

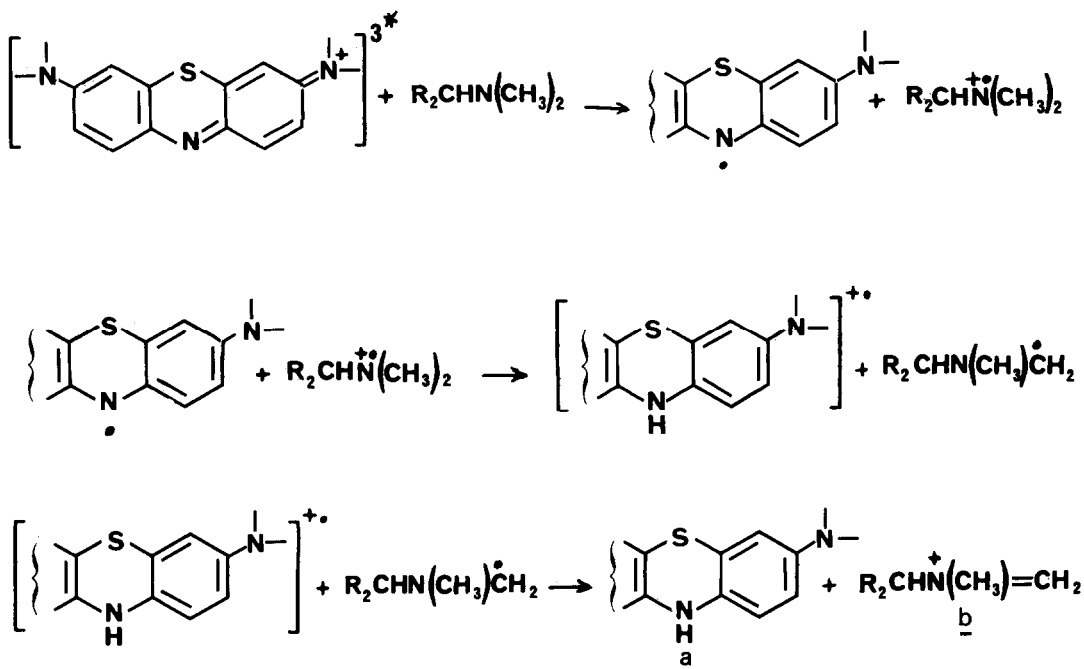
N-DEMETHYLATION PHOTOCHIMIQUE D'AMINES TERTIAIRES IV (1)  
 MISE EN EVIDENCE DE LA FORMATION D'IONS IMMONIUMS INTERMEDIAIRES  
 PREPARATION PHOTOCHIMIQUE D' $\alpha$ -AMINONITRILES

Denyse HERLEM, Yves HUBERT-BRIERRE et Françoise KHUONG-HUU

(C. N. R. S., Institut de Chimie des Substances Naturelles, 91190 - Gif s/Yvette, FRANCE)

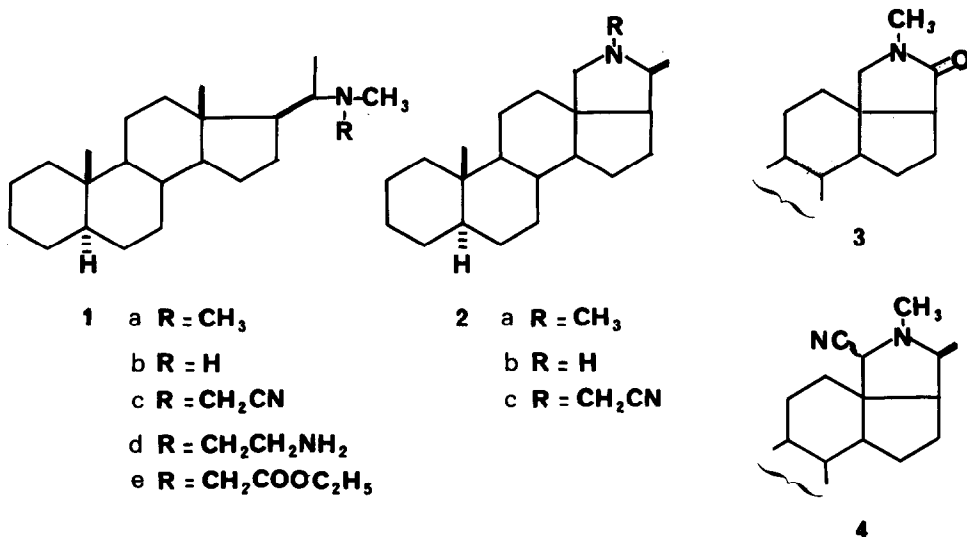
(Received in France 4 September 1973; received in UK for publication 10 September 1973)

Nous avons précédemment publié une réaction de N-déméthylation d'amines tertiaires stéroïdiques par irradiation, en solution alcoolique, en présence de bleu de méthylène et d'oxygène (2). Le mécanisme de cette réaction fait intervenir un transfert électronique entre le colorant à l'état excité triplet et l'amine à l'état fondamental (3), la réaction dans son ensemble pouvant être considérée comme une réaction d'oxydo-réduction, selon le schéma suivant :

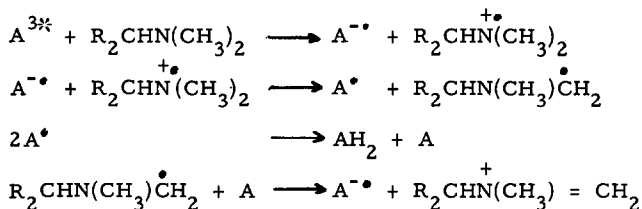


L'hydrolyse *in situ* de l'ion immonium **b** conduit à l'amine secondaire. Lorsque la réaction est effectuée en présence d'oxygène, celui-ci réoxyde le leucodérivé **a** et la N-déméthylation peut être réalisée en présence d'une quantité catalytique de bleu de méthylène. Mais, dans ce cas, selon la nature de l'amine irradiée, la formation de produits oxygénés (formamides) est également observée (1,2). En absence d'oxygène, avec barbotage d'azote, la N-déméthylation est également obtenue mais nécessite théoriquement une quantité équimoléculaire de bleu de méthylène et d'amine tertiaire, et la faible solubilité du bleu de méthylène rend difficile l'obtention de réactions complètes lorsqu'on irradie des quantités d'amines de l'ordre de 1mM. En remplaçant le bleu de méthylène par l'éosine, des réactions de N-déméthylation photochimique quasi-quantitatives peuvent être obtenues. Ainsi irradiés (lampe Philips SP 500), sous azote, en présence d'éosine,

le diméthylamino-20 $\alpha$  prégnane-5 $\alpha$ , 1a, conduit à l'amine secondaire 1b (2), la conanine 2a à la nor-conanine 2b identique à un échantillon de référence (4). La conanine 2a, irradiée en présence de bleu de méthylène et d'oxygène, fournit la seule lactame 3 (2).



La réaction est complète avec une quantité d'éosine inférieure à 1 mole par mole d'amine. Des processus de régénération de l'éosine ont été étudiés par ZWICKER et GROSSWEINER (5). La réaction entre l'éosine à l'état excité et l'amine tertiaire peut s'écrire selon le schéma suivant (3) :



Il faut noter que le diméthylamino-20 $\alpha$  prégnane-5 $\alpha$ , 1a, irradié en présence d'éosine et d'oxygène conduit essentiellement à des produits oxygénés : prégnanone-20, méthylformamido-20 $\alpha$  prégnane-5 $\alpha$ , formamido-20 $\alpha$  prégnane-5 $\alpha$ .

Afin de mettre en évidence la formation d'ions immoniums intermédiaires, la réaction a été effectuée en présence de KCN, réactif classique des ions immoniums (6). Irradiée sous azote, une solution éthanolique d'éosine, de KCN et de diméthylamino-20 $\alpha$  prégnane-5 $\alpha$ , 1a (0,5/1/1), conduit quantitativement à l' $\alpha$ -amino-nitrile 1c, C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>, F 122° ; IR  $\nu_{C\equiv N}$  2220cm<sup>-1</sup> (faible) ; RMN  $\delta$  à 0,63 (CH<sub>3</sub>18),  $\delta$  à 0,77 (CH<sub>3</sub>19),  $\delta$  à 1,01 (CH<sub>3</sub>21),  $\delta$  à 2,23 (NCH<sub>3</sub>),  $\delta$  à 3,40 (-NCH<sub>2</sub>CN) ; SM M<sup>+</sup> 356 (21%), m/e 97 pic de base CH<sub>3</sub>-CH=N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CN.

Réduit par LiAlH<sub>4</sub> dans l'éther, l'amino-nitrile 1c conduit à la  $\beta$ -diamine 1d C<sub>24</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>, F 97° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> + 2°4 (CHCl<sub>3</sub>) ; RMN  $\delta$  à 0,60 (CH<sub>3</sub>18),  $\delta$  à 0,75 (CH<sub>3</sub>19),  $\delta$  à 0,88 (CH<sub>3</sub>21),  $\delta$  à 2,07 (NCH<sub>3</sub>),  $\delta$  à 2,5 (-N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) ; SM pas de pic

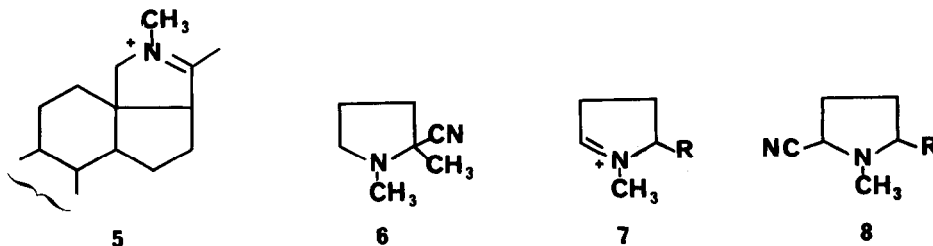
moléculaire, m/e 330 pic de base  $[M-(CH_2NH_2)]^+$ , m/e 287 (10%), m/e 101 (37%)  
 $CH_3-CH=N^+(CH_3)CH_2CH_2NH_2$ .

Traité par l'acide sulfurique 7n dans l'éthanol, l'amino-nitrile 1c fournit l'amino-ester 1e,  $C_{26}H_{45}O_2N$ , non cristallisé; IR  $\nu_{C=O}$  1740  $cm^{-1}$ ; RMN s à 0,63 ( $CH_3$ 18), s à 0,78 ( $CH_3$ 19), d (J=6Hz) à 0,90 ( $CH_3$ 21), t (J=7Hz) à 1,25 ( $COOC_2H_2CH_3$ ), s à 2,25 ( $NCH_3$ ), AB (J=16Hz) à 2,98 et 3,30 ( $-N-CH_2COOR$ ), q (J=7Hz) à 4,13 ( $COOCH_2CH_3$ ); SM  $M^+$  403 (0,15%), M-15 (0,5%) m/e 144 pic de base  $CH_3-CH=N^+(CH_3)CH_2COOC_2H_5$ .

La conanine 2a, irradiée en présence d'éosine et de KCN, sous azote, conduit à un mélange d' $\alpha$ -amino-nitriles isomères. Le produit principal est l'amino-nitrile 2c (63%); IR  $\nu_{C=N}$  2220  $cm^{-1}$  (très faible); RMN s à 0,79 ( $CH_3$ 19), d (J=6Hz) à 1,01 ( $CH_3$ 21), AB (J=10Hz) à 2,20 et 2,85 ( $CH_2$  en 18), s à 5,33 ( $-NCH_2CN$ ); SM  $M^+$  340 (9%), M-15 pic de base, m/e 96 (68%)  $[CH_2=N^+(CH_2CN)CHCH_3]$ .

Les deux nitriles isomères en 18, 4 (20%) sont également obtenus. Non séparés, ils sont caractérisés par les spectres de masse et de RMN de leur mélange; RMN 2s à 0,76 et 0,81 ( $CH_3$ 19), 2d (J=6Hz) à 1,01 et 1,05 ( $CH_3$ 21), 2s à 2,26 et 2,33 ( $NCH_3$ ), 2s à 3,78 ( $CHCN$  en 18); SM  $M^+$  340, M-15, M-27 (HCN), m/e 96 pic de base.

Ces résultats sont en accord avec l'observation de COHEN et coll. (7) concernant l'attaque préférentielle des carbones en  $\alpha$  du groupement amine tertiaire, les moins substitués (7). Cependant, la présence d'une petite quantité de dérivé cyano-20 ne peut être exclue. L'oxydation photochimique du cycle pyrrolidinique de la conanine est de ce fait différente de l'oxydation chimique ou enzymatique d'un tel cycle. En effet, l'oxydation par l'acétate mercurique de la conessine ou de l'hétéroconessine conduit à l'immonium-20(N) 5 (8). L'oxydation de la diméthyl-1,2 pyrrolidine par l'acétate mercurique, suivie de l'addition de  $CN^-$  fournit la diméthyl-1,2 cyano-2 pyrrolidine, 6 (9). Par contre, l'oxydation enzymatique de la nicotine donne l'immonium 7 lequel fournit par action de KCN la cyano-5' nicotine 8 (10).



La formation de formaldéhyde, provenant de l'hydrolyse de l'ion immonium a a également été mise en évidence en effectuant une irradiation de 1a en présence d'éosine et de dimedon. Le bis-dimedon obtenu a été caractérisé par comparaison avec un échantillon de référence.

Nous tenons à remercier Monsieur le Professeur M.-M. JANOT et Monsieur le Docteur R. GOUTAREL pour l'intérêt porté à ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - D. HERLEM, F. KHUONG-HUU, Y. HUBERT-BRIERRE et R. GOUTAREL, Tetrahedron (sous presse).
- 2 - F. KHUONG-HUU et D. HERLEM, Tetrahedron Letters 1970, p. 3649.
- 3 - S.G. COHEN, A. PAROLA et G.H. PARSONS, Chemical Reviews 1973, 73, 141 et ref. citées ; R.F. BARTHOLOMEW, D.R.G. BRIMAGE et R.S. DAVIDSON, J. Chem. Soc. (c) 1971, p. 3482 ; R.F. BARTHOLOMEW et R.S. DAVIDSON, J. Chem. Soc. (c) 1971, p. 2342 ; A. LABLACHE-COMBIER, Bull. Soc. chim. Fr. 1972, p. 4791.
- 4 - P. MILLIET, A. PICOT et X. LUSINCHI, Tetrahedron Letters, 1971, p. 1195.
- 5 - L.I. GROSSWEINER et E.F. ZWICKER, J. Chem. Phys., 1961, 34, 1411 ; E.F. ZWICKER et L.I. GROSSWEINER, J. Phys. Chem., 1963, 67, 549.
- 6 - A. KAUFMANN, J. Chem. Soc., 1918, 114, 187.
- 7 - S.G. COHEN et N.M. STEIN, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 6542.
- 8 - H. FABRE et B. MARINER, Can. J. Chem., 1958, 36, 429.
- 9 - N.J. LEONARD et A.G. COOK, J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 5627.
- 10 - P.J. MURPHY, J. Biol. Chem., 1973, 248, 2796.

Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  sont exécutés sur Varian A-60-A ou T-60, produit en solution dans  $\text{CDCl}_3$ , déplacements chimiques en ppm, TMS ref. O.