

- ALCALOIDES STEROIDIQUES CXXII (¹). REDUCTION D'IMINES
STEROIDIQUES DERIVEES DE LA CONANINE PAR L'ALUMINOHYDRURE
DE LITHIUM ET LE BOROHYDRURE DE SODIUM,

P. Milliet, A. Picot et X. Lusinchi

(Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS, 91 - Gif s/Yvette, France)

(Received in France 12 March 1971; received in UK for publication 22 March 1971)

Une imine en présence d'un réactif nucléophile peut se comporter comme un électrophile mais peut également réagir par ses hydrogènes mobiles. Un organométallique, par exemple, peut, soit s'additionner sur l'imine, soit conduire à un dérivé métallique (2). On peut donc s'attendre à une réactivité analogue en présence d'un réducteur nucléophile tel que l'aluminohydrure de lithium qui peut éventuellement se comporter comme une base.

Certaines particularités de la réduction des imines par l'aluminohydrure de lithium que nous avons pu constater s'interprètent à partir de cette double réactivité.

Traitée par un excès d'aluminohydrure de lithium dans le THF et sous azote (3) l'imine α -méthoxylée 1 (4) conduit à un mélange dont la composition varie avec le temps (schéma 1) (Tableau 1).

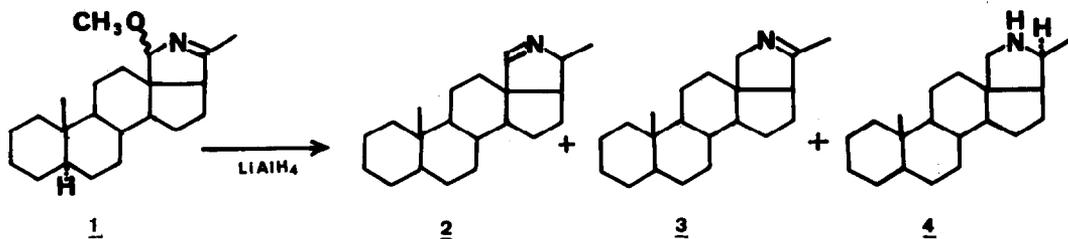


Schéma 1

Après 15mn, on peut isoler à côté de l'imine α -méthoxylée de départ, 3 produits : les deux imines isomères 2 et 3 qui sont identifiées à des échantillons de référence (5,6) et la N-déméthylconanine 4 qui est transformée en conanine par méthylation selon Eschweiler-Clarke, identifiée à un échantillon de référence (6).

L'absence, vérifiée par R.M.N., d'hétéroconanine (épimère $20\beta\text{H}$ de la conanine) (7) dans la conanine obtenue à partir de 4 établit la stéréospécificité de la réduction en 20.

La formation des deux imines 2 et 3 ne peut provenir que de deux mécanismes de réduction différents.

TABLEAU I

Produits	Conditions	Rendements % b			
		<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>1</u>
<u>1</u>	LiAlH ₄ , THF, 15mn	43	18	30	9
	- 18h.	-	19	81	-
	- 96h.	-	17	83	-
	BH ₄ Na, MeOH 3h.	-	-	quant. c	-
<u>2</u>	LiAlH ₄ , THF, 5h.	-	-	quant.	-
	BH ₄ Na, MeOH 4h.	-	-	quant. c	-
<u>3</u>	LiAlH ₄ , THF, 1h. à 24h.	-	20-25	75-80	-
	BH ₄ Na, EtOH, 1h.	-	-	quant. c	-

a - Les réductions sont effectuées à la température ambiante et sous azote, en présence d'un excès d'hydrure (LiAlH₄, 5 moles ; NaBH₄, 5 ou 10 moles).

b - Les produits sont séparés par chromatographie sur couche épaisse de silice G (Merck) ; les rendements pour 1, 2 et 3, dont l'élution est pratiquement quantitative, sont calculés sur le poids de produit récupéré, ; le rendement de 4, plus difficile à éluer est calculé par différence, le milieu ne contenant pas d'autre produit (analyse par chromatographie sur couche mince).

c - Après ébullition dans l'éthanol.

L'imine 2 résulterait d'une réduction initiale de l'imine 20(N), 1, selon le schéma 2.

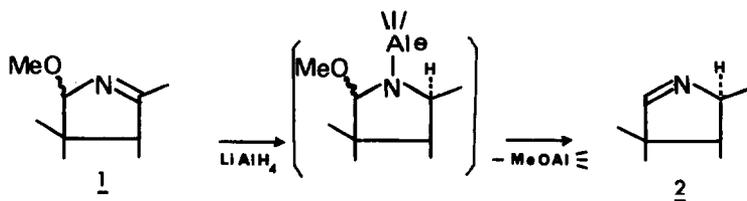
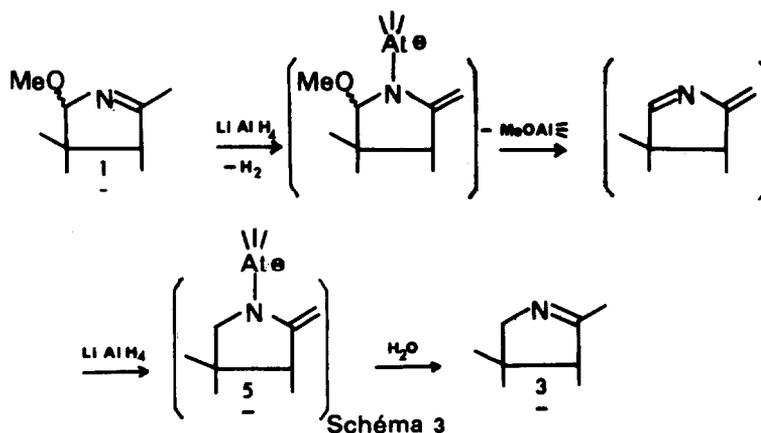
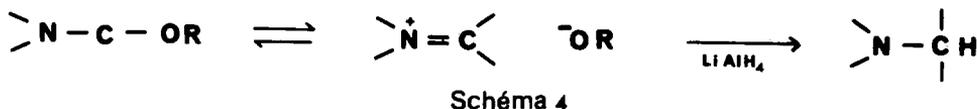


Schéma 2

L'imine 3 résulterait de la formation préalable d'un dérivé aluminique de la forme énamine selon le schéma 3.



L'hypothèse d'une hydrogénolyse directe de la fonction OMe en 18 pour conduire à 3 paraît pouvoir être écartée. On sait que l'hydrogénolyse d'un éther d'aminocarbinol n'est possible que si elle est assistée par l'atome d'azote participant à une forme immonium (schéma 4) (8).



Une telle participation ne paraît pas possible pour l'atome d'azote de 1 engagé dans une fonction imine et dans un cycle à cinq chaînons.

Si le temps de réaction est prolongé le milieu ne contient plus après hydrolyse que l'imine 3 et l'amine 4 (Tableau 1) et la première se retrouve avec un rendement voisin même après un temps de réaction prolongé. Ce résultat peut s'interpréter par une réactivité très faible ou nulle de l'intermédiaire 5 (schéma 3) qui présente une structure d'énamine non réductible (9), alors que l'imine 2 (schéma 2) est normalement réduite pour conduire à l'amine 4.

Ces résultats laissent prévoir une différence de réactivité éventuelle avec l'aluminohydrure de lithium entre des imines qui possèdent ou ne possèdent pas d'hydrogène mobile, ces dernières devant être quantitativement réduites alors que la réduction des premières peut être plus ou moins inhibée par "énamination".

C'est ce qui a été constaté avec les imines 2 et 3. L'imine 2 qui n'a pas d'hydrogène mobile est quantitativement réduite après 5h. L'imine 3 est dans un premier temps rapidement réduite. Il ne reste que 25% d'imine après 1h. de réduction, mais ce taux ne varie pratiquement pas si on poursuit la réduction (20% après 24h.). La formation du dérivé 5 (schéma 3) concurrençant la réduction peut rendre compte de ce résultat.

L'aluminohydrure de lithium n'est donc peut-être pas le réactif de choix pour la réduction des imines possédant des hydrogènes mobiles. Effectivement, les rendements publiés pour la réduction par ce réactif d'imines pyrroliniques restent très moyens (10).

Le borohydrure de sodium ne présente pas cet inconvénient. Les imines 1, 2 et 3 sont quantitativement et rapidement réduites par ce réactif (Tableau 1). Cependant, une faible quantité (3%) de l'amine-borane 6 dérivé de la diméthylconanine 3 est décelée dans le mélange brut de réduction (IR : bandes caractéristiques $\text{N} \rightarrow \text{BH}_3$, (12) ; mise en évidence d'un produit secondaire par chromatographie sur couche mince). L'amine est cependant obtenue quantitativement par chauffage prolongé du produit brut dans l'éthanol, les amine-boranes étant décomposés dans ces conditions (12).

L'amine-borane 6 obtenu au cours de la réduction de l'imine 3 par le borohydrure de sodium (schéma 6) a pu être isolé et identifié à l'amine-borane obtenu à partir de la diméthylconanine 4, selon Akerfeldt et Hellstrom (13) : N-déméthyl N-borane conanine 6 : F 132°; $[\alpha]_D^{25} +38^\circ$ (CHCl₃, c = 1) ; IR : 2375, 2305, 2260, 1180 et 1155cm⁻¹. (N \rightarrow BH₃)(12) ; analyse de B, Calc. % : 3,43, Tr. % 3,59.

Nous remercions le Professeur M.-M. Janot et le Dr. R. Goutarel pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail et le Dr. Z. Welvart qui a accepté avec beaucoup d'amabilité de discuter nos résultats.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Alcaloïdes stéroïdiques CXXI, G. Roblot, G. Lukacs et X. Lusinchi, Tetrahedron Letters en préparation.
- 2 - S. Patai. The Chemistry of the carbon nitrogen bond. Interscience Publishers, London, p. 266 et 271 (1962).
- 3 - Cette condition est essentielle, en présence d'air des phénomènes d'autoxydation accompagnent la réduction des imines par l'aluminohydrure de lithium, A. Picot, Mémoire présenté au Conservatoire National des Arts et Métiers, Paris, 10 Février 1970, p. 120.
- 4 - X. Lusinchi et P. Milliet, C.R.Acad.Sci. Paris, 265, 932 (1967) (Série C).
- 5 - J. Parello, R. Beugelmans, P. Milliet et X. Lusinchi, Tetrahedron Letters, 5087 (1968).
- 6 - V. Cerny et F. Sorm, Coll. Czech. Chem. Comm., 24, 4015 (1959).
- 7 - J.P. Jeannot, X. Lusinchi, J. Parello et D. Simon, Tetrahedron Letters, sous presse.
- 8 - G. Chauvière, Mlle B. Tchoubar et Z. Welvart, Bull. Soc. chim. Fr., 1428 (1963).
- 9 - J. Sansoulet et Z. Welvart, Bull. Soc. chim. Fr., 77 (1962).
- 10 - R. Bonnett W.M. Clark, A. Giddey et A. Todd, J. Chem. Soc., 2087 (1959).
- N. Leonard, D. Durand et F. Uchimaru J. Org. Chem., 32, 3607, (1967).
- J.F. Cavalla, D.C. Bishop, R.A. Selway et N.E. Webb, J. Med. Pharm. Chem., 8, 316 (1965).
- 11 - R. Rice, R.J. Galiano et W.J. Lehmann, J. Phys. Chem., 61, 1222 (1957).
- 12 - M.F. Hawthorne, J. Amer. Chem. Soc., 82, 748 (1960). - G.E. Ryschkwitsch et E.R. Birnbaum, Inorg. Chem., 4, 575, (1965).
- 13 - S. Akerfeldt et H. Hellstrom, Acta Chem. Scand., 20, 1418 (1966).