

ALCALOIDES STEROIDIQUES LIV (1),
TRANSPOSITION DE LA CONESSINE EN MILIEU ACIDE :
STRUCTURE DE LA NEOCONESSINE.

M. -M. Janot, P. Devissaguet, M. Pais (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 5 July 1966)

La conessine, 1, alcaloïde principal des Holarrhena, dissoute dans l'acide sulfurique glacé, conduit à un isomère, l'isoconessine (2) pour lequel a été proposée la formule du diméthylamino-3 β méthyl-5 β nor-19 conanène-8 (3). Un autre isomère, la néoconessine (4), est obtenu par traitement de la conessine dans un mélange glacé d'acides acétique et sulfurique. Dans la néoconessine, la double liaison initiale de la conessine devient tétrasubstituée (5,6), mais aucune structure n'a, jusqu'à présent, été avancée pour ce composé.

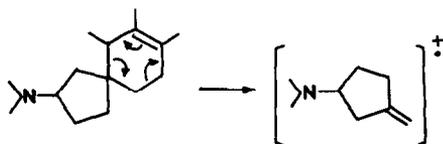
La néoconessine, 2, C₂₄H₄₀N₂ (13), F 128-9°, [α]_D +97° (éthanol) est caractérisée par la présence, dans son spectre de R.M.N., de deux doublets correspondant à 2 méthyles secondaires : à τ 8,98 (J = 6c/s) (méthyl-21) et à τ 9,07 (J = 7c/s) (méthyl-19). La présence de ce second doublet indique soit une migration du méthyl-19, soit une modification des cycles A ou B amenant le méthyl-19 en position secondaire. La position de la double liaison en 8(9) est démontrée selon la méthode de Castells et Meakins (7) appliquée à la N,N'-déméthyl N,N'-

dicyano-néoconessine, 3, $C_{24}H_{34}N_4$, F 123°, $[\alpha]_D + 123^\circ$, obtenue par action du bromure de cyanogène sur la néoconessine en solution dans le benzène bouillant. L'oxydation par le tétroxyde d'osmium (benzène et pyridine) conduit au diol 8, non cristallisé, qui, par le tétracétate de plomb (chloroforme, acide acétique), donne la dicétone cristallisée 9, $C_{24}H_{34}O_2N_4$, F 178°, $[\alpha]_D + 117^\circ$, dont le spectre I.R. présente une seule bande C=O à $1707cm^{-1}$. L'oxydation chromique (acide acétique) de la néoconessine conduit aux deux cétones conjuguées 10 et 11. La céto-11 néoconessine, 10, $C_{24}H_{38}ON_2$, F 121°, $[\alpha]_D + 87^\circ$, spectre I.R. : C=O à $1670cm^{-1}$ et C=C à $1637cm^{-1}$, spectre U.V. : λ_{max} à $250m\mu$, ϵ 6200, est réduite par le lithium dans l'ammoniac liquide en une cétone non conjuguée 12, dont le spectre I.R. (C=O à $1710cm^{-1}$) indique que le cycle C comporte toujours au moins six éléments. De même, la céto-7 néoconessine, 11, $C_{24}H_{38}ON_2$, F 128°, $[\alpha]_D + 90^\circ$, spectre I.R. : C=O à $1668cm^{-1}$ et C=C à $1636cm^{-1}$, spectre U.V. : λ_{max} $252m\mu$, ϵ = 8230, est réduite en une cétone non conjuguée, 13, dont le spectre I.R. (C=O à $1710cm^{-1}$) indique que le cycle B comporte au moins six éléments.

La néoconessine, traitée par un équivalent de bromure de cyanogène (éther) conduit à la monocyanamide, 4, $C_{24}H_{37}N_3$, F 97°, $[\alpha]_D + 83^\circ$ et après hydrolyse (potasse alcoolique 6 N) à la néo-isoconessimine, 5, $C_{23}H_{38}N_2$, F 104°, $[\alpha]_D + 81^\circ$. La néo-isoconessimine, traitée selon la méthode de désamination oxydative de Ruschig ⁽⁸⁾ donne la néoconénone, 14, $C_{22}H_{33}ON$, F 135°, $[\alpha]_D + 121^\circ \pm 3^\circ$, dont le spectre I.R. (C=O à $1748cm^{-1}$, CCl_4) indique que la fonction cétone fait partie d'une cyclopentanone.

Par action du bromure de cyanogène (benzène à l'ébullition) on obtient la N-déméthyl N-cyano néoconénone, 15, $C_{22}H_{30}ON_2$, F 158°, $[\alpha]_D + 73^\circ$, qui peut être bromée par un équivalent de tribromure de phényl triméthylammonium ⁽⁹⁾ dans le tétrahydrofurane, en dérivé monobromé, 16, $C_{22}H_{29}ON_2Br$, F 153°, $[\alpha]_D + 126^\circ$, dont le spectre de R. M. N. montre le signal du proton en α de l'atome de brome sous forme d'un singulet à τ 6,27. L'action de trois équivalents de tribromure de phényl-triméthylammonium sur la cétone 15 conduit à un mélange de dérivés bromés. Après traitement par la collidine, on isole la cétone conjuguée monobromée 17 (spectre U. V., λ_{max} 245m μ) dont le spectre de R. M. N. est caractérisé par un singulet correspondant à un proton oléfinique à τ 2,36. L'absence de couplage du proton en α du brome dans 16 et du proton oléfinique dans 17 indique que la cyclopentanone correspondant à un cycle A nor est reliée au cycle B hexagonal par un spiro carbone.

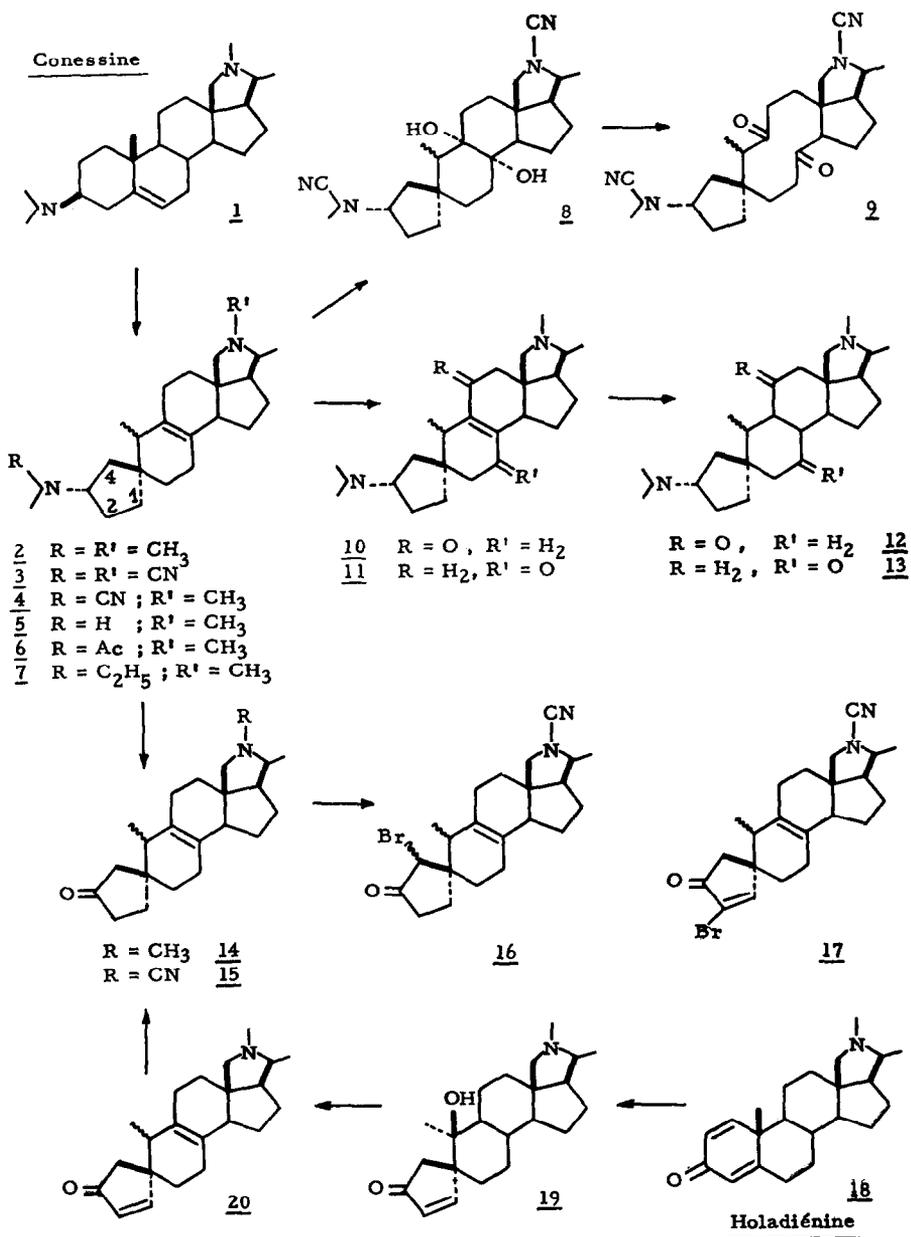
Le spectre de masse de la néoconessine permet d'assigner au spiro carbone la position 5 : un ion important à m/e 125 peut être interprété comme étant formé par un mécanisme dit de rétro-Diels ⁽¹⁰⁾ à partir de la double liaison en 8.



La structure de cet ion comportant le groupe diméthylamino, les éléments du cycle pentagonal et le carbone 6, est confirmée par la présence d'un ion à m/e 139 (125 + 14) dans le spectre de masse de l'homo-néoconessine, 7, $C_{25}H_{42}N_2$, F 104°, $[\alpha]_D + 69^\circ$,

préparée par réduction au moyen de l'hydrure d'aluminium-lithium de la N-acétyl néo-isoconessimine, 6, $C_{25}H_{40}ON_2$, F 125°, $[\alpha] + 67^\circ$. L'ion m/e 125 disparaît totalement lorsque la double liaison est réduite dans les deux cétones non conjuguées 12 et 13. La structure 2, diméthylamino-3 α abeo-1 (10 \rightarrow 5) conane-5 α ène-8, proposée pour la néoconessine, est confirmée par la préparation de la néoconénone par une autre voie : l'holadiènine, 18, ou conadiène-1,4 one-3, alcaloïde isolé des écorces de l'Holarrhena floribunda ⁽¹¹⁾ a été irradiée dans l'acide acétique aqueux (source : Hanovia NK 620 \geq 95% 2537 A) sous azote. Comme dans le cas connu des diène-1,4 one-3 stéroïdiques ⁽¹²⁾ on obtient un mélange de différents produits dont on peut séparer par chromatographie environ 20% de l'abeo-1 (10 \rightarrow 5) conanène-1 ol-10 β one-3, 19, $C_{22}H_{33}O_2N$ F 179-180° ; $[\alpha]_D + 68^\circ$, spectre U.V. : λ_{max} 230m μ , ϵ 7500, spectre I.R. : C=O à 1732cm⁻¹ (CCl₄), bandes à 1720, 1690, 1665 et 1587 cm⁻¹ (nujol). Celui-ci, deshydraté par dissolution dans l'acide sulfurique glacé, conduit à un mélange des deux épimères en 10 de l'abeo-1 (10 \rightarrow 5) conadiène-1,8 one-3, 20. La réduction catalytique (charbon palladié, éthanol) de la double liaison en 1, donne un mélange de deux produits dont on a pu séparer, par chromatographie, un produit identique (spectres I.R. et de R.M.N.) à la néoconénone, F 135°, $[\alpha]_D + 124^\circ$.

Le second produit, isolé à l'état pur mais non cristallin, est l'épi-10 néoconénone et correspond à un nouvel isomère de la conessine ou novoconessine, obtenu comme produit secondaire dans le traitement de la conessine par le mélange des acides acétique et sulfurique. L'étude de ces deux dérivés doit permettre de préciser la stéréochimie en 10 de la néoconessine et de la novoconessine qui sont les deux épimères en 10 du diméthylamino-3 α abeo-1 (10 \rightarrow 5) conane-5 α ène-8.



Nous remercions le Professeur D. Arigoni pour d'intéressantes discussions sur la structure de la néoconessine ainsi que M. R. Beugelmans pour son aide dans les réactions photochimiques.

Références

- 1 - Alcaloïdes stéroïdiques LIII - M.-M. Janot, X. Lusinchi, L. Labler et R. Goutarel, Bull. Soc. chim., sous presse.
 - 2 - S. Siddiqui, Proc. Indian Acad. Sci., 2A, 423 (1935).
 - 3 - P. Devissaguet, M. Païs, F.X. Jarreau, Q. Khuong-Huu et R. Goutarel, Tetrahedron Letters, n° 10, 1073 (1966).
 - 4 - S. Siddiqui, S.K. Vasisht, J. Sci. Indust. Res., 3, 559, (1945).
 - 5 - A. Bertho et M. Götz, Liebigs Ann., 619, 96, (1958).
 - 6 - 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).
 - 7 - J. Castells et G.D. Meakins, Chem. and Ind., 248 (1956).
 - 8 - H. Ruschig, W. Fritsch, J. Schmidt-Thomé et W. Haede, Chem. Ber., 88, 883 (1955).
 - 9 - A. Marquet et J. Jacques, Bull. Soc. Chim., 90 (1962).
 - 10 - "Mass Spectrometry", K. Biemann, p. 102 (1962) - McGraw-Hill Book Company Inc.
 - 11 - M.-M. Janot, P. Devissaguet, Q. Khuong-Huu et R. Goutarel, C.R. Acad. Sci., 260, 6631 (1965).
 - 12 - a) - C. Ganter, E.C. Utzinger, K. Schaffner, D. Arigoni et O. Jeger, Helv. Chim. Acta, XLV (Fasc. VII) 2403 (1962).
 b) - P.J. Kropp et W.F. Erman, J.A.C.S., 85, 2456 (1963).
- ¹³ Les produits étudiés donnent des analyses centésimales correspondant à leurs formules brutes. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide du polarimètre électronique Jouan-Roussel, en solution chloroformique, à une concentration voisine de 1% et une température de 20°. Les spectres de R.M.N. ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Varian A 60, les produits étant en solution dans le deutériochloroforme. Le tétraméthylsilane est pris comme référence τ 10.