

ALCALOIDES STEROIDIQUES CXXI (1) - ISOMERISATION EN PRESENCE D'UN ACIDE D'UN OXAZIRANNE STEROIDIQUE DERIVE DE LA CONANINE

P. Milliet et X. Lusinchi

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

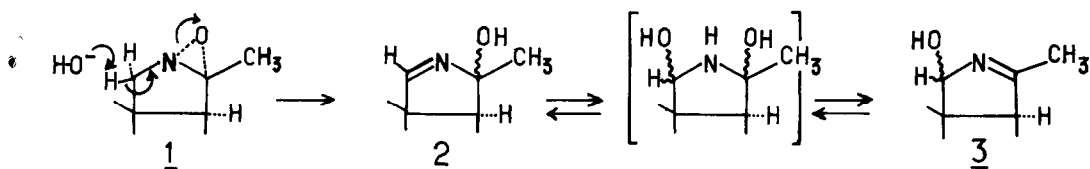
(Received in France 2 September 1971; received in UK for publication 6 September 1971)

L'isomérisation en milieu acide d'un oxaziranne hétérocyclique dérivé de la conanine a pu être sélectivement orientée soit vers la formation d'une nitroène, soit vers celle d'un imino-carbinol.

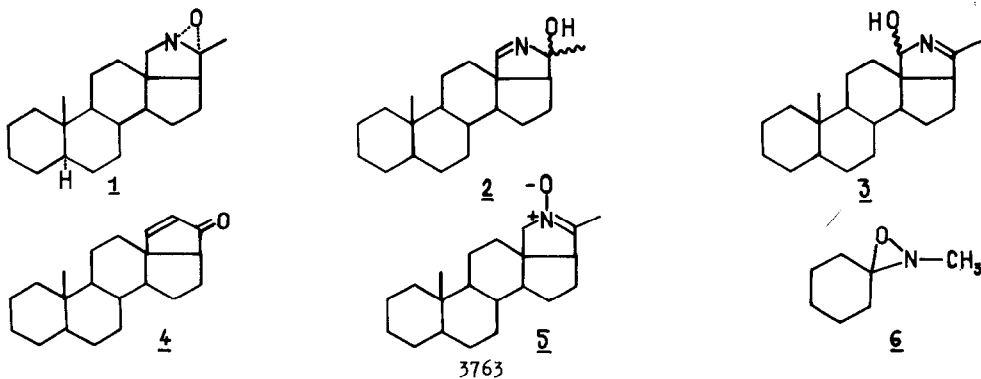
Traité par 1,1 mole du monohydrate de l'acide tosylique dans du benzène, l'oxaziranne 1 (2) conduit à l'imino-carbinol 3 (3).

L'obtention de cet imino-carbinol peut s'interpréter par la formation initiale de l'imino-carbinol 2 isomérisé ensuite en 3. Cette interprétation est en accord avec les faits suivants :

L'imino-carbinol (2) (F 170-171°) peut être obtenu par action d'une base sur l'oxaziranne 1 (4) et résulte, comme il a été établi (5), d'une élimination concertée faisant intervenir sélectivement l'hydrogène 18β.



Cet imino-carbinol 2 s'isomérisise rapidement dans une solution aqueuse acide (H₂O, SO₄H₂, 1n) conduisant à l'imino-carbinol isomère 3. Cette isomérisation peut s'interpréter par une addition d'eau suivie d'une élimination (6).

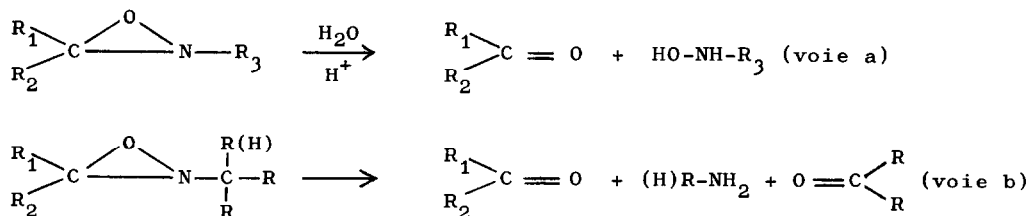


L'isomère 3 plus stable (plus substitué) est le seul décelable à l'équilibre. L'isomérisation 2 → 3 peut également être effectuée dans le benzène par l'action de 1,1 mole du monohydrate de l'acide tosylique (7).

Si l'action d'un acide protonique sur l'oxaziranne est remplacée dans le même solvant par celui d'un acide de Lewis, l'isomérisation suit un autre cours. En présence d'une mole d'éthérate de fluorure de bore dans le benzène au reflux la formation quantitative de la nitrone 5 est observée (8,9).

Les deux voies observées pour l'isomérisation de l'oxaziranne 1 correspondent aux deux voies décrites pour l'hydrolyse d'un oxaziranne non cyclique en milieu acide.

Une voie a, analogue à la formation de la nitrone, conduisant à un dérivé carbonylé et à une hydroxylamine (10) et une voie b, analogue à la formation de l'imino-carbinol, conduisant à deux dérivés carbonylés et à de l'ammoniac ou à une amine.



Les voies suivies dépendent en général de facteurs structuraux, les oxazirannes purement aliphatiques s'hydrolysant selon la voie b ou les oxazirannes pour lesquels R₁ et R₂ est de nature aromatique suivant la voie a (11,12,13). Cependant Schmitz et Murawski (14) ont montré que la réaction pouvait être orientée en modifiant les conditions réactionnelles. C'est ainsi que l'oxaziranne 6 libère 65,5% d'ammoniac par action de l'acide oxalique dans un mélange d'éthanol et d'eau et 70,3% de méthylhydroxylamine par action d'une solution 6n d'acide sulfurique à 100°.

Emmons (11) interprète ces réactions par une hétérolyse de la forme protonée de l'oxaziranne. Hétérolyse de la liaison C-O pour la voie a (mécanisme c), hétérolyse de la liaison C-N pour la voie b (mécanisme d). Ces hétérolyses conduisent, soit à un carbocation, soit à un nitrénium dont l'évolution rend compte des produits formés. Butler et Chablis (12) apportent les preuves d'une catalyse acide. Les orientations sont interprétées par la nature des substituants de l'oxaziranne qui réagit de façon générale selon le mécanisme d, le mécanisme c n'étant suivi que si le carbone de l'hétérocycle est substitué par un groupement favorisant l'hétérolyse de la liaison C-O (substituant aromatique).

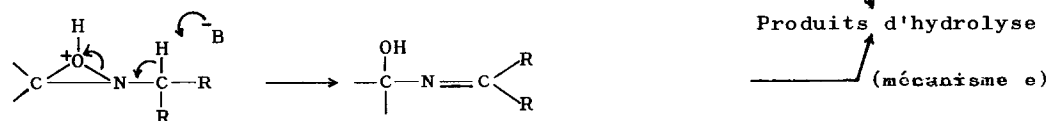
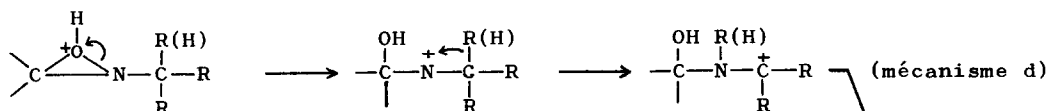
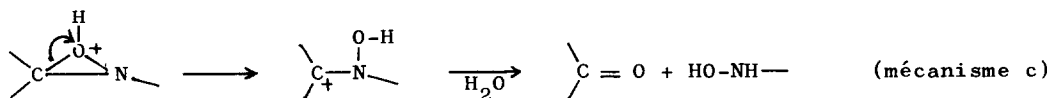
Il faut remarquer que le mécanisme d, dans le cas d'un oxaziranne substitué à l'azote par une chaîne dont le carbone en α porte un proton, fait intervenir un transfert d'hydrure. Il paraît alors plus simple d'envisager, comme l'ont fait Schmitz et Murawski (14) un mécanisme e, analogue d'une élimination.

Les mêmes mécanismes limités aux étapes précédant l'hydrolyse, s'appliquent aux isomérisations que nous avons décrites, mécanisme c pour la formation de la nitrone, mécanisme d ou e pour la formation de l'imino-carbinol.

La concurrence des mécanismes e et c nous paraît rendre compte des faits observés. Le mécanisme e fait intervenir en effet l'action d'une base. L'action d'un acide de Lewis active l'oxaziranne sans qu'une base soit introduite dans le milieu. On peut penser que dans ce cas, le mécanisme e n'étant pas favorisé, le mécanisme c est suivi en raison de la présence de l'azote qui participe à l'hétérolyse de la liaison C-O (15) :



En présence d'un acide protonique dans un solvant neutre la base conjuguée de l'acide permet une élimination selon le mécanisme e. En concordance avec cette interprétation en milieu fortement acide ce mécanisme doit être défavorisé. On constate effectivement que dans l'acide sulfurique pur, le mécanisme c est à nouveau partiellement suivi, l'oxazirane 1 conduisant alors à un mélange de nitron (42%) et d'imino-carbinol (16,17).



On peut tenter de généraliser ces considérations à l'hydrolyse en milieu acide aqueux de l'oxazirane. Un tel milieu, permettant une catalyse basique générale, le mécanisme e est normalement suivi sauf si des substituants sur le carbone de l'oxazirane favorisent une hétérolyse de la liaison C-O. Le mécanisme d n'interviendrait que si l'hétérolyse de la liaison O-N est favorisée : présence sur le carbone en α de l'azote d'un groupement migrant facilement ou substitution complète de ce carbone facilitant un transfert par décompression stérique (11,12). Selon Butler et Chablis (12) la possibilité d'une migration synchrone avec l'hétérolyse peut alors être envisagée.

Nous remercions le Professeur M.-M. JANOT et le Docteur R. GOUTAREL pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail et Madame Irène FELKIN qui a accepté avec beaucoup d'amabilité de discuter nos résultats.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- 1 - Alcaloïdes Stéroïdiques CXX - P. Choay, C. Monneret et Qui Khuong-Huu, C.R.Acad.Sci., Paris 272, 782 (1971) (Série C).
- 2 - X. Lusinchi, Tetrahedron Letters 177 (1967).
- 3 - Ce produit peut être isolé quantitativement après un temps limité de réaction (3 heures) dans une solution de soude (0,2n) dans l'éthanol à 95° à l'ambiante. Si le temps de réaction est prolongé la cétone éthylénique 4 est finalement isolée (4).

Le spectre de R.M.N. de l'imino-carbinol 3 montre qu'il s'agit d'un mélange d'épimères en 20. Divers échantillons isolés présentent des pourcentages sensiblement équivalents des deux épimères. L'imino-carbinol, résultant de l'élimination, s'équilibre donc rapidement dans les conditions de la réaction.

- 4 - X. Lusinchi et P. Milliet, C.R.Acad.Sci., Paris, 265, 932 (1967) (série C).
- 5 - J.P. Jeannot, X. Lusinchi, P. Milliet, J. Parello, Tetrahedron, 27, 401, (1971).
- 6 - Cet imino-carbinol correspond à un mélange d'épimères en 18 et a pu être caractérisé sans équivoque par spectres de R.M.N. et d'I.R. Conservé à l'état solide il se transforme rapidement par dimérisation.
- 7 - Une isomérisation du même type a été également observée avec les α -hydroxy-nitrones de structures analogues (2).

La présence dans le milieu de l'eau d'hydratation de l'acide tosylique permet d'interpréter cette isomérisation par le schéma donné dans le texte.

Il semble cependant que l'isomérisation puisse également s'effectuer en l'absence d'eau. Ce point sera précisé ultérieurement.

- 8 - Produit précédemment décrit (1).
- 9 - Le passage d'un oxaziranne à une nitrone par action de l'éthérate de fluorure de bore a été décrit par Emmons (10), mais effectué sur un oxaziranne C-phénylé, qui conduit également à une nitrone en présence d'un acide protonique.
- 10 - L'hydrolyse d'une nitrone conduit effectivement à ces produits.
- 11 - W.D. Emmons, J. amer. chem. Soc., 79, 5739, (1957).
- 12 - A.R. Butler et B.C. Chablis, J. chem. Soc., (B), 778, (1971).
- 13 - A. Padwa, J. amer. chem. Soc., 87, 4365, (1965).
- 14 - E. Schmitz et D. Murawski, Chem. Ber., 98, 2525, (1965).
- 15 - Un rapprochement est à faire à cet égard entre les oxazirannes et les pseudo-bases R-O-C-N \angle .
- 16 - 12% d'oxaziranne sont récupérés. Une analyse par CCM du mélange permet d'identifier les trois produits. La nitrone et l'oxaziranne sont isolés par chromatographie sur couche épaisse.
- 17 - Les résultats de Schmitz et Murawski, cités dans le texte, nous paraissent interprétables de la même façon. Cependant, selon ces auteurs (14) ils seraient dûs à une plus grande accélération avec la température de la réaction s'effectuant selon le mécanisme c par rapport à la réaction s'effectuant selon le mécanisme e.