

ALCALOIDES STEREOIDIQUES CLXVIII ⁽¹⁾

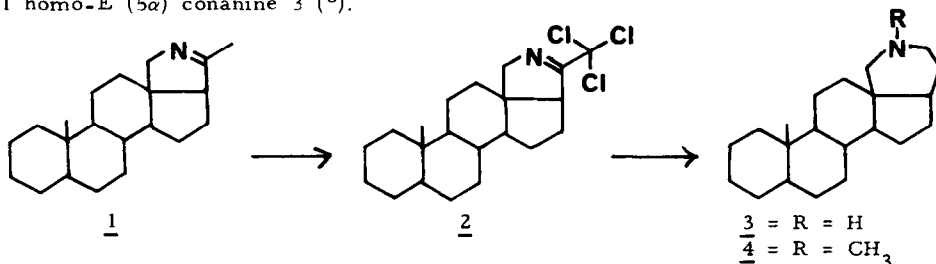
AGRANDISSEMENT DE CYCLE PAR ACTION DE L'ALUMINOHYDRURE DE LITHIUM SUR UNE IMINE α -TRIHALOGENEE.

A. Picot et X. Lusinchi

Institut de Chimie des Substances Naturelles du C. N. R. S., 91190 - Gif s/Yvette, France.

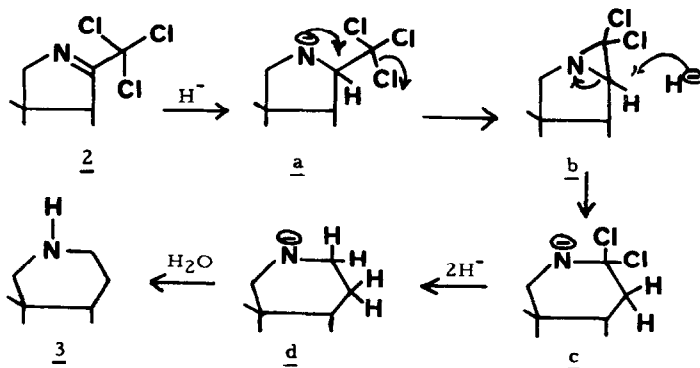
(Received in France 18 December 1973; received in UK for publication 21 January 1974)

L'imine trichlorée 2 ⁽²⁾ réagit, dans le tétrahydrofurane, avec un excès d'aluminohydrure de lithium pour conduire avec un bon rendement ⁽⁵⁾ à la N-déméthyl nor-21 homo-E (5 α) conanine 3 ⁽⁶⁾.



La structure proposée est en accord avec les données suivantes : le poids moléculaire ⁽⁶⁾ du dérivé 3 correspond à celui d'un produit résultant de la réduction de la double liaison et de l'hydrogénolyse des trois liaisons C-Cl en 21. Le produit est cependant différent de la N-déméthyl (5 α) conanine ⁽⁷⁾. Son spectre de RMN ⁽⁶⁾ ne contient qu'un signal correspondant à un méthyle qui doit être attribué au méthyle 19. L'absence de méthyle 21 est confirmée par le spectre de masse ⁽⁶⁾ qui ne présente pas le pic M-15 caractéristique de ce méthyle dans la N-déméthyl (5 α) conanine ⁽⁷⁾. La présence de quatre hydrogènes en α de l'azote est confirmée par la RMN du proton ⁽⁶⁾. La structure amine secondaire est établie par RMN et IR ⁽⁶⁾ et par méthylation selon Escheiler-Clarke pour conduire à l'amine tertiaire 4 ^(8,9).

L'incorporation du carbone en 21 dans le squelette peut être interprétée par la formation intermédiaire d'un cycle aziridine et le schéma hypothétique 2 suivant peut rendre compte de la transposition observée :



L'action du deutérioaluminure de lithium se traduit bien par l'introduction de quatre deutériums dont deux se retrouvent en α de l'azote. Le spectre de RMN du dérivé obtenu ne comprend plus à champ faible qu'un système AB correspondant aux deux protons inéquivalents du méthylène 18.

Le schéma 2 fait intervenir des hydrogénolyses de la liaison C-Cl par l'alumino-hydrure de lithium (¹⁰) et une substitution intramoléculaire conduisant à un cycle aziridine. Cette dernière peut être rapprochée de la formation intermédiaire de cycle aziridinium lors de la solvolysse d'amines tertiaires β -halogénées qui peut se traduire éventuellement par un agrandissement de cycle (¹¹).

Les réactions du schéma 2 peuvent être envisagées dans un ordre différent, une hydrogénolyse partielle des liaisons C-Cl en 21 pouvant précéder la cyclisation qui interviendrait alors sur un dérivé di ou monohalogéné en 21 (¹²). L'étude de la réduction des imines mono et dihalogénées en 21 permettra de préciser si l'agrandissement de cycle peut se faire par leur intermédiaire (¹³).

Nous remercions le Professeur M.-M. JANOT et le Docteur R. GOUTAREL pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail ainsi que le Docteur G. LUKACS qui a réalisé et interprété les spectres de RMN du ¹³C des composés 3 et 4.

Bibliographie et notes

- (1) Alcaloïdes stéroïdiques CLXVII, A. Pancrazi et Q. Khuong-Huu, *Tetrahedron*
- (2) L'imine trichlorée 2 (F 195°, $[\alpha]_D + 43^\circ$, CHCl₃, c = 1) est obtenue à partir de l'imine 1 (³) par agitation prolongée d'une solution chlorométhylénique de 1 au contact d'une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium. Pour des références concernant l'halogénéation des imines cf (⁴).
- (3) V. Cerny et F. Sorm, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **24**, 4015 (1959).
- (4) A. Picot et X. Lusinchi, *Tetrahedron Letters*, **12**, 903 (1973).
- (5) Le produit brut obtenu avec un rendement de 82% présente un spectre de RMN analogue à celui du produit pur et ne contient pas de signaux correspondant à la N-déméthyl (5 α) conanine.
- (6) F 69° (cristallisé dans l'hexane), $[\alpha]_D = + 8^\circ$ CHCl₃, c = 1. Masse : 301 (M⁺), 258 (M-43), 44 (base). IR (nujol) : 3260cm⁻¹ (NH). RMN (CDCl₃, TMS) : 0,77 s (CH₃19), entre 2 et 3ppm ensemble de signaux (entre 4 et 5 protons et entre 3 et 4 protons après deutériation, méthylènes en α de l'azote et NH).
- (7) F 83-84,5°, $[\alpha]_D + 33^\circ$ (CHCl₃) (³). Masse : 301 (M⁺ faible), 286 (M-15, fort), 57 (base). RMN (CDCl₃, TMS) : 0,73 s (CH₃19), 1,11 d, J = 7Hz (CH₃21), 2,55 et 2,87, système AB, J = 12Hz (CH₂18).
- (8) F 69°, $[\alpha]_D = + 17^\circ$ CHCl₃ (c = 1)
- (9) G. Lukacs a pu confirmer les structures proposées par RMN du ¹³C des composés 3 et 4.
- (10) N.G. Gaylord, *Reduction with complex Metal Hydrides*, Interscience Publ., 1956, p. 889.
- (11) N.J. Léonard, *Rec. Chem. Progr.*, **26**, 211, (1965). C.F. Hammer, S.R. Heller et J.H. Craig, *Tetrahedron*, 239 (1972). C.F. Hammer, M. Mc Carthy Ali et J.D. Weber, *Tetrahedron*, 1767 (1973).
- (12) La réduction de l'imine peut être fortement ralentie par l'encombrement du groupe CCl₃ en 21. Il est à noter que le dérivé 2 n'est pratiquement pas réduit par le borohydrure de sodium.
- (13) La réaction 2 → 3 est à rapprocher de la réaction d'homologation du cycle E de la conanine décrit par M.-M. Janot et R. Goutarel (*Bull. Soc. chim.*, p. 2234, 1962) qui permet également d'obtenir par une toute autre voie un cycle pipéridinique rattaché de la même façon au squelette stéroïde.