

## TRANSPOSITION DU SQUELETTE ASPIDOSPERMANE PAR REACTION DE POLONOVSKI-POTIER

G. LEWIN \* et J. POISSON

Centre d'Etudes Pharmaceutiques, Laboratoire de Chimie des Substances  
Thérapeutiques Naturelles associé au C.N.R.S., 5 rue J.B. Clément, 92296 Châtenay-  
Malabry Cedex, France

et

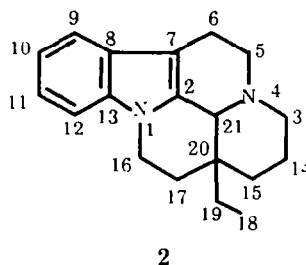
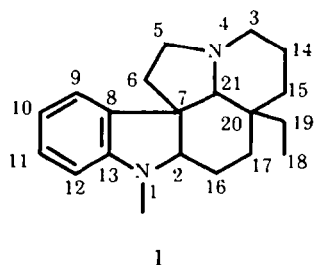
C. SCHAEFFER et J.P. VOLLAND

Institut de Recherches Servier, 11 rue des Moulineaux, 92150 Suresnes, France

(Received in Belgium 24 July 1990)

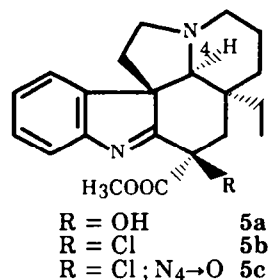
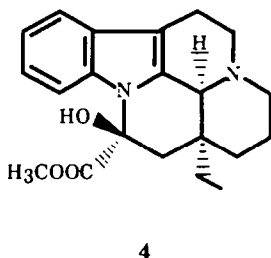
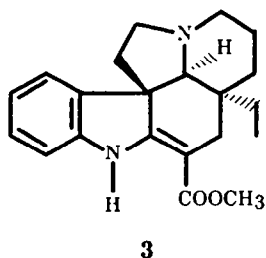
**Abstract** - 16-chloro-1-dehydrovincadifformine **5b** gives by a Polonovski reaction the 5-cyano derivative **6**. Repeating this reaction on **6** leads to different compounds according to experimental conditions :  $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$  affords the lactam **8** with unchanged aspidosperman skeleton whereas  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$  (Potier's modification) provides initially the rearranged compound **9** and finally the two epimeric tetracyclic compounds **10a** and **10b**. Mechanisms of formation of **8**, **9**, **10a** and **10b** are discussed.

Les alcaloïdes indolomonoterpéniques se répartissent en nombreux types structuraux dérivant d'une biogénèse dont les étapes sont aujourd'hui bien connues. Deux squelettes, les squelettes aspidospermane **1** et éburnane **2**, ont été particulièrement étudiés en raison de leur réactivité chimique et de l'intérêt thérapeutique de certains de leurs représentants.



(Numérotation biogénétique de Le Men et Taylor)<sup>1</sup>.

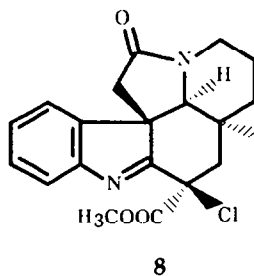
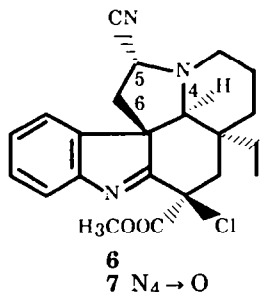
Dès 1965, Wenkert et Wickberg<sup>2</sup> suggèrent que le squelette **1** est le précurseur biogénétique du squelette **2** ; en 1972, Le Men et Lévy confirment pleinement cette hypothèse en réalisant à partir de la vincadifformine **3** la première hémisynthèse biomimétique de la vincamine **4**<sup>3</sup>. L'intérêt thérapeutique de la vincamine et de certains analogues utilisés pour leur tropisme cérébral a suscité de nombreuses variantes au procédé originel de Le Men et Lévy, mais évoluant toutes à partir d'intermédiaires 16-hydroxyindolénines analogues du composé **5a**<sup>4</sup>.



En 1984, nous avons décrit une transposition directe aspido-permane-éburnane <sup>5</sup>, *via* un intermédiaire 16-chloroindoléine **5b** <sup>6</sup> permettant un accès facile aux dérivés apovincaminiques. La recherche d'analogues vincaminiques diversement substitués sur la chaîne tryptaminique en 5 et 6 nous a incité à étudier dans un premier temps les conditions de fonctionnalisation de cette chaîne sur la chloro-16 indoléine **5b**. Les premiers essais rapportés ici ont utilisé la réaction de Polonovski : s'ils n'ont pas abouti à l'obtention de nouveaux analogues vincaminiques, ils se sont avérés en revanche intéressants sur le plan de la réactivité chimique du squelette aspido-permane.

### Résultats et discussion

La réaction de Polonovski a été utilisée d'une part dans les conditions initialement décrites <sup>7</sup> [action de (CH<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O sur un N-oxyde d'amine] et d'autre part selon la modification de Potier <sup>8</sup> [réaction de Polonovski-Potier en substituant (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O à (CH<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O] pour la préparation d'un ion iminium en 4 - 5 stabilisé sous forme d' $\alpha$  aminonitrile <sup>9</sup>. Ainsi, par traitement de **5c** selon l'une ou l'autre méthode [(CH<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O ou (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O] puis addition d'une solution aqueuse de KCN tamponnée à pH=4, le composé **5a**-cyano **6** est isolé. La position de la substitution est déterminée par l'étude spectrale de **6** en RMN du <sup>1</sup>H et du <sup>13</sup>C et par analogie avec l'obtention dans les mêmes conditions par Husson et coll. <sup>10</sup> de **5a**-cyanovincadifformine <sup>11</sup>.



Afin de poursuivre la fonctionnalisation des carbones 5 et 6, nous avons effectué une oxydation supplémentaire de la chaîne tryptaminique à l'aide d'une deuxième réaction de Polonovski <sup>12</sup> : **6** fournit aisément le N-oxyde **7** (acide m-chloroperbenzoïque dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) qui est isolé puis remis en réaction dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en présence de (CH<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O ou de (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O ; à l'issue de la réaction, le milieu est cette fois additionné d'une solution aqueuse de soude.

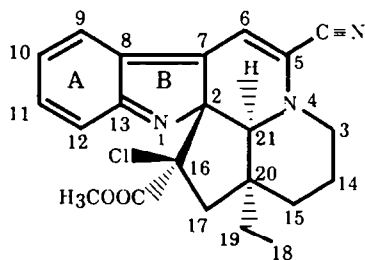
Selon l'anhydride utilisé et le temps de réaction, des composés de structures fort différentes sont isolés :

a) avec  $(CH_3CO)_2O$

Après 96 h, un composé très majoritaire est obtenu et identifié par ses caractéristiques spectrales au lactame **8** (S.M. :  $M^+$  386 ; I.R. : pas de bande  $C\equiv N$ , bande lactame à  $1695\text{ cm}^{-1}$ ).

b) avec  $(CF_3CO)_2O$  (temps de réaction 2,5 h)

Le lactame **8** est isolé dans ce cas en très faible rendement (3 %) aux côtés de **9**, composé jaunefif très majoritaire.



Carbones	$\delta^*$	$^1H$	$^{13}C$
2		-	66,4
3		4,12 / 2,99	46,2
5		-	127,7
6		6,39	104,5
7		-	$\Delta$
8		-	135,4
9		7,36	124,4
10		7,11	124,6
11		7,39	130,3
12		7,56	120,3
13		-	156,8
14		2,08 / 1,74	18,4
15		2,12 / 1,99	27,3
16		-	78,1
17		2,23 / 3,29	48,5
18		1,09	8,9
19		1,86	29,6
20		-	49,1
21		3,32	74,3
$C\equiv N$		-	114,5
$\underline{COOCH}_3$		-	166,8
$\underline{COOCH}_3$		3,06	52,4

\* Les déplacements chimiques  $^1H$  et  $^{13}C$  sont exprimés en ppm par rapport au TMS pris comme référence externe (solvant  $CDCl_3$ )  
 $\Delta$  Le signal correspondant n'a pas été localisé

Tableau 1

Par rapport à **6**, le composé **9** présente d'une part un degré d'insaturation supplémentaire (en S.M. perte de 2 u.m.a. avec  $M^{+}$  395 ; en R.M.N. du  $^{13}\text{C}$  présence de 11C  $\text{sp}^2$  et de 11C  $\text{sp}^3$  contre respectivement 9 et 13 dans **6**) et d'autre part, un chromophore très conjugué absorbant jusque dans le visible. Ces deux constatations nous ont suggéré la structure **9** qui a été confirmée par l'examen du spectre I.R. (forte bande  $\text{C}\equiv\text{N}$  à  $2200\text{ cm}^{-1}$ , bande  $\text{C}=\text{N}$  à  $1610\text{ cm}^{-1}$ ) et par les résultats obtenus en R.M.N. du  $^1\text{H}$  et du  $^{13}\text{C}$ . Les attributions reportées dans le tableau 1 ont été faites à partir d'expériences à deux dimensions de corrélation hétéronucléaire.

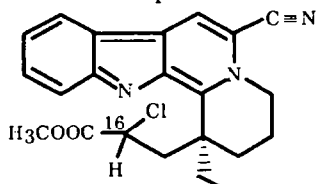
Sur le plan stéréochimique, comme attendu, la configuration de C20 n'est pas modifiée au cours de la transposition et détermine, ainsi que le montre l'examen des modèles moléculaires, les configurations de C2 et C21. La configuration en 16 est déduite de l'étude du spectre R.M.N. du  $^1\text{H}$  : en effet, le déplacement chimique à 3,06 ppm du  $\text{CH}_3$  de la fonction ester s'explique très vraisemblablement, dans le cas d'une configuration 16R, par l'effet de courant de cycle exercé par les cycles A et B. Comme la transposition **6**  $\rightarrow$  **9** n'affecte pas, selon le mécanisme proposé (*vide supra*), le centre 16, cette configuration est par conséquent la même dans **6** et donc dans **5b**, ce qui est bien en faveur de la présence d'un Cl en 16 $\beta$  dans la chloro-indolénine **5b**<sup>4</sup>.

c) avec  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$  (temps de réaction 60 h)

Le composé **9** a presque disparu et deux produits majoritaires incolores **10a** et **10b** de  $R_f$  très voisins sont difficilement isolés par C.C.M. préparative dans le rapport  $10a / 10b \approx 5$ . **10a** et **10b** présentent des caractéristiques spectrales très voisines évoquant des structures isomères : en S.M. présence d'un pic  $M^{+}$  395 comme pour **9** mais avec un pic de base à  $m/z$  275 ; en I.R. présence d'une bande  $\text{C}\equiv\text{N}$  de forte intensité à  $2215\text{ cm}^{-1}$  et d'une bande  $\text{C}=\text{N}$  à  $1620\text{ cm}^{-1}$ .

Par rapport à **9**, le spectre U.V. de **10a** et **10b** est très différent avec notamment deux absorptions centrées sur 295 ( $\log \epsilon = 4,40$ ) et 362 nm ( $\log \epsilon = 3,60$ ) évoquant un chromophore de  $\beta$ -carboline anhydro-base<sup>13</sup> (Potier et coll. ont récemment décrit une série de composés possédant ce noyau<sup>14</sup>).

L'étude par R.M.N. du  $^1\text{H}$  et du  $^{13}\text{C}$  a permis de déterminer la structure des composés **10a** et **10b** et de confirmer l'enchaînement  $\beta$ -carboline anhydro-base. Les attributions réalisées à partir des expériences décrites précédemment sont reportées dans les tableaux 2 (déplacements chimiques des protons) et 3 (déplacements chimiques des carbones).



**10a**      16S

**10b**      16R

H	10a	10b
3a	4,58 m (12,2;12;4,6)	4,71 m (18,1;12,2;6,4)
3b	4,78 m (12,2;3,7;<1)	4,67 m <sup>(1)</sup>
6	8,17 s	8,25 s
9	8,12 d	8,11 d
10	7,40 t	7,41 t
11	7,61 t	7,63 t
12	8,00 d	8,01 d
14	2,30 m <sup>(1)</sup>	2,26 m <sup>(1)</sup>
15	2,20 m <sup>(1)</sup>	2,20 m <sup>(1)</sup>
16	4,04 dd (7,0;6,1)	4,40 dd (9,2;4,6)
17a	3,70 dd (15,3;7,0)	3,41 dd (15,6;9,2)
17b	2,55 dd (15,3;6,1)	2,95 dd (15,6;4,6)
18	1,07 t (7,3)	0,97 t (7,3)
19a	2,65 dq (15,0;7,3)	2,53 q (7,3)
19b	2,36 dq (15,0;7,3)	2,51 q (7,3)
COOCH <sub>3</sub>	3,03 s	3,70 s

Les déplacements chimiques <sup>1</sup>H sont exprimés en ppm par rapport au TMS pris comme référence externe (solvant CDCl<sub>3</sub>). (m, multiplet ; s, singulet ; d, doublet ; dq, doublet de quadruplet).

Les constantes de couplage sont exprimées en Hz et notées entre parenthèses.

C	10a	10b
2	151,4 <sup>a</sup>	151,0 <sup>b</sup>
3	54,5	54,6
5	116,3	116,4
6	121,1	121,5
7	122,5	122,4
8	122,0	121,9
9	125,3	125,5
10	121,7	121,7
11	128,1	128,1
12	120,3	120,2
13	156,0	c
14	18,9	18,7
15	29,3	28,5
16	53,6	53,8
17	39,1	39,5
18	8,6	8,8
19	28,7	28,3
20	43,7	43,5
21	153,5 <sup>a</sup>	154,8 <sup>b</sup>
C=N	114,0	114,0
<u>C</u> OOCH <sub>3</sub>	168,9	169,5
COO <u>C</u> H <sub>3</sub>	52,6	53,4

(1) les valeurs des constantes de couplage n'ont pas pu être mesurées.

a) et b) attributions intervertibles  
c) le signal n'a pas été localisé

Les déplacements chimiques <sup>13</sup>C sont exprimés en ppm par rapport au TMS puis comme référence externe

Tableau 2

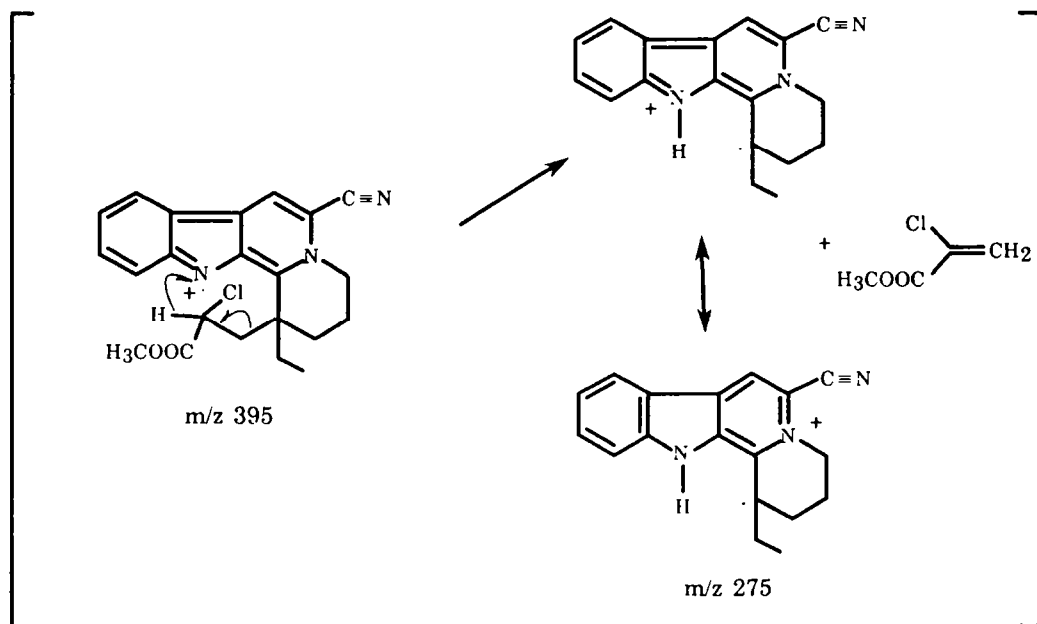
Tableau 3

Les différences les plus significatives entre 10a et 10b sont observées en R.M.N. du <sup>1</sup>H et concernent les protons en 16, 17, 19 et ceux de la fonction ester méthylique. Ces différences ont pu être interprétées dans le cadre de la formation des deux épimères en C16.

Une analyse conformationnelle a été réalisée à partir de l'option "Search" du logiciel SYBIL. En prenant en compte les deux conformations du cycle pipéridine et les rotations rigides autour des liaisons C19-C20, C20-C17, C17-C16, C16-C (=O) et (O=)C-OCH<sub>3</sub>, les conformations retenues sont celles ne dépassant pas 10 kcal. La zone de recouvrement des populations conformationnelles des deux épimères en 16 (repérées par le groupe méthyle de la chaîne ester) est importante.

Pour une configuration 16S, une certaine restriction de la liberté de mouvement des chaînes ester et éthyle est induite par l'encombrement stérique créé par le chlore proche de la liaison C15-C14 ; le groupe méthyle de la fonction ester se situe alors préférentiellement au-dessus du plan du tricyclic conjugué et subit, par effet de courant de cycle un déplacement vers les hauts champs comme constaté dans 10a. De même, cette rotation restreinte serait à l'origine de la plus forte non équivalence magnétique des protons 17 d'une part et 19 d'autre part, telle qu'on l'observe pour le composé 10a. Au contraire, lorsque la configuration est 16R, les rotations des chaînes ester et éthyle sont beaucoup plus libres et l'on peut prévoir alors en R.M.N. du  $^1\text{H}$  un déplacement chimique "standard" du méthyle de la chaîne ester (3,70 ppm) comme dans 10b. Toutes ces observations rendent donc fortement probables pour 10a et 10b les configurations respectives 16S et 16R.

Enfin, la structure de 10a et 10b est tout à fait en accord avec la présence en S.M. d'un pic de base à  $m/z$  275 dont le mode de formation pourrait être le suivant :

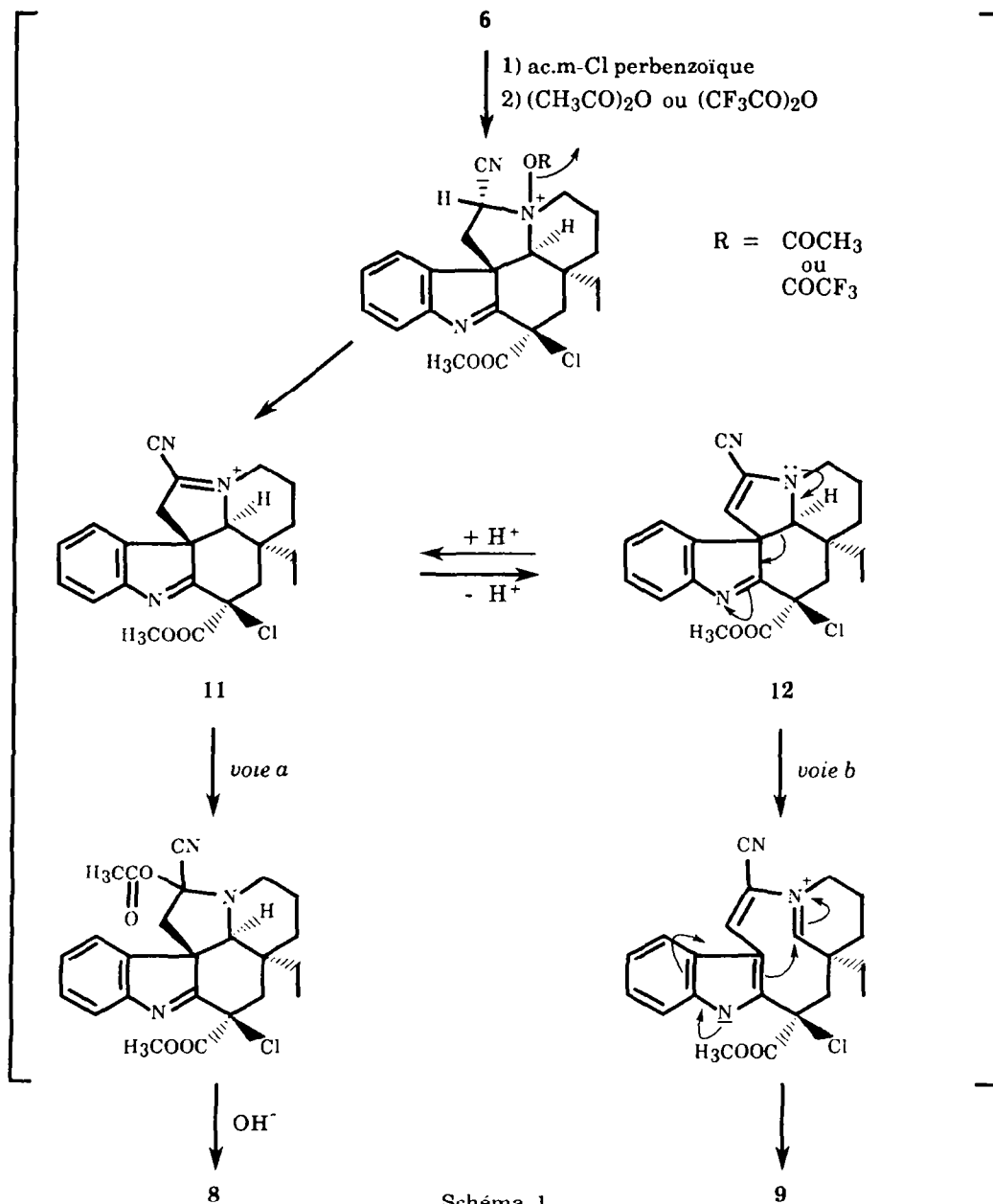


#### Mécanisme de formation de 8, 9, 10a, et 10b (schémas 1 et 2)

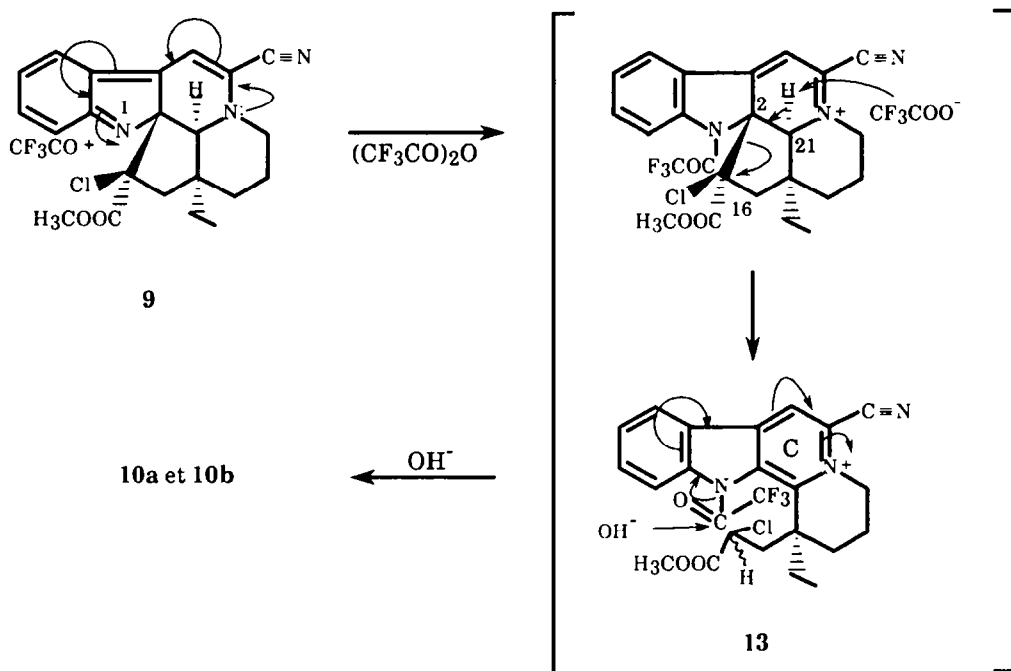
La différence de réactivité de 6 s'explique par la différence de nucléophilie entre  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  et  $\text{CF}_3\text{COO}^-$ .

Dans les deux cas, la réaction débute par une attaque électrophile de l'anhydride sur l'oxygène du N-oxyde et fournit, par arrachement du proton en 5 (très activé par l'ammonium quaternaire et le nitrile) et départ d'un groupe  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  ou  $\text{CF}_3\text{COO}^-$ , l'iminium 11 en équilibre avec l'énamine 12.

En présence d'un nucléophile tel que  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  se fixant en 5, la réaction évolue suivant la *voie a* et conduit après hydrolyse alcaline au lactame 8. En présence d'un faible nucléophile comme  $\text{CF}_3\text{COO}^-$ , l'iminium 11 conduit majoritairement *via* l'énamine 12 (*voie b*) au dérivé 9 selon un mécanisme de transposition classique en série aspidospermane.



Lorsque **9** est laissé dans le milieu réactionnel plus longtemps [ou s'il est remis à réagir dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  avec  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ ], la réaction évolue alors selon le schéma 2 : attaque électrophile de  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$  sur l'azote 1, aromatisation du cycle C avec arrachement du proton en 21 et rupture de la liaison 2-16 aboutissant à l'intermédiaire  $\beta$ -carbolinium **13**. Par traitement alcalin en fin de réaction, la liaison amide en 1 est hydrolysée avec passage au chromophore  $\beta$ -carboline anhydro-base et obtention des deux épimères **10a** et **10b**.



L'attaque initiale de **9** par  $(\text{CF}_3\text{CO})_2$  au niveau de l'azote 1 a été confirmée en faisant réagir **9** avec différents halogénures organiques ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $\text{CH}_3\text{I}$ ) : après traitement alcalin en fin de réaction, les dérivés respectivement obtenus **14** et **15** sont bien alkylés sur N1 mais leur structure (déterminée par les méthodes spectrales usuelles) a conservé le squelette de **9**. La formation de **14** et **15** (schéma 3) s'explique bien par une attaque électrophile initiale en 1 mais sans rupture consécutive de la liaison 2-16. Par traitement alcalin final lors de l'extraction, l'ion  $\text{C}\equiv\text{N}^-$  est éliminé et l'on obtient les lactames conjugués **14** et **15** (S.M. : **14**  $M^+$  476, **15**  $M^+$  400 ; I.R. : la bande  $\text{C}\equiv\text{N}$  a disparu, bandes  $\text{COOCH}_3$  à 1735, lactame à 1665 et double liaison conjuguée à  $1600\text{ cm}^{-1}$ ).



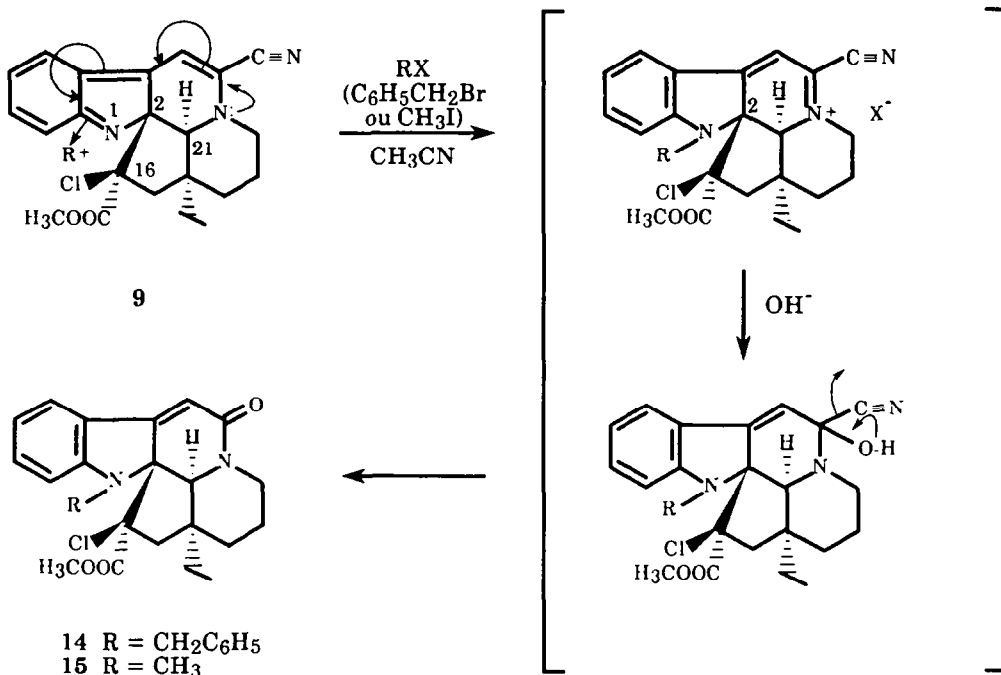
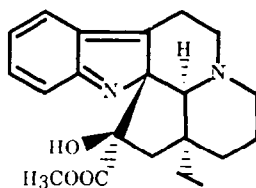


Schéma 3

### Conclusion

Il est intéressant de remarquer que la chloro-16 indolénine **5b** soumise à deux reprises aux conditions de la réaction de Polonovski-Potier, fournit un composé **9** analogue de **16**, l'intermédiaire invoqué par Wenkert et coll. <sup>2</sup> dans le mécanisme de la transposition aspidospermane-ébournane. A la différence de **16** instable et non isolable, **9** est facilement obtenu car l'enchaînement tétraénique est dans ce cas fortement stabilisé par le nitrile conjugué en 5-6. A partir de **9** et de **14**, la transposition en squelette ébournane a d'ailleurs été envisagée par réduction sélective du nitrile conjugué (pour **9**) ou du lactame (pour **14**), mais jusqu'à présent ces tentatives de réduction n'ont pas abouti.



## Partie expérimentale

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre électronique Schmidt-Haensch à 589 nm.

Les spectres I.R. ont été effectués dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sur lames de NaCl à l'aide d'un spectrographe Perkin Elmer 457.

Les spectres U.V. ont été déterminés sur un appareil Unicam SP 1800.

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  réalisées sur les composés **9**, **10a**, **10b** ont été obtenues à partir des microprogrammes standards BRUKER. Les délais D2 et D3 ont été optimisés pour  $^1\text{J}(\text{CH}) = 130$  Hz et  $^3\text{J}(\text{CH}) = 5$  Hz.

Les paramètres d'acquisition sont les suivants : la largeur spectrale en dimension  $F_1$  est de 1700 Hz (6,5 Hz par point) et de 15600 Hz (15,2 Hz par point) en dimension  $F_2$  ; 80 incréments de 512 décroissances d'induction libre ont été enregistrés. Le délai de relaxation est de 1 s.

Les chromatographies (sur couche mince préparative = C.C.M. préparative ou éclair) ont été effectuées sur gel de silice.

### Réaction de Polonovski-Potier sur **5b** → **6**

Le composé **5b** (1,488 g - 4 mM) est dissous dans 120 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et additionné d'acide m-chloroperbenzoïque (4,4 mM). Après 1 heure de réaction à température ambiante, le milieu est lavé à plusieurs reprises par une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  puis à l'eau ; la phase organique fournit après séchage et évaporation un résidu sec de N-oxyde **5c** (1,370 g). [S.M. :  $m/z$  (abondance %) 388-390 ( $\text{M}^+$ ) (2), 372(26), 371(14), 370(28), 336(48), 335(44), 124(100)].

A ce résidu en solution dans 150 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre à 0°, on ajoute sous atmosphère d'azote  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$  (7 ml). Après 0,5 h d'agitation au bain de glace puis 1,5 h à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré sous vide pour éliminer l'excès de  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$  puis additionné au bain de glace d'une solution aqueuse de KCN ; le pH de la phase aqueuse est amené à 4 par addition de  $\text{CF}_3\text{COOH}$  et le mélange des deux phases est agité 0,25 h à température ambiante.

Après alcalinisation de la phase aqueuse à pH=9 et extraction par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , l'ensemble des phases organiques est lavé à l'eau, séché puis évaporé à sec. Le résidu obtenu fournit par précipitation dans le MeOH le composé **6** (1,089 g - Rdt : 69 %).

En remplaçant  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$  par  $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ , la réaction fournit après 24 h à température ambiante **6** avec un rendement identique.

**6** Amorphe ;  $[\alpha]_D - 265^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c=1$ ) ; U.V. (EtOH)  $\lambda$  max nm (log  $\mathcal{E}$ ) 229 (4,26), 234 (4,23), 286 (3,81) ; I.R. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  2210, 1735, 1550 ; R.M.N.  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0,55 (t, 3H, C18-H<sub>3</sub>) ; 2,10 (d, 1H, C6-H<sub>a</sub>,  $J_{\text{gem}} = 13,4$  Hz) ; 2,93 (s, 1H, C21-H) ; 3,14 (m, 2H, C3-H<sub>2</sub>) ; 3,50 (dd, 1H, C6-H<sub>\beta</sub>,  $J_{\text{H}_5\text{H}_6} = 7,5$  Hz,  $J_{\text{gem}} = 13,4$  Hz) ; 3,97 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>) ; 4,28 (d, 1H, C5-H) ; 7,3 à 7,8 (m, 4H, aromatiques) ; R.M.N.  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 6,6 (C18) ; 20,7 (C14) ; 27,9 (C19) ; 31,8 (C15) ; 37,3 (C20) ; 40,5 et 42,3 (C6, C17) ; 49,0 (C3) ; 53,7 (OCH<sub>3</sub>) ; 54,9 (C5) ; 60,5 et 65,9 (C7, C16) ; 74,2 (C21) ; 117,6 (C=N) ; 122,3 (C11 et C12) ; 127,8 et 128,2 (C9 et C10) ; 145,5 (C8) ; 151,7 (C13) ; 170,3 (C=O) ; 179,8 (C2) ; S.M. :  $m/z$  (abondance %) 397-399 ( $\text{M}^+$ ) (36-9), 370-372 (42-14), 336 (100), 332 (75), 266 (76), 253 (64), 214 (72).

### - N-oxydation de **6** → **7**

**6** (1,191 g, 3 mM) est dissous dans 80 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Après addition d'acide m-chloroperbenzoïque (3,9 mM), le milieu est laissé à température ambiante pendant 15 h. Un traitement identique à celui décrit précédemment conduit à un résidu sec (1,110 g) constitué presque uniquement de N-oxyde **7** ; 20 mg de ce résidu brut sont purifiés par C.C.M. préparative ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - MeOH, 95-5) en vue de l'analyse spectrale.

7 S.M. : m/z (abondance %) 413-415 ( $M^{+}$ ) (1), 396-398 (40-13), 352 (33), 332 (28), 266 (37), 214 (100); l'enchaînement N-oxyde entraîne notamment en R.M.N. du  $^1H$  un déblindage des H en 3,5 et 21 à  $\delta$  ppm : 3,75 (m, 1H, C3-H) ; 3,95 (s, 1H, C21-H) ; 4,22 (m, 1H, C3-H) ; 5,05 (dd, 1H, C5-H,  $J = 12,5$  et  $6,3$  Hz).

- *Réaction de Polonovski 6  $\rightarrow$  8*

A une solution refroidie à  $0^\circ$  du N-oxyde brut 7 (0,041 g, 0,1 mM) dans 5 ml de  $CH_2Cl_2$ , on ajoute sous atmosphère d'azote  $(CH_3CO)_2O$  (0,4 ml). Après 96 h à température ambiante, le milieu réactionnel est agité 0,5 h en présence d'eau pour détruire l'excès de  $(CH_3CO)_2O$ . La phase aqueuse est alors alcalinisée à pH=9 et extraite par  $CH_2Cl_2$  ; l'ensemble des phases organiques fournit après le traitement habituel un résidu sec (0,035 g) très majoritaire en composé 8 qui est isolé pur par C.C.M. préparative ( $CH_2Cl_2$  - MeOH, 98,5-1,5) (0,019 g - Rdt 44 %).

8 Amorphe ;  $[\alpha]_D - 111^\circ$  ( $CHCl_3$ ,  $c = 1$ ) ; U.V. (EtOH)  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ) 230 (4,08), 286 (3,71) ; I.R. ( $CH_2Cl_2$ )  $\nu$   $cm^{-1}$  1740, 1695, 1555 ; R.M.N.  $^1H$  ( $CDCl_3$ ) signaux significatifs à  $\delta$  ppm : 2,80 (d, 1H, C6-H $_{\alpha}$ ,  $J_{gem} = 15,9$  Hz) ; 3,00 (d, 1H, C6-H $_{\beta}$ ) ; 3,75 (s, 1H, C21-H) ; 4,45 (m, 1H, C3-H) ; S.M. : m/z (abondance %) 386-388 ( $M^+$ ) (10-3), 351 (9), 214 (27), 154 (34), 124 (52), 110 (100).

- *Réaction de Polonovski-Potier 6  $\rightarrow$  9*

A une solution refroidie à  $0^\circ$  du N-oxyde brut 7 (0,805 g, 1,95 mM) dans 80 ml de  $CH_2Cl_2$ , on ajoute sous atmosphère d'azote  $(CF_3CO)_2$  (4 ml). Après 0,5 h à  $0^\circ$  puis 2 h à température ambiante, la réaction est arrêtée par addition au bain de glace d'une solution aqueuse de NaOH 0,5 N. La phase organique fournit après traitement habituel un résidu sec (0,710 g) ; par purification par chromatographie éclair ( $CH_2Cl_2$  - MeOH, 99-1) le composé majoritaire 9 est isolé pur (0,380 g - Rdt 49 %) ainsi qu'une très faible quantité du lactame 8 (0,025 g - Rdt 3 %).

9 Amorphe ;  $[\alpha]_D + 242^\circ$  ( $CHCl_3$ ,  $c = 1$ ) ; U.V. (EtOH)  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ) 236 (3,93), 246 (3,89), 262 (3,64), 297 (3,52), 410 (3,91) ; I.R. ( $CH_2Cl_2$ )  $\nu$   $cm^{-1}$  2210, 1740, 1610, 1570, 1540 ; S.M. : m/z (abondance %) 395-397 ( $M^{+}$ ) (100-30), 360 (12) 193 (46) ; Microanalyse : pour  $C_{22}H_{22}N_3O_2Cl$  calc % C 66,74 ; H 5,60 ; N 10,62 ; Cl 8,96 ; tr % C 66,49 ; H 5,68 ; N 10,55 ; Cl 8,88.

- *Obtention des composés 10a et 10b*

Ces dérivés épimères s'obtiennent soit à partir de 6 par réaction de Polonovski-Potier laissée à température ambiante pendant 60 h, soit à partir de 9 remis en réaction dans  $CH_2Cl_2$  avec  $(CF_3CO)_2$ . Nous avons utilisé le second procédé pour isoler 10a et 10b.

9 (0,100 g - 0,25 mM) est dissous dans 10 ml de  $CH_2Cl_2$  et additionné de  $(CF_3CO)_2O$  (1,8 ml). Après 60 h à température ambiante, on ajoute sous agitation au milieu réactionnel refroidi au bain de glace une solution aqueuse de NaOH 0,5 N. Après le traitement habituel de la phase organique, on obtient un résidu sec (0,095 g) qui est difficilement purifié par C.C.M. préparative ( $CH_2Cl_2$  - MeOH, 95-5). Par évaporation des éluats ( $t^\circ \leq 30^\circ$ ), 10a (0,050 g) et 10b (0,010 g) sont récupérés à l'état pur.

10a Amorphe ;  $[\alpha]_D - 135^\circ$  ( $CHCl_3$ ,  $c = 1$ ) ; U.V. (EtOH)  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ) 222 (4,00), 245 épaul. (3,73), 290 (4,35), 298 (4,35), 362 (3,58) ; I.R. ( $CH_2Cl_2$ )  $\nu$   $cm^{-1}$  2215, 1740, 1620, 1585 ; S.M. : m/z (abondance %) 395-397 ( $M^{+}$ ) (21-8), 359 (7) 275 (100) ; S.M. haute résolution pour  $C_{22}H_{22}N_3O_2Cl$  calc. 395,1400 ; tr. 395,1391.

10b Amorphe ;  $[\alpha]_D - 101^\circ$  ( $CHCl_3$ ,  $c = 1$ ) ; U.V. (EtOH)  $\lambda$  max nm (log  $\epsilon$ ) 223 (4,05), 245 épaul. (3,79), 290 (4,39), 297 (4,39), 362 (3,65) ; I.R. ( $CH_2Cl_2$ )  $\nu$   $cm^{-1}$  2215, 1740, 1620 ; S.M. : m/z (abondance %) 395-397 ( $M^{+}$ ) (18-7), 359 (10), 275 (100) ; S.M. haute résolution pour  $C_{22}H_{22}N_3O_2Cl$  calc. 395,1400 ; tr. 395,1393.

- *N1 alkylation de 9* → 14 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>Br) et 15 (CH<sub>3</sub>I)

9 (0,100 g - 0,25 mM) est dissous dans 8 ml de CH<sub>3</sub>CN ; après addition de 0,5 ml de C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>Br, le mélange est chauffé à reflux sous atmosphère d'azote 6 heures. Le milieu réactionnel est alors dilué dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et agité quelques instants en présence d'une solution aqueuse de NaOH 0,5 N. Après traitement habituel de la phase organique puis purification du résidu sec par chromatographie éclair (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - MeOH, 98-2), on isole le composé 14 pur (0,065 g - Rdt 55 %).

De la même manière, 9 (0,012 g) conduit avec CH<sub>3</sub>I en large excès au dérivé 15 obtenu pur (0,008 g) après C.C.M. préparative (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - MeOH, 97-3).

14 Amorphe ; [α]<sub>D</sub> + 272° (CHCl<sub>3</sub>, c = 1) ; U.V. (EtOH) λ max nm (log ε) 222 (4,36), 250 épaul. (3,94), 300 (4,16), 339 (3,91) ; I.R. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ν cm<sup>-1</sup> 1735, 1665, 1605 ; R.M.N. <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) signaux significatifs à δ ppm : 2,4 (m, 1H, C3-H) ; 3,0 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>) ; 3,65 (s, 1H, C21-H) ; 4,8 (m, 1H, C3-H) ; 5,7 (s, 1H, C6-H) ; R.M.N. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) signaux significatifs à δ ppm : 36,8 (C3) ; 47,7 (N1-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ; 61,8 (C2) ; 72,2 (C21) ; 80,4 (C16) ; 95,2 (C6) ; 128,4 (C7) ; 146,8 (C8) ; 155,6 (C13) ; 163,9 (C5) ; 167,8 (COOCH<sub>3</sub>) ; S.M. : m/z (abondance %) 476-478 (M<sup>+</sup>) (12-4), 441 (37), 327 (28), 327 (28), 274 (26), 91 (100).

15 Amorphe ; en U.V. (EtOH) λ max nm à 223, 301 et 340 ; en I.R. mêmes bandes caractéristiques que 14 ; S.M. m/z (abondance %) 400-402 (M<sup>+</sup>) (38-14), 365 (87), 251 (100), 198 (95).

## References

1. Le Men, J. ; Taylor, W.I. *Experientia*, 1965, 21, 508
2. Wenkert, E. ; Wickberg, B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, 87, 1580
3. Hugel, G. ; Lévy, J. ; Le Men, J. *C.R. Acad. Sci. Paris*, 1972, 274, 1350
4. Hugel, G. ; Massiot, G. ; Lévy, J. ; Le Men, J. *Tetrahedron*, 1981, 37, 1369
5. Lewin, G. ; Poisson, J. *Tetrahedron Letters*, 1984, 25, 3813
6. Pierron, C. ; Garnier, J. ; Lévy, J. ; Le Men, J. *Tetrahedron Letters*, 1971, 1007
7. Polonovski, M. ; Polonovski, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1927, 1190
8. Ahond, A. ; Cavé, Ad. ; Kan-Fan, C. ; Husson, H.P. ; de Rostolan, J. ; Potier, P. *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 5622
9. Grierson, D.S. ; Harris, M. ; Husson, H.P., *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 1064
10. Henriques, A. ; Fan, C. ; Chiaroni, A. ; Riche, C. ; Husson, H.P. ; Kan, S.K. ; Lounasmaa, M. *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 803
11. Santamaria, J. ; Herlem, D. ; Khuong-Huu, F. *Tetrahedron*, 1977, 33, 2389
12. A notre connaissance, la réaction de Polonovski n'avait pas encore été décrite sur un N-oxyde d'aminonitrile
13. Spenser, I.A. *J. Chem. Soc.*, 1956, 3659
14. Dodd, R.H. ; Poissonnet, G. ; Potier, P. *Heterocycles*, 1989, 29, 365

## Remerciements

Nous remercions Mr A. Boudon pour l'étude conformationnelle réalisée à l'aide du logiciel SYBIL et Mr J.P. Bouchet pour les discussions fructueuses concernant les résultats RMN.