

OXYDATION PHOTOCHEMIQUE D'AMINES TERTIAIRES ET D'ALCALOÏDES—X¹

INTRODUCTION D'UN GROUPEMENT FONCTIONNEL EN α DE L'AZOTE N₆ DE LA YOHIMBINE PAR OXYDATION PHOTOSENSIBILISÉE

DENYSE HERLEM et FRANÇOISE KHUONG-HUU*

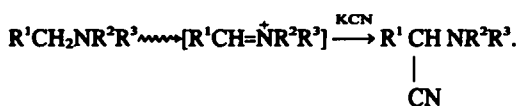
Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190-Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 12 June 1978)

Résumé—La photooxydation de l'imino-éther 5 dérivé de la yohimbine 1a effectuée en présence de Rose Bengale, d'oxygène et de KCN, fournit l' α -amino nitrile 9a (hydrolysé en amide 9b). La transformation de 9b en carboxamido-5 β yohimbine 15 a été étudiée.

Summary—Dye-sensitized photooxidation of the imino-ether 5, prepared from yohimbine 1a, led to the α -amino nitrile 9a when the reaction was performed in the presence of oxygen and KCN. Derivative 9a was hydrolyzed to the amide 9b, the transformation of which to carboxamido-5 β -yohimbine 15 was studied.

L'oxydation des amines tertiaires photosensibilisée par les colorants^a conduit à un ion immonium susceptible de réagir avec un nucléophile présent dans le milieu pour fournir des dérivés substitués en α de l'azote. Lorsque les réactions d'oxydation photosensibilisée sont effectuées en présence de KCN, des α -amino nitriles sont obtenus (eqn 1).³ Ces α -amino nitriles peuvent être transformés en autres dérivés.⁴

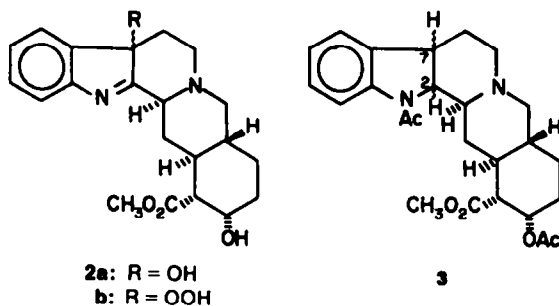
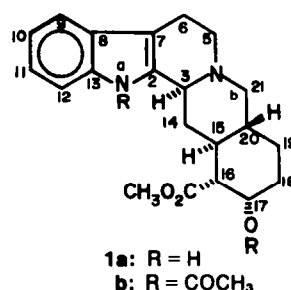


Un certain nombre d'alcaloïdes indoliques étant substitués en α de l'azote N₆, carboxy-5 β corynanthine,⁵ adirubine⁶ et anhydroadirubine,⁷ oxo-5 strictosidine,⁸ isodihydrocadambine,⁹ carboxy-5 tetrahydroalstonine¹⁰ par exemple, nous avons essayé d'introduire un groupement fonctionnel en α de l'azote N₆ d'un alcaloïde indolique, par oxydation photosensibilisée. La yohimbine 1a a été choisie comme modèle.

En absence d'oxygène, irradiée en présence d'éosine et de KCN, la yohimbine 1a est oxydée très difficilement et aucun produit défini n'a pu être isolé de la réaction. En présence d'oxygène, la yohimbine 1a irradiée avec un colorant, en présence comme en absence de KCN, conduit aux indolénines 2a et 2b par oxydation du noyau indolique.¹¹ Il ne se forme pas de produits qui résulteraient de la fragmentation d'un dioxétanne-2,7.^{12,b} L'irradiation de la Q-N₆-diacétylyohimbine 1b,¹⁴ dans les mêmes conditions, conduit à un résultat analogue, l'hydrolyse du groupement N₆-acétyl étant très rapide dans le milieu.

*Le mécanisme de l'oxydation photosensibilisée des amines tertiaire dépend des conditions opératoires (présence ou absence d'oxygène), de la nature et de la concentration de l'amine.²

^bLa nomenclature utilisée est celle préconisée par J. le Men et Taylor.¹³



Il était donc nécessaire de mettre au point un mode de protection réversible du noyau indolique pour pouvoir oxyder sélectivement l'azote N₆.

La N₆-acétyl dihydro-2,7 yohimbine 3 a été préparée¹⁵ et irradiée en présence de colorant, d'oxygène et de KCN. Du mélange d'amino-nitriles obtenu, aucun produit pur n'a pu être isolé.

Aimi *et al.*¹⁶ ont publié une méthode de conversion d'alcaloïdes oxindoliques en alcaloïdes indoliques par réduction par NaBH₄ dans l'acide acétique des imino-éthers correspondants et oxydation du dérivé *seco* obtenu (Schéma 1).

Ainsi, l'imino-éther 5 a été préparé par méthanolyse de la chloroindolénine 4¹⁷ et son oxydation photochimique en présence de colorants et de KCN a été étudiée. Il faut noter que la méthanolyse de 4 fournit les imino-éthers 5 et 6 en équilibre en solution, l'imino-éther 5 cristallise

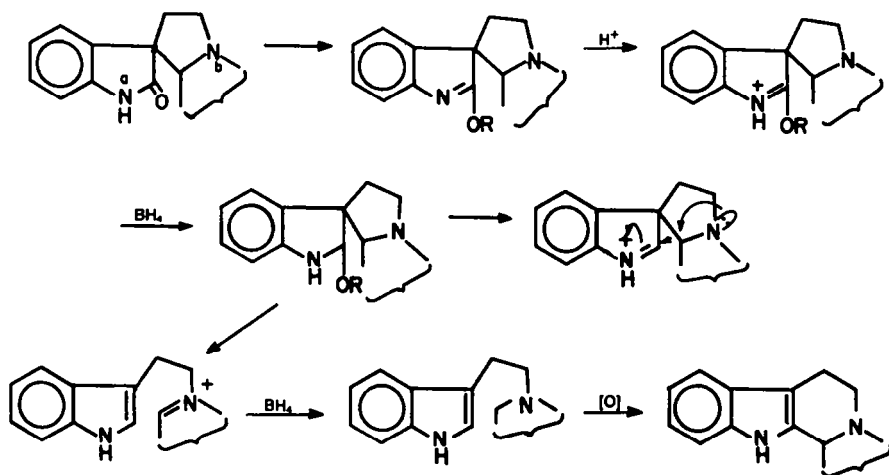
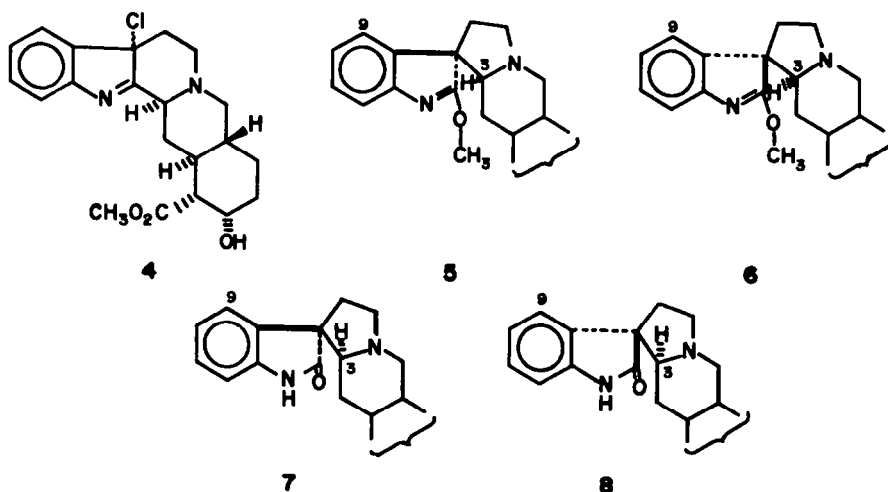


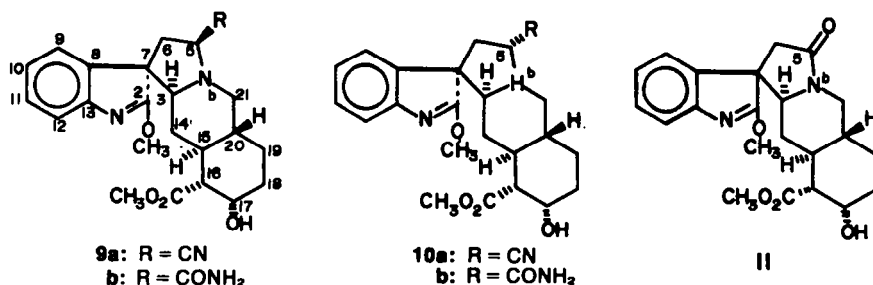
Schéma 1.



seul et peut être ainsi séparé du mélange. Les spectres de RMN¹³C de 5 et de 6 comparés à ceux des oxindoles correspondants 7 et 8¹⁸ confirment la stéréochimie au niveau de C-7 précédemment proposée pour 5¹⁷ (5 δ ppm C-3 69.5, C-9 123.5; 7 δ ppm C-3 71.3, C-9 124.8; 6 δ ppm C-3 73.1, C-9 121.4; 8 δ ppm C-3 74.3; C-9 122.9).

L'irradiation de 5, effectuée en solution méthanolique, en présence de Rose Bengale, d'oxygène et de KCN fournit cinq produits, les α-amino-nitriles 9a et 10a non séparables, les carboxamides 9b et 10b et la lactame 11. Les carboxamides 9b et 10b proviennent de l'hydrolyse des α-amino-nitriles correspondants provoquée par l'eau oxygénée formée dans le milieu.¹⁹ Une hydrolyse ultérieure de 9a et 10a par l'eau oxygénée en milieu alcalin²⁰ donne une nouvelle quantité de 9b et 10b.

Les structures des différents produits ont été déduites de leurs propriétés physico-chimiques. Le site de substitution dans les dérivés 9a et 10a (et par suite 9b et 10b) a été démontré par le remplacement du groupement CN par un atome de deutérium et examen du spectre de RMN¹³C du dérivé obtenu. La réduction du mélange de 9a et 10a par NaBD₄ est difficile et peu efficace. Cependant, cette réduction a pu être effectuée en traitant le mélange de 9a et 10a en solution dans CF₃COOH par de l'acétate d'Ag et réduction ultérieure des sels d'immoniums formés par NaBD₄. On obtient ainsi l'oxindole A, 7, deutérié en 5 (RMN¹³C: affaïssissement important du pic à δ 53.4 ppm attribué à C-5, signaux de C-3 et C-21 inchangés) le groupement imino-éther ayant été hydrolysé en milieu acide. La comparaison des spectres



de RMN¹³C de 5, 9b et des dérivés de 5 et 9b (12a, 12b, 13a, 13b) permet d'attribuer à 9b une structure comportant un groupement CONH₂ équatorial en 5 donc 5β (Schéma 2, structure A); en effet, la présence d'un substituant en 5 provoque en RMN¹³C le déblindage des carbones C-5 et C-6 (effets α et β respectivement) et le blindage des carbones C-3 et C-21 (effet péri) si ce substituant est axial (Δ = +5 à 6 ppm); l'effet péri est nul ou faible si le substituant est équatorial (Tableau 1).

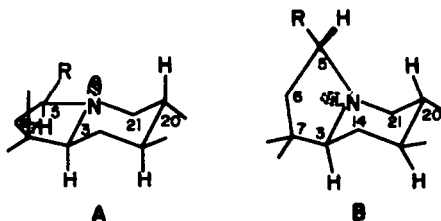


Schéma 2.

Le dérivé 10b possède donc un groupement CONH₂ en 5α. Cependant son spectre de RMN¹³C ne peut être interprété qu'en admettant que la molécule se trouve dans une configuration *cis*-indolizidine imposée par la présence de groupe CONH₂ en α. Cette structure explique en particulier le blindage du C-20 résultant d'une interaction γ entre C-20-H et N₆-C-5 (Schéma 2 structure B). L'absence de bandes de Bohlmann dans le spectre IR de 10b confirme ce résultat.²²

La comparaison des spectres de RMN¹³C de 5 et de 11 permet de situer en 5 le carbonyle lactamique.

La conversion de 9b en yohimbine substituée en 5β a été étudiée. La réduction de 9b par NaBH₄ dans l'acide acétique selon ref. 16 conduit à un mélange difficilement analysable duquel aucun dérivé "seco" n'a pu être isolé. D'autres méthodes de réduction des imino-éthers 5 et 9b ont donc été recherchées.

Traités par NaBH₄ dans l'acide trifluoroacétique, 5 et 9b fournissent les amines 12a et 13a, 12b et 13b respectivement, avec conservation d'un spirocarbone en C-7. Dans l'acide trifluoroacétique, acide fort, l'azote N₆ est protoné et ne peut participer à l'ouverture en dérivé "seco" selon le mécanisme décrit dans le Schéma 1. Ce fait est corroboré par l'obtention de l'oxindole A 7 par hydrolyse de 5 dans l'acide trifluoroacétique, donc sans épimérisation en C-7.

La formation de 13a et 13b est due à la réaction de 12a et 12b avec le trifluoroacétaldéhyde, provenant de la réduction de l'acide trifluoroacétique, et réduction de l'immonium ainsi formé.¹³

La réduction de 5 et de 9b par le cyanoborohydrure de sodium dans l'acide trifluoroacétique fournit les seules amines secondaires 12a et 12b.

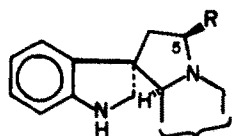
L'amine 12b est oxydée en imine 14b par MnO₂.²³ Celle-ci traitée en milieu acide fournit la carboxamido-5β yohimbine 15. Il a été vérifié que 12a oxydé en imine 14a fournit après traitement en milieu acide la yohimbine 1a, le réarrangement de Wagner-Meerwein respectant la stéréochimie en 3.²⁴

La structure de 15 est déduite de ses propriétés physicochimiques. L'absence de bandes de Bohlmann dans son spectre IR²² et la présence dans son spectre de RMN¹H d'un proton à δ ppm 4.23 attribuable à H-3 (ou H-5) sont en faveur d'une structure *cis*-quinolizidine. D'autre part, la comparaison des spectres de RMN¹³C de la yohimbine²¹ de la pseudo-yohimbine²⁵ et de 15 suggère

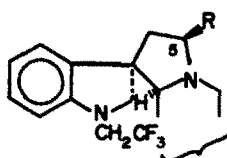
Tableau 1. Déplacement chimiques, δ ppm en RMN¹³C (CDCl₃, TMS, référence 0). Les déplacements chimiques des carbones de la yohimbine²¹ et de l'isorynchophylline¹⁸ ont servi de référence

	C-2	C-3	C-5	C-6	C-7	C-21	C-20	C-19	C-18	C-17	C-16	C-15	C-14	CO ₂ CH ₃	OCH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CF
5	181.9	69.5	53.4	32.9	59.5	58.9	40.1	23.3	31.5	66.7	52.3	36.2	30.4	51.5	56.4		
11	180	60.6	171.3	39.5	54.5	45.9	38.8	22.6	31.5	66.4	52.0	35.4	31.0	51.8	56.9		
9b	180.6	69.4	66.6	38.0	58.5	58.2	40.4	23.2	31.4	66.8	52.3	35.8	30.1	51.6	56.7		
12a	59.2	73.1	53.0	38.9	53.6	58.7	40.2	23.4	31.4	66.8	52.3	36.5	30.4	51.6			
12b	58.7	73.2	66.6	43.9	52.6	58.3	40.6	23.3	31.4	66.8	52.3	36.2	30.6	51.6			
13a	65.7	73.9	52.8	37.2	52.5	59.1	40.3	23.4	31.2	66.6	52.1	36.6	30.0	51.3		52.1 ^a	125.1 ^b
13b	65.8	74.1	66.5	42.1	51.4	58.2	40.4	23.3	31.3	66.5	52.1	36.2	30.1	51.4		51.4 ^c	128.9 ^d
10b	182.3	64.4	62.6	37.3 ^e	59.3	52.3	31.2	22.8	31.1	66.4	52.6	36.1	37.0 ^f	51.6	56.8		

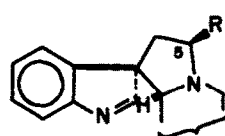
^aq (J = 33 Hz); ^bq (J = 290 Hz); ^cq (J = 40 Hz); ^dq (J = 282 Hz); ^eq (J = 282 Hz). Les valeurs marquées peuvent être interchangées.



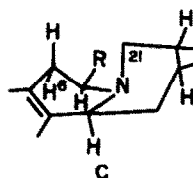
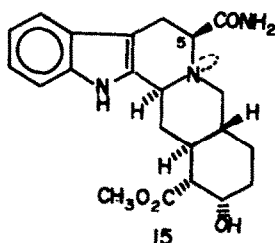
12a: R = H
b: R = CONH₂



13a: R = H
b: R = CONH₂



14a: R = H
b: R = CONH₂



également une structure *cis*-quinolizidine (Tableau 2). De plus, le déplacement à champ fort de C-6 (δ ppm 15.4) peut être interprété par une interaction γ entre C-6-H β et N₂-C-21 dans une structure *cis*-quinolizidine avec le cycle D bateau (formule C).

Ces différents résultats montrent qu'il est possible d'introduire un groupement fonctionnel en α de l'azote N₂ d'alkaloïdes indoliques, par oxydation photosensibilisée suivie de l'addition d'un nucléophile, d'un dérivé judicieusement choisi. D'autre part, la présence d'un groupement fonctionnel en α de l'azote peut provoquer dans la série étudiée la version de cet azote et les produits obtenus existent en solution dans la configuration *cis*-quinolizidine 15 ou *cis*-indolizidine 10b. La modification des propriétés biologiques provoquée par ce changement structural serait intéressante à étudier.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion pris en tube capillaire ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés à une concentration voisine de 1% dans CHCl₃ RP (0.5% EtOH) à une température voisine de 20° à l'aide du polarimètre Perkin-Elmer 141. Les spectres de RMN¹H ont été enregistrés sur spectromètre Varian T 60 (CDCl₃, TMS référence 0), les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm, les constantes de couplage en Hertz (s, singulet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; m, multiplet). Les spectres de RMN¹³C ont été enregistrés sur appareil Brücker HX 90E (CDCl₃, TMS référence 0). Les spectres de masse ont été enregistrés sur appareil AEI MS50. Les irradiations ont été effectuées à l'aide d'une lampe Philips SP 500. Les composés caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des résultats microanalytiques à $\pm 0.3\%$ de la théorie pour les éléments indiqués. Les spectres IR ont été enregistrés sur appareil Perkin-Elmer 257 (produits en suspension dans le Nujol). Les spectres UV ont été enregistrés sur appareil Unicam.

Irradiation de la yohimbine 1a

(a) Une solution de yohimbine (1.7 g) et de bleu de méthylène (78 mg) dans MeOH (100 cm³) est irradiée 3 h, à travers un filtre en Pyrex avec barbotage d'oxygène. La solution est évaporée à sec et le résidu chromatographié sur colonne d'alumine d'activité III (6% d'eau). L'éluat au CH₂Cl₂-MeOH(99-1) fournit 2a (640 mg), F 186° (MeOH), $[\alpha]_D^{20} \pm 0^\circ$, C₂₁H₂₆N₂O₄, 1/2 H₂O; SM: M⁺ 370, m/e 353 (M-17); UV_{EtOH}: λ_{max} 222, 261 nm (ϵ 12,900, 3420); IR 1715 cm⁻¹ (ester, imine). L'éluat au CH₂Cl₂-MeOH(95-5 à 9-1) fournit 2b (800 mg), F 205° (MeOH-CH₂Cl₂), $[\alpha]_D^{20} = +307$ (MeOH), C₂₁H₂₆N₂O₅, 1/2 H₂O; SM: M⁺ 386; UV_{EtOH}: λ_{max} 221, 263 nm (ϵ 11,700, 2900); IR: 1750 cm⁻¹ (ester, imine).

(b) L'irradiation d'une solution de yohimbine (500 mg), de bleu de méthylène (50 mg) et de KCN (200 mg) dans MeOH (100 cm³) dans les mêmes conditions que précédemment fournit 2a (210 mg) et 2b (250 mg).

Irradiation de la N₂-O-diacétylyohimbine 1b

Une solution de 1b (200 mg), préparée selon ref. 14, de bleu de méthylène (20 mg) et de KCN (100 mg) dans MeOH (50 cm³) est irradiée 2 h avec barbotage d'oxygène. L'analyse de la réaction indique la formation de 2a et de 2b.

Irradiation de la N₂-acétyldihydro-2,7 yohimbine 3

(a) A une solution de yohimbine (200 mg) dans l'acide trifluoroacétique (25 cm³) on ajoute par petites quantités NaBH₄ (200 mg). Après 4 h à la température ordinaire, on ajoute de la glace, alcalinise par NH₄OH et extrait par CH₂Cl₂ la dihydro-2,7 yohimbine (200 mg) (UV_{EtOH}: λ_{max} 250, 285 nm (ϵ 8400, 3000) qui est acétylée par traitement par l'anhydride acétique en solution dans la pyridine.

(b) Une solution de diacétyl-dihydro-2,7 yohimbine (367 mg) dans MeOH (100 cm³), additionnée de bleu de méthylène (30 mg) et de KCN (100 mg) est irradiée 1 h 30. Après traitement habituel, une chromatographie préparative sur plaque permet de séparer un produit dont l'analyse révèle qu'il s'agit d'un mélange d'aminonitriles (IR ν_{CN} 2220 cm⁻¹; SM, ionisation chimique, (M+1)-27 à 439).

Irradiation de l'imino-éther 5

(a) Les imino-éthers 5 et 6 (12 g) ont été préparés par méthanolyse de 4 (20 g) selon Réf. 17; 5 pur (9 g) est obtenu par cristallisation du mélange dans MeOH. Une séparation d'une partie aliquote du mélange (500 mg) sur plaque préparative de Kieselgel PF 254 permet d'obtenir 6.

Composé

5, F 200°, $[\alpha]_D^{20} +115^\circ$ (litt. F 198-199°, $[\alpha]_D^{20} +109^{11}$), C₂₂H₂₆N₂O₄; SM: M⁺ 384, m/e 353 (M-OCH₃), m/e 325 (M-CO₂CH₃); RMN¹H 3.53 (3 H, s, CO₂CH₃), 4.06 (3 H, s, OCH₃), 4.06 (1 H, m, CHOH), 6.76-7.53 (4 H, m, H aromatiques); RMN¹³C C-2 181.9, C-3 69.5, C-5 53.4, C-6 32.9, C-7 59.5, C-8 152.2, C-9 123.5, C-10 123.3, C-11 127.6, C-12 118.0, C-13 140.3, C-14 30.4, C-15 36.2, C-16 52.3, C-17 66.7, C-18 31.5, C-19 23.3, C-20 40.1, C-21 58.9, C=O 175.2, CO₂CH₃ 51.5, OCH₃ 56.4.

Composé

6 non cristallisé; SM: M⁺ 384, m/e 353 (M-OCH₃), m/e 325 (M-CO₂CH₃); RMN¹H 3.90 (3 H, s, CO₂CH₃), 4.06 (3 H, s, OCH₃), 4.05 (1 H, m, CHOH), 7.74 (4 H, m, H aromatiques); RMN¹³C C-2 181.1 C-3 73.1, C-5 54.5, C-6 33.0, C-7 58.9, C-8

Tableau 2. Déplacements chimiques en RMN¹³C (CDCl₃, δ ppm, TMS référence 0)

	C-3	C-5	C-6	C-21	C-20	C-19	C-18	C-17	C-16	C-15	C-14	CO ₂ CH ₃
Yohimbine 1a	60.0	52.7	21.6	61.0	40.1	23.3	31.6	66.9	52.1	36.4	33.7	51.5
1b	49.6	62.4	15.4	54.4	40.5	22.8	31.5	67.3	51.9	32.1	31.5	51.9
Pseudoyohimbine	53.7	50.7	16.4	51.5	39.5	23.0	30.9	66.6	52.4	32.4	32.3	51.2

152.3, C-9 124.4, C-10 123.9, C-11 128.1, C-12 118.1, C-13 140.7, C-14 29.8, C-15 36.7, C-16 52.4, C-17 66.5, C-18 31.3, C-19 23.4, C-20 40.4, C-21 59.0, C=O 176.2, CO₂CH₃ 51.8, OCH₃ 56.5.

(b) Une solution de **9** (918 mg), de KCN (500 mg), de Rose Bengale (60 mg) dans MeOH (200 cm³) est irradiée 6 h à travers un filtre au bichromate de K (K₂Cr₂O₇, 20 g, H₂O, 11.) sous barbotage d'oxygène. Après évaporation du solvant, le résidu est chromatographié sur alumine standardisée Merck. L'éluat au CH₂Cl₂ fournit le mélange de **9a** et **10a** (324 mg), non séparable, SM par ionisation chimique (isobutane (M+1) 410, m/e 383 (M+1)-HCN); IR: C≡N 2220 cm⁻¹. L'éluat au CH₂Cl₂ fournit **12** (105 mg); F 220°, [α]_D+74°; C₂₂H₂₉N₃O₅, H₂O; SM: M⁺ 398; UV_{BROH}λ_{max} 217, 260, 287 nm (ε 26,800, 6170, 2000); IR: 1750 cm⁻¹ (ester) 1680 cm⁻¹ (amide); RMN¹H: 3.56 (3 H, s, CO₂CH₃), 4.06 (1 H, m, CH(OH)), 4.1 (3 H, s, OCH₃), 6.9-7.4 (4 H, m, H aromatiques); RMN¹³C: C-2 180.0, C-3 60.6, C-5 171.3, C-6 39.7, C-7 54.5, C-8 152.3, C-9 123.8, C-10 122.6, C-11 128.8, C-12 118.9, C-13 137.1, C-14 31.0, C-15 35.4, C-16 52.0, C-17 66.4, C-18 31.5, C-19 22.6, C-20 38.8, C-21 45.9, OCH₃ 56.9, CO₂CH₃ 51.8, CO₂CH₃ 174.7.

L'éluat au CH₂Cl₂-MeOH(99-1) fournit **9b** (376 mg) F272° (MeOH) [α]_D+50°; C₂₃H₂₉N₃O₅, CH₃OH; SM: M⁺ 427, m/e 383 (M-44); UV_{BROH}λ_{max} 212, 258 nm (ε 18,700, 4270); IR: 1740 cm⁻¹ (ester), 1680, 1620 cm⁻¹ (amide); RMN¹H: 3.5 (3 H, s, CO₂CH₃) 4.0 (3 H, s, OCH₃), 4.02 (1 H, m, CH(OH)), 6.33-6.7 (2 H, s larges, CONH₂) 6.7-7.3 (4 H, m, H aromatiques); RMN¹³C C-2 180.6, C-3 69.4, C-5 66.6, C-6 38.0, C-7 58.5, C-8 152.3, C-9 123.4, C-10 122.9, C-11 128.0, C-12 118.0, C-13 139.0, C-14 30.1, C-15 35.8, C-16 52.3, C-17 66.8, C-18 31.4, C-19 23.2, C-20 40.4, C-21 58.2, CO₂CH₃ 51.6, OCH₃ 56.7, CO₂CH₃ 174.9, CONH₂ 175.7.

L'éluat au CH₂Cl₂-MeOH (98-2) fournit **10b** (83 mg) non cristallisé; SM: M⁺ 427, m/e 383 (M-44); IR (CHCl₃) 1710, 1680 cm⁻¹; RMN¹H: 3.56 (3 H, s, CO₂CH₃), 4.0 (3 H, s, OCH₃), 4.02 (1 H, m, CH(OH)) 6.46 et 6.7 (2 H, s larges, CONH₂) 6.9-7.4 (4 H, m, H aromatiques); RMN¹³C: C-2 182.3, C-3 64.4, C-5 62.6, C-6 37.3°, C-7 59.4, C-8 152.5, C-9 123.1, C-10 123.5, C-11 128.2, C-12 118.4, C-13 137.5, C-14 37.0°, C-15 31.2, C-16 52.5, C-17 66.6, C-18 31.2, C-19 22.9, C-20 31.2, C-21 52.4, C=O 176.3, C=O 175.5, OCH₃ 56.8, CO₂CH₃ 51.6.

Le mélange de **9a** et **10a** (250 mg) traité en solution dans MeOH (5 cm³) par H₂O₂ à 30% (0.5 cm³) additionné de lessive de soude (une goutte) fournit une nouvelle quantité de **9b** (80 mg) et **10b** (110 mg) après séparation chromatographique.

Réduction de **9a** et **10a**. Oxindole A 7 monodéutérié en 5

A une solution de **9a** et **10a** (672 mg) dans CF₃CO₂H (20 cm³) on ajoute de l'acétate d'Ag (300 mg). Après 30 min d'agitation à la température ambiante, à l'abri de la lumière et sous atmosphère d'azote on ajoute NaBD₄ (332 mg). Après 2 h 30 min, on refroidit avec de la glace, alcalinise par de l'ammoniaque et extrait par CH₂Cl₂ un mélange ne renfermant plus **9a** et **10a** et constitué principalement par **5**, **7**, **12a** et **13a**. Par chromatographie sur alumine d'activité II, **7-5d** (195 mg) peut être obtenu pur (M⁺ 371, monodéutériation à 85%); RMN¹³C affaissement important du pic à 53.4 (voir plus loin le spectre de RMN¹³C de **7**).

Réduction de **9b** par le borohydride de sodium dans l'acide trifluoroacétique, dérivés **12b** et **13b**

A une solution de **9b** (442 mg) dans l'acide trifluoroacétique (10 cm³), on ajoute en 1 h NaBH₄ (300 mg). Après 3 h d'agitation à la température ordinaire, la solution refroidie dans la glace diluée avec de l'eau alcalinisée avec précautions par de l'ammoniaque est extraite par CH₂Cl₂. La phase organique lavée, séchée, évaporée fournit un résidu (413 mg) analysé par chromatographie préparative sur plaque de silice PF 254 (éluant CH₂Cl₂-MeOH, 9-1). On obtient **12b** produit plus polaire (77 mg) F 148° (CH₂Cl₂) [α]_D-40°, C₂₂H₂₉N₃O₄, 0.5 H₂O; SM: M⁺ 399, m/e 355 (M-44); UV_{BROH}λ_{max} 247, 298 nm (ε 6980, 2790); RMN¹H 3.5 (2 H, s, CH₂ en 2), 3.6 (3 H, s, CO₂CH₃), 4.1 (1 H, m, CH(OH)), 5.8 (2 H, m, CONH₂) 6.5-7.1 (4 H, m, H aromatiques); RMN¹³C: C-2 58.7, C-3 73.2, C-5 66.6, C-6 43.9, C-7 52.6, C-8 151.2, C-9 124.4, C-10 118.6, C-11 127.7, C-12 109.5, C-13 133.5, C-14 30.6, C-15 36.2, C-16 52.3, C-17 66.8, C-18 31.4, C-19 23.3, C-20 40.6, C-21 58.3, CO₂CH₃ 51.6, CO₂CH₃ 175.4°, CONH₂ 176.3°. Le produit

moins polaire est 13 μ , F 180° (Et₂O) [α]_D -68°; SM: M⁺ 481, m/e 437 (M-44); UV_{B_{OH}A} max 210, 250, 300 nm (ϵ 24,000, 9620, 3600); RMN¹H: 3.4 (2 H, s, CH₂ en 2), 3.56 (3 H, s, CO₂CH₃), 4.06 (1 H, m, CH(OH)), 6.3-7.3 (4 H, m, H aromatiques); RMN¹³C: C-2 65.8, C-3 74.1, C-5 66.5, C-6 42.1, C-7 51.4, C-8 150.4, C-9 124.3, C-10 118.9, C-11 128.2, C-12 106.2, C-13 133.4, C-14 30.1, C-15 36.2, C-16 52.1, C-17 66.5, C-18 31.3, C-19 23.3, C-20 40.4, C-21 58.2, CO₂CH₃ 51.4, CO₂CH₃ 176.3°, CONH₂ 175.6°, NCH₂CF₃ 51.4 (J = 40 Hz), NCH₂CF₃ 128.9 (J = 282 Hz).

Réduction de 5 par NaBH₄ dans l'acide trifluoroacétique. Dérivés 12a et 13a, Oxindole A 7

A une solution de 5 (474 mg) dans l'acide trifluoroacétique, on ajoute en 1 h NaBH₄ (300 mg). Après 2 h d'agitation à la température ordinaire, la solution refroidie dans la glace, diluée avec de l'eau, alcalinisée avec précautions par NH₄OH est extraite par CH₂Cl₂. La solution organique évaporée fournit un résidu purifié par chromatographie sur alumine standardisée Merck. L'éluat au CH₂Cl₂ fournit 13a (306 mg) F 169° (MeOH)[α]_D -35°; SM: M⁺ 438; UV_{B_{OH}A} max 212, 250, 330 nm (ϵ 24,000, 9200, 3600); RMN¹H: 3.53 (3 H, s, CO₂CH₃), 4.03 (1 H, m, CH(OH)), 6.3-7.3 (4 H, m, H aromatiques); RMN¹³C: C-2 65.7, C-3 73.9, C-5 52.8, C-6 37.2, C-7 52.5, C-8 150.3, C-9 125.1, C-10 118.8, C-11 127.8, C-12 105.9, C-13 134.9, C-14 30.0, C-15 36.6, C-16 52.1, C-17 66.6, C-18 31.2, C-19 23.4, C-20 40.3, C-21 59.1, CO₂CH₃ 51.3, CO₂CH₃ 176.3, CH₂CF₃ 52.1 (J = 33 Hz), CH₂CF₃ 125.1 (J = 290 Hz). Les fractions suivantes éluées par CH₂Cl₂ fournissent 12a, F 103° (MeOH), [α]_D +11°; SM: M⁺ 356, m/e 325 (M-OCH₃) m/e 297 (M-CO₂CH₃) m/e 144; m/e 130; UV_{B_{OH}A} max 210, 243, 294 nm (ϵ 25,800, 6050, 1950); RMN¹H: 3.43 (2 H, s, CH₂ en 2), 3.6 (3 H, s, CO₂CH₃), 4.06 (1 H, m, CH(OH)); 6.36-7.3 (4 H, m, H aromatiques); RMN¹³C: C-2 59.2, C-3 73.1, C-5 53.0, C-6 38.9, C-7 53.6, C-8 151.0, C-9 118.5, C-11 127.3, C-12 109.2, C-13 134.8, C-14 30.4, C-15 36.5, C-16 52.3, C-17 66.8, C-18 31.4, C-19 23.4, C-20 40.2, C-21 58.7, CO₂CH₃ 51.6, CO₂CH₃ 175.7.

L'éluat par CH₂Cl₂-MeOH 95-5 donne 7 (79 mg), F 168°, [α]_D +60° (litt. F 168°, [α]_D +59° (17)); UV_{B_{OH}A} max 211, 253 nm (ϵ 25,900, 5300); SM: M⁺ 370 m/e 225; RMN¹³C: C-2 182.2, C-3 71.3, C-5 53.4, C-6 35.2, C-7 56.8, C-8 133.7, C-9 124.8 C-10, 122.3, C-11 127.5, C-12 109.7, C-13 140.4, C-14 30.4°, C-15 36.1, C-16 52.3, C-17 66.7, C-18 31.4, C-19 23.3, C-20 40.3, C-21 58.8, CO₂CH₃ 51.7, CO₂CH₃ 175.4.

Hydrolyse de 5 par CF₃COOH. Oxindole A 7

Une solution de 5 (114 mg) dans CF₃COOH à 10% (5 cm³) est chauffée 4 h au bain-marie sous atmosphère d'azote. Après traitement habituel, on obtient un résidu donnant après chromatographie sur silice Malinckrodt CCA le dérivé 7 (80 mg) identique au dérivé précédemment décrit.

Hydrolyse de 5 par CH₃COOH. Oxindole B 8

Une solution de 5 (105 mg) dans CH₃COOH à 10% (5 cm³) est chauffée 4 h au bain-marie sous atmosphère d'azote selon ref. 17. Après traitement habituel on obtient après purification sur colonne de silice Malinckrodt CCA l'oxindole B 8 (64 mg), F238°, [α]_D -5° (litt. F = 222, [α]_D -9° (17)); SM: M⁺ 370, m/e 225; RMN¹³C: C-2 182.1, C-3 74.3, C-5 54.4, C-6 34.9, C-7 55.9, C-8 133.7, C-9 122.9, C-10 122.6, C-11 127.9, C-12 109.7, C-13 140.9, C-14 29.6°, C-15 36.5, C-16 52.3, C-17 66.7, C-18 31.3°, C-19 23.4, C-20 39.9, C-21 58.7, CO₂CH₃ 51.6, CO₂CH₃ 175.6.

Réduction de 9a par NaBH₄CN dans l'acide trifluoroacétique

A une solution de 9a (109 mg) dans CF₃COOH (20 cm³) refroidie à 0°, on ajoute en 1 h NaBH₄CN (200 mg). La solution est agitée 1 h à 0° puis 2 h 30 min à la température ordinaire. Après alcalinisation prudente en présence de glace, l'extraction par CH₂Cl₂ fournit un résidu (103 mg) donnant par cristallisation dans CH₂Cl₂ 12b (80 mg) identique au produit précédemment décrit.

Oxydation de 12b. Imine 14

A une solution de 12b (50 mg) dans CH₂Cl₂ (5 cm³) on ajoute MnO₂ (170 mg). On agit à la température ordinaire jusqu'à

disparition du produit de départ (1-2 h). La solution filtrée, évaporée, fournit un résidu purifié rapidement par filtration sur colonne d'alumine d'activité III (6 pour 100 d'eau). L'éluat par CH₂Cl₂-MeOH(99-1) fournit 14 (22 mg) non cristallisé; SM: M⁺ 397, M-44; UV_{B_{OH}A} max 229, 248, 274 nm (ϵ 18,000, 4870, 3240); IR (CHCl₃): 1740, 1270 cm⁻¹ (ester), 1680 cm⁻¹ (amide I, imine), 1560 cm⁻¹ (amide II); RMN¹H: 3.5 (3 H, s, CO₂CH₃), 4.06 (1 H, m, CH(OH)), 5.8 et 6.8 (2 H, s larges CONH₂), 7.1-7.6 (4 H, m, H aromatiques), 7.8 (1 H, s, H en 2).

Transposition de 14 en milieu acide. Carboxamido-5 β -yohimbine 15

Une solution de 14 (44 mg) dans CH₂Cl₂ (1 cm³) additionnée de CH₃COOH (2 cm³) est chauffée 5 min au bain-marie. Après extraction selon les procédés habituels, le résidu obtenu (34 mg) est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine d'activité III. L'éluat au CH₂Cl₂-MeOH 95-5 fournit 15 (20 mg), non cristallisé, [α]_D +33°, SM: M⁺ 397, M-44; UV_{B_{OH}A} max 229, 285, 294 nm (ϵ 23,150, 4740, 4190); IR (CHCl₃): 1725 cm⁻¹ (ester) 1680 cm⁻¹ (amide); RMN¹H: 3.73 (3 H, s, CO₂CH₃) 4.23 (2 H, m, H-17 et H-3); 5.96 (2 H, s large, CONH₂), 6.83-7.46 (4 H, m, H aromatiques), 7.93 (1 H, s, NH); RMN¹³C: C-2 131.9, C-3 49.6, C-5 62.4, C-6 15.4, C-7 106.4, C-8 127.7, C-9 118.2, C-10 119.2, C-11 121.4, C-12 111.3, C-13 136.2, C-14 31.5, C-15 32.1, C-16 51.9, C-17 67.3, C-18 31.5, C-19 22.8, C-20 40.5, C-21 34.4, CO₂CH₃ 51.9, CO₂CH₃ 174.6°, CONH₂ 174.8°.

Remerciements—Nous tenons à remercier MM. R. Goutarel et P. Potier pour l'intérêt porté à ce travail qui a bénéficié d'une aide à la recherche financée par la D.G.R.S.T. (contrat No. 76-7-0358). Nous remercions également Mr. A. Pancrazi pour de fructueuses discussions en RMN¹³C.

BIBLIOGRAPHIE

- J. Santamaria et F. Khuong-Huu, *Tetrahedron* 34, 1523 (1978).
- S. G. Cohen, A. Parola et G. H. Parsons, *Chem. Rev.* 73, 158 (1973); R. S. Davidson et K. R. Trethewey, *J.C.S. Chem. Comm.* 178 (1976); R. S. Davidson et K. R. Trethewey, *J. Chem. Soc. Perkin II* 169 (1977).
- D. Herlem, Y. Hubert-Brierre et F. Khuong-Huu, *Tetrahedron Letters* 359 (1975).
- P. Van Daele, *Med. Vlammsse Chem. Ver.* 23, 163 (1961); G. Chauvière, B. Tchoubar et Z. Welvart, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1428 (1963).
- R. T. Brown et A. A. Charalambides, *Tetrahedron Letters* 3249 (1974).
- R. T. Brown, C. L. Chapple et G. K. Lee, *Chem. Comm.* 1007 (1972).
- R. T. Brown et A. A. Charalambides, *Phytochemistry* 14, 2527 (1975).
- R. T. Brown et A. A. Charalambides, *Experientia* 31, 305 (1975).
- R. T. Brown, S. B. Fraser et J. Banerji, *Tetrahedron Letters* 3335 (1974).
- R. T. Brown et A. A. Charalambides, *Tetrahedron Letters* 1649 (1974).
- B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 1428 (1950).
- I. Saito, M. Imuka et T. Matsuura, *Chem. Letters* 1197 (1972).
- J. Le Men et W. I. Taylor, *Experientia* 21, 509 (1965).
- M.-M. Janot et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. France* 10, 383 (1943); *Idem. C. R. Acad. Sci.* 229, 360 (1949).
- G. W. Gribble, P. D. Lord, J. Skotnicki, S. E. Dietz, J. T. Eaton et J. L. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 7812 (1974).
- N. Aimi, E. Yamanaka, J. Endo, S. Sakai et J. Haginiwa, *Tetrahedron Letters* 1081 (1972); *Tetrahedron* 29, 2015 (1973).
- N. Finch et W. I. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* 29, 3871 (1962); J. L. Poussat, Thèse de Doctorat ès Sciences, Paris (1967).
- E. Wenkert, *Acc. Chem. Res.* 7, 46 (1974).
- Y. Hubert-Brierre, D. Herlem et F. Khuong-Huu, *Tetrahedron* 31, 3049 (1975).
- B. Radziszewski, *Ber.* 18, 355 (1885); K. B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.* 75, 3961 (1953).
- R. H. Levin, J. Y. Lallemant et J. D. Roberts, *J. Org. Chem.* 38, 1983 (1973); G. W. Gribble, R. B. Nelson, J. L. Johnson et G. C. Levy, *J. Org. Chem.* 40, 3720 (1975).

- ²²T. A. Crabb, R. F. Newton et D. Jackson, *Chem. Rev.* **71**, 109 (1971); G. Hugel, J. Lévy et J. Le Men, *C.R. Acad. Sc. Paris série C* **274**, 1350 (1972).
- ²³A. B. A. Jansen, J. M. Johnson et J. R. Surtees, *J. Chem. Soc.* 5573 (1964); E. Wenkert, C. J. Chang, H. P. S. Chawla, D. W. Cochran, E. W. Hagaman, J. C. King et K. Orita, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 3645 (1976).
- ²⁴T. Shono, K. Fujita et S. Kumai, *Tetrahedron Letters* 3123