

ALCALOIDES STEROIDIQUES CXV (1). NON EQUIVALENCE MAGNETIQUE DES PROTONS N-CH₂ EN SERIE PYRROLIDINIQUE. ANALYSE CONFORMATIONNELLE DU CYCLE E DE LA CONANINE.^(°)

Jean-Philippe Jeannot , Xavier Lusinchi, Joseph Parello^(°°) et David Z. Simon^(°°°).

Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS, 91-Gif-sur-Yvette, France.

(Received in France 7 December 1970; received in UK for publication 10 December 1970)

L'examen des spectres RMN de différents hétérocycles azotés a montré que le déplacement chimique des protons au voisinage de l'azote dépend de la position de ceux-ci par rapport aux éléments rattachés à l'atome d'azote, en particulier le doublet libre. Dans le cas d'un groupement N-CH₂, engagé dans un cycle, l'un des protons et le doublet libre occupent la position cis par rapport au plan du cycle, l'autre proton occupant la position trans et de ce fait les deux protons ont en général des déplacements chimiques très différents. Cette non-équivalence est caractéristique des spectres d'hétérocycles azotés, mesurés à plus ou moins basse température de façon à ralentir l'échange entre les différents invertomères ; c'est le cas des pipéridines (2,3), pipérazines (4), pyrrolidines (5), azétidines (6) et aziridines (7) ; dans le cas d'hétérocycles présentant une configuration préférentielle de l'atome d'azote, l'influence de la température apparaît négligeable, la (ou les) forme(s) de haute énergie étant très peu représentées ; la non-équivalence est alors observable à température ambiante : quinolizidines (8,9), oxazolidines (10), hexahydropyrrolizidines (11), perhydropyrido(1,2-c)pyrrolo(2,1-e)imidazoles (12). Parmi ces hétérocycles, deux types ont été étudiés de façon approfondie : aziridines (7) et pipéridines (2,3). Les résultats de ces études conduisent à la conclusion suivante : le proton occupant la position trans par rapport au doublet de l'azote apparaît à champ plus fort que le proton en position cis ; dans le cas de la N-méthylpipéridine le proton axial voisin de l'azote apparaît à champ plus fort que le proton équatorial, la différence étant de 1,0 ppm environ (2,3).

Les hétérocycles azotés à cinq éléments du type pyrrolidine ont été relativement peu étudiés (11, 5). La présente étude a trait à la non-équivalence des protons N-CH₂ appartenant à un cycle pyrrolidinique substitué. Il était intéressant d'établir dans le cas d'une géométrie différente la généralité de la conclusion précédente .

La conanine 1 (13) présente dans sa structure un cycle pyrrolidinique substitué (cycle E) : les deux protons voisins de l'azote en position 18 forment un système de deux doublets ($J = 10,0$ Hz), avec une différence de déplacement chimique $\Delta\delta$ de 1,13 ppm (CDCl₃) ; la non-équivalence des protons 18 avait déjà été signalée par l'un de nous (J.P.) dans le cas de la conessine (28). Cette non-équivalence apparaît caractéristique des cycles pyrrolidiniques substitués sur l'azote par un groupement alcoyle ; elle est observée sur les spectres de molécules moins complexes que la conanine : N-méthylpyrrolidine, $\Delta\delta = 1,08$ ppm (CHClF₂, -100°) (5), diméthyl-1,2-pyrrolidine (14), $\Delta\delta$ env. 1,2 ppm. Dans les deux cas précédents les spectres ont une allure complexe par suite de nombreux couplages spin-spin. Dans le cas de la conanine, l'isolement magnétique du méthylène en position 18 permet une localisation précise des deux protons sur le spectre ; d'autre part, la possibilité d'introduire un atome de deutérium de façon sélective en position 18 α (15) a permis d'attribuer les signaux A (1,83 ppm) et

(°) J.-P. Jeannot, Thèse de doctorat 3ème cycle, Octobre 1969, Orsay.

(°°) Adresse actuelle : Département de Biochimie Macromoléculaire du CNRS, B.P.1018, 34-Montpellier, France.

(°°°) Stagiaire canadien post-doctoral, 1966-1967, de la Faculté de Pharmacie de Montréal.

X (2,96 ppm) à leurs protons respectifs. Le spectre de la 18 α -d-conanine 2 montre la présence du signal X sous forme d'un singulet élargi, correspondant au proton 18 β (figure 1).

La non-équivalence des protons 18 α et 18 β doit être reliée à l'existence d'une configuration privilégiée de l'azote pour laquelle les deux méthyles voisins occupent une position trans par rapport au plan du cycle (configuration Ia, figure 2). La configuration diastéréoisomère Ib, en équilibre avec Ia, doit représenter très peu la structure de la conanine pour des raisons énergétiques ; Anderson et Lehn (16) ont estimé à 5 kcal/mole la différence d'énergie d'interaction entre deux groupements N-CH₃ vicinaux cis et deux groupements vicinaux trans inclus dans un cycle pyrazolidine ; la similitude de géométrie entre les pyrazolidines et les pyrrolidines permet de supposer que la différence d'énergie entre les configurations Ia et Ib est du même ordre de grandeur ; de ce fait, l'équilibre Ia \rightleftharpoons Ib doit être déplacé en faveur de Ia.



Figure 2

La suppression de l'interaction CH₃/CH₃ au profit de l'interaction H/CH₃ (R=H, figure 2) diminue la différence d'énergie entre les deux formes Ia et Ib ; de ce fait la non-équivalence des deux protons 18 sera plus faible (N-déméthylconanine, 3, $\Delta\delta = 0,32$ ppm ; (respectivement 2,38 et 2,70)) ; on observe également une non-équivalence faible lorsque les substituants rattachés à l'azote occupent une position symétrique par rapport aux deux protons 18 (N-cyano N-déméthylconanine, R=CN, 4, $\Delta\delta = 0,21$ ppm ; iodométhylate de conanine 9, $\Delta\delta = 0,31$ ppm).

La configuration préférentielle Ia de la conanine dépend de la configuration du carbone 20. L'épimérisation en 20 doit donc se traduire par une inversion de la configuration de l'azote. L'hétéroconanine 7 (^o), épimère en 20 de la conanine, adoptera de ce fait la configuration IIa (figure 2) (les courbes de DC de 1 et 7 (19) traduisent bien l'énantiomérisation locale de ces deux molécules : les configurations Ia et IIa correspondent aux deux antipodes optiques de la diméthyl-1,2-pyrrolidine).

Le passage de la configuration Ia de la conanine, dans laquelle l'hydrogène 18 β et le doublet de l'azote occupent la position cis, à la configuration IIa de l'hétéroconanine, dans laquelle l'hydrogène 18 α et le doublet de l'azote occupent la position cis, doit se traduire par l'échange des déplacements chimiques des protons 18 α et 18 β de ces deux molécules.

L'examen des spectres RMN de la conanine 2 et de l'hétéroconanine 8, monodéutériées en position 18 (^{oo}) montre que la permutation des signaux a bien lieu : le proton 18 β de 2 (singulet à 2,94 ppm) apparaît sur le spectre de 8 à 1,88 ppm (tableau I et figure 1). En fait la permutation des déplacements chimiques n'est pas symétrique, ce qui peut être attribué entre

(^o) L'hétéroconanine 7 (17) a été préparée à partir de l'iodométhylate de conanine (réaction inverse de la réaction d'Hofmann) selon la technique décrite par Haworth et coll. (18) dans le cas de la conessine.

(^{oo}) Les molécules deutériées 2 et 8 ont été préparées à partir de l'hydroxylamine monodéutériée en position 18 α , 5 (15) par la suite des réactions : 5 \rightarrow 6 (action de l'étain en solution éthanolique de ClH (20)) ; 2 est préparée à partir de l'iodométhylate 10 par action de l'éthanolamine (21) ; 8 est préparée à partir de 10 par action de la potasse dans l'éthylène-glycol aqueux (18).

autres à des différences de déformation du cycle pyrrolidinique lui-même : pour la conanine les liaisons C₂₀-C₂₁ et C₁₆-C₁₇ sont éclipsées ce qui n'est pas le cas de l'hétéroconanine. De ce fait les cycles E de la conanine et de l'hétéroconanine ne doivent pas correspondre à des formes strictement énantiomères ; cette observation pourrait rendre compte de la valeur anormalement élevée du déplacement chimique du proton 20 de la conanine par rapport à celui de l'hétéroconanine (tableau I) ; la constante de couplage $^3J_{20,17} = 4,0$ Hz, caractéristique de la configuration Me 21 β (22) ne permet pas de préciser la conformation exacte du cycle E.

| | proton 18 α | proton 18 β | proton 20 |
|-------------------------|--------------------|-------------------|------------------------|
| conanine <u>1</u> | 1,83 | 2,94 | 2,36 |
| hétéroconanine <u>7</u> | 2,76 | 1,88 | env. 1,72 ($^\circ$) |

Tableau I. Déplacements chimiques des protons 18 α , 18 β et 20.

($^\circ$) signal non visible : déplacement chimique obtenu par double résonance (100 MHz)

L'étude des spectres RMN de la conanine et de l'hétéroconanine montre que le proton occupant la position trans par rapport au doublet libre de l'azote est déplacé à champ fort (dans la région de 1,8 ppm environ) ; il s'agit d'un déplacement diamagnétique par rapport à la résonance d'un groupement N-CH₂ en libre rotation apparaissant entre 2,3 et 2,7 ppm (23).

Ce résultat en série pyrrolidine vient compléter les résultats précédemment obtenus pour les hétérocycles azotés à 3 et 6 éléments (2, 3, 7, 24). Le déplacement à champ fort du proton N-CH trans par rapport au doublet libre de l'azote apparaît comme un critère général. Ce critère doit permettre la discussion de la stéréochimie (configuration et conformation) des éléments proches de l'atome d'azote dans un hétérocycle azoté (25, 26, 27).

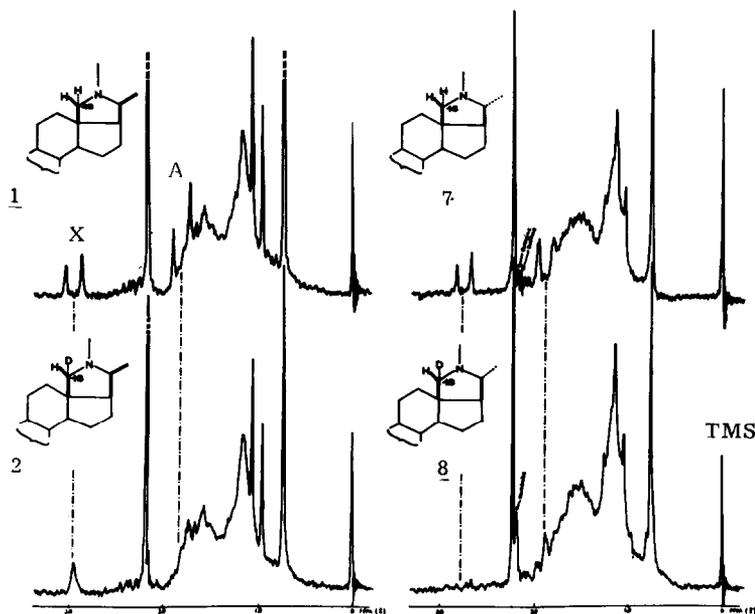
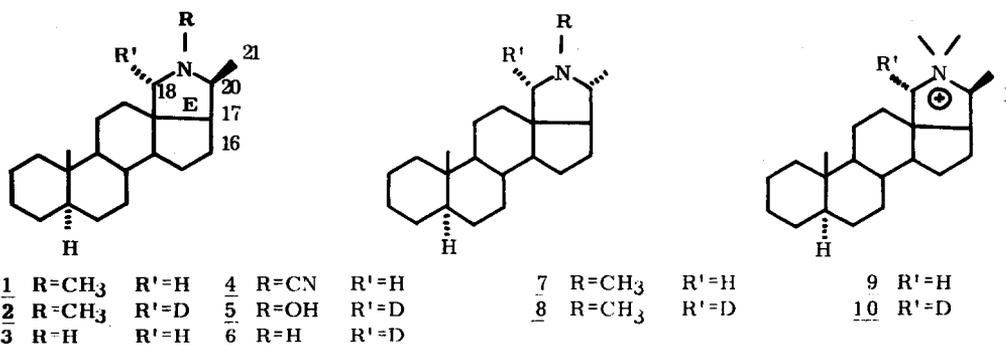


Figure 1. Spectres RMN de 1, 2, 7 et 8.



Les analyses et les spectres de masse sont conformes aux structures indiquées. Les spectres de RMN ont été effectués à l'aide d'un spectromètre Varian A60 (solvant CDCl₃ ; TMS référence interne ; déplacements chimiques en δ).

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

Références

1. Alcalofides stéroïdiques CXIV. K. Khuong Huu, P. Monneret, I. Kaboré, P. Choay, J. M. Tekam et R. Goutarel, *Bull. Soc. chim.*, sous presse.
2. J. L. Lambert et R. G. Keske, *Tetrahedron Letters*, (1969), 2023.
3. H. Booth et J. H. Little, *Tetrahedron*, (1967), 23, 291.
4. J. L. Sudmeier, *J. Phys. Chem.*, (1968), 72, 2344.
5. J. L. Lambert et W. L. Oliver Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, (1969), 91, 7774.
6. J. M. Lehn et J. Wagner, *Chem. Comm.*, (1968), 148.
7. H. Saito, K. Nukada, T. Kobayashi et K. Morita, *J. Am. Chem. Soc.*, (1967), 89, 6605.
8. F. Bohlmann, D. Schumann et H. Schulz, *Tetrahedron Letters*, (1965), 173.
9. H. P. Hamlow et S. Okuda, *Tetrahedron Letters*, (1964), 2553.
10. T. A. Crabb et R. F. Newton, *Tetrahedron*, (1968), 24, 1997.
11. I. M. Skvortsov et J. A. Elvidge, *J. Chem. Soc.*, (1968), 1589.
12. P. J. Chivers, T. A. Crabb et R. O. Williams, *Tetrahedron*, (1969), 25, 2921.
13. Préparée à partir de la conessine selon la méthode de V. Cerny et F. Sorm, *Coll. czech. chem. comm.*, (1959), 24, 4015.
14. Résultats communiqués par Mlle Cl. Marzin, Laboratoire de synthèse et d'étude physico-chimique d'hétérocycles azotés, Montpellier.
15. J. P. Jeannot, P. Milliét, X. Lusinchi et J. Parello, *Tetrahedron*, sous presse.
16. J. E. Anderson et J. M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.*, (1967), 89, 81.
17. J. P. Jeannot, J. Parello et D. Z. Simon, résultats à paraître.
18. R. D. Haworth, J. McKenna et G. H. Whitfield, *J. Chem. Soc.*, (1949), 3127 ; H. Favre, R. D. Haworth, J. McKenna, R. G. Powell et G. H. Whitfield, *ibid.*, (1953), 1115.
19. J. Parello et F. Picot, *Tetrahedron Letters*, (1968), 5083.
20. F. Klages et H. Sitz, *Ber.* (1959), 92, 2606.
21. S. Hunig et W. Baron, *Ber.* (1957), 90, 395 et 403.
22. M. M. Janot, X. Lusinchi et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim.*, (1964), 1566
23. NMR Spectra catalog Varian associates 1963, vol. I et II.
24. S. J. Brois, *Trans. of the New York Acad. Sci.*, (1969), 31, series II, 931.
25. D. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.*, (1964), 86, 3364.
26. J. B. Lambert, D. S. Bailey et B. F. Michel, *Tetrahedron Letters*, (1970), 691.
27. G. Lucaks et X. Lusinchi, résultats à paraître.
28. R. Goutarel, C. Conreur et J. Parello, *Bull. Soc. Chim.*, (1963), 2041.