

## OXYDATION PHOTOCHIMIQUE D'AMINES TERTIAIRES ET D'ALCALOIDES—IX<sup>1</sup>

### OXYDATION PHOTOCHIMIQUE D'ALCALOIDES QUINOLIZIDINIQUES ET INDOLIZIDINIQUES TETRACYCLIQUES: SPARTEINE ET $\alpha$ -ISOPARTEINE, LUPANINE ET $\alpha$ -ISOLUPANINE, CAMOENSIDINE ET TETRAHYDROLEONTIDINE

J. SANTAMARIA et F. KHUONG-HUU\*

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

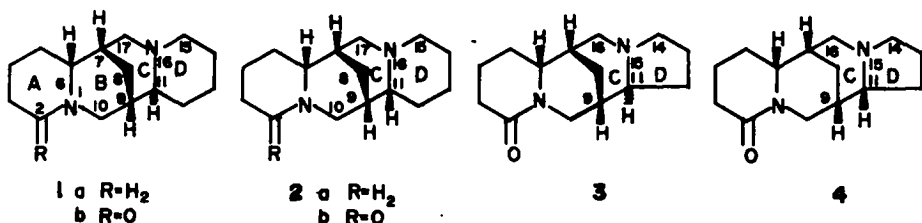
(Received in the UK for publication 10 November 1977)

**Résumé**—L'influence de la taille et de la conformation des cycles sur le site d'oxydation photosensibilisée d'amines tertiaires est illustrée par le comportement d'alkaloïdes indolizidiniques et quinolizidiniques tetracycliques. Un radical aminé intermédiaire est supposé lors de l'oxydation de la lupanine sensibilisée par l'éosine en absence d'oxygène.

**Abstract**—The influence of ring size and ring conformation on the site of photosensitized oxidation of tertiary amines was illustrated by the photooxidation of tetracyclic indolizidine and quinolizidine alkaloids. An amino radical intermediate has been supposed during photooxidation of lupanine sensitized by eosin under nitrogen atmosphere.

L'oxydation d'amines tertiaires, photosensibilisée par les colorants, conduit à un ion immonium dont l'évolution rend compte des produits isolés, amines secondaires, enamines, dérivés de carbinolamines, amides ou lactames;<sup>2,3</sup> lorsque les irradiations sont effectuées en présence de KCN, un  $\alpha$ -aminonitrile est obtenu.<sup>2</sup> Quand ces réactions d'oxydation photosensibilisée sont appliquées à des molécules complexes tels les alcaloïdes et leurs dérivés, il a été possible de montrer que le site d'oxydation était largement dépendant des conditions de réaction<sup>3,4</sup> et de facteurs structuraux.<sup>1,4</sup> Aussi nous sommes-nous intéressés à la photooxydation d'alkaloïdes quinolizidiniques et indolizidiniques tetracycliques, sparteïne 1a et  $\alpha$ -isoparteïne 2a,<sup>5</sup> lupanine 1b et  $\alpha$ -isolupanine 2b,<sup>5,6</sup> camoensidine 3<sup>7</sup> et tetrahydroleontidine 4.<sup>8</sup> En effet, ces alcaloïdes présentent des particularités intéressantes en ce qui concerne leurs structures respectives et permettent d'étudier l'influence de paramètres structuraux, en l'occurrence taille et conformation des cycles, sur le site d'oxydation.†

cycle C dans une conformation bateau.<sup>9</sup> L' $\alpha$ -isoparteïne 2a, l' $\alpha$ -isolupanine 2b et la tetrahydroleontidine 4, dont les hydrogènes H-9 et H-11 sont *cis*, ont également une jonction C/D *trans* mais le cycle C adopte une conformation chaise.<sup>9</sup> Ceci résulte de l'examen de nombreuses données, IR (bandes de Bohlmann),<sup>10</sup> <sup>1</sup>H RMN,<sup>11</sup> <sup>13</sup>C RMN<sup>12</sup> et études cristallographiques aux rayons X ( $\alpha$ -isoparteïne, Réf. 13; lupanine, Réf. 14). Il faut noter qu'il est possible de distinguer ces deux types de structure en solution en <sup>1</sup>H RMN pour les alcaloïdes possédant un cycle A lactamique. En effet, lorsque les hydrogènes en 11 et en 9 sont *cis* et que le cycle C adopte une conformation chaise, l'hydrogène H-10 équatorial est déblindé sous l'influence du doublet de l'azote basique (N-16 pour les quinolizidines, N-15 pour les indolizidines) par rapport à ce même hydrogène H-10e dans les produits ayant H-11 et H-9 *trans* et le cycle C dans une conformation bateau ( $\delta$  ppm H-10e;  $\alpha$ -isolupanine 2b 4, 96, lupanine 1b 4, 53, tetrahydroleontidine 4 4, 83, camoensidine 3 4, 65).

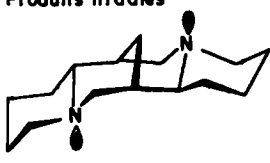
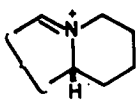
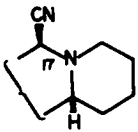
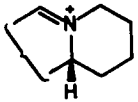
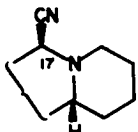
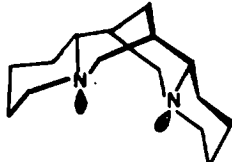
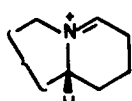
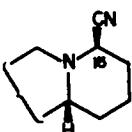
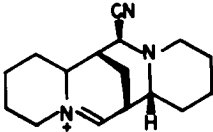
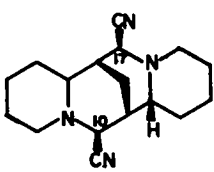
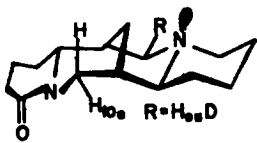
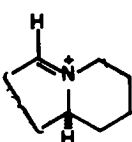
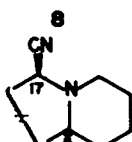
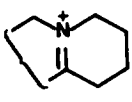
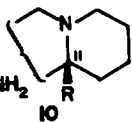
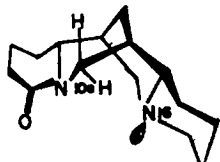
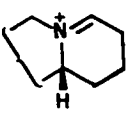
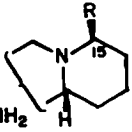
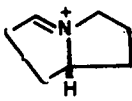
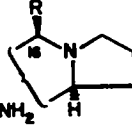

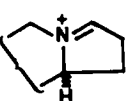
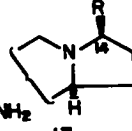
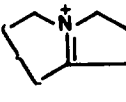
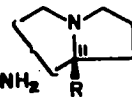


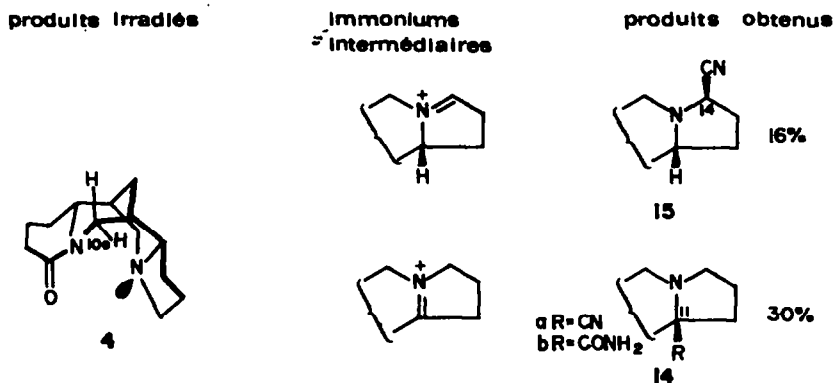
La sparteïne 1a, la lupanine 1b et la camoensidine 3 ayant les hydrogènes H-9 et H-11 *trans* sont des alcaloïdes tetracycliques à jonction C/D *trans* avec le

Nous avons irradié ces six alcaloïdes dans les mêmes conditions: en solution méthanolique, en présence de bleu de méthylène comme sensibilisateur, de KCN,<sup>2</sup> de pyruvate de sodium<sup>3</sup> et d'oxygène. Les  $\alpha$ -aminonitriles formés ont été isolés et leurs structures déterminées soit directement soit après oxydation en carboxyamides par l'eau oxygénée.<sup>15</sup> Les résultats sont consignés dans le Tableau 1.

†Ce travail fait partie de la thèse de Doctorat d'Etat ès-Sciences de J. Santamaria, Université de Paris-Sud, Orsay (4 juin 1976).

Tableau I.

Produits irradiés	Immoniums intermédiaires	Produits obtenus
 <p>1a</p>		 <p>5 34%</p>
		 <p>6 28%</p>
 <p>2a</p>		 <p>7 7%</p>
		 <p>8 16%</p>
 <p>1b</p>		 <p>9 88%</p>
		 <p>a R-CN 40%</p>
		<p>b R-CONH<sub>2</sub></p>
 <p>2b</p>		 <p>a R-CN 40%</p>
		<p>b R-CONH<sub>2</sub></p>
		 <p>a R-CN 12%</p>
		<p>b R-CONH<sub>2</sub></p>
 <p>3</p>		 <p>a R-CN 7%</p>
		<p>b R-CONH<sub>2</sub></p>
		 <p>a R-CN 19%</p>
		<p>b R-CONH<sub>2</sub></p>



Les structures des différents produits formés ont été déterminées par des corrélations chimiques (pour 5, 9, 10a, 12a, 14) et par l'examen de leurs données spectroscopiques, en particulier de <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C RMN. L'examen en <sup>1</sup>H RMN de la multiplicité et du déplacement chimique de l'hydrogène en α du groupement CN permet d'établir le site de substitution et la configuration du substituant. En effet, cet hydrogène apparaît sous forme de doublet lorsque le groupement CN est en 17 (ou en 10) pour 5, 6, 8 et 9 ou en 16 pour 12a et sous forme d'un triplet lorsque CN est en 15, dérivés 7 et 11, ou en 14, dérivés 13a et 15a; pour ces derniers composés, 7, 11, 13a et 15a, la valeur des constantes de couplage indique que l'hydrogène en α du CN est équatorial (absence de couplage a-a).

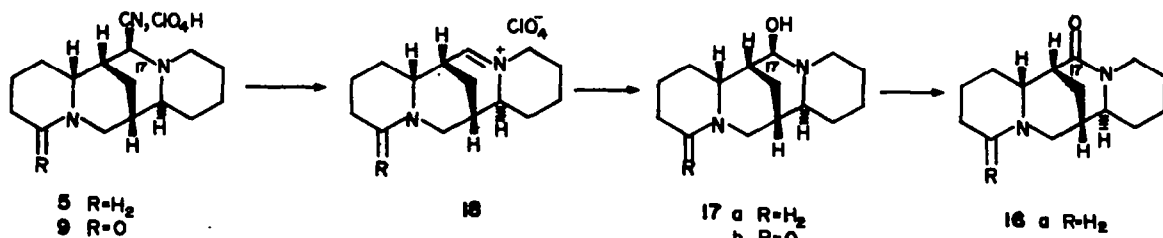
La comparaison des spectres de <sup>13</sup>C RMN des α-aminonitriles 5 et 9 avec ceux de 1a et 1b a confirmé leurs structures, les carbones 17 subissant un déplacement à champ faible (effet α), les carbones 15 et 11 étant déplacés à champ fort (effet péri). D'autre part, la valeur du déplacement chimique de l'hydrogène en α du CN permet d'établir la configuration relative de cet hydrogène par rapport au doublet de l'azote. En effet, l'inéquivalence en <sup>1</sup>H RMN des deux hydrogènes d'un groupe N-CH<sub>2</sub> engagés dans un cycle est observable à la température ordinaire pour des hétérocycles présentant une configuration préférentielle de l'atome d'azote, ce qui est le cas des alcaloïdes étudiés, l'hydrogène en position *trans* par rapport au doublet de l'azote apparaissant à champ plus fort que l'hydrogène en position *cis*, la différence étant de l'ordre de 1 ppm lorsque le

doublet est axial.<sup>16</sup> Ainsi dans une N-méthyl-pipéridine ou une N-méthyl pyrrolidine les hydrogènes *trans* par rapport au doublet de l'azote résonnent vers 2 ppm (1.7-2.3) les hydrogènes *cis* vers 3 ppm (2.8-3.2).<sup>16-18</sup> Cette différence est conservée lorsque l'un des hydrogènes est remplacé par un groupement CN,<sup>17</sup> dans ce cas l'hydrogène *trans* par rapport au doublet de l'azote résonnent vers 3 ppm (2.8-3.2) l'hydrogène *cis* vers 4 ppm (3.7-4.3).<sup>17</sup> D'autre part, la conformation du cycle C est déduite soit du déplacement chimique en <sup>1</sup>H RMN de H-10e pour les composés à cycle A lactamique, soit du déplacement chimique en <sup>13</sup>C RMN du C-8.<sup>12</sup>

#### DISCUSSION

##### Les comportements 1a → 5 et 1b → 9

La cyano-17β spartéine 5 et la cyano-17β lupanine 9 sont transformées respectivement en oxo-17 spartéine 16a<sup>19</sup> et hydroxy-17 lupanine 17b<sup>6,20</sup> par la suite des réactions résumées dans le Schema 1: le chauffage sous vide des perchlorates d' amino-nitriles conduit aux perchlorates d'immoniums 18 qui en milieu alcalin aqueux fournissent les carbinolamines 17 lesquelles peuvent être oxydées en lactames 16 par l'eau oxygénée.<sup>15</sup> La spartéine 1a et la lupanine 1b sont des quinolidines dont l'azote basique intéressé par la photoxydation est à la jonction d'un cycle de conformation chaise et d'un cycle de conformation bateau. Leur oxydation régiosélective en 17 peut être expliquée par le gain de stabilité relative du cycle C bateau par l'introduction d'atomes trigonaux lors de la formation des immoniums intermédiaires.<sup>†21</sup> Il faut noter qu'au cours de la pho-



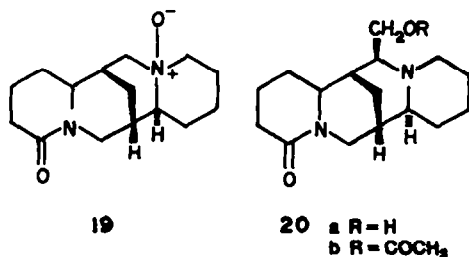
Schema 1.

† La structure d'une oxo-15 spartéine qui, dans une note précédente<sup>22</sup> avait été attribuée au produit d'oxydation photochimique de la spartéine sensibilisée par le bleu de méthylène en absence de KCN doit être révisée. Il s'agit un fait d'oxo-17 spartéine.<sup>19</sup>

tooxydation de 1a, on obtient à côté de 5 (34%), la Δ5,11 didéhydrospartéine (4%) et un dimère (50%) pour lequel la structure d'une dipospartyrine avait été proposée.<sup>22</sup> Bien que la structure de ce composé ne soit pas déterminée avec certitude, si le couplage s'effectue bien entre

C-17, d'une part et C-5 d'autre part (C-3, C-12 et C-14 étant les autres possibilités) le bilan de l'oxydation de 1a serait de 60% en 17, ce qui serait comparable à l'oxydation de 1b.<sup>‡</sup>

La photooxydation, dans ces mêmes conditions, de la lupanine 1b deutériée stéréosélectivement en 17β<sup>23</sup> conduit à l' amino-nitrile 9 avec perte totale du deutérium. Une telle stéréosélectivité d'élimination de l'hydrogène 17β avait déjà été observée lors d'oxydations chimiques de la lupanine-17βd par le NBS<sup>23</sup> ou l'acétate mercurique en présence d'EDTA<sup>24</sup> conduisant à 17b. Il en est de même lorsque le N-oxyle de lupanine-17βd 19<sup>25</sup> traité par SO<sub>2</sub> fournit 17b.<sup>§</sup>



L'oxydation des amines tertiaires photosensibilisée par les colorants en présence d'oxygène peut faire intervenir deux types de réaction:<sup>26</sup> oxydation par l'oxygène singulet ou réactions radicalaires par l'intermédiaire d'un complexe de transfert de charge entre le colorant excité et l'amine. La stéréosélectivité de l'élimination de H-17β pourrait aussi bien s'expliquer par une *syn*-élimination à partir d'un intermédiaire de type  $\text{-CH}_2\text{-N}^+\text{-O-O}^-$  postulé

par Gollnick comme résultant de l'attaque de <sup>1</sup>O<sub>2</sub> par l'amine,<sup>27</sup> que par un mécanisme d'oxydation à 1 électron impliquant la formation du cation radical de l'amine.<sup>28,29</sup> Ces deux possibilités, *syn*-élimination ou formation intermédiaire du cation radical de l'amine, pourraient également expliquer la stéréosélectivité de l'élimination de H-17β au cours des oxydations chimiques de la lupanine intéressant C-17.

En absence d'oxygène, la lupanine 1b irradiée en solution méthanolique en présence d'éosine conduit à l' amino-alcool 20a, provenant de l'addition du radical  $\dot{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$  sur le radical aminé  $\text{-}\dot{\text{C}}\text{H-N-}$ . La formation de 20a se fait également avec élimination de H-17β, comme le montre le résultat de la transformation de la lupanine 17βd en 20a.

#### Le comportement 2b → 10 + 11

L'α-isolupanine 2b, quinolizidine dont l'azote basique est à la jonction de deux cycles de conformation chaise, n'est pas oxydée au niveau de C-17, mais de C-15 et de C-11 moins encombrés stériquement. L' amino-nitrile 10 est identique au produit obtenu par traitement par KCN de l'immonium Δ-11 résultant de l'oxydation de 1a (ou de 2b) par l'acétate mercurique.<sup>4,20</sup> Le déplacement chi-

mique en <sup>1</sup>H RMN de H-10e de 10a (δ ppm 5.06) indique que dans ce dérivé le cycle C adopte une conformation chaise, on en déduit que le groupement CN a la même stéréochimie que l'hydrogène qu'il remplace soit 11β. De même, l'examen du spectre de <sup>1</sup>H RMN de 11a montre que le cycle C a une conformation chaise (δ ppm H-10e 5.06) et que H-15 en α du CN est équatorial (H-15 t J = 3 Hz L1/2 = 6 Hz) donc que le groupe CN est axial et β.

#### Le comportement 2a → 6 + 7 + 8

La structure de l'α-isospartéine 2a rend compte de son comportement particulier. Les deux azotes basiques sont très proches l'un de l'autre, 3.01 Å.<sup>13</sup> Une approche équidistante du réactif oxydant des deux atomes d'azote peut expliquer l'oxydation prépondérante de C-10 et de C-17.

#### Les comportements 3 → 12 + 13 + 14 et 4 → 14 + 15

La tetrahydroleontidine 4 est une indolizidine dont l'azote basique est à la jonction d'un cycle à six chaînons de conformation chaise et d'un cycle à cinq chaînons. Dans le cas d'hétérocycles N-méthylés, l'oxydation photosensibilisée est de préférence endocyclique pour les cycles à 5 chaînons et exocyclique pour les cycles à 6 chaînons.<sup>4</sup> L'oxydation de 4 en 11 et en 14 sur le cycle à 5 chaînons est en accord avec ces résultats.

Par contre, l'oxydation du cycle C de conformation bateau de la camoensidine est concurrentielle, pour des raisons analogues à celles avancées pour l'oxydation de 1a et de 1b, de l'oxydation du cycle à 5 chaînons et les 3-aminonitriles en 16, 11 et 14 sont obtenus.

L' amino-nitrile 14a est identique au produit du traitement par KCN de l'immonium Δ-11 résultant de l'oxydation de 3 ou de 4 par l'acétate mercurique.<sup>7</sup>

L' amino-nitrile 12a est identique au produit obtenu par traitement par KCN de la carbinolamine formée par oxydation de 3 par la NBS.

En conclusion, ces différents résultats montrent l'importance des facteurs structuraux sur le site d'oxydation photosensibilisée de ces amines hétérocycliques et mettent en évidence l'originalité de cette méthode d'oxydation des amines, quant à sa régiosélectivité, par rapport à d'autres modes d'oxydation comme l'oxydation par l'acétate mercurique.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion non corrigés ont été pris en tube capillaire avec un appareil W. Buchi. Les mesures des pouvoirs rotatoires ont été effectuées avec le polarimètre électronique Perkin-Elmer 141 MC pour la raie D du sodium, à une concentration voisine de 1% et à une température voisine de 20°, produit en solution dans CHCl<sub>3</sub> RP (0.5% EtOH), sauf exceptions signalées. Les spectres IR ont été enregistrés sur spectromètre Perkin-Elmer 257 (film ou suspension dans le nujol). Les spectres de <sup>1</sup>H RMN ont été enregistrés sur les appareils Varian A-60 ou T-60 ou sur l'appareil expérimental à 240 MHz de l'Institut d'Electronique d'Orsay (CDCl<sub>3</sub>, TMS référence 0, déplacements chimiques δ exprimés en ppm, constantes de couplage J exprimés en Hz, s, singulet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; m, multiplet). Les spectres de <sup>13</sup>C RMN ont été enregistrés sur appareil Bruker HXE 90 (CDCl<sub>3</sub>, TMS référence zéro, déplacements chimiques δ exprimés en ppm). Les spectres de masse ont été enregistrés sur spectromètre Atlas CH<sub>4</sub>, AEI MS9 ou AEI MS30. 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 ±0.3% de la théorie pour les éléments indiqués.

‡ Cette remarque nous a été suggérée par l'un des rapporteurs que nous remercions ici.

§ La photooxydation de la lupanine sensibilisée par le bleu de méthylène en présence d'O<sub>2</sub> et en absence de KCN ne donne pas 17b mais un dimère.<sup>22</sup>

¶ L'élimination stéréosélective d'un hydrogène lors d'oxydations d'amines tertiaires photosensibilisées par les colorants avait déjà été observée par Y. Hubert-Brierre.<sup>17</sup>

**Techniques d'irradiation****Procédé A—en présence d'oxygène**

L'amine en solution dans MeOH est irradiée en présence de bleu de méthylène (10% en poids), de KCN (2 Eq.), de pyruvate de sodium (2 Eq.) avec barbotage d'oxygène jusqu'à disparition presque complète du produit de départ, les contrôles analytiques étant effectués par CCM. Les produits sont récupérés par évaporation du solvant, extraction par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavage avec de l'eau et séparés par diverses méthodes chromatographiques.

**Procédé B—en absence d'oxygène**

Une solution désaérée de l'amine dans MeOH est irradiée avec barbotage d'azote U en présence d'éosine (1 Eq.) et éventuellement de KCN (2 Eq.), jusqu'à disparition presque complète du produit de départ. Les produits sont récupérés comme précédemment.

**Irradiation de la spartéine 1a-cyano-17 $\beta$  spartéine 5.** Une solution de 1a (600 mg) dans MeOH (150 cm<sup>3</sup>) est irradiée 5 h selon A. Les produits (544 mg) sont séparés par chromatographie sur colonne d'alumine standardisée Merck (20 g). L'éluat au  $\text{C}_6\text{H}_6$  fournit 5 (208 mg), non cristallisé,  $[\alpha]_{\text{D}} -33^\circ$ ; SM M<sup>+</sup> 259, *m/e* 232 pic de base (M-HCN); IR  $\delta$  C=O 2220 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN 3.36 (1H, d, J = 3, H-17); <sup>13</sup>C RMN  $\delta$  C=O 120, C-17 63.8; C-15 53.9; C-11 53.0; C-8 25.8 (cf. <sup>13</sup>C RMN de 1a, <sup>12</sup>C-17 53.6; C-15 55.4; C-11 64.4; C-8 27.6).

L'élution par le mélange  $\text{C}_6\text{H}_6$ - $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  fournit la  $\Delta$ -5,11 dihydrospartéine (28 mg) F 107°,  $[\alpha]_{\text{D}} -650^\circ$  ( $\text{C}_6\text{H}_6$ ) (litt. F 107°,  $[\alpha]_{\text{D}} -698^\circ$ ) (30) SM, M<sup>+</sup> 230, *m/e* 96 pic de base; <sup>1</sup>H RMN 6.0 (2H, s large, H-5 et H-12).

L'élution par le mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH fournit un dimère (310 mg) analogue au produit décrit dans 22.

**Oxo-17 spartéine 16a à partir de 5.** Le perchlorate de 5 (50 mg) est chauffé 4 h à 90° sous pression réduite. Le perchlorate d'immonium obtenu, <sup>1</sup>H RMN, OD<sub>2</sub> 9.0 (1H, d, J = 4, H-17), est traité par NaOH concentrée (1 cm<sup>3</sup>). Après dilution avec de l'eau et extraction par  $\text{CHCl}_3$ , la carbinolamine 17a est traitée directement par une solution dans EtOH (10 cm<sup>3</sup>) de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> à 30% (0.1 cm<sup>3</sup>) et de lessive de soude (une goutte). Après 5 h, l'extraction selon les procédés habituels fournit un mélange qui après chromatographie sur colonne d'alumine standardisée Merck fournit 16a F 87°,  $[\alpha]_{\text{D}} -18^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ),  $[\alpha]_{\text{D}} -10^\circ$  (EtOH).<sup>19</sup>

**Irradiation de la dl-lupanine 1b, cyano-17 $\beta$ , lupanine 9, hydroxyméthylène 17 $\beta$ , lupanine 20a**

(1) Une solution de dl-lupanine (300 mg) dans MeOH (150 cm<sup>3</sup>) est irradiée 2.5 h selon A. Les produits formés (280 mg) sont séparés par chromatographie sur colonne d'alumine standardisée Merck (10 g). L'élution par  $\text{C}_6\text{H}_6$  fournit 9 (264 mg) C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O, F 148, SM M<sup>+</sup> 273, *m/e* 174 pic de base, *m/e* 161, 110; IR  $\delta$  C=O 2220 cm<sup>-1</sup>,  $\nu_{\text{C-O}}$  1640 cm<sup>-1</sup> lactame; <sup>1</sup>H RMN 4.53 (1H, dt, J = 14, J' = 2, H-10e); 3.35 (1H, m, H-6); 3.0 (1H, d, J = 3, H-17); <sup>13</sup>C RMN  $\nu$  C=O 120; C-17 62.9; C-15 53.9; C-11 52.9; C-8 25.2 (cf. <sup>13</sup>C RMN de 1b: C-17 52.6; C-15 55.2; C-11 64.0; C-8 27.3).

(2) Une solution de 1b deutériée stéréosélectivement en 17 $\beta$  (121 mg) dans MeOH (50 cm<sup>3</sup>) est irradiée 5 h selon A. Après traitement habituel, 9 est obtenu avec perte totale du deutérium.

(3) Une solution de 1b (740 mg) dans MeOH (150 cm<sup>3</sup>) est irradiée selon B en présence de KCN (50 mg). Les produits (720 mg) sont chromatographiés sur colonne d'alumine standardisée Merck. L'élution par  $\text{C}_6\text{H}_6$  fournit 9 (407 mg, 55%). L'élution par le mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH fournit 20a C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, F 132°; SM impact électronique pas de M<sup>+</sup>, *m/e* 247 (M-CH<sub>2</sub>OH) pic de base; en ionisation chimique MH<sup>+</sup> 279; <sup>1</sup>H RMN 4.06 et 3.26 (2H, ABX J<sub>AB} = 11, J<sub>AX} = 4, J<sub>BX} = 0 \text{ CH}\_2\text{OH}); 4.50 (1H dt J = 14, J' = 2 H-10e); <sup>13</sup>C RMN CH<sub>2</sub>OH 64.5; C-17 62.9; C-11 60.6; C-15 51.3; C-8 26.7. L'élution par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH fournit un dimère (15 mg) identique au produit décrit dans Réf. 22.</sub></sub></sub>

Une solution de 20a (48 mg) dans le benzène (1 cm<sup>3</sup>) est traité 1 h au bain-marie par de l'anhydride acétique (1 cm<sup>3</sup>). Après traitement habituel 20b est obtenu, non cristallisé, IR 1745 cm<sup>-1</sup>, 1250 cm<sup>-1</sup> ester, 1640<sup>-1</sup> lactame; SM en impact électronique pas de M<sup>+</sup>, *m/e* 247 pic de base (M-CH<sub>2</sub>OAc); en ionisation chimique MH<sup>+</sup> 321; <sup>1</sup>H RMN 4.46 (1H dt J = 14, J' = 2 H-10e); 4.13 (2H, d, J = 5 CH<sub>2</sub>OAc); 3.26 (1H m H-6); 2.1 (3H s COCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C RMN

C=O 170 lactame, C=O 171 COAc, CH<sub>2</sub>OAc 66.7; C-17 63.1; C-15 52.8; C-11 59.4; C-8 26.1.

(4) Une solution de 1b deutériée en 17 $\beta$  (100 mg) dans MeOH (50 cm<sup>3</sup>) est irradiée selon B en présence de KCN (20 mg). Après séparation 9 et 20a non deutériés sont obtenus.

(5) Une solution de 1b (610 mg) et d'éosine (1.2 g) dans MeOH (200 cm<sup>3</sup>) est irradiée selon B 3.25 h en absence de KCN. Les produits sont séparés sur plaques préparatives de silice (Kieselgel G à 10% de NaOH, éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{CH}_3\text{OH}$  9-1) 20a (423 mg) et un dimère (75 mg) sont ainsi obtenus.

**Hydroxy-17 lupanine 17 $\beta$  à partir de 9.** Le perchlorate de 9 (90 mg) est chauffé 1 h à 90° sous pression réduite. Le perchlorate d'immonium obtenu (RMN 9.0 1H d, J = 4 H-17) est additionné de lessive de soude et 17 $\beta$  est extrait par  $\text{CHCl}_3$ ; ses caractéristiques sont identiques aux données de la littérature.<sup>20</sup>

**Irradiation de l' $\alpha$ -isopartéine 2a, amino-nitriles 6, 7 et 8.** Une solution d' $\alpha$ -isopartéine 2a (242 mg) dans MeOH (120 cm<sup>3</sup>) est irradiée 4 h selon A. Le mélange obtenu (232 mg) est chromatographié sur colonne d'alumine standardisée Merck (15 g). L'élution par  $\text{C}_6\text{H}_6$  fournit 6+8 (109 mg), l'élution par  $\text{C}_6\text{H}_6$ -ether donne 7 (18 mg) non cristallisé  $[\alpha]_{\text{D}} -21^\circ$ ; SM M<sup>+</sup> 259; IR  $\nu_{\text{C=O}}$  2215 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN 3.76 (1H t J = 3 H-15). Le mélange de 6+8 est séparé par chromatographie sur colonne d'alumine basique d'activité-I, 8 (40 mg) est élué par  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $[\alpha]_{\text{D}} -15^\circ$ ; SM M<sup>+</sup> 284, *m/e* 257 pic de base (M-HCN); IR  $\nu_{\text{C=O}}$  2215 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN 4.03 (2H d J = 2 H-10 et H-17), 6 est élué par  $\text{C}_6\text{H}_6$ -ether (69 mg),  $[\alpha]_{\text{D}} -49^\circ$  SM M<sup>+</sup> 259; IR  $\nu_{\text{C=O}}$  2215 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN 4.0 (1H d J = 3 H-17 ou H-10).

**Irradiation de l' $\alpha$ -isolupanine 2b, dérivés 10a, 10b, 11a et 11b.** Une solution de 2b (650 mg) dans MeOH (100 cm<sup>3</sup>) est irradiée 11 h selon A. Le mélange d' $\alpha$ -aminonitriles obtenu (640 mg) présente en <sup>1</sup>H RMN un signal à 4.1 (1/2 H t J = 3 H-15 de 11a) et un signal à 5.06 (1H dt J = 14 J' = 2 H-10e de 10a et de 11b). Une solution de 10+11 dans EtOH (40 cm<sup>3</sup>) est additionnée de lessive de soude (une goutte) et de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> à 30% (0.5 cm<sup>3</sup>). Après 4 h, les produits extraits de la manière habituelle (410 mg) sont séparés par chromatographie préparative sur plaques (Kieselgel 6 à 10% NaOH, éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{CH}_3\text{OH}$  9-1): 10b (140 mg) SM pas de M<sup>+</sup>, *m/e* 247 pic de base (M-CONH<sub>2</sub>); IR  $\nu_{\text{C=O}}$  1630 cm<sup>-1</sup> (lactame) 1680 cm<sup>-1</sup> (amide); <sup>1</sup>H RMN 5.0 (1H, d J = 14 H-10e), 5.8 (2H m CONH<sub>2</sub>)—11b (152 mg) SM pas de M<sup>+</sup> *m/e* 247 pic de base (M-CONH<sub>2</sub>); IR  $\nu_{\text{C=O}}$  1630 cm<sup>-1</sup> (lactame) 1730 cm<sup>-1</sup> (CONH<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H RMN 4.9 (1H d J = 14 H-10e), 5.9 (2H m CONH<sub>2</sub>).

**Oxydation de 1b par l'acétate mercurique, dérivés 10a et 10b.** Une solution de 1b (510 mg) dans  $\text{CH}_3\text{COOH}$  à 5% (100 cm<sup>3</sup>) est chauffée 2 h à 100°C sous N<sub>2</sub> en présence d'acétate mercurique (7 g). Après reforidissement et filtration, la solution saturée de H<sub>2</sub>S, additionnée de HCl concentré (10 cm<sup>3</sup>) et de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 cm<sup>3</sup>) est chauffée 30 min à 100°C. Après reforidissement la solution filtrée est évaporée à sec. Le résidu repris par MeOH neutralisé par NaOH, est additionné de KCN (300 mg). Après 2 h l'extraction selon le procédé habituel fournit 10a purifié par chromatographie sur colonne d'alumine standardisée Merck (248 mg) C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O, F 131° (acétate d'éthyle) SM en impact électronique pas de M<sup>+</sup>, *m/e* 246 pic de base (M-HCN); en ionisation chimique MH<sup>+</sup> 274; IR  $\nu_{\text{C=O}}$  2220 cm<sup>-1</sup>,  $\nu_{\text{C-O}}$  1630 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN 5.1 (1H dt J = 14 J' = 2 H-10e).

Une solution de 10a (105 mg) dans EtOH (10 cm<sup>3</sup>) est additionnée de NaOH concentrée (une goutte) et de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> à 30% (0.1 cm<sup>3</sup>). Après 4 h, l'extraction fournit 10b identique au produit précédemment décrit.

**Irradiation de 3, dérivés 12a, 12b, 13a, 13b, 14a et 14b.** Un solution de 3 (1 g) dans MeOH (150 cm<sup>3</sup>) est irradiée 6 h selon A. Le mélange réactionnel présente en <sup>1</sup>H RMN des signaux à 4.9 (1/2 H dt J = 14 J' = 2 H-10e de 14a), 4.6 (1/2 H dt J = 14 J' = 2 H-10e de 12a et 13a). Ce mélange (600 mg) en solution dans EtOH est traité par H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> à 30% (1 cm<sup>3</sup>) en présence de lessive de soude (2 gouttes). Après 3 h, les produits extraits sont chromatographiés sur colonne d'alumine d'activité II. L'élution par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{CHCl}_3$  fournit 12b (126 mg) C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, F 237° (acétate d'éthyle),  $[\alpha]_{\text{D}} -77^\circ$ ; SM pas de M<sup>+</sup>, *m/e* 233 pic de base (M-CONH<sub>2</sub>); IR 3440 cm<sup>-1</sup> (NH<sub>2</sub>); 1685 cm<sup>-1</sup> (amide) 1630 cm<sup>-1</sup> (lactame); <sup>1</sup>H RMN 240 MHz 6.6 et 6.2 (2H, 2s larges CONH<sub>2</sub>); 4.53 (1H dt J = 13 J' = 2 H-10e); 3.4 (1H m H-6); 3.05 (1H d J = 2

H-16). L'élution par  $\text{CHCl}_3$  donne 13b (72 mg),  $[\alpha]_D -154^\circ$ , SM pas de  $M^+$ , *m/e* 233 pic de base (M- $\text{CONH}_2$ ); IR 3440  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ), 1685  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CONH}_2$ ), 1630  $\text{cm}^{-1}$  (lactame);  $^1\text{H RMN}$  240 MHz 6.8 et 6.1 (2H, 2s, larges  $\text{CONH}_2$ ); 3.4 (1H m H-6); 3.1 (1H m H-14).

L'élution par  $\text{CHCl}_3$ -MeOH fournit 14b (195 mg),  $[\alpha]_D -195^\circ$ , SM  $M^+$  277, *m/e* 233 pic de base (M- $\text{CONH}_2$ ); IR 3420  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ), 1675  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CONH}_2$ ), 1615  $\text{cm}^{-1}$  (lactame);  $^1\text{H RMN}$  7.4 et 6.8 (2H, 2s larges  $\text{CONH}_2$ ); 4.93 (1H dt  $J = 14 J' = 2$  H-10e); 3.63 (1H m H-6).

Oxydation de 3 par le NBS—12a, 12b. Une solution de 3 (320 mg) et de NBS (290 mg) dans  $\text{CHCl}_3$  anhydre (10  $\text{cm}^3$ ) est agitée 3 min. Après alcalinisation par NaOH et extraction, le carbinolamine non isolée est traitée en solution dans MeOH (20  $\text{cm}^3$ ) par KCN (150 mg). Après traitement habituel 12a (224 mg) est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine standardisée Merck;  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ , F 93°.  $[\alpha]_D -78$ ; SM  $M^+$  259, *m/e* 160 (pic de base); IR  $\nu_{\text{C-N}}$  2240  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=O}}$  1635  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H RMN}$  4.66 (1H dt  $J = 14 J' = 2$  H-10e); 3.46 (1H d  $J = 3$  H-16).

Une solution de 12a (70 mg) dans EtOH (10  $\text{cm}^3$ ) est traitée par  $\text{H}_2\text{O}_2$  (0.1  $\text{cm}^3$ ) en présence de lessive de soude (une goutte). Après 4 h, l'extraction fournit 12b isolé pur (21 mg) après chromatographie préparative sur plaque de silice (Kieselgel 6 à 10% NaOH, éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH, 9-1) identique au produit précédemment décrit.

Oxydation de 3 par l'acétate mercurique, 14a et 14b. Une solution de 3 (406 mg) dans  $\text{CH}_3\text{COOH}$  à 10% (200  $\text{cm}^3$ ) est traitée par l'acétate mercurique (41 g) selon la technique décrite pour l'oxydation de 1b. Après addition de KCN (150 mg), une chromatographie sur colonne d'alumine Merck (10 g) des produits extraits (347 mg) fournit par élution par le mélange  $\text{C}_6\text{H}_6$ - $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  14a (175 mg)  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ , F 115° (sublimation)  $[\alpha]_D -58^\circ$ ; SM pas de  $M^+$ , *m/e* 232 pic de base (M-HCN); IR  $\nu_{\text{C-N}}$  2220  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=O}}$  1640  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H RMN}$  5.03 (1H, dt  $J = 14 J' = 2$  H-10e).

Une solution de 14a (65 mg) dans EtOH (10  $\text{cm}^3$ ) est oxydée par  $\text{H}_2\text{O}_2$  selon la technique précédemment décrite. Une séparation sur plaque de silice alcaline permet de séparer 14b (18 mg) identique au produit précédemment décrit.

Irradiation de 4, 14a et 15. Une solution de 4 (660 mg) dans MeOH (150  $\text{cm}^3$ ) est irradiée 4 h selon A. Les produits formés (650 mg) sont chromatographiés sur colonne d'alumine standardisée Merck (15 g). L'élution par  $\text{C}_6\text{H}_6$ - $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  fournit 15 (110 mg),  $[\alpha]_D -60^\circ$ ; SM  $M^+$  259 *m/e* 232 (pic de base) (M-HCN); IR  $\nu_{\text{C-N}}$  2220  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=O}}$  1630  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H RMN}$  4.96 (1H dt  $J = 15 J' = 2$  H-10e); 4.36 (1H t  $J = 3$  H-14).

L'élution par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  donne 14a (212 mg) identique au produit précédemment décrit.

Remerciements—Nous tenons à remercier MM. R. Goutarel et P. Potier pour l'intérêt porté à ce travail, Mr. P. E. Fouché pour des dons de lupanine. L'un de nous (J.S.) remercie particulièrement Mme D. Herlem pour de fructueuses discussions. Ce travail a bénéficié d'une aide à la recherche financée par la D.G.R.S.T. (contrat No. 76-7-0358).

#### BIBLIOGRAPHIE

<sup>1</sup>Oxydation photochimiques d'amines tertiaires et d'alcaloïdes—VIII. J. Santamaria, D. Herlem et F. Khuong-Huu, *Tetrahedron* 33, 2389 (1977).

<sup>2</sup>D. Herlem, Y. Hubert-Brierre et F. Khuong-Huu, *Tetrahedron Letters* 4173 (1973).

<sup>3</sup>F. Khuong-Huu, D. Herlem et Y. Hubert-Brierre, *Tetrahedron Letters* 359 (1975).

<sup>4</sup>Y. Hubert-Brierre, D. Herlem et F. Khuong-Huu, *Tetrahedron* 31, 3049 (1975).

<sup>5</sup>N. J. Leonard dans *The Alkaloids* (Edité par R. F. Manske), Vol. III, p. 192 (1952); Vol. VII, p. 272 (1960). Academic Press, New York.

<sup>6</sup>L. Marion et N. J. Leonard, *Can. J. Chem.* 29, 355 (1971).

<sup>7</sup>J. Santamaria et F. Khuong-Huu, *Phytochemistry* 14, 2501 (1975).

<sup>8</sup>S. Iskandarov, R. A. Shaimardanov, S. Yu. Yunosov, *Khim. Prirod. Soedineini* 7 631 (1971); *Chem. Abstr.* 76, 99884 (1972).

<sup>9</sup>F. Bohlmann et D. Schumann dans *The Alkaloids* (Edité par R. F. Manske), Vol. IX, p. 175. Academic Press, New York (1967).

<sup>10</sup>F. Bohlmann, *Angew. Chem.* 69, 641 (1957); *Chem. Ber.* 91, 2157 (1958).

<sup>11</sup>F. Bohlmann, D. Schumann et C. Arndt, *Tetrahedron Letters* 2705 (1965); F. Bohlmann et D. Schumann, *Tetrahedron Letters* 2435 (1965); J. Bariszewski, A. J. Rafalski et M. Wiewiorowski, *Bull. Acad. Sci. Pol.* 19, 545 (1971); A. S. Sadykov, F. G. Kamayev, V. A. Korenevsky, V. V. Leont'ev et Yu. A. Usty-nyuk, *Org. Magn. Resonance* 4, 837 (1972).

<sup>12</sup>F. Bohlmann et R. Zeisberg, *Chem. Ber.* 100, 1043 (1975).

<sup>13</sup>M. Przybylska et W. H. Barnes, *Acta Cryst.* 6, 377 (1953); Von F. Binnig, *Arzneim. Forsch.* 24, 752 (1974).

<sup>14</sup>H. Doucerain, A. Chiaroni et C. Riche, *Acta Cryst.* B32, 3213 (1976).

<sup>15</sup>B. Radziszewski, *Ber.* 18, 355 (1885); K. B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.* 75 3961 (1953).

<sup>16</sup>H. P. Hamlow et S. Okuda, *Tetrahedron Letters* 2553 (1964); F. Bohlmann, D. Schumann et H. Schulz, *Tetrahedron Letters* 173 (1965); J. L. Lambert, R. G. Keske, R. E. Carhart et A. D. Jovanovich, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 3761 (1967); J. L. Sudmeir, *J. Phys. Chem.* 72, 2344 (1968).

<sup>17</sup>Y. Hubert-Brierre, Thèse de Doctorat d'Etat ès-Sciences, Université de Paris-Sud, Orsay (Juin 1975).

<sup>18</sup>J. P. Jeannot, X. Lusinchi, J. Parello et D. Z. Simon, *Tetrahedron Letters* 235 (1971).

<sup>19</sup>M. Rink et K. Grabowski, *Naturwissenschaften* 42, 343 (1955); D. Schumann, N. Neuner-Jehle et G. Spittler, *Monatsh. Chem.* 99, 390 (1968).

<sup>20</sup>O. E. Edwards, F. H. Clarke et B. Douglas, *Can. J. Chem.* 32, 235 (1954).

<sup>21</sup>J. Levisalles, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 558 (1960).

<sup>22</sup>D. Herlem, Y. Hubert-Brierre, F. Khuong-Huu et R. Goutarel, *Tetrahedron* 29, 2195 (1973).

<sup>23</sup>M. Wiewiorowski, O. E. Edwards et M. D. Bratek-Wiewiorowska, *Can. J. Chem.* 45, 1447 (1967).

<sup>24</sup>K. Bernauer, W. Arnold, C. Weissmann, H. Schmidt et P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* 43, 717 (1960).

<sup>25</sup>Z. Kahuski, A. I. Gusiev, Yu. T. Sruchkov, J. Skolik, P. Baranowski et M. Wiewiorowski, *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim.* 20, 1 (1972).

<sup>26</sup>R. S. Davidson et K. R. Trethewey, *J.C.S. Chem. Comm.* 178 (1976); *J. Chem. Soc. Perkin II* 169 (1977).

<sup>27</sup>K. Gollnick et J. H. E. Lindner, *Tetrahedron Letters* 1903 (1973).

<sup>28</sup>S. G. Cohen, A. Parola et G. H. Parsons, *Chem. Rev.* 73, 158 (1973).

<sup>29</sup>A. Parola, A. W. Rose et S. G. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 6202 (1975).

<sup>30</sup>N. J. Leonard, P. D. Thomas et V. W. Gash, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 1552 (1955); K. Winterfeld et C. Rauch, *Arch. Pharm.* 272, 273 (1934).