

ALCALOIDES STEROIDIQUES XLIX (1).

TRANSPOSITION DE LA CONESSINE EN MILIEU ACIDE :
ISOCONESSINE, NEOCONESSINE et ALLOCONESSINE.

P. Devissaguet, Mary Pafs (Mlle), F.X. Jarreau,
Q. Khuong-Huu et R. Goutarel

(Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S. . 91
Gif-sur-Yvette).

(Received 11 January 1966)

L'isoconessine et la néoconessine sont deux isomères de la conessine obtenus par Siddiqui, en traitant cet alcaloïde soit par l'acide sulfurique (2), soit par un mélange d'acide acétique et d'acide sulfurique (3). Des travaux faits par Bertho (4) et Haworth (5), il résulte que l'isoconessine et la néoconessine seraient formées par une simple migration de la double liaison en position tétrasubstituée. Un examen des conditions conduisant à l'iso- et à la néoconessine fait cependant penser à un mécanisme de transposition plus complexe que celui envisagé par Bertho et Haworth, puisqu'il fait nécessairement intervenir un intermédiaire cationique. En fait, l'examen des spectres de masse et de R.M.N. de l'iso et de la néoconessine suggère que la formation de ces 2 isomères s'apparente au mécanisme de la transposition dite de Westphalen (6).

On sait que le diacétoxy-3 β , 6 β cholestanol-5 α , traité par un mélange d'anhydride acétique et d'acide sulfurique, conduit, selon Westphalen, à un produit de deshydratation pour lequel a été proposée la formule du diacétoxy-3 β , 6 β nor-19 méthyl-5 β cholestène-9(10) (7). La diméthylamino-3 β hydroxy-5 α acétoxy-6 β conanine, 1, (α)_D = - 29° (CHCl₃, C = 0,87), M_D = - 125°, préparée à partir de

la dioxyconessine (⁸), a été traitée, dans les conditions de la réaction de Westphalen, à 0° (⁹) dans un mélange d'anhydride acétique et d'acide sulfurique. On obtient le diméthylamino-3β acétoxy-6β méthyl-5β nor-19 conanène-9(10), 2, F 102° (éther de pétrole), (α)_D = + 126° (CHCl₃, C = 2, 25), M_D = + 522° ; ΔM_{D1}-M_{D2} = + 647° (¹⁰), C₂₆H₄₂O₂N₂ (calc. % : C 75, 31, H 10, 21, N 6, 76 ; tr. % : C 75, 11, H 10, 40, N 6, 64) ; spectre de R. M. N. : doublet (J = 6c/s) du méthyl 21 à τ 8, 97, singulet du méthyl 19 (5β) à τ 8, 87, singulets de NCH₃ à τ 7, 78 et N(CH₃)₂ à τ 7, 80, singulet de OAc 6β à τ 7, 94, multiplet du proton en 6α centré à τ 5, 08, un des doublets (J = 10c/s) du système AB correspondant au méthylène en 18 à τ 6, 87.

La saponification alcaline de l'ester acétique 2 conduit au diméthylamino-3β hydroxy-6β méthyl-5β nor-19 conanène-9(10), 3, non cristallisé, M = 372 (spectre de masse) ; spectre de R. M. N. : singulet du méthyl 5β à τ 8, 97, doublet du méthyl 21 (J = 6c/s) à τ 8, 97, singulets de NCH₃ et de N(CH₃)₂ (9 protons) à τ 7, 78, système AB du méthylène en 18, 2 doublets (J = 10c/s) à τ 8, 05 et 6, 88, multiplet du proton 6α à τ 6, 42. Le traitement en solution benzénique par le trifluorure de bore (¹¹) de l'époxyde 4 5α, 6α, préparé à partir de la dioxyconessine (⁸), conduit au diméthylamino-3β hydroxy-6α méthyl-5β nor-19 conanène-9(10), 5, F 168° (acétone) (α)_D = + 8° (CHCl₃, C = 1), C₂₄H₄₀ON₂ (calc. % C 77, 36, H 10, 82, N 7, 52, tr. % C 77, 54, H 11, 01, N 7, 40), M = 372 (spectre de masse pratiquement identique à celui du dérivé 3) ; spectre de R. M. N. : singulet du méthyl 5β à τ 8, 78 ; doublet (J = 6c/s) du méthyl 21 à τ 8, 97 ; singulets du NCH₃ à τ 7, 80 et du N(CH₃)₂ à τ 7, 75, système AB du méthylène en 18, 2 doublets (J = 10c/s) à τ 8, 07 et 6, 88 ; multiplet du proton 6β centré sur τ 6, 52.

L'oxydation chromique par le réactif de Jones ⁽¹²⁾ dans l'acétone des deux alcools 3 et 5 conduit à la même cétone, le diméthylamino-3 β oxo-6 méthyl-5 β nor-19 conanène-9(10), 6, F 78° (éther de pétrole), (α)_D = 0 \pm 1 (CHCl₃, C = 1), C₂₄H₃₈ON₂ (calc. % C 77,78, H 10,34, N 7,56 ; tr. % C 77,81, H 10,33, N 7,58), M = 370 (spectre de masse) ; spectre de R.M.N. : singulet du méthyl 5 β à τ 8,74 ; doublet (J = 6c/s) du méthyl 21 à τ 8,97 ; singulets de NCH₃ à τ 7,82 et N(CH₃)₂ à τ 7,78 ; système AB du méthylène en 18, deux doublets (J = 10c/s) à τ 8,07 et 6,97 ; dichroïsme circulaire : Δ_{ϵ} = + 3,03, λ_{\max} = 296,5 m μ .

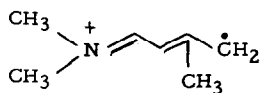
La réduction de la cétone 6 selon Wolff-Kishner conduit au diméthylamino-3 β méthyl-5 β nor-19 conanène-9(10), 7, ou alloconessine, non cristallisé : C₂₄H₄₀N₂, M = 356 (spectre de masse) ; spectre de R.M.N. : singulet du méthyl 5 β à τ 8,90, doublet (J = 6c/s) du méthyl en 21 à τ 8,98, singulets de NCH₃ et de N(CH₃)₂ (9 protons) à τ 7,79, système AB du méthylène en 18, deux doublets (J = 10c/s) à τ 8,05 et 6,88. L'alloconessine est caractérisée sous forme de dihydrate cristallisé, F 311° (éthanol), (α)_D = + 76° (CHCl₃, C = 1), C₂₄H₄₀N₂ · 2 IH (calc. % C 47,07, H 6,91, N 4,57 ; tr. % C 46,82, H 6,84, N 4,41).

Le traitement de la conessine et de l'alloconessine dans l'acide sulfurique à 0°, dans les conditions décrites par Siddiqui ⁽²⁾, conduit à l'isoconessine isolée sous forme de dihydrate, F 325-326° (déc.) (éthanol), (α)_D = + 56° (méthanol, C = 0,7), C₂₄H₄₀N₂ · 2 IH (calc. % C 47,07, H 6,91, N 4,57, I 41,45 ; tr. % C 47,21, H 7,19, N 4,82, I 41,35). L'isoconessine base, préparée à partir du dihydrate, ne cristallise pas, (α)_D = + 97° (éthanol, C = 1),

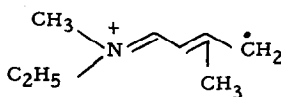
$C_{24}H_{40}N_2$, $M = 356$ (spectre de masse) ; spectre de R.M.N. : singulet de méthyl à τ 9,15, doublet ($J = 6c/s$) du méthyl 21 à τ 8,95, 2 singulets de NCH_3 à τ 7,82 et $N(CH_3)_2$ à τ 7,75, système AB du méthylène en 18, deux doublets ($J = 9c/s$) à τ 8,19 et 7,20. La position de la double liaison tétrasubstituée de l'isoconessine a été déterminée par application de la méthode de Castells et Meakins (13) à la N,N'-dicyano isoconimine, 9, préparée selon Siddiqui (14) par action du bromure de cyanogène sur l'isoconessine, F 138° (acétone), $(\alpha)_D = +132^\circ$ ($CHCl_3$, $C = 1,8$). L'oxydation de la double liaison par le tétroxyde d'osmium en solution benzénique, conduit au diol 10, F 252° (sublimation), $(\alpha)_D = +134^\circ$ ($CHCl_3$ /méthanol, 1/1, $C = 1$), $C_{24}H_{36}O_2N_4$ (calc. % C 69,87, H 8,80, N 13,58, tr. % C 69,88, H 9,17, N 13,67). L'oxydation du diol 10 par le tétracétate de plomb, dans un mélange de chloroforme et d'acide acétique, conduit à la dicétone 11, F 190-193° (acétone), $(\alpha)_D = +42^\circ$ ($CHCl_3$, $C = 1$), $C_{24}H_{34}O_2N_4$ (calc. % C 70,21, H 8,35, N 13,65 ; tr. % C 70,01, H 8,46, N 13,43) dont le spectre I.R. est caractérisé par une seule bande C=O à 1712cm⁻¹ ($CHCl_3$).

Ces résultats conduisent à postuler, pour l'isoconessine, la formule 8 du diméthylamino-3 β méthyl-5 β nor-19 conanène-8, en admettant (15) que la position du méthyl en 5 β est irréversible dans la transposition de Westphalen. Le spectre de masse de l'isoconessine confirme cette hypothèse par la présence d'un ion radicalaire m/e 111, comprenant les éléments du groupe diméthylamino-3 et des carbones 3, 4, 5, 6 et de leurs substituants dont le méthyl en 5 :

m/e 111



m/e 125

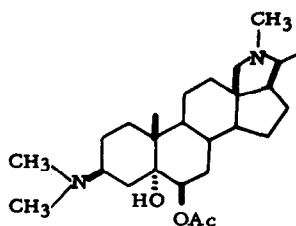
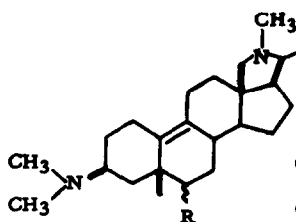


En effet, cet ion est déplacé de 14 unités à m/e 125 dans la N,N'-diéthyl isoconimine, 13, préparée par réduction à l'hydrure d'aluminium-lithium de la N,N'-diacétyl isoconimine, 12, décrite par Siddiqui (2).

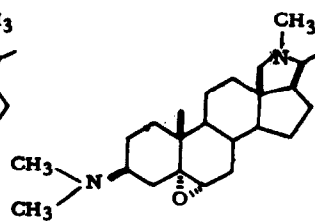
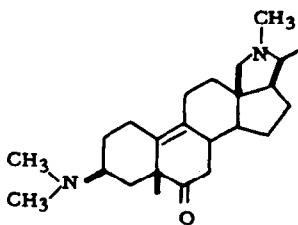
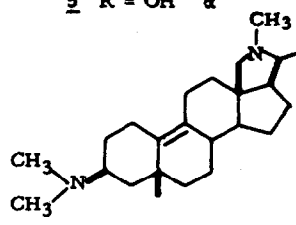
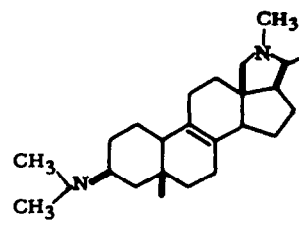
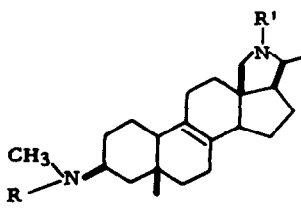
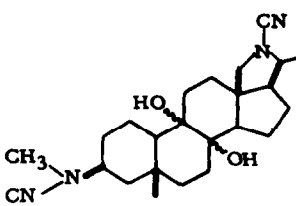
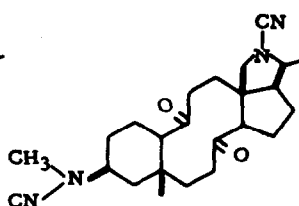
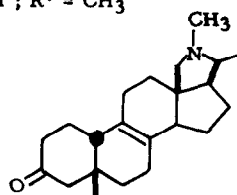
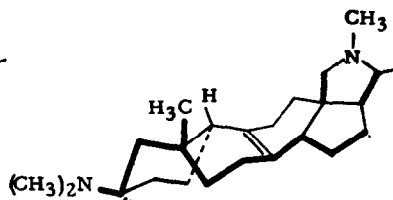
La désamination selon la méthode de Ruschig (16) de l'iso-nor-isoconessine, 14, (2) ou méthylamino-3 β méthyl-5 β nor-19 conanène-8, conduit à l'isoconénone-3, 15, oxo-3 méthyl-5 β nor-19 conanène-8, dont la courbe de dichroïsme circulaire, faiblement positive, $\Delta \epsilon + 0,593$ $\lambda\mu$ 293, 302, permet de proposer une jonction cis des deux cycles A et B. Cette structure n'est pas en désaccord avec le fait que dans l'isoconessine -représentée par la figure 16- le groupe aminé en position 3 doit être équatorial, puisqu'il a été démontré qu'il ne peut être éliminé par dégradation d'Hofmann (14).

La néoconessine a été obtenue par Siddiqui (3) par traitement de la conessine dans un mélange d'acide acétique et d'acide sulfurique. Il a été montré que la néoconessine possède une double liaison tétra-substituée et qu'elle est isomérisée en isoconessine par dissolution dans l'acide sulfurique (3). L'examen du spectre de R. M. N. de la néoconessine, F 128-129° (acétone), $(\alpha)_D = + 97^\circ$ (éthanol, $C = 1$) montre, en plus des singulets de NCH_3 à τ 7, 80 et $N(CH_3)_2$ à τ 7, 77,

du système AB du méthylène en 18, deux doublets ($J = 9\text{c/s}$) à τ 8,33 et 7,13, la présence de 2 doublets correspondant à 2 méthyles secondaires, méthyl en 21 ($J = 6\text{c/s}$) à τ 9,98 et méthyl 19 ($J = 7\text{c/s}$) à τ 9,07. Il s'ensuit que la formation de la néoconessine résulte de la transposition de la double liaison qui devient tétrasubstituée ainsi que de la migration du méthyl en 19 et/ou d'un des éléments des cycles A et B amenant ce méthyl en position secondaire. Aucune formule satisfaisante ne peut être avancée jusqu'à présent pour la structure de la néoconessine dont l'étude est en cours.

1

2 R = OAc β
3 R = OH β
5 R = OH α

46789 R = R' = CN12 R = R' = Ac13 R = R' = C₂H₅14 R = H ; R' = CH₃10111516

Références

- 1 - Alcaloïdes stéroïdiques XLVIII - J. Tomko, O. Bauerova, Z. Voticky, R. Goutarel et P. Longevialle, Tetrahedron Letters, sous presse.
- 2 - S. Siddiqui, Proc. Indian Acad. Sci., 2A, 426, (1935).
- 3 - S. Siddiqui, S.K. Vasisht, J. Sci. Indust. Res., 3, 559, (1945).
- 4 - A. Bertho et M. Götz, Liebigs Ann., 619, 96, (1958).
- 5 - (a) R.D. Haworth, J. McKenna, R.G. Powell et P. Woodward, J. chem. Soc., 1736 (1951) ; (b) R.D. Haworth et M. Michael, J. chem. Soc., 4972 (1957) ; (c) R.D. Haworth, L.H.C. Lunts et J. McKenna, J. chem. Soc., 986 (1955).
- 6 - Th. Westphalen, Ber. deutsch. chem. Ges., 48, 1064, (1915).
- 7 - B. Ellis et V. Petrow, J. chem. Soc., 2246 (1952) et réf. citées, P. Bladon, H.B. Henbest et G.W. Wood, J. chem. Soc., 2732 (1952).
- 8 - M.-M. Janot, Ph. Devissaguet, Q. Khuong-Huu et R. Goutarel, C.R. Acad. Sci., 260, 6631 (1965).
- 9 - O.R. Rodig, P. Brown et P. Zaffaroni, J. org. Chem., 26, 2431, (1961).
- 10 - La forte augmentation du pouvoir rotatoire dextrogyre est une des caractéristiques de la transposition de Westphalen et a été utilisée pour suivre la cinétique de la réaction (J.W. Blunt, A. Fischer, M.P. Hartshorn, F.W. Jones, D.N. Kirk et S.W. Yoong, Tetrahedron, 21, 1567 (1965)), ou pour prouver cette transposition : $\Delta_{MD} = + 680^\circ$ dans la série cholestane (J.S. Mihina, J. org. Chem., 27, 2807 (1962)).
- 11 - Cette réaction de transposition des époxydes par l'action du trifluorure de Bore a été décrite pour les stéroïdes B-nor : W.G. Dauben, Bull. Soc. chim., 1338 (1960) ; W.G. Dauben, G.A. Boswell Jr., W. Templeton, J.W. McFarland et G.H. Berezin, J. amer. chem. Soc., 85, 1672 (1963) ; J. Joska, J. Fajkos et F. Sorm, Coll. czech. chem. Comm., 28, 82 (1963).
- 12 - K. Bowden, I.H. Heilbron, E.R.H. Jones et B.C.L. Weedon, J. chem. Soc., 39 (1946).
- 13 - J. Castells et G.D. Meakins, Chem. and Ind., 248 (1956).
- 14 - S. Siddiqui, R.H. Siddiqui et S.K. Sharma, Proc. Indian Acad. Sci., 4A, 283 (1936).
- 15 - H. Aebli, C.A. Grob et E. Schumacher, Helv. chim. Acta, 41, 774, (1958).
- 16 - H. Ruschig, W. Fritsch, J. Schmidt-Thomé et W. Haede, Chem. Ber., 88, 883 (1955).