

ALCALOÏDES STÉROÏDIQUES—XCV³⁰

PASSAGE EN SÉRIE C-NOR-D-HOMO STÉROÏDIQUE À PARTIR DE L'HYDROXY-12 β -CONANINE PAR TRANSPOSITION RÉDUCTRICE DE SES ESTERS SULFONIQUES. EXEMPLE D'UN TRANSFERT D'HYDRURE STÉRÉOSPÉCIFIQUE

G. LUKACS, P. LONGEVIALLE et X. LUSINCHI

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

(Received in France 6 August 1969; Received in the UK for publication 29 September 1969)

Resumé—Les esters sulfoniques de l'hydroxy-12 β -conanine **10** traités par AlH_4Li ou AlHCl_2 conduisent par transposition et réduction à la C-nor-D-homo-conanine **14**. Effectuée en présence de réactifs deutériés cette réaction conduit à l'introduction d'un atome de deutérium en position 18 α sur la C-nor-D-homo-conanine. Ce résultat peut s'interpréter par une transposition C-nor-D-homo accompagnée d'un transfert d'hydrure de C 18 à C 13 conduisant à un immonium 18(N) réduit ensuite stéréospécifiquement. Cette hypothèse est vérifiée en effectuant la réaction sur une hydroxy-12 β -conanine préalablement deutériée en 18.

Abstract—The sulfonic esters of 12 β -hydroxy-conanine **10**, under the action of LiAlH_4 or AlHCl_2 , undergo rearrangement and reduction yielding C-nor-D-homo conanine **14**. In the presence of deuterated reagents C-nor-D-homo-conanine incorporates one atom of deuterium at position 18 α . This result can be interpreted by a C-nor-D-homo rearrangement accompanied by a hydride shift from C 18 to C 13 leading to an immonium 18(N) which is then stereospecifically reduced. This hypothesis is confirmed by carrying out the reaction on 12 β -hydroxy-conanine containing a deuterium at 18.

L'INTÉRÊT chimique et pharmacologique des alcaloïdes du groupe de la jervine a suscité un grand nombre de travaux et en particulier la synthèse partielle de leur squelette C-nor-D-homo à partir de stéroïdes "normaux". La transposition C-nor-D-homo a été réalisée à partir de stéroïdes 12 substitués tels que l'hécogénine ou l'acide cholique par diverses voies: solvolysé d'esters sulfoniques 12 β ;^{1,2} désamination nitreuse d'une amine primaire en 12 β ;³ action d'une base sur la tosylhydrazone de dérivés céto-12.^{1,4,5} On peut citer par exemple la transposition du méthanesulfonate de la rockogénine **1** réalisée par Hirschmann *et al.*¹ qui conduit à un mélange des deux dérivés éthyléniques exocyclique, **2**, et endocyclique, **3**. L'enchaînement cis des cycles C et D (H 12 α), résultant normalement d'une transposition de type Wagner-Meerwein, a été confirmé plus tard par Johns et Laos,⁶ sur les implications de la courbe de dichroïsme circulaire de la cétone **4** obtenue à partir des dérivés **2** et **3**. Kupchan et Levine⁷ ont synthétisé par ailleurs des molécules de même type présentant une jonction C-D *trans*.

L'holarrhénine **5**,⁸ alcaloïde stéroïdique, présente directement la structure 12 β -hydroxylée requise pour la transposition qui vient d'être décrite. Il est donc possible d'envisager à partir de cet alcaloïde la synthèse partielle de stéroïdes C-nor-D-homo-ayant, rattaché au cycle D, un hétérocycle azoté.

Une telle transposition avait été réalisée par Uffer⁹ au cours d'un essai d'hydrogénolyse de l'ester *p*-toluène sulfonique de l'holarrhénine, **6**, par l'alumino-hydrure de lithium. Pensant obtenir de cette façon la conessine **7** et confirmer ainsi la

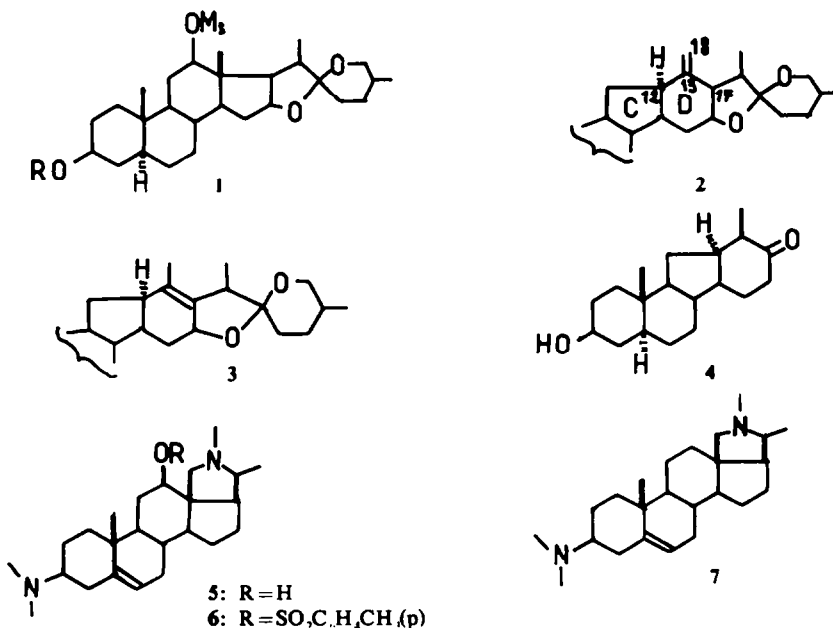
structure de l'holarrhénine, Uffer a constaté qu'il se formait en fait un isomère de la conessine pour lequel il a proposé la structure plane **8** en s'appuyant sur les transpositions C-nor-D-homo déjà réalisées à cette époque. Cet isomère ne présentant pas d'autre insaturation que celle existant déjà dans l'holarrhémome, Uffer supposait que l'ester sulfonique 12β se transposait pour conduire à une énamine, réduite ensuite en amine par l'aluminohydru de lithium.

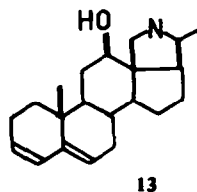
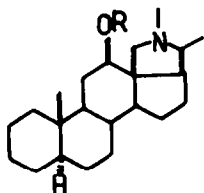
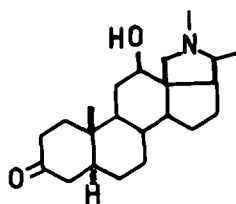
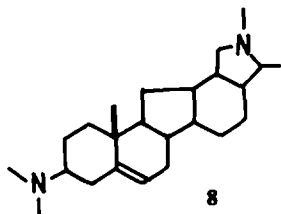
Nous avons repris l'étude de cette hydrogénolyse sur une molécule plus simple l'hydroxy- 12β -conanine **10**. Ce dérivé a été préparé par Van Hove¹⁰ à partir du diéneol **13**. Nous l'avons obtenu de notre côté par réduction selon Wolff-Kischner du cétole **9**, obtenu à partir de l'holarrhénine.¹¹

L'action de l'aluminohydru de lithium dans l'éther sur le *p*-toluène sulfonate **11** conduit à un mélange qui chromatographié conduit au produit de transposition **14** (62%), et à l'alcool **10** (14%), résultant de la coupure entre S et O de l'ester *p*-toluène-sulfonique.

Soumis dans les mêmes conditions à l'action de l'aluminohydru de lithium, le méthanesulfonate **12** conduit à un mélange qualitativement identique au précédent mais avec une moins forte proportion de dérivé de transposition (41%) par rapport au dérivé de coupure (23%).

La transposition C-nor-D-homo résultant d'une action électrophile de l'aluminohydru de lithium favorisant l'ionisation de la liaison C—O, on pouvait supposer que cette transposition serait favorisée par l'emploi d'un réducteur à caractère d'acide de Lewis tel que le réactif d'Éliel, chlorohydrure d'aluminium, AlHCl_2 , obtenu par action du chlorure d'aluminium dans des proportions définies sur l'aluminohydru de lithium.¹² Cette prévision s'est vérifiée. L'action du réactif d'Éliel dans l'éther sur le *p*-toluènesulfonate **11** comme sur le méthanesulfonate **12** conduit pratiquement au seul composé de transposition **14**, accompagné de traces d'impuretés.

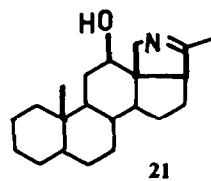
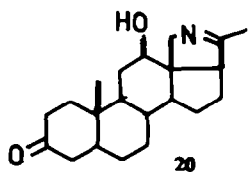
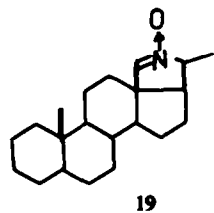
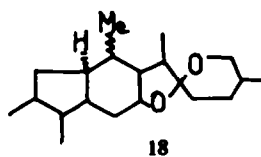
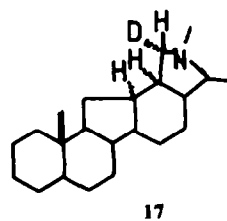
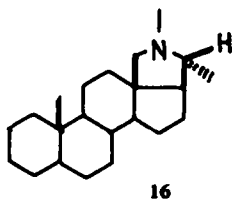
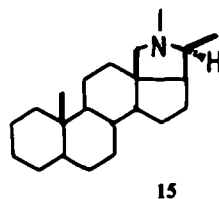
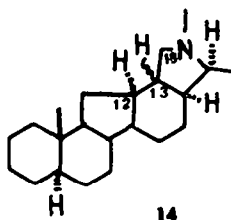


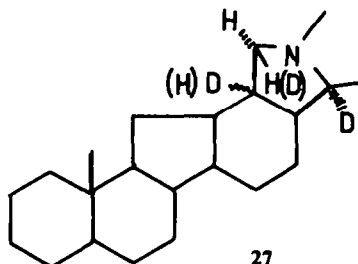
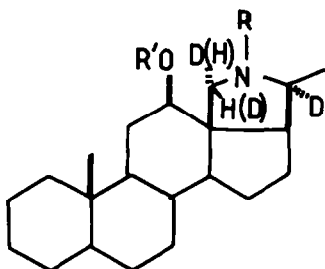
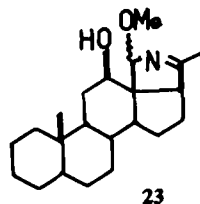
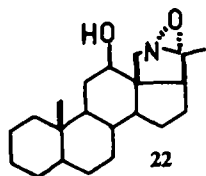


10: R=H

11: R=SO₂C₆H₅CH₃(p)

12: R=SO₂CH₃





Le dérivé de transposition 14, C-nor-D-homo-conanine,* obtenu de façon quantitative, paraît homogène: la purification pour analyse n'augmente le point de fusion que de quelques degrés; le spectre de RMN du produit brut est identique à celui du produit purifié avec des signaux uniques pour le méthyle 19, le méthyle 21 et le N-méthyle. Le composé 14 paraît donc stériquement pur et la transposition apparaît elle-même comme hautement stéréospécifique.

L'étude analytique et spectrale confirme la structure plane 14 analogue à la structure 8 proposée par Uffer. L'analyse centésimale et le pic moléculaire (M^+ 315 sont en accord avec cette structure.

Pour la conanine 15 la présence d'un méthylène 18 ne couplant avec aucun autre proton se traduit sur le spectre de RMN par deux doublets caractéristiques à $\delta=3.02$, et $\delta=1.87$, formant un système AX, $J=10$ c/s.^{13, 14}

Dans le spectre de RMN de la C-nor-D-homo-conanine ces doublets ont disparu, faisant place à un système plus complexe dont la partie à champ faible est visible à $\delta=3.00$ (Fig. 1), ce qui confirme la présence d'au moins un proton en α du carbone 18.

Cependant l'hétérocycle pyrrolidinique est bien conservé. Le spectre de masse de la C-nor-D-moho-conanine présente bien, aux intensités près, les pics caractéristiques de la conanine, $M-15$ et m/e 71 (Fig. 2, Schéma 1).¹⁵

L'examen des courbes de dichroïsme circulaire permet d'autre part d'établir que l'hétérocycle de la C-nor-D-homo-conanine a conservé pour l'essentiel la configuration de l'hétérocycle de la conanine.

L'étude récente du dichroïsme de la conanine 15 et de l'hétéroconanine 16¹⁶ a montré que ces deux amines épimères en 20 présentaient des courbes d'absorption

* la numérotation utilisée pour la C-nor-D-homo-conanine sera celle qui a été adoptée pour l'etiojervane⁶ et reproduite sur la formule 14.

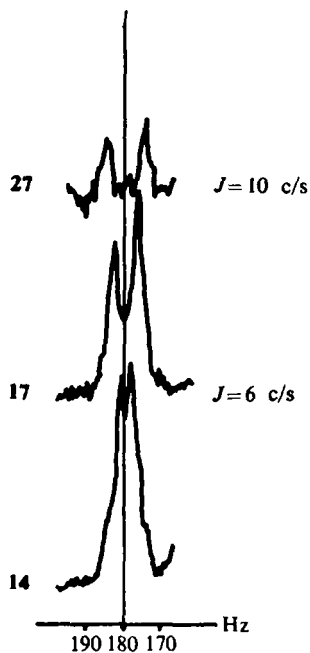


FIG. 1

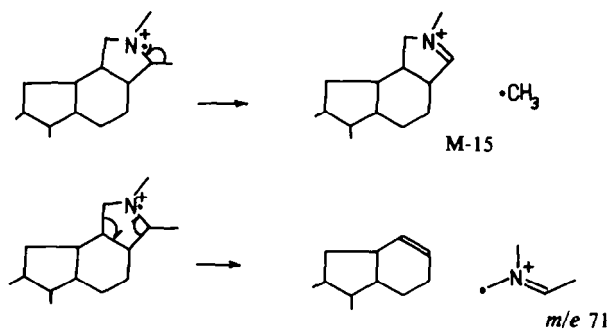


SCHÉMA 1

dichroïque opposées, dont l'intensité des $\Delta\epsilon$ est caractéristique d'un chromophore amine asymétrique. La conclusion de cette étude complétée par une étude de RMN¹³ fait ressortir que l'azote de ces hétérocycles présente une configuration préférentielle dans laquelle le méthyle sur l'azote se place en position trans par rapport au méthyle 21. (Schéma 2.)

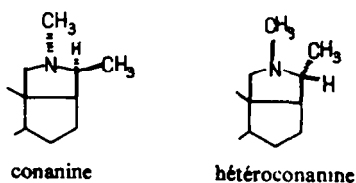


SCHÉMA 2

L'hétérocycle de la conanine se retrouvant dans la C-nor-D-homo-conanine avec les mêmes interactions quant aux méthyles, il est naturel que la configuration de l'hétérocycle soit conservée comme le confirme la comparaison des données du dichroïsme circulaire (Tableau 1).

TABLEAU 1

	U.V. (hexane) λ_{\max} (n.m.) (ϵ)	D.C. λ_{\max} (n.m.) ($\Delta\epsilon$)	
		Hexane	EtOH 95°
		C-Nor-D-homo-conanine 14	202 (3900)
Conanine ¹⁶ 15	202-203 (3200)	196 (+6.2) 225 (-1.2)	$\lambda < 202$ (+) 212 (-0.75)

L'étude de RMN précédemment citée a établi d'autre part, en correspondance avec d'autres résultats¹³ que le déplacement chimique des protons du méthylène 18 dépendait de leur position relative par rapport au doublet de l'azote, le proton 18 β restant à champ faible, tandis que le proton 18 α est déplacé vers les champs forts. Il doit donc en être de même pour le méthylène 18 de la C-nor-D-homo-conanine et le signal à champ faible, $\delta = 3.00$, correspond par conséquent au proton 18 β .

En conclusion les deux protons en 18 et le proton en 13 de la C-nor-D-homo-conanine forment un système de type AMX à la limite, dont le signal à champ faible, seul observable, correspond au proton 18 β . Ce système est vraisemblablement proche d'un ABC ce qui explique la complexité du signal observé.

On pouvait chercher à simplifier l'interprétation du spectre de RMN par introduction de deutérium sur la molécule transposée. La transposition s'accompagnant d'une réduction si elle est effectuée avec un réactif deutérié, on doit observer une incorporation de deutérium au lieu de la réduction, résultat qui par ailleurs peut éclairer le mécanisme de la réaction.

L'ester sulfonique de l'hydroxy-12 β -conanine a donc été réduit par l'alumino-deutériure de lithium et par le réactif d'ElieI deutérié (AIDCl₂). Les deux procédés conduisent à une C-nor-D-homo-conanine monodeutériée **17** dont tout le deutérium se trouve pratiquement en 18 α . Le spectre de masse établit qu'un seul deutérium est introduit. De plus le pic à m/e 71 du produit non deutérié correspondant au fragment ayant conservé le carbone 18 (Schéma 1) est remplacé par un pic à m/e 72 (Fig. 2).

L'incorporation totale en deutérium, mesurée sur le pic M-15,* comparée à l'incor-

* Le calcul de l'incorporation de deutérium est impossible d'après le pic moléculaire en raison de sa faible intensité et surtout de la présence d'un pic M-1 relativement important. Ce calcul a donc été fait d'après le pic M-15 où se retrouve la totalité du deutérium incorporé (ce pic représente en effet la perte du méthyle 21¹⁵ non marqué). Le calcul est rendu possible grâce à l'absence de pic M-15-1 (qui correspondrait à la perte successive et peu vraisemblable des deux radicaux CH₃ et H) qui permet d'assurer que le pic M-16 représente la fraction des molécules non deutériées. Enfin l'intensité du pic M-15 (pic de base) et sa place dans le spectre près du pic moléculaire permettent des mesures assez précises.

poration en 18 mesurée sur le pic m/e 72 conduit aux résultats suivants: 97% et 92.5% (action de AlDCl_2); 98% et 86% (action de LiAlD_4). L'incorporation du deutérium est donc pratiquement quantitative et la plus grande partie de ce deutérium se retrouve en 18, 86 à 92%. Les mesures effectuées sur le pic m/e 71 étant assez aléatoires (régions des masses faibles) on peut aussi ajouter qu'il est probable qu'un très faible pourcentage du deutérium s'est fixé sur un autre point de la molécule. Une faible différence est observée par ailleurs pour l'incorporation en 18 entre les deux méthodes utilisées. Le fait essentiel reste l'incorporation largement prédominante en 18.

Le spectre de RMN de la C-nor-D-homo-conanine-18d présente à $\delta=2.98$ un doublet, $J=6$ c/s, à la place du signal complexe dû au proton 18β de la molécule non deutériée. Ce signal évalué par rapport à celui du méthyle 19 correspond à un proton. Le deutérium a donc été introduit en 18α avec une grande stéréospécificité; le doublet observé correspond au proton 18β ne présentant plus qu'un seul couplage avec le proton en 13.

Depuis les travaux de Cram¹⁷ il est connu que l'action de l'aluminohydru de lithium sur un ester sulfonique peut se traduire non seulement par l'hydrogénolyse ou l'élimination de cet ester, mais que ces réactions peuvent intervenir après une transposition préalable de type Wagner-Meerwein conduisant alors à des dérivés d'hydrogénolyse ou d'élimination transposés. On pourrait donc envisager comme interprétation la plus simple des résultats obtenus au cours de l'action des hydrures sur les esters sulfoniques de l'hydroxy-12 β -conanine, une transposition selon Wagner-Meerwein de l'ester sulfonique de l'hydroxy-12 β -conanine conduisant à un carbocation qui serait directement réduit en 13 par l'aluminohydru de lithium (Schéma 3).

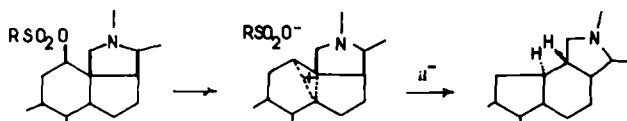


SCHÉMA 3

C'est l'interprétation qui a été retenue par Mitsunashi *et al.*¹⁸ pour expliquer les 4% de dérivé d'hydrogénolyse transposé 18 formés par action de l'aluminohydru de lithium sur un mélange d'esters sulfoniques épimères en 12, dérivés de l'hécogénine, les produits principaux de la réaction étant dans ce cas les dérivés d'élimination transposés 2 et 3.

Une telle hypothèse conduirait à la fixation du deutérium en 13 et ne peut donc être retenue. Elle peut cependant rendre compte du faible pourcentage de deutérium qui n'a pas été retrouvé en 18 et il est possible que les deux hydrures utilisés n'aient pas la même réactivité à cet égard.

Peut-on retenir l'hypothèse de la formation intermédiaire d'une énamine proposée par Uffer?⁹ Cette formation est possible. Elle correspondrait à une élimination, accompagnant le réarrangement, orientée en 18 par la présence de l'azote, les hydrures jouant le rôle de base.¹⁷ Mais il est connu que l'aluminohydru de lithium ne peut réduire une énamine.^{19, 20} Il réduit par contre les immoniums.²¹ Il faudrait donc dans l'hypothèse de la formation intermédiaire d'une énamine que celle-ci soit transformée

ensuite en immonium, ce qui nécessiterait la libération d'un acide dans le milieu. Cette éventualité paraît exclue pour une élimination provoquée par l'hydrure.

Il n'en est pas de même en présence du réactif d'ElieI. Sansoulet et Welwart²² ont montré que ce réducteur, électrophile, réagit avec les énamines conduisant à un dérivé aluminique à structure d'immonium réduit ensuite en amine (Schéma 4).

La destruction de l'organoaluminique par l'eau lourde conduit dans ce cas à une amine β deutériée. Dans l'éventualité d'un tel mécanisme, la formation de la C-nor-D-homo-conanine par le réactif d'ElieI deutérié, suivie de destruction à l'eau lourde, conduirait à un dérivé bideutérié en 13 et 18. Le produit obtenu dans ces conditions étant toujours la C-nor-D-homo-conanine monodeutériée en 18, 17, un tel mécanisme est exclu.

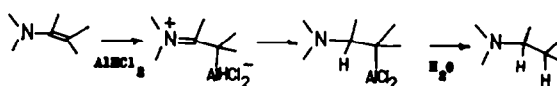


SCHÉMA 4

La formation intermédiaire d'une énamine étant écartée il reste pour interpréter l'introduction du deutérium en 18 l'hypothèse d'un transfert direct d'hydrure de 18 en 13 conduisant à un immonium 18(N), réduit ensuite par le réactif deutérié.

Les transferts d'hydrure au cours de la solvolysse des esters sulfoniques sont connus.^{23, 24} La position antiparallèle de la liaison C—H qui migre par rapport à la liaison subissant la solvolysse joue un rôle essentiel. La formation par exemple de menthène-3 racémique par solvolysse du *p*-toluènesulfonate de néomenthyle actif s'interprète par un transfert d'hydrure de 4 en 3 facilité par les situations antiparallèles de l'hydrogène en 4 axial et de l'ester sulfonique en 3.²⁵ Ce transfert équivaut à une transposition selon Wagner-Meerwein, l'hydrogène subissant un déplacement *cis* sur le carbone en α .

Dans le cas de la formation de la C-nor-D-homo-conanine, on peut considérer que le transfert d'hydrure est consécutif au premier réarrangement ou qu'il est concerté.

Dans la première hypothèse il se forme effectivement un carbocation intermédiaire et c'est le proton 18 β qui devrait préférentiellement migrer en 13 β (Schéma 5).

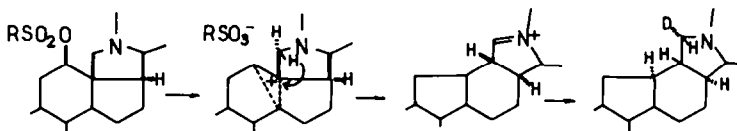


SCHÉMA 5

Cette hypothèse de transfert sur un carbocation a été retenue par Abad, Allard et Levisalles pour l'interprétation de transferts d'hydrure observés au cours de la solvolysse d'esters sulfoniques de stérols.²⁴ Il est à noter qu'au cours de ces solvolyses les produits normaux de transposition et d'élimination, s'interprétant par la formation

d'un carbocation, se forment en même temps que le produit résultant d'un transfert d'hydrure.

La C-nor-D-homo-conanine étant le seul produit de transposition formé l'hypothèse d'un transfert d'hydrure concerté paraît plus vraisemblable. Ce transfert serait assisté par la présence du centre nucléophile azoté et dans ce cas c'est l'hydrogène 18α situé en trans par rapport à la liaison $C_{13}-C_{14}$ qui migrerait en 13α conduisant à un enchaînement D-E *cis* α (Schéma 6).

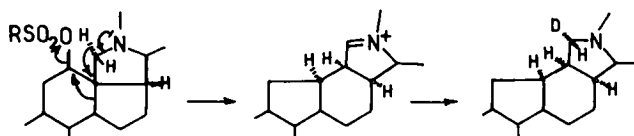


SCHÉMA 6

La stéréospécificité de la réduction de l'immonium formé se traduisant par l'introduction du deutérium en 18α (RMN) semble en faveur d'un enchaînement *cis*- α des cycles D et E. L'examen d'un modèle montre en effet que l'encombrement de la face β par rapport à celui de la face α de l'immonium est beaucoup plus accentué dans ce cas que dans celui d'un enchaînement D-E *trans*. L'examen des modèles montre par ailleurs que la constante de 6 c/s observée pour le couplage entre l'hydrogène 18β et l'hydrogène en 13 ne permet aucune conclusion quant à l'enchaînement des cycles D et E.

Nous avons cherché à vérifier le transfert d'hydrure de la position 18 à la position 13 en effectuant la réaction à partir d'une hydroxy-12 β -conanine préalablement deutériée en 18. Un deutérium a pu être introduit sur l'hétérocycle de la conanine par réduction au borodeutériure de sodium de la nitroène **19**, cette réduction étant stéréospécifique et conduisant à un dérivé deutérié 18α .¹³ Les tentatives de préparation d'une telle nitroène en présence d'un hydroxyle en 12 β n'ont jusqu'à présent pas abouti. En revanche l'oxaziranne **22** peut être facilement obtenu. Il a été établi par ailleurs qu'un oxaziranne hétérocyclique du type **22** traité par la potasse méthanolique conduit à une imine α -méthoxylée²⁶ qui peut être ensuite réduite par le borohydrure de sodium en N/déméthyl conanine* (Schéma 7). Ce procédé permet donc l'introduction d'un deutérium en 18.

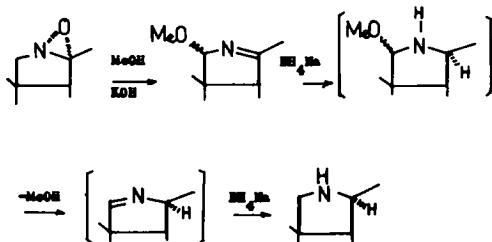


SCHÉMA 7

* Résultat non publié (X. Lusinchi et P. Milliet).

L'oxaziranne **22** est préparé à partir de l'hydroxy-12 β -N-déméthyl (5 α) conène-20(N),²⁷ par réduction selon Wolff-Kischner (**20** \rightarrow **21**) et oxydation par l'acide *p*-nitroperbenzoïque (**21** \rightarrow **22**). L'imine méthoxylée **23** obtenue par action de la potasse méthanolique, est réduite par le borodutériure de sodium dans le méthanol deutérié additionné d'eau lourde. L'amine secondaire dideutériée obtenue **24** est stériquement pure en 20 (D α) mais elle correspond à un mélange D-18 α et D-18 β . Bien que le spectre de RMN ne permette qu'une évaluation approximative, il montre cependant que l'introduction du deutérium ne présente pratiquement pas de stéréospécificité (environ 60% de deutérium sur une face pour 40% sur l'autre face). La présence d'un hydroxyle en 12 β a donc pratiquement supprimé la stéréospécificité de la réduction en 18. La méthylation par la méthode d'Eschweiler-Clarke conduit finalement à l'hydroxy-12 β -conanine dideutériée **25**. L'action du réactif d'ElieI non deutérié sur le mésylate **26** conduit à un produit transposé **27**.

Le spectre de masse de ce dérivé établit que le deutérium incorporé a été intégralement conservé au cours de la transposition mais qu'une partie de celui-ci s'est déplacé du carbone 18 sur un autre point de la molécule.

Nous avons vu que le spectre de masse de la C-nor-D-homo-conanine (Schéma 1) comporte essentiellement deux pics, à M-15 et à $m/e = 71$, équivalents, aux intensités près, à ceux observés dans le spectre de la conanine.¹⁵

Le spectre de masse de l'hydroxy-12 β -conanine deutériée **25** (Fig. 2) montre l'incorporation de deux atomes de deutérium* (2 D: 92.5%; 1 D: 6.3%; 0 D: 1.2%). Ces derniers se retrouvent intégralement dans l'ion provenant de la fragmentation du cycle pyrrolidinique ($m/e = 73$) qui implique les ruptures des liaisons C₁₇—C₁₁ et C₁₁—C₁ (Schéma 1).

Si la formation du dérivé **25** implique le transfert d'un ion hydrure C₁₈—H \cdot C₁₃—H, la teneur en deutérium de la molécule ne doit pas en être affectée, mais en même temps, la teneur en deutérium de l'ion de masse 73 doit se trouver partiellement diminuée. C'est ce que l'on observe; le spectre de masse de **27** (Fig. 2) montre en effet que la teneur en deutérium est la même que celle de **25** dans la limite des erreurs de mesure (2 D: 92.6%; 1 D: 6.7%; 0 D: 0.7%). On observe en même temps une augmentation très sensible du pic $m/e = 72$ au détriment du pic $m/e = 73$. Une quantité importante du deutérium initialement présent en 18 s'est donc réarrangée au cours de la réaction. On peut évaluer à environ 45% la fraction de deutérium réarrangée.

On a vu que le deutérium introduit en 18 se partageait entre les deux configurations dans le rapport approximatif de 40 à 60 (RMN). Le chiffre de 45% est donc en accord avec la stéréospécificité du réarrangement du deutérium.

Le spectre de RMN apporte d'autre part une preuve directe de la migration de l'hydrogène de 18 en 13. Ce spectre présente en effet pour le proton 18 β un seul doublet à champ faible ($\delta = 3.00$, $J = 10$ c/s) (Fig. 1). Dans l'hypothèse de la migration de l'hydrogène 18 α le Schéma 8 montre que l'épimère deutérié en 18 α conduit à un composé transposé avec un méthylène en 18 et un deutérium en 13 pour lequel on doit observer le proton 18 β à champ faible avec un couplage gem d'environ 10 c/s.^{13, 14} L'autre épimère avec un hydrogène en 18 γ ne présente pas de signal à champ faible. On aboutit au même résultat dans le cas de l'hypothèse du transfert de l'hydrogène 18 β .

* Voir note en bas de page 588.

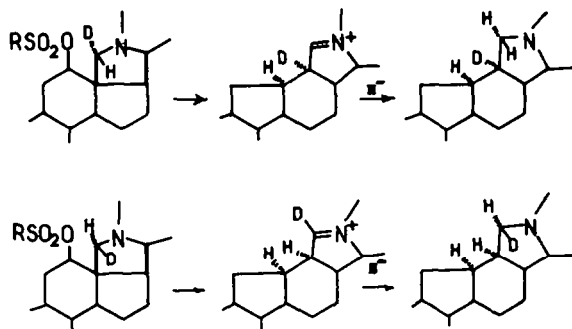


SCHÉMA 8

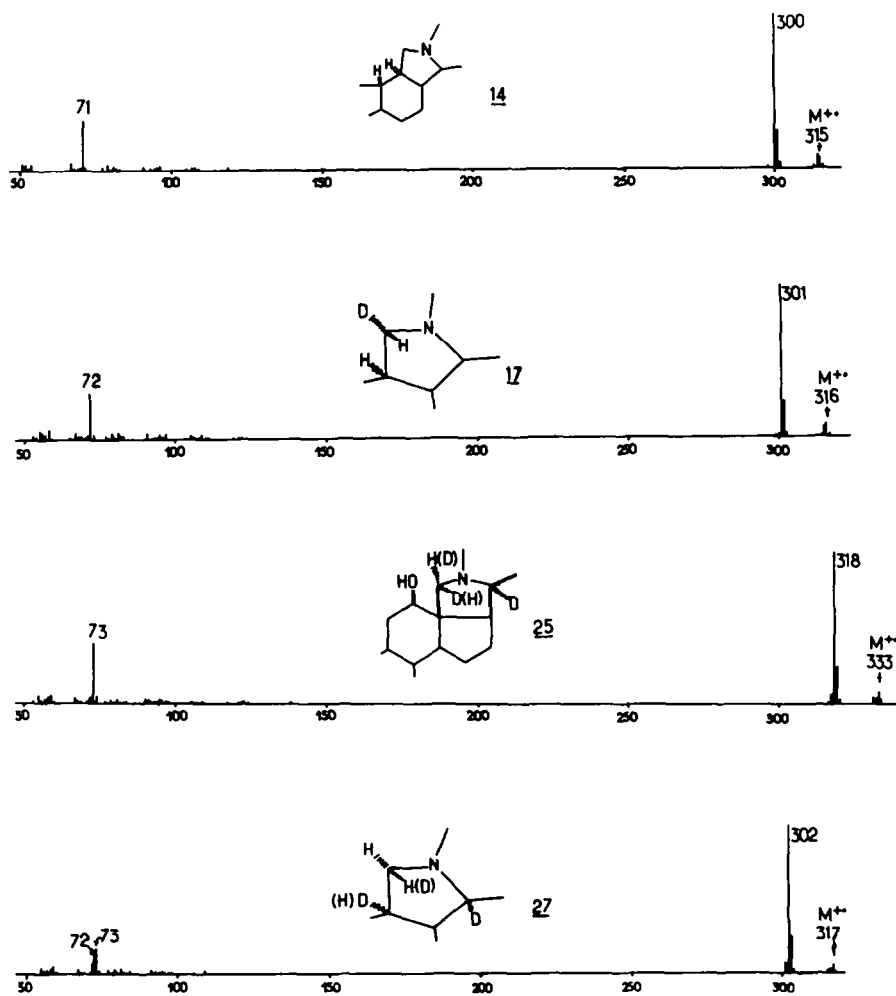


FIG. 2

Il est à remarquer que ces résultats ne permettent en aucune façon de savoir, de l'hydrogène 18α ou 18β , lequel a migré. Il faudrait pour établir ce résultat que la deutériation en 18 de l'hydroxy-12 β -conanine soit stéréospécifique et que les signaux observés en RMN puissent être attribués aux protons 18α et 18β . Ceci nécessiterait une étude de l'influence de l'hydroxyle en 12 β sur les déplacements chimiques de ces protons.

En conclusion, l'action de l'aluminohydru de lithium ou du réactif d'ElieI sur les esters sulfoniques de l'hydroxy-12 β -conanine conduit stéréospécifiquement à un seul produit de transposition: la C-nor-D-homo-conanine. La formation de ce composé correspond à une double transposition: migration de la liaison $C_{14}-C_{11}$, en $C_{14}-C_{12}$, accompagné d'un transfert d'hydru de 18 en 13; l'immonium 18(N) ainsi formé est ensuite réduit stéréospécifiquement en amine saturée. La stéréochimie des centres en 12 et 13 n'a pas été établie. Cependant une structure H-12 α doit normalement résulter de la transposition selon Wagner-Meerwein; elle a été démontrée pour la généralité des transpositions C-nor-D-homo.⁶ La stéréochimie en 13 dépend de l'hydrogène α ou β qui a migré à partir du carbone 18. Un transfert concerté de l'hydrogène 18α conduirait à une stéréochimie H-13 γ tandis qu'un transfert non concerté se traduirait par la migration de l'hydrogène 18β aboutissant à une structure H-13 β .

La première hypothèse paraît la plus vraisemblable. Elle conduit cependant à une structure D/E *cis*- α particulièrement encombrée et devra être vérifiée par la détermination de la stéréochimie des centres 12 et 13, soit par dégradation et recoupe-ment avec des produits connus de la série C-nor-D-homo soit par une étude aux rayons X.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris en tube capillaires et corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont déterminés dans le chloroforme (R.P. contenant 0.5% d'éthanol) avec le polarimètre électronique Jouan-Roussel. Les spectres IR sont effectués dans le nujol sur un spectrographe Infracord à réseaux, les fréquences étant exprimées en cm^{-1} . Les spectres de RMN sont effectués en solution dans le deutérochloroforme, sur un spectromètre Varian A-60 ou T-60. Les déplacements chimiques sont mesurés en δ par rapport au TMS ($\delta=0$), et les constantes de couplage en Hz. Les spectres de masse ont été déterminés sur un spectro-gramme de masse MS 9. Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont faites sur des plaques neutres préparées à partir du Silicagel G (Merck) et révélées soit par pulvérisations successives de réactif de Dragendorff puis d'acide sulfurique à 60%, soit par pulvérisation d'une solution d'acide sulfurique à 60% suivie de calcination. Les chromatographies préparatives sur couche épaisse sont effectuées sur des plaques (30 x 25) préparées avec 30 g de silicagel G, 70 ml d'eau et activation pendant 90 mn à 105°.

Hydroxy-12 β -conanine 10. A une solution de 5.4 g de potasse dans 35 ml de glycol éthylique sont ajoutés 0.72 g de 9, et 6 ml h'hydrate d'hydrazine à 98%. Après 16 heures de reflux le milieu réactionnel est versé sur de la glace et extrait au chlorure de méthylène. Le résidu d'extraction (0.67 g) cristallisé dans l'acétone fournit un premier jet d'hydroxy-12 β -conanine, $F = 215^\circ$, (0.43 g) et un deuxième jet $F = 206-211^\circ$ (0.115 g). Un échantillon est recristallisé pour analyse dans l'acétone: $F = 216^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = +39^\circ$, (littérature, $F = 216.6-217.4^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = +49.5^\circ$).¹⁰ RMN: 0.73 s (CH, 19); 0.99 d, $J = 6.5$, (CH, 21); 1.73 signal disparaissant par deutériation ($-\text{OH}$ 12); 2.22 s (N—CH₂); centrés à 2.23 et 2.75 deux d d'un système AB, $J = 10$, CH₂, 18; autour de 3.6 un m (H 12); le m correspondant au proton en 20 apparaît sous le système AB autour de 2.5.

Mesyloxy-12 β -conanine 12. Une solution de 1 g de 10 dans 30 ml de pyridine est additionnée à 15° goutte à goutte, en 10 minutes, d'une solution de 0.8 ml de chlorure de méthanesulfonyle dans 10 ml de pyridine. Après 16 heures à la température ambiante le milieu est versé sur de la glace, alcalinisé par de l'ammoniaque et extrait au chlorure de méthylène. Le produit brut (1.24 g) est purifié par chromatographie sur alumine (Merck activité II-III). La fraction éluee au benzène fournit 1.112 g de mesyloxy 12 β -conanine (90%) homogène à la CCM, $F = 169-170^\circ$. Un échantillon analytique est obtenu par cristallisation dans l'acétone, $F = 174-175^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = +28^\circ$ ($c = 0.46$). Tr: C. 66.96; H. 9.55; N. 3.73; S.

8.02; O, 11.68. Calc. pour $C_{27}H_{40}NSO_2 = 409.64$: C, 67.43; H, 9.59; N, 3.41; S, 7.82; O, 11.71%. IR: 1330, 1175 (O—SO₂); 900; RMN: 0.75 s, (CH₃, 19); 1.0 d, $J = 6.5$, (CH, 21); 2.2 s (N—CH₂); 2.28 et 2.87 système AB, $J = 10$, (CH, 18); 3.0 s (CH₂—SO₂—); 4.66 qu (H 12 α).

Tosyloxy-12 β -conanine 11. Une solution de 1.8 g de chlorure de *p*-toluènesulfonyl dans 10 ml de pyridine est additionnée, sous agitation, en 10 minutes, à une solution de 0.6 g de **10** dans 15 ml de pyridine. Après 16 heures une nouvelle addition de chlorure de *p*-toluènesulfonyl est effectuée. Au bout de 48 h au total le milieu réactionnel est versé sur de la glace, alcalinisé, par de l'ammoniaque et extrait au chlorure de méthylène. Le résidu d'extraction est constitué par un mélange du dérivé **11**, de produit de départ **10** et d'impuretés polaires (analyse par CCM). Ce produit est chromatographié sur 12 g d'alumine (Merck activité II—III); par élution au benzène on isole 0.652 g de tosyloxy. **11**, (74%), homogène à la CCM. Ce produit est obtenu sous forme amorphe et n'a pu être cristallisé. Il est identifié par son spectre de RMN. RMN: 0.66 s (CH₃, 19); 0.90 d, $J = 6.5$, (CH₃, 21); 2.18 s (N—CH₂); 2.42 s (CH₂ du tosyloxy); à 2.25 et 2.82 système AB, $J = 10$, (CH, 18); 4.42 qu (H 12 α); 7.44 qu (proton aromatique).

La chromatographie poursuivie avec des mélanges de benzène et de chlorure de méthylène (10:1, 10:2, 10:3) permet de récupérer 0.096 g (16%) de matière de départ souillée d'impuretés polaires (CCM).

C-Nor-D-homo-conanine 14

A partir de la mésoxy-12 β -conanine 12. (a) *Réduction par AlHCl₂.* Une solution de 4.4 g de chlorure d'aluminium dans 40 ml d'éther est ajoutée à une suspension de 0.4 g d'aluminohydruure de lithium dans 40 ml d'éther. Le mélange est porté au reflux pendant 90 minutes et après refroidissement sont ajoutés 0.8 g de **12** dans 40 ml d'éther. Après un reflux de 4 heures le milieu réactionnel refroidi est versé dans une solution aqueuse de soude à 40% et extrait au benzène puis au chlorure de méthylène. Le résidu d'extraction (5.85 g, 95%) contient un produit principal accompagné de traces d'impuretés (CCM). Une cristallisation dans l'acétone fournit 0.392 g (64%), de **14**. $F = 64-66^\circ$, Homogène à la CCM. Un échantillon pour analyse est obtenu par cristallisation dans l'acétone. $F = 67^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +36^\circ$ ($c = 1.31$). (Tr: C, 84.02; H, 11.50; N, 4.54. Calc. pour $C_{22}H_{34}N = 315.55$: C, 83.74; H, 11.81; N, 4.43%); masse: voir Fig. 2; IR: 2760 (N—CH₂); 1160; RMN: (Fig. 1): 0.75 s (CH₃, 19), 1.03 d, $J = 6.5$ (CH 21); 2.23 s (N—CH₂); 3.00 m (H 18 β).

(b) *Réduction par AlLiH₄.* Une solution de 0.2 g de **12** dans 20 ml d'éther est additionnée de 0.2 g de LiAlH₄ et portée au reflux sous agitation pendant 4 heures. L'excès d'hydruure est détruit par une petite quantité d'eau et le précipité d'hydroxyde est extrait au benzène. Le résidu d'extraction 0.126 g (82%) est constitué par un mélange de **14** et **10** (analyse CCM). Par chromatographie sur alumine (3 g) sont isolés 0.064 g (41%) de **14** (élution par C₆H₆) et 0.036 g (23%) de **10** (élution par C₆H₆ + CH₂Cl₂, 9:2 puis 9:3).

A partir de la tosyloxy-12 β -conanine 11. 0.2 g de **11** traités par 0.2 g de LiAlH₄ dans les conditions précédemment décrites fournissent après chromatographie sur alumine 62% de **14** et 14% de **10**.

C-Nor-D-homo-conanine 18- γ d 17

Réduction de la mésoxy-12 β -conanine 12 par AlDCl₂, destruction par D₂O. Une solution de 3.3 g de chlorure d'aluminium dans 30 ml d'éther est additionnée à une suspension de 0.3 g de LiAlD₄ dans 30 ml d'éther et le mélange est porté au reflux pendant 30 minutes. Après refroidissement 0.6 g de **12** sont ajoutés. Après 4 heures de reflux, 5 ml de D₂O sont ajoutés et le mélange est agité une nuit à l'abri de l'humidité de l'air. Après alcalinisation à l'ammoniaque le milieu est extrait au benzène. Le résidu d'extraction cristallin (0.342 g) fournit après cristallisation dans l'acétone 0.257 g de **17**. $F = 65^\circ$; IR: 2080 (C—D); RMN: (voir Fig. 1): 0.75 s (CH₃, 19); 1.03 d, $J = 6.5$ (CH, 21); 2.23 s (N—CH₂); 2.98 d, $J = 6$ (H 18 α). La courbe d'intégration comparée à celle du méthyle 21 et à celle de l'ensemble des protons établit que ce doublet correspond très sensiblement à un proton.

Réduction de la tosyloxy-12 β -conanine 11 par LiAlD₄, destruction par H₂O. Mode opératoire identique à celui décrit pour la réduction par LiAlH₄. Fournit 77% de **17**, identique au produit précédemment décrit.

Hydroxy-12 β -conanine 18- γ d 20- α d 25. 900 mg de **20**,²⁷ sont ajoutés à une solution de 5 g de potasse dans 50 ml de glycol éthylique. Après addition de 5 ml d'hydrate d'hydrazine à 98% le mélange est porté au reflux pendant 16 heures puis versé sur de la glace et extrait au chlorure de méthylène. Le résidu d'extraction cristallise au contact de l'acétone, fournissant 630 mg de **21**; IR: 3220 large (O—H); 1660 (C=N); pas de bande C=O.

Le produit **20**, brut, est dissous dans 100 ml de chlorure de méthylène, auquel sont ajoutés 0.6 g de carbonate de sodium anhydre. 340 mg d'acide *p*-nitroperbenzoïque sont ajoutés sous agitation en 10

minutes, celle-ci est poursuivie pendant 10 minutes. Le mélange est ensuite versé sur de la glace et extrait au chlorure de méthylène. La phase organique est lavée avec une solution de carbonate de sodium (5%) puis à l'eau et évaporée à sec. Le produit brut examiné en CCM est constitué d'un produit principal de *R*, supérieur accompagné de nombreuses impuretés plus polaires. Il est purifié par chromatographie sur couche épaisse (élution, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$; 50:1; extraction, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$; 50:2). Cette chromatographie fournit 440 mg de **22**,* homogène à la CCM. Test IK, H^+ positif.²⁸

Une solution du dérivé **22** dans 20 ml de méthanol contenant 2 g de potasse est portée au reflux pendant une heure. Le milieu est ensuite versé sur de la glace puis extrait au chlorure de méthylène. Le résidu d'extraction (427 mg) est composé d'un produit principal accompagné de produits secondaires (analyse CCM). Le produit principal est isolé par chromatographie sur couche épaisse (élution et extraction par le mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$; 25:1). On obtient ainsi 235 mg de **23**, homogène à la CCM; RMN: 0.8 s (CH_3 , 19); 2.03 d, $J=2$ (CH , 21 couplage homoallylique avec H 18);²⁹ 3.6 s (OCH_2); 4.72 m (H 18).

195 mg de **23** sont dissous dans 10 ml de CH_3OD additionnés de 0.5 ml d'eau lourde. 250 mg de BD_4Na sont ajoutés en 20 minutes. Après deux heures d'agitation le milieu est dilué à l'eau puis extrait au chlorure de méthylène, fournissant un mélange de 18- γ d et 18- β d, **24**, 156 mg, homogène à la CCM; RMN: 0.72 s (CH , 19); 10.3 s (CH_3 , 21); 2.62 et 2.90 s élargis (H-18 α et H-18 β), les aires des deux singulets sont environ dans le rapport 4:6; 3.6 m (H 12 α).

Une solution du dérivé **24** dans 5 ml d'acide formique et 5 ml d'aldéhyde formique est portée au reflux pendant 4 heures. Le milieu refroidi est alcalinisé par une solution de soude à 20% puis extrait au chlorure de méthylène. Le résidu d'extraction (147 mg) cristallisé dans l'acétone fournit 52 mg, de 18- α d et 18- β d, **25**, homogène à la CCM et de *R*, identique à celui de **10**; Masse: voir Fig. 2; RMN: 0.72 s (CH , 19); 0.98 s (CH_3 , 21); 2.20 s ($\text{N}-\text{CH}_2$); 2.74 s élargi H-18 γ ou 18 β ; 3.53 m (H 12 α). L'influence de l'hydroxyle en **12** sur les déplacements chimiques des hydrogènes en 18 n'ayant pas été déterminée, il n'est pas possible d'attribuer le signal observé à 2.74 par référence à ceux observés pour la conanine.¹³ Le signal correspondant à l'autre hydrogène en 18 doit se trouver sous le signal du N-méthyle cf. spectre de **10**.

Mesyloxy-12 β -conanine 18- β -d, 20- γ d **26**. 52 mg de **25**, sont traités dans les conditions décrites pour le dérivé non deutérié. Le produit brut 52 mg, homogène à la CCM, de même *R*, que le produit non deutérié est utilisé tel quel pour la transposition. Masse: M^+ 411 pour $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{D}_2\text{NSO}_2 = 411$; RMN: 0.72 s (CH , 19); 1.02 s (CH_3 , 21); 2.22 s ($\text{N}-\text{CH}_2$); 2.87 s (H 18 α ou 18 β); 2.98 s ($\text{CH}-\text{SO}-$); 4.67 qu (H 12 α) (remarques analogues à celles faites pour le dérivé **24** au sujet des H-18. L'un des deux signaux disparaît sous celui du N-méthyle).

Action de AlHCl_4 sur la mesyloxy-12 β -conanine 18- β -d, 20- γ d **26**. 46 mg de **24** sont traités par AlHCl_4 dans les mêmes conditions que celles qui ont été décrites pour la préparation de **14**. Sont obtenus 23 mg de produit brut **27** qui par cristallisation fournissent 4 mg de produit pur et 19 mg de résidu d'évaporation des eaux-mères dont l'analyse par CCM montre qu'il ne contient que des traces d'impuretés; Masse: (voir Fig. 2); RMN: (voir Fig. 1): 0.76 s (CH , 19), 1.02 s (CH_3 , 21); 2.22 s ($\text{N}-\text{CH}_2$); 3.00 d, $J=10$, (CH , 18).

Remerciements—Nous remercions le Professeur M.-M. Janot et le Dr. R. Goutarel pour tout l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail; le Dr. Z. Welvart qui a accepté avec beaucoup d'amabilité de discuter nos résultats; le Dr. J. Parello et Mr. J. P. Jeannot dont le travail sur le spectre de RMN du méthylène 18 de la conanine nous a permis d'interpréter le spectre de RMN de la C-nor-D-homo-conanine deutériée; Madame L. Allais pour l'exécution d'une partie des spectres de RMN; Madame F. Picot pour la mesure du dichroïsme circulaire de la C-nor-D-homo-conanine. Les microanalyses ont été faites dans le laboratoire de microanalyse du CNRS à Gif-sur-Yvette.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 R. Hirschmann, C. S. Snoddy, C. F. Hiskey et N. L. Wendler, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 4013 (1954).
- 2 J. Elks, G. H. Phillips, D. A. H. Taylor et L. J. Wyman, *J. Chem. Soc.* 1739 (1954).
- 3 R. Anliker, O. Rohr et H. Heusses, *Helv. Chim. Acta* **38**, 1171 (1955).
- 4 W. F. Johns, *J. Org. Chem.* **29**, 2545 (1964).

* Ce produit sera décrit complètement dans une publication ultérieure.

- ⁵ ^a H. Mitsuhashi et N. Kawahara, *Tetrahedron* **21**, 1215 (1965); ^b H. Mitsuhashi et S. Harada, *Ibid.* **22**, 1013 (1966).
- ⁶ W. F. Johns et I. Laos, *J. Org. Chem.* **30**, 123 (1965).
- ⁷ S. M. Kupchan et S. D. Levine, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 701 (1964).
- ⁸ R. Goutarel, *Les alcaloïdes stéroïdiques des Apocynacées, Actualités Scientifiques et Industrielles* 1302. Hermann, Paris (1964).
- ⁹ A. Uffer, *Helv. Chim. Act.* **39**, 1834 (1956).
- ¹⁰ L. van Hove, *Tetrahedron* **7**, 104 (1959).
- ¹¹ ^a M.-M. Janot, Q. Khuong-Huu, J. Yassi et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 787 (1964); ^b Q. Khuong-Huu, J. Yassi, C. Monneret et R. Goutarel, *Ibid.* 1831 (1965).
- ¹² E. L. Eliel, *Rec. Chem. Progr.* **22**, 129 (1961).
- ¹³ J. Parello, J. P. Jeannot, D. Z. Simon et X. Lusinchi, résultats non publiés.
- ¹⁴ N. S. Bhacca et D. H. Williams, *Application of NMR spectroscopy, in organic chemistry* p. 39. Holden-Day, San-Francisco (1964).
- ¹⁵ H. Budzikiewicz, C. Djerassi et D. H. Williams, *Structure elucidation of natural products by mass spectrometry* Vol. II, p. 7, Holden-Day, San-Francisco (1964).
- ¹⁶ J. Parello et F. Picot, *Tetrahedron Letters* 5083 (1968).
- ¹⁷ ^a D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 2149 (1952); ^b D. J. Cram, *Ibid.* **74**, 2152 (1952).
- ¹⁸ H. Mitsuhashi, K. Shibata, T. Sato et Y. Shimizu, *Chem. Pharm. Bull. Japan* **12**, 1 (1964).
- ¹⁹ F. W. Heyle et M. E. Herr, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 1918 (1953).
- ²⁰ N. J. Leonard et T. R. Hauck, **79**, 5279 (1957).
- ²¹ N. G. Gaylord, *Reduction with complex metal hydrides* p. 781. Interscience, N.Y. (1956).
- ²² J. Sansoulet et Z. Welvart, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 77 (1962).
- ²³ A. Streitwieser, *Solvolytic Displacement Reactions* p. 141, McGraw-Hill, N.Y. (1962).
- ²⁴ A. Abad, M. Allard et J. Levisalles, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1236 (1969).
- ²⁵ E. S. Gould, *Mechanism and Structure in Organic Chemistry* p. 593. Holt, Rinehart and Winston (1959).
- ²⁶ X. Lusinchi et P. Milliet, *C.R. Acad. Sci., Paris* **265**, 932 (1967).
- ²⁷ G. Lukacs, G. Roblot, A. Picot et X. Lusinchi, *Ann. Chim.* sous presse.
- ²⁸ W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 5739 (1957).
- ²⁹ M.-M. Janot, X. Lusinchi et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1965 (1964).
- ³⁰ Alcaloïdes stéroïdiques XCIV. G. Charles, T. Njimi, G. Ourisson, Mme. C. Conreur, A. Cavé et R. Goutarel, *C.R. Acad. Sci., Paris* sous presse.