

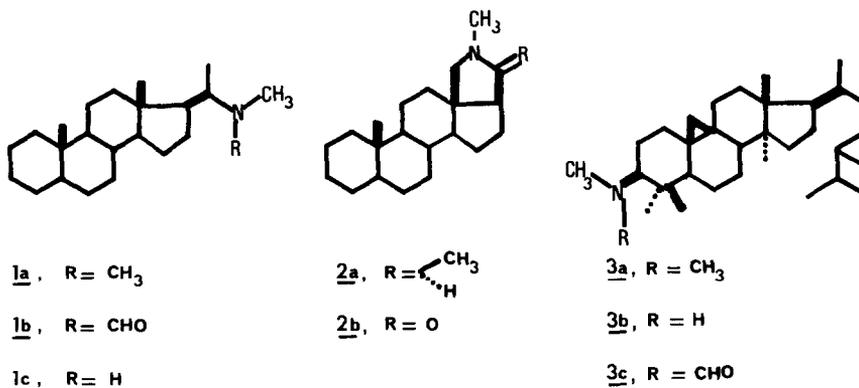
ALCALOIDES STEROIDIQUES CX ⁽¹⁾ - N-DEMETHYLATION PHOTOCHIMIQUE
D'AMINES TERTIAIRES STEROIDIQUES

F. Khuong-Huu et D. Herlem

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

(Received in France 29 July 1970; received in UK for publication 3 August 1970)

Au cours d'une étude du comportement, en photochimie, du chromophore amine tertiaire de stéroïdes aminés ⁽²⁾, la formation de certains dérivés oxygénés avait été observée. C'est ainsi que l'irradiation du diméthylamino-20 α prégnane-5 α , 1a, conduit au formamide 1b et celle de la conanine-5 α , 2a, à la lactame 2b.



On doit noter que ces dérivés sont les produits normaux d'oxydation de ces amines tertiaires par l'anhydride chromique dans la pyridine ^(3,4). D'autre part, FISH, GRAMAIN et OLESON ⁽⁵⁾ ont signalé l'oxydation de la pseudopelletierine et de la tropinone par l'oxygène singulet. On obtient les mêmes dérivés N-formylés que par oxydation chromique dans la pyridine.

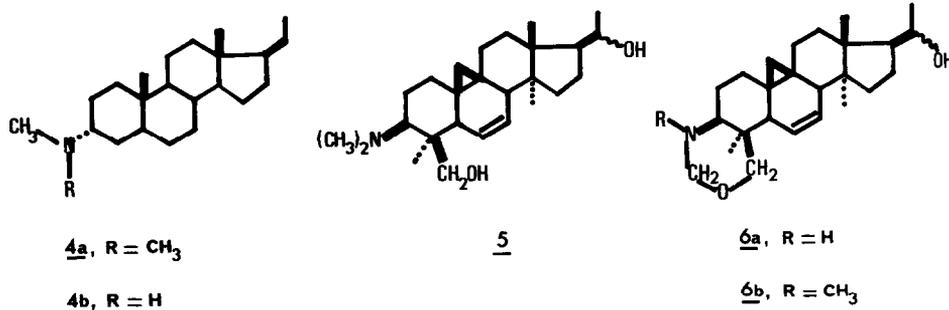
L'étude de l'oxydation photochimique d'amines tertiaires stéroïdiques en présence de sensibilisateurs nous a permis de constater une intéressante réaction de N-déméthylation en

amines secondaires, même dans les cas où cette déméthylation est difficile à réaliser par voie chimique.

L'irradiation de divers diméthylamino-stéroïdes, en présence de bleu de méthylène, avec ou sans barbotage d'oxygène, conduit avec de bons rendements à l'amine secondaire correspondante. L'irradiation peut être réalisée en solution méthanolique dans un tube en pyrex à l'aide d'une lampe SP 500, mais elle est aussi possible à la lumière du jour. Le diméthylamino-20 α prégnane-5 α , 1a, conduit, avec un rendement de 80%, au méthylamino-20 α prégnane-5 α , 1c, C₂₂H₃₉N, F 112°. La N-diméthylcyclolaudamine-3 β , 3a, donne 70% d'amine secondaire 3b, C₃₂H₅₇N, F 112° (6).

On doit noter que 1a et 3a ne peuvent être déméthylées par la méthode classique de von BRAUN (7), ce qui rend la N-déméthylation photochimique particulièrement intéressante

Le diméthylamino-3 α prégnane-5 α , 4a, donne deux produits par irradiation, en présence de bleu de méthylène : la prégnane-5 α one-3 et l'amine secondaire 4b, C₂₂H₃₉N, F 68°.



Le dérivé 5, préparé à partir de la cyclomicrophylline-B (8), alcaloïde du Buxus balearica, donne quantitativement la tétrahydrooxazine, 6a, C₂₅H₃₉O₂N. Lorsque la réaction est incomplète, on peut isoler le produit intermédiaire, la méthyltétrahydrooxazine, 6b, C₂₆H₄₁O₂N. On doit noter que 6b peut être obtenu par oxydation de 5 (9) par la méthode au carbonate d'argent (10) ou par oxydation ménagée par l'anhydride chromique dans la pyridine.

Au cours de l'irradiation de 1a et 3a, on observe également la formation des dérivés N-formylés 1b et 3c (signal de N-CHO à 8,1ppm en R. M. N.). Cette oxydation représente moins de 10% de la réaction. 3c, C₃₃H₅₇ON, F 200°, a été isolé et caractérisé.

Ces amides ne sont pas des intermédiaires de la réaction de N-déméthylation. En effet, le méthylformamido-20 α prégnane-5 α , 1b, traité dans les conditions de l'irradiation, ne subit aucune transformation.

La conanine-5 α , 2a, irradiée en présence de bleu de méthylène, ne conduit pas à la N-déméthyl conanine-5 α , mais à la lactame 2b.

Le problème qui se pose est donc de déterminer si les réactions de N-déméthylation observées en présence de bleu de méthylène sont des réactions de photooxydation dues à l'oxygène singulet, ou des réactions photosensibilisées par réaction entre le bleu de méthylène excité et l'amine.

La déméthylation de 1a, par irradiation en présence de bleu de méthylène, n'est pas inhibée par le fulvène et se produit également en absence d'oxygène. L'irradiation de 1a, en présence de rose bengale et d'oxygène, ne donne pas l'amine secondaire, mais un mélange dont on isole le méthylformamide, 1b.

Ces expériences partielles doivent être complétées par d'autres, en particulier par l'étude du comportement des diméthylamino-stéroïdes en présence d'oxygène singulet engendré chimiquement. Elles permettent cependant de postuler que la N-déméthylation est le résultat d'une réaction de type radicalaire sensibilisée par le bleu de méthylène. La formation de prégname-5 α one-3 à partir de 4a peut s'expliquer par l'arrachement de l'hydrogène en 3 β , conduisant à un immonium ou une imine hydrolysés ultérieurement en cétone. La formation des dérivés N-formylés étant le résultat d'une oxydation d'un méthyle porté par l'atome d'azote, d'autres expériences en cours sont destinées à prouver qu'il s'agit ou non d'une oxydation par l'oxygène singulet.

La N-déméthylation photochimique des diméthylamino-stéroïdes est une méthode applicable en présence de différents groupements fonctionnels (double liaison par ex.) et cela même lorsque les réactions de déméthylation chimique ne donnent que de mauvais rendements. Il apparaît important d'étudier sa généralisation éventuelle.

Nous **tenons à remercier** le Professeur J. RIGAUDY pour ses conseils et de fructueuses discussions et le Professeur M.-M. JANOT et M. R. GOUTAREL pour l'intérêt constant qu'ils ont porté à ces recherches.

Références

- 1 - Alcaloïdes stéroïdiques CIX - S. Nellé, G. Charles, A. Cavé et R. Goutarel, Compt. Rend. Acad. Sc., 1970, sous presse.
- 2 - D. Herlem et F. Khuong-Huu, Compt. Rend. Acad. Sc., 1969, 269C, 1405.
- 3 - A. Cavé C. Kan-Fan, P. Potier, J. Le Men et M.-M. Janot, Tetrahedron, 1967, 23, 4691.
- 4 - A. Cerny et F. Sorm, Coll. Czech. Chem. Comm., 1962, 27, 2898.
- 5 - M.H. Fisch, J.C. Gramain et J.A. Oleson, Chem. Comm., 1970, 13.

- 6 - Les structures des produits décrits ont été établies par comparaison avec des substances connues ou préparées par des méthodes de synthèse classiques.
- 7 - J. von Braun, Chem. Ber. , 1911, 44, 1252.
- 8 - D. Herlem-Gaulier, F. Khuong-Huu-Lainé, E. Stanislas et R. Goutarel, Bull. Soc. chim. France, 1965, p. 657.
- 9 - F. Khuong-Huu et A. Milliet, résultats non publiés.
- 10 - M. Fétizon et M. Golfier, Comptes Rendus, 1968, 267C, 900.