

ALCALOIDES STEROIDIQUES LVII ⁽¹⁾. OXYDATION D'IMINES
STEROIDIQUES PAR LES PERACIDES : ACTION DE L'ACIDE
PARANITROPERBENZOIQUE SUR LE N-DEMETHYL CONANE-5 α ÈNE-20(N)

X. Lusinchi

(Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S.

91 - Gif-sur-Yvette)

(Received 30 September 1966)

Il a été établi ⁽²⁾ que la méthode d'oxydation des imines par les peracides ⁽³⁾ permet de fixer sur l'imine stéroïdique hétérocyclique, N-déméthyl conane-5 α ène-20(N) one-3, soit un atome d'oxygène par action d'une molécule de peracide, soit deux atomes d'oxygène par action de deux molécules de peracide. On obtient, de cette façon, soit un oxazirane, N-déméthyl conane-5 α oxydo-20(N) one-3, soit un composé auquel nous avons attribué la structure d'une oxime cétone, oximo-18 prégnane-5 α dione-3,20, en accord avec le fait que, traité par POCl₃ dans la pyridine, ce composé conduisait très facilement à une nitrilocétone, cyano-13 β nor-18 prégnane-5 α dione-3,20. Cependant, les propriétés physiques de ce produit paraissaient plus en accord avec une structure d' α -hydroxy nitrone, N-déméthyl N-oxydo hydroxy-20^r conane-5 α ène-18 (N) one-3.

Afin de préciser cette structure, cette étude a été reprise à partir du N-déméthyl conane-5 α ène-20(N), 1, ⁽⁴⁾, ne présentant plus de fonctions sur le carbone 3. On obtient, dans les mêmes conditions, d'une part l'oxazirane 2, F 113-114°, [α]_D + 26°, d'autre part un mélange dont on isole un composé principal 3, (70%), F 163-164° dec., [α]_D + 13° et un produit secondaire 4, F 239° dec., [α]_D + 61°.

Une formule cyclisée d' α -hydroxy nitrone 3b rend mieux compte des propriétés physiques du produit principal : UV λ max. 239m μ , ϵ 12600 (éthanol) ; spectre I.R. (nujol) ne présentant pas de bande carbonyle, mais

une bande forte à 1600cm^{-1} ainsi qu'un ensemble de bandes fortes autour de 1200cm^{-1} . Ces caractéristiques sont en accord avec une structure de nitroène (5). Le spectre de R. M. N. confirme l'absence d'une fonction carbonyle libre en 20, le pic caractéristique, aux environs de 2,1ppm, du méthyle-21 des prégnanones-20 est absent et remplacé par un signal à 1,7ppm. Le spectre présente, par ailleurs, deux signaux, l'un large centré sur 6ppm, disparaissant par deutériation, l'autre à 7,0ppm, chacun correspondant à un proton, ce qui confirme la présence d'un H mobile et d'une liaison H-C=N.

Le composé 4 est un isomère du composé 3 dont le spectre de R. M. N. présente les signaux correspondant à un H mobile (2,59ppm) et à un H du type H-C=N (7,46ppm). Ce spectre confirme l'absence d'une chaîne latérale méthyl-cétone (singulet à 1,46ppm pour le méthyle-21). Cependant, le spectre U. V. ne présente pas d'absorption au-dessus de $220\text{m}\mu$ et le spectre I. R., s'il confirme l'absence de fonction carbonyle libre, ne présente qu'une bande faible à 1600cm^{-1} et l'ensemble des bandes fortes autour de 1200cm^{-1} est absent. Ces caractéristiques paraissent compatibles avec une structure hydro-oxazinique 4. Les deux isomères 3 et 4, traités par POCl_3 dans la pyridine, conduisent à la nor-18 cyano-13 β prégnane-5 α one-20, 5, F 142° , $[\alpha]_{\text{D}} + 20^\circ$.

Chauffé à reflux, en solution benzénique, en présence de deux molécules d'acide paratoluènesulfonique, l' α -hydroxy nitroène 3 conduit à un isomère 6, $[\alpha]_{\text{D}} + 97^\circ$ (charbonne sans fondre). Les caractéristiques spectrales U. V. et I. R. de ce composé sont les mêmes que celles de son isomère 3 : λ_{max} $231\text{m}\mu$, ϵ 10200, bande d'absorption à 1640cm^{-1} forte et système de bandes fortes autour de 1200cm^{-1} . Il s'agit de l' α -hydroxy nitroène isomère 6; spectre de R. M. N. : absence de proton du type H-C=N, présence d'un hydrogène mobile (entre 8,3 et 8,6ppm), singulet à 5,2ppm correspondant au proton en 18. Le méthyle 21 apparaît à 2,05ppm, valeur correspondant à celle de 2,01ppm signalée pour un méthyle fixé sur le carbone d'une fonction nitroène (6).

Ces deux α -hydroxy nitrones isomères réagissent différemment à la réduction par BH_4Na (éthanol à 95°). Après 1 h. 15, l' α -hydroxy nitrone 6 conduit à un mélange de la nitrone 7 (51%), F 182-183°, $[\alpha]_D - 9,8^\circ$, $\lambda_{\text{max}} 239\text{m}\mu$, $\epsilon 11650$, et de l'hydroxylamine 8 (27%), F 184-187°, $[\alpha]_D + 49^\circ$. Si le temps de réduction est prolongé, la nitrone 7 disparaît progressivement pour conduire à l'hydroxylamine 8. Cette réduction est stéréospécifique et conduit aux dérivés 20S. Cette stéréochimie a été établie par corrélation de deux échantillons de N-acétyl N-déméthyl conanine, 10, F 121°, $[\alpha]_D + 56^\circ$, le premier obtenu à partir de l'hydroxylamine 8 par hydrogénolyse (zinc/acide acétique/alcool) en N-déméthyl conanine 9 qui est ensuite acétylée, le deuxième par acétylation d'une N-déméthyl conanine 9 préparée à partir de la conessine par une méthode (4) qui n'altère pas la stéréochimie du carbone 20.

La réduction de l' α -hydroxy nitrone 3 par le même réactif pendant 5 h. 30 conduit à un mélange plus complexe dont on isole quatre produits : l'oxime alcool 20 β , 11 (58%), F 168-169°, $[\alpha]_D + 34^\circ$, déjà décrit (F 168-169°, $[\alpha]_D + 35^\circ$) (7) ; son isomère 20 α , 12, (15%), F 197-198° ; $[\alpha]_D + 25^\circ$; la nitrone 18 (10%), F 179-181°, $[\alpha]_D + 119^\circ$, $\lambda_{\text{max}} 232\text{m}\mu$, $\epsilon 9100$; et l'hydroxylamine 8 (2%).

Par conséquent, si l' α -hydroxy nitrone 6 réagit bien à la réduction par le borohydrure comme une nitrone cyclique, l' α -hydroxy nitrone 3 réagit principalement sous la forme ouverte d'oxime cétone 3a, avec un faible pourcentage de produits résultant de la réduction de la forme cyclisée.

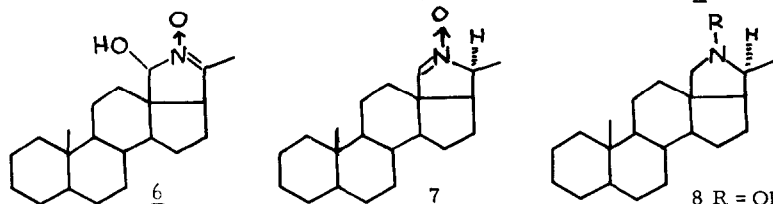
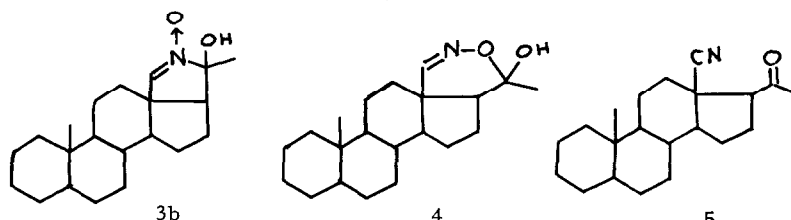
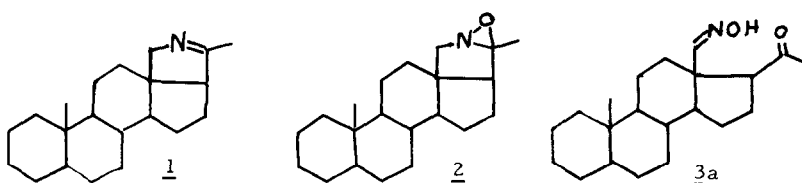
La structure de l'oxime-alcool 11 a été confirmée par sa deshydratation au moyen de l'anhydride acétique, en nitrile ester 13, F 170-171°, $[\alpha]_D + 11^\circ$, suivie d'hydrolyse en nitrile-alcool 15, F 160-161°, $[\alpha]_D + 2^\circ$, déjà décrit (F 159-160°, $[\alpha]_D - 2^\circ$) (7). D'autre part, le traitement par l'acide nitreux (8) conduit à l'hémiacétal 20R, 19, F 157-160°, $[\alpha]_D + 30^\circ$ (valeur correspondant au pouvoir rotatoire à l'équilibre, la solution initiale dans le chloroforme présentant un phénomène de mutatoration).

Cet hémiacétal conduit, par réaction de Wolf-Kishner, au prégnane-5 α ol-20 β 17, F 143-144°, $[\alpha]_D + 3^\circ$, déjà décrit (F 142-143°, $[\alpha]_D + 5^\circ$) (7), que nous avons identifié à un échantillon préparé par réduction de la prégnane-5 α ol-20 β one-3 (9) selon Wolf-Kishner. Il a été vérifié que l'oxime-alcool isomère 20 α 12 conduit parallèlement au nitrile-ester 14, F 104-105°, $[\alpha]_D + 15^\circ$ et au nitrile-alcool 16, F 130-132°, $[\alpha]_D + 25^\circ$ (10).

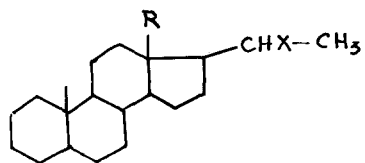
Nos remerciements vont au Professeur M. -M. JANOT et au Dr. R. GOUTAREL pour tout l'intérêt qu'ils ont porté à ces recherches, au Dr. J. PARELLO pour l'interprétation des spectres de R. M. N. ainsi qu'à M. J. P. ALAZARD pour sa participation au travail expérimental.

Références

1. Alcaloïdes stéroïdiques LVI - D. Herlem-Gaulier, F. Khuong-Huu-Lainé et R. Goutarel, Bull. Soc. Chim., sous presse.
2. M. -M. Janot, X. Lusinchi et R. Goutarel, Bull. Soc. Chim., p. 1566 (1964).
3. W. D. Emmons, J. Amer. Chem. Soc., 79, 5739 et 6522 (1957);
H. Krimm, Ber., 91, 1057 (1958)
4. V. Cerny et F. Sorm, Coll. Czech. Chem. Comm., 24, 4015 (1959)
5. J. Hamer et A. Macaluso, Chem. Rev., 64, 473 (1964);
R. Bonnet, R. F. C. Brown, N. M. Clark, I. O. Sutherland et A. Todd,
J. Chem. Soc., p. 2094 (1959).
6. R. Bonnet et D. E. McGreer, Canad. J. Chem., 40, 177 (1962).
7. J. Hora, Coll. Czech. Chem. Comm., 30, 70 (1965).
8. D. H. R. Barton, J. M. Beaton, L. E. Geller et M. M. Pechet, J. Amer. Chem. Soc., 83, 4076 (1961).
9. M. -M. Janot, Q. Khuong-Huu, X. Lusinchi et R. Goutarel, Bull. Soc. Chim., p. 1669 (1960).
10. Les produits décrits ont donné des analyses centésimales et des pics moléculaires sur les spectrogrammes de masse (MS9) 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 2% et une température de 20°. Les spectres de R. M. N. ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Varian A60, les produits étant en solution dans le deutériochloroforme; le tétraméthylsilane est pris comme référence ($\delta = 0$).



8 R = OH
9 R = H
10 R = CO-CH₃



- | | | |
|-----------|---------------------|----------------------|
| <u>11</u> | R = HC = NOH | X = OH _β |
| <u>12</u> | R = HC = NOH | X = OH _α |
| <u>13</u> | R = CN | X = OAc _β |
| <u>14</u> | R = CN | X = OAc _α |
| <u>15</u> | R = CN | X = OH _β |
| <u>16</u> | R = CN | X = OH _α |
| <u>17</u> | R = CH ₃ | X = OH _β |

