

REACTIONS PHOTOCHIMIQUES D'AMINES TERTIAIRES ET D'ALCALOÏDES—III^{1,2}

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

(Received in the UK 19 February 1973; Accepted for publication 9 March 1973)

Résumé—Des réactions d'oxydation photosensibilisée par le bleu de méthylène de diverses amines tertiaires et d'alcaloïdes sont étudiées. La formation d'un ion immonium est envisagée pour expliquer l'obtention des amines secondaires et de certains produits de cyclisation et de dimérisation, à partir d'un transfert électronique entre le bleu de méthylène à l'état triplet et l'amine tertiaire.

Abstract—Photo-oxidation reactions, sensitized by methylene blue, of various tertiary amines and alkaloids have been studied. An immonium ion is postulated as an intermediate in the formation of secondary amines and of some cyclization and dimerization products.

Des réactions photochimiques pouvant modifier considérablement les structures de substances naturelles, ce qui aboutit à des artefacts résultant des procédés d'extraction à partir de la matière vivante, sont connues. Ces réactions photochimiques sont dues à la présence dans ces substances de chromophores les plus divers, aromatiques, oléfiniques ou autres. Les alcaloïdes sont caractérisés par la présence d'au moins un atome d'azote basique, très fréquemment sous forme d'une amine tertiaire faisant ou non partie d'un hétérocycle.

L'étude du dichroïsme circulaire d'amines tertiaires aliphatiques optiquement actives, ayant montré que celles-ci présentent deux bandes d'absorption dans la région de 190–240 nm,³ nous a conduits à examiner le comportement de ces amines en photochimie.¹ Les expériences ont été réalisées sur des amines stéroïdiques, donnant des dérivés de transformation facilement identifiables, et ont été, initialement, de deux types. D'une part, l'irradiation directe du produit, en solution dans le cyclohexane (lampe "Engelhardt-Hanovia" moyenne pression) permettant d'exciter la transition à λ_{\max} 220–230 nm; et d'autre part, l'irradiation, avec la même lampe, du produit en solution dans un mélange benzène/méthanol, irradiation qui peut être sensibilisée. Les résultats obtenus permettaient de considérer que l'irradiation des amines tertiaires détermine la rupture

d'une liaison $\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} - \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array}$ pour donner un radical

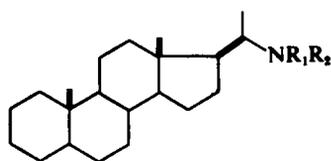
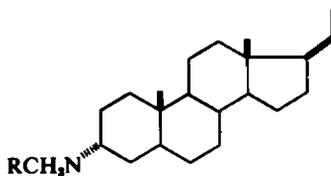
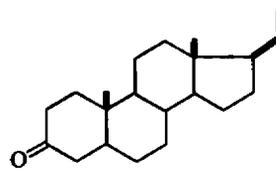
$\begin{array}{c} \diagdown \\ \text{N} \cdot \end{array}$, qui se stabilise, soit en donnant l'amine secondaire, soit par élimination d'un hydrogène en α et formation d'une imine. Dans certains cas, on observait, en outre, la formation de dérivés oxygénés.

Dans une communication préliminaire,² nous avons décrit une réaction de déméthylation photochimique d'amines tertiaires stéroïdiques, par irradiation en présence de bleu de méthylène. D'autres auteurs ont, par ailleurs, publié des réactions d'oxydation d'amines par irradiation en présence d'oxygène et de colorants, de cétones aromatiques ou d'hydrocarbures aromatiques.⁴ Des réactions de desalcoylation photochimique d'amines aromatiques sont connues depuis longtemps.⁵

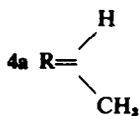
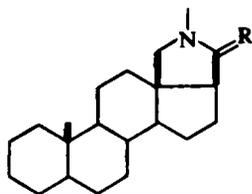
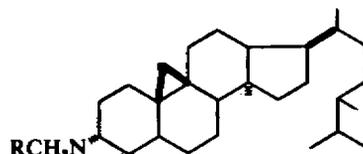
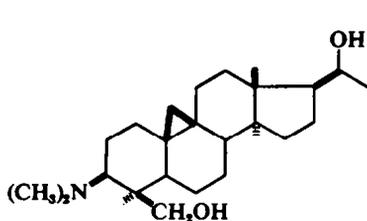
Nous avons étudié la généralisation de cette déméthylation photochimique en l'appliquant à diverses amines tertiaires d'origine naturelle, en particulier à divers alcaloïdes. Les expériences ont été effectuées dans les mêmes conditions: produits en solution méthanolique, utilisation de bleu de méthylène comme photosensibilisateur, irradiation par une lampe Philips SP 500, barbotage d'oxygène.

Nous avons ainsi étudié le comportement, dans ces conditions, du tropanol 8a, du pseudotropanol 9a, de la desoxyscopoline 10a, de la scopoline 11a, de la N-méthylproso-pinine 13a. Les produits obtenus sont les amines secondaires et (ou) les formamides, dans le cas du tropanol, du pseudotropanol, de la desoxyscopoline et de la N-méthylproso-pinine. Avec la scopoline 11a, à côté du formamide 11b on obtient la tétrahydrooxazine 12. Les structures des différents produits obtenus ont été confirmées par synthèse partielle ou par comparaison avec des échantillons de référence. Les résultats sont consignés dans le Tableau 1 dans lequel nous avons également fait figurer les résultats précédemment obtenus en série stéroïdique et triterpénique.²

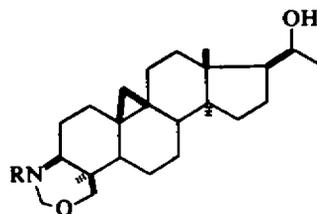
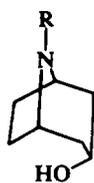
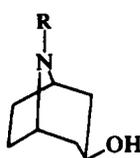
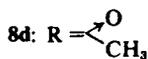
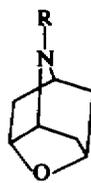
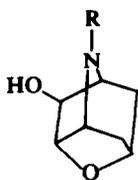
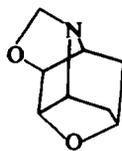
Les amides ou lactames obtenus par oxydation photochimique (1c, 4b, 5c, 8c, 9c, 10c, 11b) sont les mêmes que ceux que l'on obtient par oxydation chimique (CrO₃-pyridine, MnO₂) de ces mêmes produits.

1a: $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$ 1b: $R_1 = \text{H}; R_2 = \text{CH}_3$ 1c: $R_1 = \text{CHO}; R_2 = \text{CH}_3$ 1d: $R_1 = \text{CHO}; R_2 = \text{H}$ 2a: $R = \text{CH}_3$ 2b: $R = \text{H}$ 2c: $R = \text{CHO}$ 

3

4b: $R = \text{O}$ 5a: $R = \text{CH}_3$ 5b: $R = \text{H}$ 5c: $R = \text{CHO}$ 

6

7a: $R = \text{CH}_3$ 7b: $R = \text{H}$ 8a: $R = \text{CH}_3$ 8b: $R = \text{H}$ 8c: $R = \text{CHO}$ 9a: $R = \text{CH}_3$ 9b: $R = \text{H}$ 9c: $R = \text{CHO}$ 10a: $R = \text{CH}_3$ 10b: $R = \text{CHO}$ 11a: $R = \text{CH}_3$ 11b: $R = \text{CHO}$ 

12

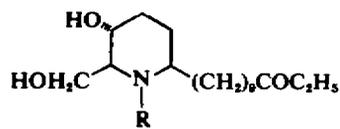
13a: $R = \text{CH}_3$ 13b: $R = \text{H}$

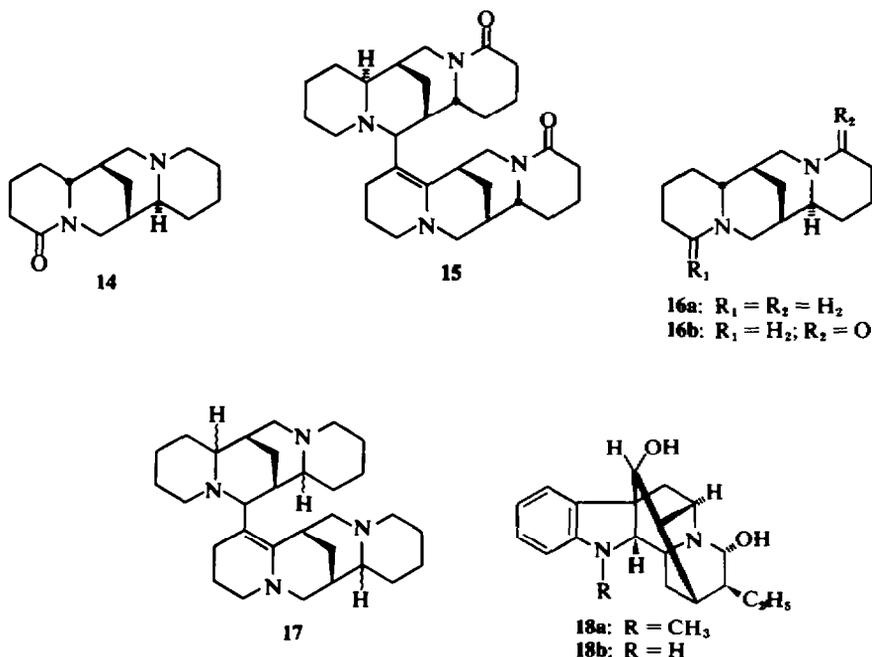
Tableau 1. Résultats des irradiations effectuées en solution méthanolique, en présence de bleu de méthylène, avec barbotage d'oxygène

Produits irradiés	% d'amine secondaire		% d'amides		autres produits		
diméthylamine-20 α							
(5 α) prégnane	1a	1b	53%	1c	0%		
diméthylamino-3 α							
(5 α) prégnane	2a	2b	55%			pregnanone-3	3 33% ⁸
conanine	4a			lactame	4b 49% ⁷		
diméthylamino-3 β							
cyclolaudane	5a	5b	70%	5c	11%		
dérivé	6					tétrahydrooxazine	7b 62.5%
tropanol	8a	8b	5%	8c	60%	amine oxyde	8d 5% ⁸
pseudotropanol	9a	9b	24%	9c	64%		
desoxyscopoline	10a			10c	53%		
scopoline	11a			11b	36% ⁹	tétrahydrooxazine	12 34%
prosopinine	13a	13b	80%				
lupanine	14					dimère	15 43% ¹⁰
spartéine	16a			16b	20%	dimère	17 ¹⁰
				14	~ 5%		

D'autre part nous avons étudié le comportement, dans les mêmes conditions d'irradiation photosensibilisée, d'amines tertiaires hétérocycliques ne comportant pas de groupement N-alcoyl, comme la lupanine 14 et la spartéine 16a. La lupanine 14 conduit à un dimère de masse 492 pour lequel la structure 15 d'une diplolupanine est proposée. Ce dérivé peut être obtenu par oxydation mercurique de la lupanine, à partir d'un ion immonium intermédiaire.¹⁰ La spartéine 16a fournit deux dérivés d'oxydation, l'isolupanine

16b et la lupanine 14 (cette dernière en très petite quantité) ainsi qu'un dimère de masse 414 pour lequel la formule d'une diplospartyrine 17 est proposée.¹⁰ La stéréochimie de 17 n'a pas été déterminée. Ces résultats sont également résumés dans le Tableau 1.

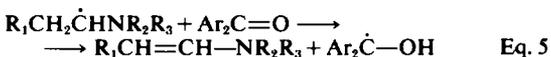
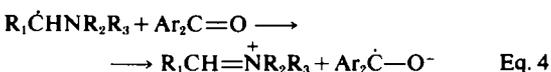
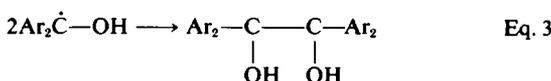
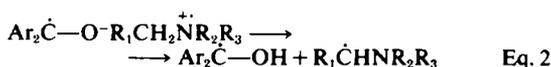
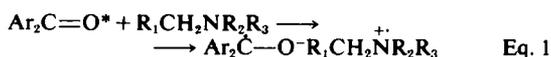
Il y a compétition entre la formation d'amines secondaires et la formation de dérivés oxygénés, la réaction prédominante est variable suivant le produit irradié et les conditions de réaction. En effet si l'on remplace le méthanol par un autre



solvant, les proportions d'amine secondaire et de formamide changent. Ainsi, irradié dans le diméthylformamide, le diméthylamino-20 α (5 α)-prégnane **1a** fournit 25% de **1b** (au lieu de 53% dans le méthanol) 45% d'amide **1c** (0% dans le méthanol) et 17% de **1d** méthylformamido-20 α (5 α)-prégnane (0% dans le méthanol). Dans un mélange dioxanne/acétonitrile les proportions de ces produits sont de 33% de **1b**, 23% de **1c** et 42% de **1d**.

L'obtention des dérivés **7b**, **12**, **15** et **17** peut être expliquée par la formation d'un ion immonium intermédiaire. La formation des amines secondaires peut également être expliquée par l'hydrolyse d'un ion immonium intermédiaire. Cohen *et coll.*,¹¹ ont publié de nombreux travaux concernant la photo-réduction de cétones aromatiques par les amines aliphatiques. Le mécanisme de ces réductions a été étudié et la formation d'un exciplexe^{11d} entre les cétones aromatiques à l'état triplet et les amines a été envisagée. Pour la photo-réduction d'une cétone aromatique par une amine tertiaire, le schéma 1 est proposé.^{11d}

SCHÉMA 1

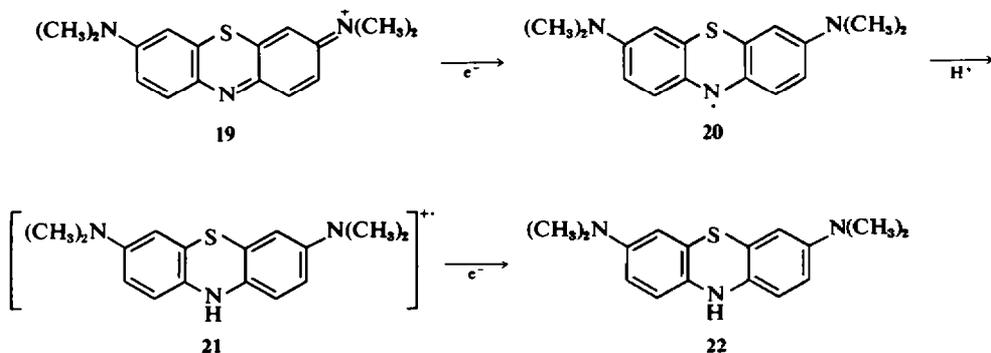


Ce schéma suppose le transfert de deux groupes réducteurs de l'amine sur l'entité oxydante. Le premier élément réducteur est un H- α transféré sur la cétone excitée (Eq. 2); le second élément est soit un électron conduisant à la formation d'un

ion immonium (Eq. 4), soit un H- β conduisant à la formation d'une énamine (Eq. 5). L'hydrolyse *in situ* de l'ion immonium conduirait à l'amine secondaire obtenue.

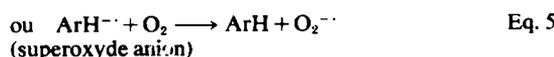
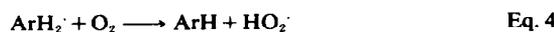
Un mécanisme analogue pourrait être retenu pour expliquer la formation d'amines secondaires lors de l'irradiation d'amines tertiaires en présence de bleu de méthylène et d'oxygène. En effet, dans notre cas, la formation intermédiaire d'ions immoniums semble certaine. La réduction du bleu de méthylène **19** nécessite le transfert de deux électrons et d'un hydrogène. Un transfert électronique entre l'amine et le bleu de méthylène à l'état triplet conduirait au radical **20**.¹² Le transfert d'un H puis d'un électron provenant de l'amine conduirait au colorant réduit **22** par l'intermédiaire du colorant semi-réduit **21**. L'amine $\text{R}_1\text{CH}_2\text{NR}_2\text{R}_3$ conduirait alors à l'ion immonium $\text{R}_1\text{CH}=\text{NR}_2\text{R}_3$, par l'intermédiaire du radical $\text{R}_1\dot{\text{C}}\text{HNR}_2\text{R}_3$ (cf. Eq. 2 et 4).

Dans ce schéma réactionnel, l'oxygène n'intervient pas. Des expériences effectuées, en absence d'oxygène, sous azote, ont montré que les amines tertiaires sont transformées en amines secondaires, la formation d'amides n'est pas observée. En particulier le diméthylamino-3 β cyclolaudane **5a** conduit à la seule amine secondaire **5b**, la scopoline **11a** fournit la tétrahydrooxazine **12**. En absence d'oxygène, il a également été possible de déméthylater l'alcaloïde dihydroindolique **18a** l'ajmaline en déméthylajmaline **18b**,¹⁹ avec un déméthylater l'alcaloïde dihydroindolique **18a** l'ajmaline en déméthylajmaline **18b**,¹⁹ avec un faible rendement toutefois. En effet, en absence d'oxygène, ces réactions de déméthylation sont beaucoup plus lentes et il n'a pas été possible d'obtenir la transformation complète des amines tertiaires étudiées même en présence d'un excès de sensibilisateur. L'oxygène semble donc favoriser la réaction puisque l'on peut obtenir une transformation complète de l'amine tertiaire en présence d'une quantité catalytique de bleu de méthylène. L'oxygène doit intervenir en réoxydant, au fur et à mesure, la forme réduite du bleu de méthylène **22**. L'eau oxygénée qui se forme alors,



peut être tenue responsable de la formation de l'aminooxyde **8d** au cours de l'irradiation du tropanol **8a**. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer la formation d'amides (formamides) par irradiation d'amines tertiaires en présence d'hydrocarbures aromatiques, de colorants ou de cétones aromatiques.⁴ Fisch et Gramain,^{4a, 4b} font intervenir l'oxygène singulet. Davidson^{4c, 4d} propose deux mécanismes possibles à partir d'un complexe de transfert de charge entre l'hydrocarbure à l'état singulet et les amines, dans les solvants polaires:

SCHÉMA 2



c'est-à-dire soit l'action de l'oxygène sur le radical $\text{R}_2\text{N}\dot{\text{C}}\text{HR}$ (Eq. 3), soit l'action du superoxyde anion ($\text{O}_2^{\cdot-}$) sur le radical-cation de l'amine (Eq. 6).

L'oxygène singulet généré chimiquement (triphenylphosphite ozone,¹³ perchromate de potassium,¹⁴ ou peroxydase,¹⁵) ne réagit pas avec les amines que nous avons étudiées. D'autre part, le DABCO¹⁶ n'inhibe pas dans notre cas de façon sensible les réactions d'oxydation ou de déméthylation. Un mécanisme radicalaire comme celui proposé par Davidson *et al.*^{4c, 4d} semble donc le plus vraisemblable.

Une compétition entre l'addition d'oxygène sur le radical $\text{R}\dot{\text{C}}\text{HNR}_2$ conduisant aux amides, et le transfert d'un électron du même radical sur le radical-cation **21** provenant du bleu de méthylène peut être envisagée.*

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion pris en tube capillaire ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont déterminés à une concentration voisine de 1% dans le chloroforme RP (0.5% d'éthanol) à une température voisine de 20° à l'aide du polarimètre Perkin-Elmer 141. Les spectres de RMN sont enregistrés sur spectromètres Varian A60A ou T60, les produits étant en solution dans le deutério-

chloroforme (tétraméthylsilane référence 0), les déplacements chimiques sont exprimés en δ ppm et les constantes de couplage en Hertz. Les spectres de masse sont effectués sur appareil AEI MS 9 ou Atlas CH4. Les spectres IR sont enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 257, les produits étant en suspension dans le Nujol ou en solution dans le chloroforme. Les analyses ont été effectuées par le Laboratoire de Microanalyse du C.N.R.S.

Technique générale d'irradiation photosensibilisée. La lampe utilisée est une lampe Philips SP 500. Les amines étudiées sont irradiées en présence d'un sensibilisateur, en solution dans le méthanol, le diméthylformamide ou l'acétonitrile, à travers un tube en Pyrex, avec barbotage d'oxygène ou après dégazage des solutions avec barbotage d'azote U privé d'oxygène par passage à travers une solution alcaline de pyrogallol. Le sensibilisateur utilisé est toujours le bleu de méthylène à raison de 10% en poids par rapport à l'amine étudiée. L'irradiation est conduite jusqu'à disparition presque totale du produit de départ, les contrôles analytiques étant effectués par chromatographie sur couche mince (Kieselgel G alcalin). Les produits sont récupérés par évaporation du solvant et séparés par chromatographie sur colonne d'alumine.

Irradiation du diméthylamino-20 α prégnane-5 α , 1a. Les produits obtenus (100 mg) après irradiation, en présence d'oxygène, du diméthylamino-20 α prégnane-5 α , **1a**, en solution méthanolique, sont chromatographiés sur colonne d'alumine standardisée Merck (3g). L'élution par du chlorure de méthylène-méthanol (98:2) fournit le méthylamino-20 α prégnane-5 α , **1b** (53 mg, 53%) F 112° [α]_D +28°. Analyse C₂₂H₃₉N (calc C 83.21; H, 12.38; N, 4.41; tr.: C, 82.94; H, 12.46; N, 4.20. RMN: s, 0.66 (CH₃18); s, 0.78 (CH₃19); d ($J = 6$ Hz) 1.06 (CH₃21); s, 2.35 (NCH₃). M⁺ 317, m/e 58 pic de base. Ce produit est identique au méthylamino-20 α prégnane-5 α , **1b**, préparé par synthèse à partir du diméthylamino-20 α prégnane-5 α , **1a**. Une solution dans la pyridine (18 cm³) de **1a** (428 mg) est traitée 48 hr à 60° par une solution d'anhydride chromique (800 mg) dans la pyridine (18 cm³). Après alcalinisation (solution saturée de carbonate de sodium), l'extraction par un mélange éther-benzène fournit une huile jaune (400 mg) qui est chromatographiée sur alumine standardisée Merck (9g). L'élution par du benzène donne le méthylformamido-20 α prégnane-5 α , **1c** (310 mg) cristallisable dans l'acétone F 172° [α]_D -9°. Analyse: C₂₂H₃₉NO; calc: C, 79.94; H, 11.38; N, 4.05; O, 4.63; tr.: C, 80.10; H, 11.34; N, 3.84; O, 4.88%. RMN: 2s, 0.70 et 0.76 (CH₃18 des 2 rotamères en 20); s, 0.79 (CH₃19); 2d ($J = 6$ Hz), 1.11 et 1.21 (CH₃21 des 2 rotamères en 20); 2s, 2.70 et 2.75 (N—CH₃) 2s, 7.96 et 8.08 (N—CHO).¹⁷ M⁺ 345, M-15; ν C=O, 1690 cm⁻¹.

On ajoute du lithium (200 mg) à une solution de **1c** (195 mg) dans l'éthylamine anhydre (25 cm³). Après apparition de la coloration bleue, le mélange est agité 1 hr. Le lithium en excès est détruit par addition de méthanol. Après traitement habituel le méthylamino-20 α prégnane-5 α , **1b** (180 mg) est obtenu par cristallisation dans l'acétone.

Les produits obtenus, (73 mg) après irradiation du diméthylamino-20 α prégnane-5 α , **1a**, en solution dans le diméthylformamide en présence d'oxygène sont chromatographiés sur alumine standardisée Merck (2.7 g). L'élution par du benzène fournit un mélange de méthylformamido-20 α prégnane-5 α , **1c** et de formamido-20 α prégnane-5 α , **1d** (44 mg). L'élution par du chlorure de

*NB. Le rapporteur de cet article nous a fait remarquer qu'un complexe de transfert de charge ($\text{O}_2 \rightarrow$ amine), complexe invoqué pour expliquer le "quenching" de l'oxygène singulet par les amines [voir J. B. C. Matheson et J. Lee, *J. Amer. Chem. Soc.*, **94**, 3310 (1972) et R. G. Young et R. L. Martin, *Ibid.* **94**, 5183 (1972)], pourrait être responsable de la formation des formamides.

méthylène-méthanol 95-5 donne la méthylamino-20 α prégnane-5 α , 1b (13 mg ~ 25%). Les deux amides 1c (27 mg, 45%) et 1d (17 mg, 30%) sont séparés sur chromatographie sur plaque de silice. Le méthylformamido-20 α prégnane-5 α , 1c est identique au produit précédemment préparé par oxydation chromique de 1a. Le formamido-20 α prégnane-5 α , 1d est identique au produit de formulation de l'amino-20 α prégnane-5 α , F 198°, $[\alpha]_D + 2^\circ$. Analyse: C₂₂H₃₇NO, calc: C, 79.70; H, 11.25; N, 4.23; O, 4.83; tr.: C, 79.71; H, 11.12; N, 4.18; O, 4.83%.

Les produits obtenus (223 mg) par irradiation de 1a en solution dans un mélange d'éther (40 cm³) et d'acétonitrile (67 cm³) en présence d'oxygène sont chromatographiés sur alumine standardisée Merck (6.6 g). L'éluion par du benzène-hexane (1:1) fournit de la prégnanone-20 (5 mg, 3%) identique à un échantillon de référence.¹⁸ L'éluion par du chlorure de méthylène fournit un mélange des amides 1c (31%) et 1d (42%) (110 mg). L'éluion par du chlorure de méthylène-méthanol (95:5) donne l'amine secondaire 1b (35 mg, 23%). Les deux amides 1c (47 mg, 31%) et 1d (63 mg, 42%) sont séparés par chromatographie sur plaque de silice.

Irradiation du diméthylamino-3 α prégnane-5 α , 2a. Les produits obtenus (220 mg) après irradiation du diméthylamino-3 α prégnane-5 α , 2a, en solution méthanolique en présence d'oxygène, sont chromatographiés sur alumine d'activité III (6.6 g). L'éluion par du benzène fournit la prégnanone 3 (74 mg, 33%), identique à un échantillon de référence F 113°, $[\alpha]_D + 44^\circ$.⁸ L'éluion par du chlorure de méthylène et un mélange chlorure de méthylène-méthanol (98:2) fournit l'amine secondaire 2b (123 mg, 55%) F 63°, $[\alpha]_D + 3^\circ$. Analyse: C₂₂H₃₉N, calc: C, 83.21; H, 12.38; N, 4.41; tr: C, 83.25; H, 12.20; N, 4.81%.

Irradiation de la conanine 4a. L'irradiation de la conanine 4a (200 mg) en solution méthanolique en présence d'oxygène conduit à la formation initiale d'un produit plus polaire (CCM). Après évaporation de la solution il y a transformation en conanine 4a et en lactame 4b moins polaire. Par chromatographie sur alumine la lactame 4b⁷ (98 mg, 49%) est obtenue par éluion par du benzène, F 143°, $[\alpha]_D + 45^\circ$. Analyse: calc: C, 79.94; H, 10.54; N, 4.44; O, 5.07; tr: C, 79.88; H, 10.69; N, 4.66; O, 4.77%. RMN: 1s, 0.80 (CH₃19); 1s, 2.80 (NCH₃); 1s, 3.05 (CH₂18). M⁺ 315, M-15;



m/e 244 [M-(CH₂-N-C=O)]⁺, ν C=O, 1670 cm⁻¹.

Irradiation du diméthylamino-3 β cyclolaudane 5a. Les produits obtenus (254 mg) après irradiation de 5a en solution dans un mélange méthanol-éther (4:6) en présence d'oxygène sont chromatographiés sur alumine standardisée Merck (7g). L'éluat au benzène fournit le méthylformamido-3 β cyclolaudane 5c (27 mg, 11%). L'éluat au chlorure de méthylène fournit le méthylamino-3 β cyclolaudane 5b (174 mg, 70%). Les produits 5b et 5c sont identifiés par comparaison avec des échantillons de référence préparés chimiquement à partir de 5a.

Une solution de 5a (522 mg) dans la pyridine (20 cm³) est traitée 48 hr à 60° par une solution d'anhydride chromique (900 mg) dans la pyridine (20 cm³). Après alcalinisation (solution saturée de carbonate de sodium), l'extraction par benzène-éther fournit une huile jaune (510 mg) que l'on chromatographie sur colonne de silice Malinckrodt 100-200 mesh (15g). L'éluat au benzène fournit le méthylformamide 5c (356 mg), F 205°. Analyse:

C₃₀H₅₇NO calc: C, 81.92; H, 11.88; N, 2.90; tr: C, 81.70; H, 11.66; N, 2.70%. RMN: AB (J = 5 Hz), 0.36 et 0.60 (CH₂ cyclopropanique); 4s et 4d (C-CH₃ et CHCH₃) entre 0.75 et 0.96: 1s, 2.86 (NCH₃); 1s, 8.10 (N-CHO). M⁺ 483, M-15, M-59, ν C=O, 1690 cm⁻¹.

On ajoute du lithium (200 mg) à une solution de 5c (341 mg) dans l'éthylamine anhydre (25 cm³). Après apparition de la coloration bleue, le mélange est agité 1 h. L'excès de lithium est détruit par addition de méthanol. Après traitement habituel, l'amine secondaire 5b (316 mg) cristallise dans l'acétone, F 115° $[\alpha]_D + 63^\circ$. Analyse: C₃₂H₅₇N calc: C, 84.32; H, 12.61; N, 3.07. tr: C, 84.58; H, 12.61; N, 3.08. RMN: AB (J = 5 Hz), 0.30 et 0.55; 4s (CCH₃) et 4d (CHCH₃) entre 0.74 et 0.95, s 2.43 (NCH₃). M⁺ 455.

Une irradiation de 5a (100 mg) effectuée dans les mêmes conditions mais en absence d'oxygène (solutions dégazées-barbotage d'azote U) conduit à la seule amine secondaire 5b. L'examen du spectre de RMN du mélange brut ne permet pas de mettre en évidence la présence de l'amide 5c.

Irradiation de l'amine tertiaire 6. L'amine tertiaire 6 (200 mg) est irradiée en présence d'oxygène, en solution méthanolique, jusqu'à disparition de 6 (1 hr 30 min). Après évaporation du solvant, la chromatographie sur alumine d'activité II (6 g) permet d'isoler la tétrahydrooxazine 7b (125 mg, 62.5%), F 201°. Analyse: C₂₅H₃₉O₂N, calc: C, 77.87; H, 10.20; N, 3.63; O, 8.30; tr: C, 77.61; H, 10.18; N, 3.54; O, 8.26. M⁺ 385, M-15. RMN: partie A de AB (J = 5 Hz), -0.1 (CH₂ cyclopropanique); 3s, 0.77, 1.02 et 1.08 (C-CH₃); 1d (J = 6 Hz), 1.15 (CHCH₃21); AB (J = 11 Hz), 3.94 et 3.29 (CH₂OR); AB (J = 8 Hz), 4.66 et 4.27 (N-CH₂-O); 1m, 5.4 (H₆ et H₇).

L'amine tertiaire 6 (200 mg) est irradiée dans les mêmes conditions que précédemment, mais l'irradiation est arrêtée au bout d'une demi-heure. Après évaporation du solvant, la chromatographie sur alumine normale permet d'isoler par éluion au benzène un mélange de 6 et de méthyltétrahydrooxazine 7a (112 mg) et par éluion par du chlorure de méthylène la tétrahydrooxazine 7b (22 mg). Une deuxième chromatographie du mélange de 6 et de 7a sur colonne d'alumine standardisée Merck (3.5 g) permet de séparer par éluion par un mélange hexane-benzène (1:1) la méthyltétrahydrooxazine 7a (12 mg); RMN: partie A de AB (J = 5 Hz), -0.1 (CH₂ cyclopropanique) 3s, 0.76, 1.03 et 1.1 (C-CH₃); 1d (J = 6 Hz), 1.15 (CHCH₃21); s, 2.15 (N-CH₃); AB (J = 11 Hz), 3.14 et 3.90 (CH₂OR); AB (J = 8 Hz), 3.65 et 4.45 (N-CH₂-O); 1m, 5.4 (H₆ et H₇).

Irradiation du tropanol 8a. Une solution de 8a (2g) dans le méthanol (150 cm³) est irradiée, comme indiqué plus haut, en présence d'oxygène, jusqu'à disparition presque complète de 8a contrôlée par CCM (16 hr). Une première chromatographie sur colonne d'alumine standardisée Merck (60 g) permet d'éluier par du chlorure de méthylène-méthanol (98:2) un mélange de 8a et de formamide 8c (1.3 g) et par du chlorure de méthylène-méthanol (9:1) un mélange de 8b et de 8d (350 mg). Une chromatographie sur silice Malinckrodt CC4 100-200 mesh à 6% d'eau (30g) du mélange de 8a et de 8c permet d'obtenir 8c (1.2g, 60%) F 138°. Analyse: C₉H₁₃NO₂; calc: C, 61.91; H, 8.44; N, 9.03; O, 20.62; tr: C, 62.19; H, 8.47; N, 9.12; O, 20.45%. IR: ν C=O 1690 cm⁻¹. M⁺ 155. RMN: 1s, 8.0 (NCHO).

Une chromatographie sur alumine d'activité III (10g) du mélange de 8b et de 8d permet de séparer par éluion

par du chlorure de méthylène le nortropanol 8b (100 mg, 5%) non cristallisé. *Analyse*: $C_7H_{13}ON$, calc: C, 66-10; H, 10-30; N, 11-01; O, 12-58. tr: C, 66-38; H, 10-13; N, 11-27; O, 12-69%. M^+ 127. RMN: disparition du signal du N—CH₃.

L'aminoxyde 8d (100 mg, 5%) est élué par du chlorure de méthylène. F 274°, identifié par comparaison avec un échantillon de référence.¹⁸

Irradiation du pseudotropanol 9a. Une solution de 9a (932 mg) dans le méthanol (150 cm³) est irradiée comme indiqué plus haut en présence d'oxygène (10 hr). Après évaporation du solvant, une chromatographie sur colonne d'alumine standardisée Merck (30g) permet d'isoler par élution par du chlorure de méthylène le formamide 9c (601 mg, 64%) F 100°; *Analyse*: $C_7H_{13}NO$, calc: C, 61-91; H, 8-44; N, 9-03; O, 20-63; tr: C, 61-76; H, 8-25; N, 9-06; O, 20-65%. ν C=O 1690 cm⁻¹. M^+ 155. RMN: présence de 1s à 8-0 (NCHO).

L'élution par du chlorure de méthylène-méthanol (95:5) fournit le norpseudotropanol 9b (227 mg, 24%) non cristallisé; *Analyse*: $C_7H_{13}NO$ calc: C, 66-10; H, 10-30; N, 11-01; O, 12-58; tr: C, 66-38; H, 10-13; N, 11-27; O, 12-69%. M^+ 127. RMN: absence de signal de NCH₃.

Irradiation de la desoxyscopoline 10a. La desoxyscopoline 10a (284 mg) est irradiée comme indiqué plus haut, en solution méthanolique (100 cm³), avec barbotage d'oxygène. Après évaporation du solvant, une chromatographie sur alumine standardisée Merck (8g) permet de séparer par élution par du chlorure de méthylène le formamide 10c (152 mg, 53%) non cristallisé, identique à un échantillon de référence préparé par formylation de la nordesoxyscopoline. M^+ 153. RMN: présence de 1s, 8-0 (NCHO).

Irradiation de la scopoline 11a. Une solution méthanolique de scopoline (500 mg) est irradiée, comme indiqué plus haut, avec barbotage d'oxygène. Après évaporation du solvant, les produits sont séparés par chromatographie sur colonne d'alumine standardisée Merck (15 g). L'éluat au benzène fournit la tétrahydro-oxazine 12 (172 mg, 34%) non cristallisée, M^+ 153; identique à un échantillon préparé à partir de la scopoline. Une solution d'acétylsopoline (596 mg) dans le benzène (5 cm³) est chauffée 12 hr à reflux en présence de chloroformiate d'éthyle (5 cm³).²⁰ Après traitement habituel on obtient l'acétyl-N-carboéthoxyscopoline (650 mg) qui est hydrolysée par chauffage 12 hr à reflux en présence d'acide chlorhydrique à 20% (7 cm³). Après alcalinisation, une extraction liquide-liquide par de l'acétate d'éthyle permet d'obtenir la nor-scopoline 11c (400 mg). La nor-scopoline 11c (400 mg) est chauffée 4 hr à reflux en présence de dioxanne (50 cm³) et d'une solution de formaldéhyde à 40% (3 cm³). Après évaporation, la tétrahydro-oxazine 12 est obtenue identique en tous points à celle obtenue par photochimie (identité des spectres IR, de RMN et de masse).

L'éluat au chlorure de méthylène-méthanol (96:4) fournit le formamide 11b (182 mg, 36%) F 162°. *Analyse*: $C_8H_{11}NO_3$, calc: C, 56-76; H, 6-55; N, 8-28; O, 28-37; tr: C, 57-09; H, 6-48; N, 8-20; O, 28-19. M^+ 169. ν C=O 1650 cm⁻¹. RMN: présence de 2s de 1 H à 8-0 et 8-15 (NCHO).

Une solution de scopoline (650 mg) dans le méthanol (65 cm³) est irradiée comme indiqué précédemment après addition de bleu de méthylène (60 mg), dégazage et barbotage d'azote U (20 hr). Après évaporation du solvant, le spectre de RMN du produit brut indique l'absence de formamide. La chromatographie sur colonne d'alumine

normale (21 g) a fourni la tétrahydro-oxazine 12 (150 mg), et la scopoline non transformée (260 mg) 11a.

Irradiation de la N-méthylproscopinine 13a.²⁰ Une solution de 13a (80 mg) dans l'éthanol (30 cm³) est irradiée en présence d'oxygène, comme indiqué plus haut. Après évaporation du solvant, une chromatographie sur colonne d'alumine d'activité III (6% d'eau, 2-4 g) permet d'isoler la proscopinine 13b,¹⁸ (64 mg, 80%) identique à un échantillon de référence, F 95° [α]_D+12°.

Irradiation de la lupanine 14. Une solution de lupanine 14 (1g) dans le méthanol (150 cm³) est irradiée, en présence d'oxygène, comme indiqué précédemment (7 hr). Les produits obtenus sont séparés par chromatographie sur colonne d'alumine d'activité II (3% d'eau 30g). L'élution par du chlorure de méthylène fournit le dimère 15 (432 mg, 43%) purifié par chromatographie sur plaque de silice alcaline (Kieselgel G—éluant méthanol) cristallisable dans l'acétate d'éthyle, F 84°. M^+ 492. ν C=O 1650 cm⁻¹. *Analyse*: $C_{30}H_{44}N_2O_2$, 2H₂O; calc: C, 68-15; H, 9-15; N, 10-60; O, 12-10; tr: C, 67-13; H, 9-37; N, 10-88; O, 12-11%.

Irradiation de la spartéine 16a. Une solution de spartéine (416 mg) dans le méthanol (20 cm³) est irradiée, comme indiqué plus haut, en présence d'oxygène (7 hr). Après évaporation du solvant, une chromatographie sur colonne d'alumine standardisée Merck (13g) fournit par élution par du benzène l'isolupanine 16b (86 mg, 20%) F 88°. *Analyse*: $C_{13}H_{24}N_2O$, calc: C 72-54; H, 9-74; N, 11-28; O, 6-44; tr: C, 72-48; H, 9-78; N, 11-15; O, 6-33. M^+ 248, ions m/e 220, 149, 150, 136, 110, 98 et 97 identique au spectre de masse de la lupanine 14. IR: ν C=O 1650 cm⁻¹ différent de celui de la lupanine. RMN: différent mais voisin de celui de la lupanine.

L'élution par du chlorure de méthylène-méthanol (96:4) fournit un dimère (90 mg) de masse 464 pour lequel la structure d'une diplospartyrine 17 est supposée.¹⁰

La chromatographie sur couche mince du mélange obtenu après irradiation permet de mettre en évidence la formation d'une petite quantité de lupanine 14 qu'il n'a pas été possible d'obtenir pure.

Irradiation de l'ajmaline 18a. Une solution d'ajmaline (414 mg) dans le méthanol (60 cm³) est irradiée en absence d'oxygène, avec barbotage d'azote avec une quantité équimoléculaire de bleu de méthylène (471 mg). Une réaction complète n'a pu être obtenue. Après évaporation du solvant, une chromatographie sur alumine d'activité III (6% d'eau, 12g) permet de séparer l'ajmaline n'ayant pas réagi, de la nor-ajmaline 18b. Celle-ci est finalement purifiée par chromatographie sur plaque de silice alcaline (Kieselgel G, éluant chlorure de méthylène-méthanol, 9:1). La nor-ajmaline 18b (12 mg) est identifiée par comparaison avec un échantillon de référence.²¹

Remerciements—Nous remercions le Professeur M.-M. Janot pour l'intérêt qu'il a porté à ces recherches, ainsi que Monsieur le Professeur Rigaudy pour de fructueuses discussions. Nous tenons également à remercier Monsieur P. E. Fouché pour nous avoir donné divers alcaloïdes et Monsieur J. Renard pour un don d'ajmaline.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹D. Herlem et F. Khuong-Huu, *C.R. Acad. Sci. série C* 269, 1405 (1969)
²F. Khuong-Huu et D. Herlem, *Tetrahedron Letters* 3649 (1970)
³J. Parello et F. Picot, *Tetrahedron Letters* 5083 (1968)
⁴M. H. Fisch, J. C. Gramain et J. A. Oleson, *Chem.*

- Comm.* 13 (1970); ⁹M. H. Fisch, J. C. Gramain et J. A. Oleson, *Chem. Comm.* 663 (1971); ⁶R. F. Bartholomew et R. S. Davidson, *Chem. Comm.* 174 (1970); ⁴R. F. Bartholomew, D. R. G. Brimage et R. S. Davidson, *J. Chem. Soc. (C)* 3482 (1971); ⁵J. H. E. Lindner, H. J. Kuhn et K. Gollnick, *Tetrahedron Letters*, 1705 (1972)
- ^{5a}T. F. Vladimirtsev, I. Ya. Postovskii et L. F. Treflova, *Zhur. Obschchei Khim.* 24, 181 (1954); ^{5b}I. F. Vladimirtsev, J. Ya. Postovskii et L. F. Treflova, *J. Gen. Chem. USSR* 24, 183 (1954); ⁶O. H. Lowry, O. A. Bessey et E. J. Crawford, *J. Biol. Chem.* 180, 389 (1949); ⁴H. M. Rauen et H. Waldmann, *Z. physiol. Chem.* 286, 180 (1950); ⁶S. Scheindlein, A. Lee et I. Griffith, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.* 41, 420 (1952); ⁷I. Ziegler, in *Pteridine Chemistry*, ed. W. P. Pfeleiderer et E. C. Taylor, 295, Oxford: Pergamon, 1964; ⁹H. Brockmann, G. Pampus et R. Mecke, *Chem. Ber.* 92, 3082 (1959)
- ⁸L. Ruzicka, P. Meister et V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* 30, 867 (1947)
- ⁷A. Cavé, C. Kan-Fan, P. Potier, M.-M. Janot, *Tetrahedron* 23, 4691 (1967)
- ⁸M. et M. Polonovski, *C. R. Acad. Sci.* 180, 1755 (1925)
- ⁹A. Heussner et K. Zeile, *Chem. Ber.* 91, 2399 (1958)
- ¹⁰C. Schöpf et K. Keller, *Naturwiss.* 43, 325 (1956); C. Schöpf et H. L. de Waal, *Chem. Ber.* 89, 909 (1956)
- ^{11a}S. G. Cohen et J. I. Cohen, *J. Amer. Chem. Soc.* 89, 3471 (1967); ^{11b}S. G. Cohen, R. J. Baumgarten, *J. Amer. Chem. Soc.* 87, 2996 (1965); ^{11c}J. B. Guttenplan et S. G. Cohen, *Tetrahedron Letters* 2125 (1969); ^{11d}S. G. Cohen, N. M. Stein, *J. Amer. Chem. Soc.* 93, 6542 (1971); ^{11e}S. G. Cohen, C. A. Davis et W. D. K. Clark, *J. Amer. Chem. Soc.* 94, 869 (1972); ^{11f}J. B. Guttenplan et S. G. Cohen, *Tetrahedron Letters* 2163 (1972)
- ¹²A. Lablache-Combier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4791 (1972)
- ¹³R. W. Murray et M. L. Kaplan, *J. Amer. Chem. Soc.* 90, 537 (1968); *Ibid* 91, 5358 (1969)
- ¹⁴J. W. Peters, J. N. Pitts, I. Rosenthal, H. Fuhr, *J. Amer. Chem. Soc.* 94, 4348 (1972)
- ¹⁵H. W. S. Chan, *J. Amer. Chem. Soc.* 93, 4632 (1971)
- ¹⁶C. Ouannès et T. Wilson, *J. Amer. Chem. Soc.* 90, 6527 (1968)
- ¹⁷L. Djakouré, *Thèse de 3ème Cycle, Université de Paris-Sud Centre d'Orsay*, 1972
- ¹⁸R. Marker et E. Wittle, *J. Amer. Chem. Soc.* 61, 852 (1939)
- ¹⁹G. Kraiss et K. Nador, *Tetrahedron Letters* 57 (1971)
- ²⁰Q. Khuong-Huu, G. Ratle, X. Monseur et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Belges* 81, 425 (1972)
- ²¹S. P. Majumdar, *Thèse d'Université, Université de Paris-Sud, Centre d'Orsay*, 1972