

ALCALOIDES STEROIDIQUES LXXIX (1) - PHOTOCHEMIE
DE NITRONES ET D'OXAZIRANNES STEROIDIQUES

Joseph Parello, René Beugelmans, Pierre Milliet et Xavier Lusinchi

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

(Received in France 27 July 1968; received in UK for publication 6 September 1968)

Le comportement photochimique des nitrones a fait l'objet de nombreuses études (2) ; les produits obtenus sont généralement des oxazirannes ou des produits provenant de la thermolyse (3) ou de la photolyse (4, 5) d'un oxaziranne intermédiairement formé.

Peu d'exemples de photo-isomérisation d'une nitronne en oxaziranne ont été étudiés sur des substrats pouvant conduire à deux oxazirannes diastéréoisomères ; un travail récent de Bapat et Black établit qu'un seul des deux diastéréoisomères possibles est obtenu au cours de l'irradiation du N-oxyde d'une pyrroline-2 substituée (6). Il nous a paru intéressant, à ce point de vue, d'étudier le comportement des deux nitrones stéréoïques 1 et 2 (7), pouvant chacune conduire à deux oxazirannes diastéréoisomères.

Les résultats obtenus ont montré que la photo-isomérisation de la nitronne 2 n'est pas stéréospécifique, alors que la nitronne 1 conduit, avec une grande stéréospécificité, à un des deux diastéréoisomères possibles. Par ailleurs, des produits résultant de la photolyse des oxazirannes intermédiairement formés ont été isolés.

Par irradiation dans l'acétonitrile (lampe basse pression, λ 2537 Å) de la nitronne 1, sont isolés, par chromatographie sur silice : un mélange (37%) de l'oxaziranne 3 et de l'oxaziranne 4 ; la lactame 11 (18%), F = 120-121° (sublimé), $[\alpha]_D = + 20^\circ$ (CHCl₃, c = 1, 1) ; I.R. 1690cm⁻¹ (O=CN) ; le dérivé éthylénique 10 (6%), F = 66-67°, $[\alpha]_D = - 17^\circ$ (CHCl₃, c = 3, 2) et l'aldéhyde-cétone 12 (7%).

L'analyse par R. M. N. du mélange des oxazirannes montre que l'isomérisation est pratiquement stéréospécifique, moins de 5% de l'isomère 4 dans l'isomère 3, ce dérivé pouvant être obtenu pur par cristallisation : F = 119° (MeOH), $[\alpha]_D = + 14^\circ$ (n-hexane, c = 0, 6). L'isomère 4, F = 109-110° (MeOH), $[\alpha]_D = + 10^\circ$ (CHCl₃, c = 1, 0), a pu être obtenu de façon pratiquement stéréospécifique (environ 95% par R. M. N.) en oxydant l'imine 5 par l'acide p-nitro-perbenzoïque (8). L'imine 5, F = 121-122° (MeOH), $[\alpha]_D = - 19^\circ$ (CHCl₃, c = 1, 1), est elle-même obtenue par désoxygénation à l'aide de l'hydroxylamine (9) du mélange d'oxazirannes 3 + 4 obtenu par voie photochimique.

L'irradiation dans les mêmes conditions de la nitrone 2 conduit à un mélange à parties égales (dosage par R. M. N.) des oxazirannes 6 et 7 (60%), à l'acétyl-azétidine 9 (15%), $F = 142-143^\circ$ (hexane), $[\alpha]_D = +84^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1,0$), I.R. (nujol) 1655cm^{-1} ($\text{O}=\text{CN}$) et au dérivé éthylénique 10 (2,5%), $F = 59-62^\circ$, $[\alpha]_D = -16,5^\circ$ (CHCl_3 , $c = 3,3$), ainsi qu'à l'isolement d'une trace de l'imine 8, identifiée à un échantillon de référence (¹⁰). Les oxazirannes 6 et 7 n'ont pu être séparés ni par chromatographie ni par cristallisations fractionnées. L'un d'eux a pu être identifié par son spectre de R. M. N. à l'oxaziranne 7 obtenu précédemment par oxydation de l'imine 8 (⁷). L'examen du spectre de R. M. N. du produit brut de la réaction montre que l'attaque du peracide est totalement stéréospécifique.

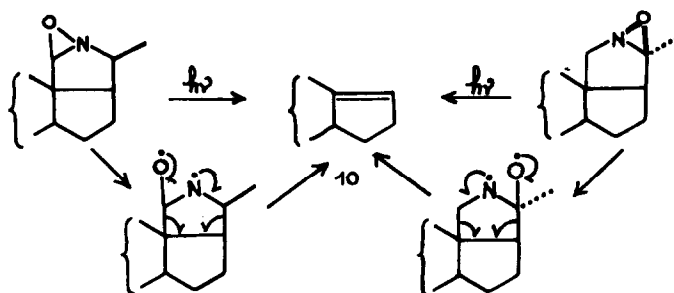
La configuration des oxazirannes obtenus n'a pas encore été établie. Cependant, la structure α peut être raisonnablement assignée à l'oxaziranne 7, si l'on considère que celui-ci est obtenu par attaque nucléophile d'un peracide sur l'imine 8 (¹¹), sachant, par ailleurs, que la réduction nucléophile (action de BH_4Na) sur des structures voisines possédant un carbone trigonal, sel d'immonium (¹²) et nitrone (⁷) conduisent stéréospécifiquement aux dérivés présentant l'hydrogène sur la face α .

La différence de stéréospécificité observée au cours de l'isomérisation photochimique des nitrones 1 et 2 reste un fait difficilement interprétable à partir des données encore fragmentaires sur la structure de l'état excité des nitrones (¹³) et sur le mécanisme de l'isomérisation des nitrones en oxazirannes (4, 14, 15).

La structure de l'azétidine 9 est confirmée par l'étude de son spectre de R. M. N. qui présente une dépendance vis-à-vis de la température, caractéristique des amides.

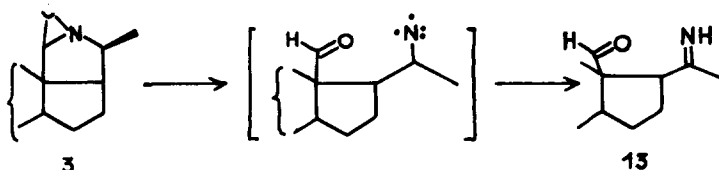
L'obtention, à partir de la nitrone 1, de la lactame 11 et, à partir de la nitrone 2, de l'acétyl-azétidine 9 et de l'imine 8 confirme les résultats obtenus par Kaminsky et Lamchen à partir de nitrones pyrrolidiniques simples (4). Ces auteurs interprètent leurs résultats par une scission homolytique de l'oxaziranne intermédiairement formé, conduisant à un biradical qui subit, ensuite, soit un transfert d'hydrogène (\rightarrow lactame) soit une transposition (\rightarrow azétidine) selon que le carbone de la nitrone est substitué par un hydrogène ou un méthyle.

La structure du dérivé éthylénique 10 est confirmée par l'étude I.R. (film, 1655cm^{-1} , faible, $\text{C}=\text{C}$) et R. M. N. (CCl_4 , 0,72 S, CH_3 19; 5, 10 M, $\text{H}-\text{C}=\text{C}$). Le signe négatif de l'effet Cotton, associé à la transition $\pi \rightarrow \sigma^*$ (¹⁶) ($\lambda = 209\text{ nm}$, $\Delta\epsilon = -2,3$) est en accord avec la position 13-17 de la double liaison (¹⁷). Par ailleurs, l'hydroboration oxydative de la double liaison conduit, après oxydation chromique, à un mélange de deux cétones épimères en position 13, 14, dont le spectre I.R. présente à 1740cm^{-1} une bande caractéristique d'une cyclopentanone. La formation de ce dérivé éthylénique peut s'interpréter par une double fragmentation du biradical résultant de la photolyse de l'oxaziranne.



Ce mécanisme permet d'interpréter l'obtention du même dérivé éthylénique à partir des nitrones 1 et 2.

L'aldéhyde-cétone 12 a pu être caractérisée par son spectre de R. M. N. (CDCl_3) : 0,70 S (CH_3 19), 2,08 S (CH_2 21), 9,78 S (H aldéhydique) et son spectre I. R. : 2710cm^{-1} (H aldéhydique), 1720 et 1705cm^{-1} (C=O). C'est un composé instable dont les constantes n'ont pu être déterminées. Le dérivé préparé par hydrolyse de l'éthylènedioxy-20,20 nor-18 cyano-13 β pré-gnane-5 α (¹⁸), obtenu lui-même à partir de l'imine 8 par une méthode connue (¹⁹), présente le même R_f en chromatographie sur couche mince et un I. R. identique à celui du composé 12 ; il présente la même instabilité. La formation de cette aldéhyde-cétone correspondrait à un autre mode de fragmentation photochimique des oxaziranes récemment décrit par Splitter et Calvin (⁵) conduisant à un aldéhyde-nitrène. Le nitrène se réarrangerait ensuite en aldéhyde-imine 13 (²⁰), hydrolysé en aldéhyde-cétone au cours de la séparation chromatographique.



Au cours de leur étude sur la photolyse des oxaziranes, Kaminsky et Lamchen (⁴) supposent que ceux-ci ne présentent aucune transition au-dessus de 200 nm ; la transformation photochimique ferait intervenir une fin d'absorption d'une transition apparaissant dans l'U. V. lointain. En fait, l'étude du dichroïsme circulaire des oxaziranes met en évidence une transition à $\lambda \sim 225$ nm qui pourrait être responsable de la transformation photochimique dans les conditions expérimentales utilisées (lampe à $\lambda = 2537 \text{ \AA}$). Les spectres U. V. de 3 et 7 montrent un point d'inflexion au niveau du λ maximum de la courbe de dichroïsme circulaire. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant :

	D. C. (Hexane)	U. V. (Hexane)		D. C. (Hexane)	U. V. (Hexane)
<u>3</u>	$\lambda < 193 \quad \Delta\epsilon < 0$ $\lambda_{\max} = 212 (+ 0, 8)$	λ_{\max} env. 190(520) $\lambda_{\text{infl.}}$ env. 220(125)	<u>6</u>	λ_{\max} 210-215 $\Delta\epsilon = + 1, 1 \quad (21)$	
<u>4</u>	$\lambda < 203 \quad \Delta\epsilon > 0$ $\lambda_{\max} = 221 (- 0, 3)$		<u>7</u>	$\lambda < 212 \quad \Delta\epsilon > 0$ $\lambda_{\max} = 227 (- 0, 2)$	λ_{\max} env. 196 (~500) $\lambda_{\text{infl.}}$ env. 211 (185)

Des essais d'irradiation ont été effectués directement sur l'oxaziranne 7, en vue d'étudier l'influence des solvants. Les résultats restent assez semblables pour l'éthanol 95° (12% de 10, 60% de 9), le cyclohexane (10% de 10, 50% de 9) et l'acétonitrile (6,5% de 10, 70% de 9). Par contre, dans l'hexaméthylphosphotriamide, la réaction de désoxygénation conduisant à l'imine 8 devient prépondérante (22).

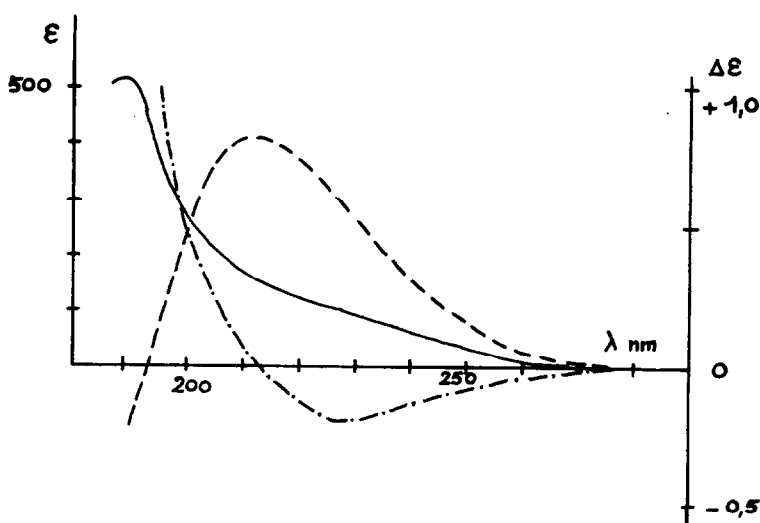
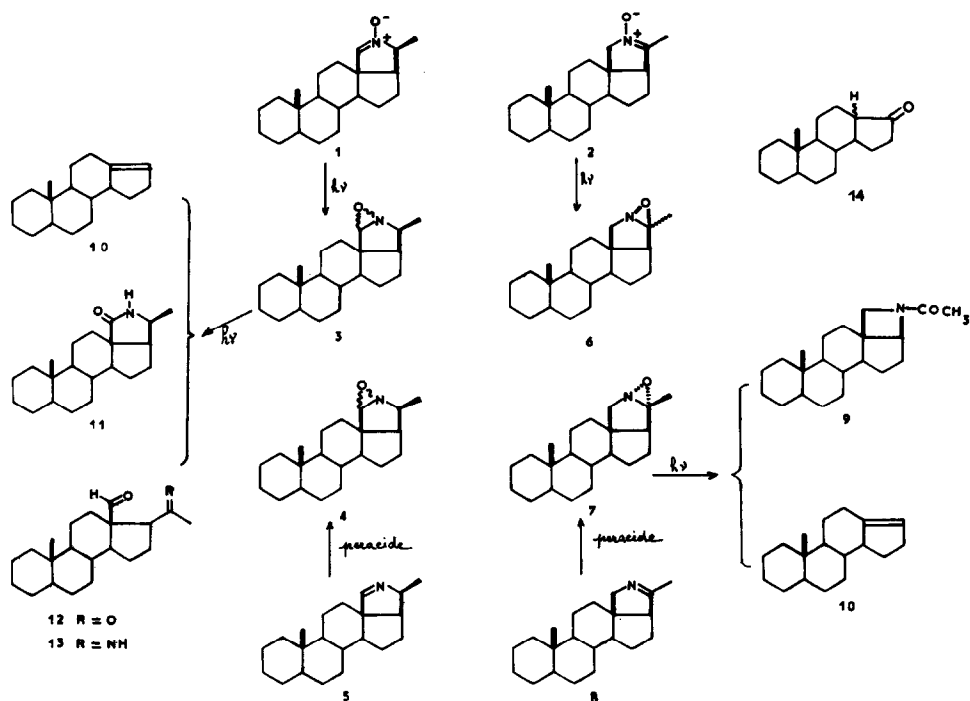


Figure: — U. V. oxaziranne, 3 (n-hexane)
 --- D. C. oxaziranne, 3 (n-hexane)
 - · - · D. C. oxaziranne, 7 (n-hexane)



Les analyses et les spectres de masse sont conformes aux structures proposées. Les spectres de R. M. N. ont été effectués à l'aide d'un spectromètre Varian A 60, le TMS étant pris comme référence interne ; les déplacements chimiques sont donnés en δ .

Nos remerciements vont au Professeur M. -M. JANOT et au Docteur R. GOUTAREL pour tout l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.

Références

1. Alcaloïdes stéroïdiques LXXVIII - Etude dichroïque du chromophore amine tertiaire aliphatique. J. Parello et Mme F. Picot, en cours de publication.
2. O. Chapman, *Advan. Photochem.*, **1**, 410 (1963).
3. J.S. Splitter et M. Calvin, *J. org. Chem.*, **30**, 3427 (1965).
4. L.S. Kaminsky et M. Lamchen, *J. chem. Soc.*, (C), 2295 (1966)
5. J.S. Splitter et M. Calvin, *Tetrahedron Letters*, p. 1445, (1968).

6. J.B. Bapat et D. St.C. Black, Chem. Comm., p. 73 (1967).
7. X. Lusinchi, Tetrahedron Letters, p. 177 (1967).
8. L'oxydation de l'imine 5 conduit, en plus de l'oxaziranne 4 (Rdt. 65%), à la formation de la nitrone 1 (Rdt. 35%).
9. X. Lusinchi et P. Milliet, C.R. Acad. Sci., 265, 932 (1967).
10. V. Cerny et F. Sorm, Coll. Czech. Chem. Comm., 24, 4015 (1959).
11. J.B. Lee et B.C. Uff, Quart. Rev., 429 (1967), (p. 435).
12. H. Favre et B. Marinier, Canad. J. Chem., 36, 429 (1958).
13. J. Parello et X. Lusinchi, Tetrahedron, à paraître.
14. G.R. Delpierre et M. Lamchen, Quart. Rev., p. 333 (1965).
15. P. de Mayo et J.J. Ryan, Tetrahedron Letters, p. 827 (1967).
16. M.B. Robin, R.R. Hart et N.A. Kuebler, J. Chem. Phys., 44, 1803 (1966).
17. A. Yogev, D. Amar et Y. Mazur, Chem. Comm., p. 339 (1967).
18. Ce produit sera décrit dans une publication ultérieure.
19. M.-M. Janot, X. Lusinchi, L. Labler et R. Goutarel, Bull. Soc. chim., p. 1327 (1966).
20. R.M. Moriarty et M. Rahman, Tetrahedron, 21, 2877 (1965).
21. Ces données ont été obtenues en déduisant sur la courbe correspondant au mélange des oxazirannes 6 et 7 les données de l'oxaziranne 7.
22. Le mécanisme de la désoxygénation reste à élucider ; l'emploi de l'hexaméthylphosphotriamide en tant que solvant pour diverses réactions photochimiques continue d'être étudié par l'un de nous (R.B.).