 5% (50 cm³) est chauffée 2 h à 80° avec agitation en présence d'acétate mercurique (15 g). Après refroidissement et filtration de l'acétate mercurique, le filtrat est saturé par H₂S, le précipité formé éliminé par filtration et la solution alcalinisée est agitée 1 h en présence de KCN (850 mg). Le résidu (1-595 g) obtenu après extraction de la manière habituelle est chromatographié sur colonne d'alumine neutre (45 g). L'éluat au benzène fournit par chromatographie sur plaque de silice les α-aminonitriles 15 (184 mg) non cristallisés. IR: ν C≡N 2240 cm⁻¹. ¹H RMN (240 MHz): N-CH₃, 2s, 2-31 et 2-35; H-2', 2 t (J = 7) à 3-42 et 3-62; H-5'(S), s 2-71; H-5'(R), d (J = 6) à 4-19; H-5, m à 7-3; H-4, m à 7-8; H-6, d (J = 6) à 8-59; H-2, s à 8-57. L'aminonitrile 19 liquide: IR: C≡N 2223 cm⁻¹. ¹H RMN (240 MHz): N-CH₃, s à 2-27; H-5', m à 2-4; H-5' et H-3, m à 2-6 et 2-8; H-4, m à 7-9; H-6, d (J = 4 Hz) à 8-65; H-2, s à 8-88. SM: M⁺ m/e 187, 160 (M-HCN 7%).

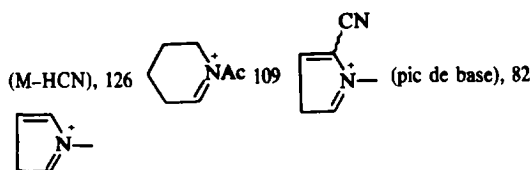
Acétylhexahydronicotine 17

Une solution de nicotine 8 (5 g) dans l'AcOH (100 cm³) est hydrogénée en présence de Pt Adams (500 mg). Après traitement habituel, l'hexahydronicotine (1-91 g) est obtenue et est acétylée en solution dans MeOH par de l'anhydride acétique (2 cm³). Après traitement habituel et chromatographie sur colonne d'alumine (60 g), l'acétylhexahydronicotine 17 (1-03 g) est obtenu non cristallisé: IR: ν C=O 1635 cm⁻¹. ¹H RMN: N-CH₃, s large à 2-33; CO-CH₃, s à 2-11; H-2 et H-6, 2 m à 3-9 et 4-7. SM: M⁺ m/e

210, 84, pic de base 

Oxydation de 17 photosensibilisée

(i) *Par le bleu de méthylène en présence de KCN, de pyruvate de sodium et d'oxygène.* Une solution de 17 (171 mg), de KCN (53 mg), de pyruvate de sodium (90 mg) et de bleu de méthylène (10 mg) dans le MeOH (100 cm³) est irradiée 2 h 15 min avec barbotage d'oxygène. Le produit obtenu après évaporation du solvant est purifié par chromatographie sur plaque de Kieselgel G alcalin et fournit 18 non cristallisé. IR: ν C≡N 2240 cm⁻¹. ¹H RMN: N-CH₃, s à 2-11; CO-CH₃, s à 2-47. SM: M⁺ m/e 235, 208



(ii) *Par l'éosine, sous azote, en présence de KCN.* Une solution désoxygénée de 17 (209 mg), d'éosine (800 mg) et de KCN (80 mg) dans le MeOH (100 cm³) est irradiée 5 h sous azote U. La solution concentrée diluée avec de l'eau, alcalinisée par NaOH fournit par extraction par CH₂Cl₂ un résidu (185 mg) qui chromatographié sur colonne d'alumine (5 g) donne les α -aminonitriles 18 (114 mg).

Oxydation de la N-méthylanabasine 9a, photosensibilisée

(i) *Par le bleu de méthylène, en présence de KCN, de pyruvate de sodium et d'oxygène.* Une solution de 99 (224 mg), de KCN (150 mg), de pyruvate de sodium (150 mg) et de bleu de méthylène (40 mg) dans le MeOH (150 cm³) est irradiée 15 h avec barbotage d'oxygène. Une chromatographie sur plaque de silice fluorescente du résidu d'irradiation permet de séparer l'anabasine 9b (17 mg), l' α -aminonitrile 9c (63 mg) F 73°; [α]_D -162°. C₁₂H₁₃N₃ (C, H, N). IR: ν C≡N 2240 cm⁻¹. ¹H RMN: NCH₂CN, s à 3-27. SM: M⁺ m/e 201, 123 pic de base; et le carboxamide 9d (9 mg) non cristallisé. IR: 1580 et 1675 cm⁻¹ amide. ¹H RMN: pas de N-CH₃, NCH₂CONH₂, s à 4-0. SM: pas de M⁺, m/e 175 pic de base (M-CONH₂).

Oxydation photosensibilisée de l'ajmaline 10a Dérivé 22

Une solution désoxygénée d'ajmaline (450 mg), de KCN (50 mg) et d'éosine (500 mg) dans le MeOH (150 cm³) est irradiée 9-5 h sous azote. La solution concentrée, diluée avec de l'eau, alcalinisée par NaOH et extraite par CH₂Cl₂ fournit un résidu (400 mg) chromatographié sur colonne d'alumine d'activité III (3% d'eau, 15 g). L'élution par C₆H₆-CH₂Cl₂ donne le dérivé 22 (108 mg) cristallisable dans le MeOH, F 205°; [α]_D -192°; C₂₂H₂₉N₂O₃ (C, H, N, O). IR: ν C≡N 2240 cm⁻¹ (faible). UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm 233; 288 (ϵ 3,200; 7,300). ¹H RMN: OCH₃, 2s à 3-33 et 3-66; NCH₂CN, s à 3-46; H-17, d (J = 8 Hz) à 4-99; H-21, s large à 4-21; 4 H aromatiques entre 7-0 et 7-8. SM: M⁺ m/e 395, 363 (M-CH₃OH).

O-Acétyle-17 ajmaline 10c

Une solution de Na₂CO₃ (500 mg) dans l'eau (5 cm³) est ajoutée à une solution dans le MeOH (5 cm³) de diacétylajmaline (1-32 g) préparée selon.²² Après séjour à la température ordinaire, lorsque la réaction suivie par CCM est complète, le produit extrait de la manière habituelle est chromatographié sur colonne d'alumine d'activité III (6% d'eau, 30 g). L'éluat par du benzène fournit l'O-acétyle-17 ajmaline 10c (480 mg) cristallisable dans le MeOH, F 159°; [α]_D +50°; C₂₂H₂₉N₂O₃ (C, H, N, O). IR: 1740, 1240 cm⁻¹ ester. ¹H RMN: CO-CH₃, s à 2-16; N-CH₃, s à 2-76; H-21, s large à 4-2; H-17, s large à 5-2; 4 H aromatiques entre 6-48 et 7-21. SM: M⁺ m/e 368, M-17.

Oxydation de 20c, photosensibilisée

(i) *Par l'éosine, sous azote.* Une solution désoxygénée de 20c (144 mg) et d'éosine (144 mg) dans le MeOH (100 cm³) est irradiée 1-5 h sous azote U. La solution concentrée diluée avec de l'eau, alcalinisée par de l'ammoniaque est extraite par de l'éther et fournit l'O-acétyle-17 hydroxy-2 α ajmaline 23 (120 mg) cristallisée dans le pentane: F 159°; [α]_D -33°. UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm 248; 293 (ϵ 8,000; 5,000). IR: ester 1740 et 1240 cm⁻¹. ¹H RMN: CO-CH₃, s à 1-93; N-CH₃, s à 2-70; H-21, s large à 4-23; H-17, s large à 5-16; 4 H aromatiques entre 6-55 et 7-31. ¹³C RMN: 22C, C₂ tétrasubstitué à 97 ppm. SM: M⁺ m/e 384, M-17, M-18 (pic de base). Du KCN (81 mg) est ajouté à une solution de 23 (100 mg) dans du MeOH (10 cm³) et du tampon phosphate à pH 6-8 (10 cm³). Après 1 h la solution diluée avec de l'eau et extraite par de l'éther fournit l'O-acétyle-17 cyano-2 α ajmaline 24a (95 mg) cristallisable dans le pentane, F 160°; [α]_D -83°. UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm 248; 293 (ϵ 7,000; 4,000). IR: ν C≡N à 2220 cm⁻¹; ester 1740 et 1240 cm⁻¹. ¹H RMN: CO-CH₃, s à 1-89; N-CH₃, s à 2-73; H-21, s large à 4-4; H-17, s

large à 5-2; 4 H aromatiques entre 6-5 et 7-5. ¹³C RMN: 23C, C₂ à 77-7 ppm; C≡N à 120-2 ppm. SM: M⁺ m/e 393 M-HCN (52%).

(ii) *Par le bleu de méthylène en présence de KCN et d'oxygène.* Une solution de diacétylajmaline 10d²² (1-2 g), de KCN (240 mg) et de bleu de méthylène (40 mg) dans le MeOH (10 cm³) additionné d'une solution de tampon phosphate à pH 6-8 (20 cm³) est irradiée 2 h. La solution diluée, alcalinisée par de l'ammoniaque et extraite par de l'éther fournit un mélange (1-2 g) de O,O'-diacétyle-17,21 cyano-2 α ajmaline 24b et d'O-acétyle-17 cyano-2 α ajmaline 24a séparés par chromatographie sur silice Malinckrodt CC4 (30 g).

Réduction de 24 par l'aluminohydru de lithium

Un mélange de 24a et de 24b (2-7 g) en solution dans l'éther anhydre (100 cm³) est réduit par un excès d'aluminohydru de lithium (300 mg). Après 3 h le traitement habituel fournit un résidu (2-1 g) qui chromatographié sur colonne d'alumine standardisée Merck (60 g) puis sur colonne de silice Malinckrodt CC4 (30 g) donne l'épi-2 ajmaline 27a (155 mg) non cristallisée: [α]_D +55°. UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm 251; 256; 297 (ϵ 11,000; 9,700; 6,400; 3,200). IR: ν C=O 1720 cm⁻¹. ¹H RMN: N-CH₃, s à 2-63; H-17, s large à 4-08; H-21, s large à 4-28; 4 H aromatiques entre 6-55 et 7-35. SM: M⁺ m/e 326, M-18, 182 (pic de base). La formyl-2 α ajmaline 25 (106 mg) non cristallisée [α]_D +221°; UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm 221; 231; 256; 297 (ϵ 11,000; 9,700; 6,400; 3,200). IR: ν C=O 1720 cm⁻¹. ¹H RMN: N-CH₃, s à 2-63; H-17 et H-21, s large à 4-28; 4 H aromatiques entre 6-38 et 7-33; CHO, s à 9-48. ¹³C RMN: 21C, CHO à 202 ppm, C₂ tétrasubstitué à 7-6 ppm. SM: M⁺ m/e 354, 325 (M-CHO pic de base). L'ajmalol 26 (250 mg), non cristallisé, [α]_D +169°; UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm 234; 289 (ϵ 23,000; 4,500). ¹H RMN: N-CH₃, s à 3-63; CH₂OH, m à 4-34; 4 H aromatiques, entre 7-0 et 7-7. SM: M⁺ m/e 326, 183 pic de base.

Réduction de 23 par l'acide formique

Une solution de 23 (1-8 g) dans l'acide formique (5 cm³) est chauffée 3 h à 70°. Après traitement habituel, le résidu est saponifié par de la potasse méthanolique-N et l'épi-2 ajmaline 27a (782 mg) est obtenue après extraction et chromatographie sur colonne de silice Malinckrodt CC4.

O,O'-Diacétyle-17,21 épi-2 ajmaline 27b

Une solution benzénique (50 cm³) de 27a (1-2 g) est chauffée 4 h à reflux en présence d'anhydride acétique (5 cm³). Après traitement habituel, l'extraction fournit 27b (1-2 g), non cristallisé. IR: ester 1740, 1250 cm⁻¹.

Irradiation de 27b, sensibilisée

(i) *Par l'éosine, sous azote.* Une solution désoxygénée de 27b (772 mg) et d'éosine (800 mg) dans le MeOH (180 cm³) est irradiée 6-33 h sous azote. La solution concentrée, diluée avec de l'eau, alcalinisée par de l'ammoniaque et extraite par de l'éther, fournit un mélange (650 mg) de 23a et de 23b. Une saponification ménagée par Na₂CO₃ en solution hydroalcoolique fournit 23a.

(ii) *Par le bleu de méthylène en présence de KCN et d'oxygène.* Une solution de 27b (147 mg), de KCN (50 mg) et de bleu de méthylène (10 mg) dans le MeOH (80 cm³) additionnée de tampon à pH 6-8 (30 cm³) est irradiée 45 min en présence d'oxygène. La solution diluée extraite par de l'éther fournit un mélange de 24a et de 24b (130 mg). Une saponification ménagée par une solution hydroalcoolique de Na₂CO₃ fournit 24a.

Remerciements—Nous tenons à remercier Monsieur le Docteur R. Goutarel pour l'intérêt constant porté à ce travail. Nous remercions également Monsieur J. Renard de l'Omnium Chimique et M. le Professeur J. le Men pour un don d'ajmaline.

BOBLOGRAPHIE

- ¹F. Khuong-Huu, D. Herlem et Y. Hubert-Brierre, *Tetrahedron Letters* 359 (1975).
- ²S. G. Cohen, A. Parola et G. H. Parson, *Chem. Rev.* 73, 141 (1973).
- ³D. Herlem, Y. Hubert-Brierre et F. Khuong-Huu, *Tetrahedron Letters* 4173 (1973).
- ⁴D. Herlem, Y. Hubert-Brierre, F. Khuong-Huu et R. Goutard, *Tetrahedron* 29, 2195 (1973).

- ⁵L. Weil et J. Maher, *Arch. Biochem.* **29**, 241 (1950).
⁶G. O. Schenck et K. Gollnick, *J. Chem. Phys.* **55**, 892 (1958).
⁷J. P. Wibaut et J. Overhoff, *Rec. Trav. Chim.* **47**, 925 (1928).
⁸A. Pinner, *Arch. Pharm.* **231**, 378 (1893); B. L. Lamberts et R. U. Byerrum, *J. Biol. Chem.* **233**, 939 (1958).
⁹E. C. Taylor et N. E. Boyer, *J. Org. Chem.* **24**, 275 (1959).
¹⁰H. Wieland et W. Franke, *Ann.* **424**, 101 (1928); T. F. Macrae, *Ber.* **64**, 133 (1931).
¹¹B. Radziszewski, *Ber.* **18**, 355 (1885); K. B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 3961 (1953).
¹²M. G. Sevag, *Biochem. Z.* **267**, 211 (1933); M. G. Sevag, *Exptl. Med.* **60**, 95 (1934); A. Fujita et T. Kodama, *Biochem. Z.* **277**, 17 (1935); L. Weil et J. Maher, *Arch. Biochem.* **29**, 241 (1950).
¹³P. J. Murphy, *J. Biol. Chem.* **248**, 2796 (1973).
¹⁴J. Knabe, *J. Arch. Pharmacol.* **292**, 416 (1959).
¹⁵R. Lukes et J. Pliml, *Chem. Listy* **49**, 1836 (1955).
¹⁶J. Le Men et W. I. Taylor, *Experientia*, **21**, 509 (1965).
¹⁷J. P. Cosson, Thèse d'Université, Université de Paris-Sud (1975).
¹⁸K. Bernauer, H. Schmid et P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **40**, 1999 (1957); K. Bernauer, F. Berlage, H. Schmid et P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **41**, 1202 (1958).
¹⁹J. W. Gorrod, *Xenobiotica* **3**, 557 (1973).
²⁰A. M. Duffield, H. Budzikiewicz et C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 2926 (1965).
²¹R. B. Woodward et W. E. Doering, *Ibid.* **67**, 860 (1945).
²²F. A. L. Anet, D. Chakravarti, R. Robinson et E. Schlittler, *J. Chem. Soc.* 1242 (1954).