

ALCALOÏDES STÉROÏDIQUES—CVI⁹

MÉCANISME DE LA FORMATION ET STRUCTURE DE LA C-NOR D-HOMO CONANINE

G. LUKACS, P. LONGEVIALLE et X. LUSINCHI

Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91—Gif s/Yvette France

(Received in France 26 October 1970; Received in the UK for publication 4 November 1970)

Résumé—La configuration des deux centres en 12 et 13 de la C-nor D-homo conanine **2**¹ est établie par l'introduction stéréospécifique d'un atome de deutérium en position 18 α sur l'hydroxy-12 β conanine et la transposition du mésylate de celle-ci. Il est montré que le réarrangement selon Wagner-Meerwein est suivi du transfert stéréospécifique de l'hydrogène 18 α .

Abstract—The configuration of the two centers at 12 and 13 of C-nor D-homo conanine **2**¹ has been established by stereospecific introduction of deuterium at position 18 α on hydroxy-12 β conanine and rearrangement of the mesylate of the latter. It has been shown that the Wagner-Meerwein rearrangement is followed by a stereospecific hydride shift from 18 α .

DANS une récente communication,¹ nous avons établi que l'action du réactif d'Elieil (AlHCl₂) sur le mésylate de l'hydroxy-12 β conanine, **1**, conduit quantitativement à un dérivé de transposition unique: la C-nor D-homo conanine **2**. L'examen des mécanismes possibles de la réaction et l'étude du produit obtenu par action d'un réactif deutérié (AlDCl₂) permettent de conclure que la formation de la C-nor D-homo conanine résulte d'un réarrangement C-nor D-homo classique accompagné d'un transfert d'hydrure de 18 en 13, conduisant à un immonium intermédiaire finalement réduit avec introduction stéréospécifique de l'hydrogène en 18 α (schéma 1):

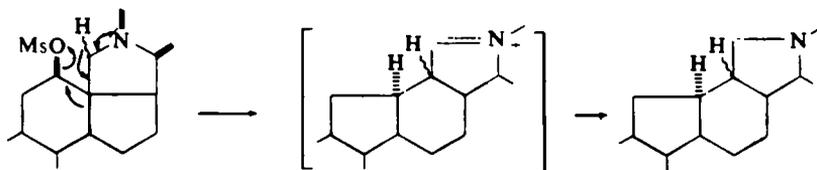


Schéma 1

L'obtention d'un produit unique signifie que le transfert d'hydrure est stéréosélectif et doit donc conduire à une configuration soit H-13 α (transfert de l'hydrogène 18 α) soit H-13 β (transfert de l'hydrogène 18 β), correspondant à un transfert de l'hydrogène soit concerté, soit non concerté avec la transposition de Wagner-Meerwein.

La configuration en 13 de la C-nor-D-homo conanine peut donc être déterminée s'il est possible de savoir de l'hydrogène 18 α ou 18 β lequel migre au cours de la réaction. Il suffit à cet effet d'introduire, sur le carbone 18 de l'hydroxy-12 β conanine,

un deutérium avec une stéréospécificité suffisante pour que les résultats de la transposition puissent être interprétés sans ambiguïté.

La réduction par le borodutériure de sodium de l'imine méthoxylée **3** utilisée au cours du premier travail ne montre pratiquement aucune stéréospécificité, conduisant à un mélange en proportions voisines des deux épimères **18αd** et **18βd** à partir duquel le transfert d'hydrure a pu être démontré sans qu'il soit possible d'identifier l'hydrogène qui a migré.

Nous avons pu, depuis, effectuer l'introduction stéréospécifique d'un deutérium en **18** par action de l'aluminodutériure de lithium sur l'imine méthoxylée **3**, conduisant à l'hydroxy-12β N-déméthyl conanine-**18αd**, **20αd**, **4**.*

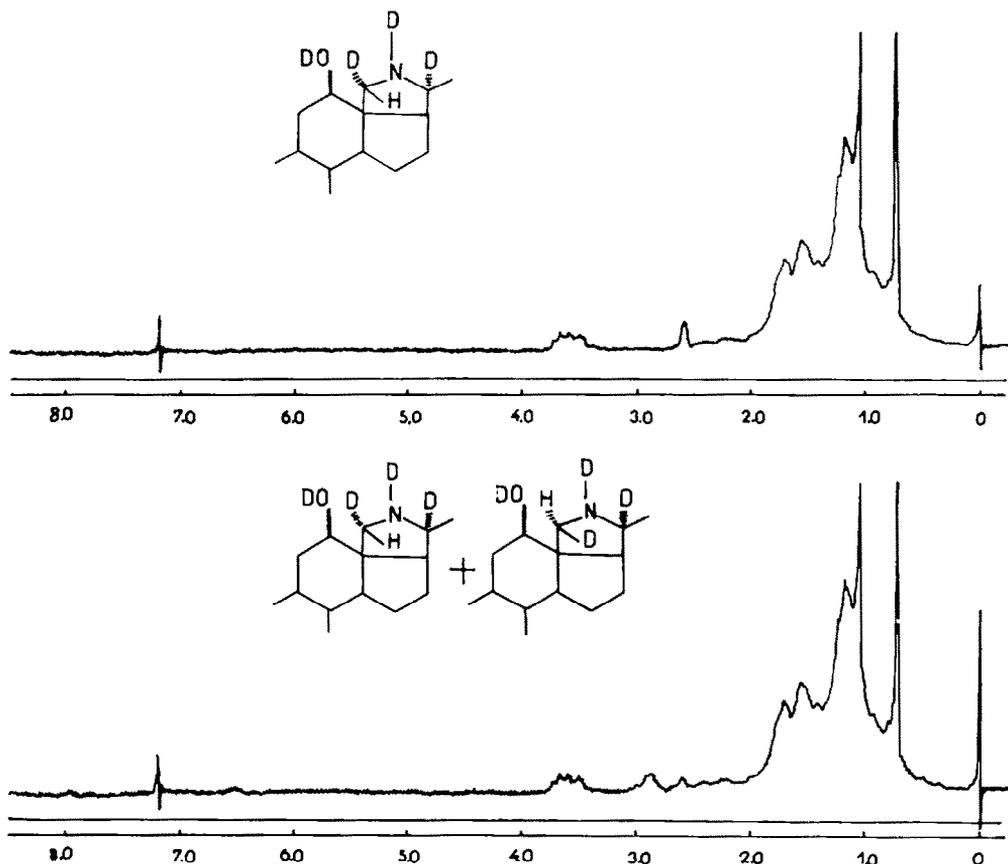


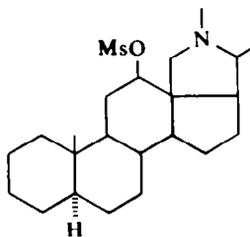
FIG 1

Cette stéréospécificité est établie par la comparaison du spectre de RMN du dérivé **4** avec celui du dérivé non stéréospécifiquement deutérié **4 + 5** décrit dans la précédente communication¹ (Fig 1). Des deux singlets à 2.62 et 2.90 ppm observés

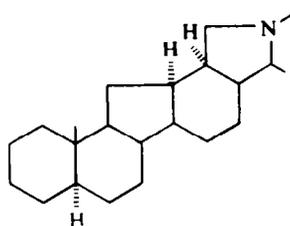
* La réduction des fonctions azotées trigonales 20 (N) dérivées de la conanine telles que les imines, les nitrones ou les immonium est stéréospécifique et conduit à une configuration H-20α.^{2a, 2b, 3a, 3b}

pour 4 + 5 et correspondant respectivement aux protons 18 α et 18 β , seul le signal à 2.62 ppm est observé sur le spectre du dérivé 4, le signal à 2.90 ppm ayant entièrement disparu. De plus, l'intégration du signal à 2.62 ppm correspond très sensiblement à celle de 1'H-12 à 3,6 ppm donc à un proton.

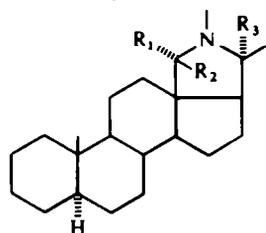
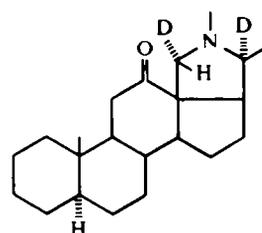
La méthylation à l'azote du dérivé dideutéié 4 conduit à l'hydroxy-12 β conanine-18 α d, 20 α d, 6 stéréospécifiquement deutériée en 18.*



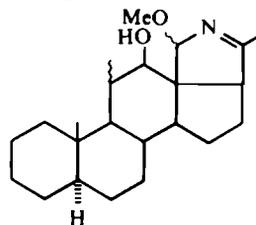
1



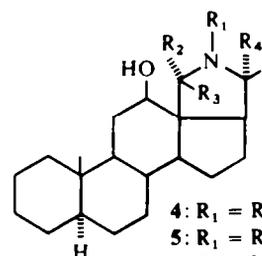
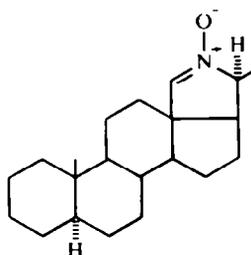
2

7: R₁ = D R₂ = R₃ = H8: R₁ = R₃ = D R₂ = H

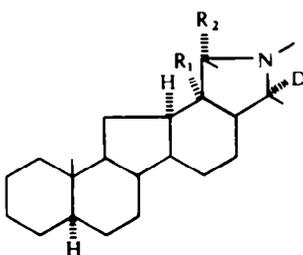
9



3

4: R₁ = R₃ = H R₂ = R₄ = D5: R₁ = R₂ = H R₃ = R₄ = D6: R₁ = Me R₃ = H R₂ = R₄ = D

10

11: R₁ = D R₂ = H12: R₁ = R₂ = D

* Les déplacements chimiques très voisins du singulet correspondant au N-méthyle et du doublet à champ fort du système AB correspondant au méthylène 18 pour le composé non deutérié 7, ne permettent pas de vérifier la stéréospécificité de l'introduction du deutérium. Cependant, l'examen de la courbe d'intégration montre que le signal restant à 2.75 ppm correspond sensiblement à un proton par comparaison au signal dû au proton 12 α (cf partie expérimentale).

La configuration 18α du deutérium introduit stéréospécifiquement a été déterminée par comparaison avec la conanine- $18\alpha d$, **7**, préparée par Parello *et al.*^{2a, 2b} L'hydroxy- 12β conanine dideutérée, **6**, oxydée par l'anhydride chromique dans un mélange d'acide acétique et d'acide sulfurique conduit au dérivé cétonique **9** et après réduction selon Wolff-Kishner, à la conanine- $18\alpha d$, $20\alpha d$, **8**, dont le spectre de R.M.N présente, à 2.94 ppm, un singulet élargi correspondant au proton 18β couplant avec le deutérium en 18α (Fig 2).

La réduction de l'imine méthoxylée **3** s'est donc traduite par l'introduction du deutérium en 18α .

L'incorporation de deutérium a été calculée d'après les données du spectre de masse de la conanine- $18\alpha d$, $20\alpha d$, **8**, (2D: 89%; 1D: 7%; OD: 4%), dont les pics M-15 peuvent être mesurés avec précision.*

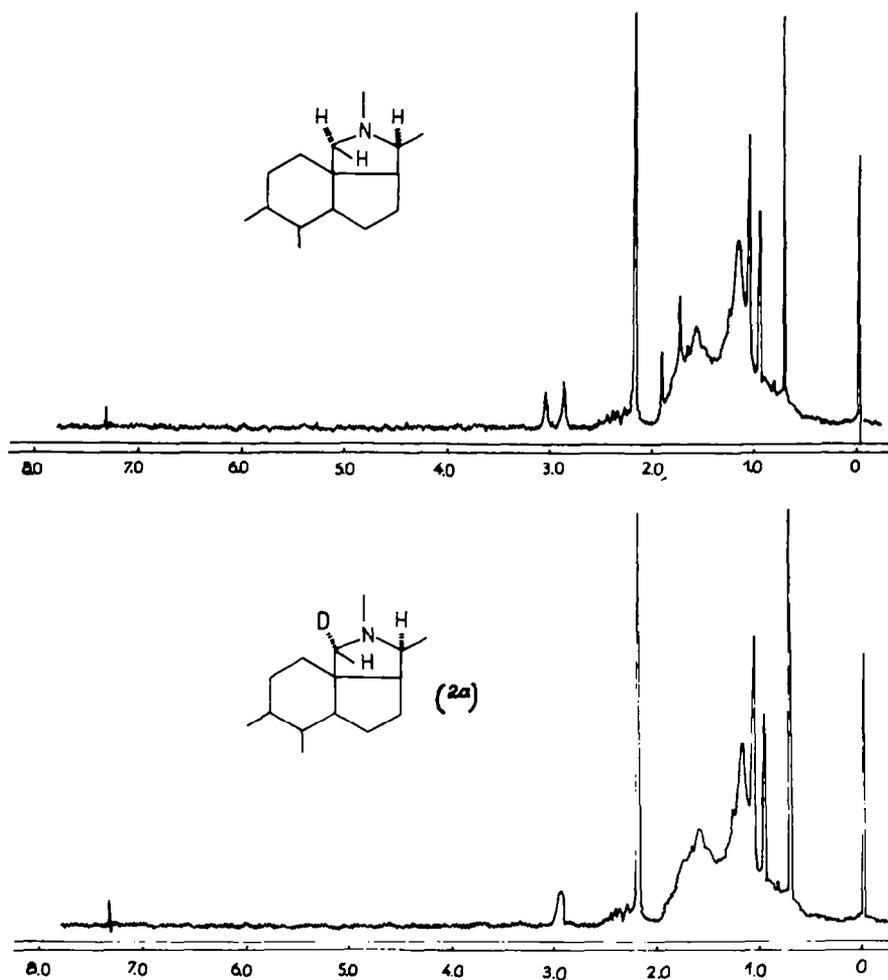


FIG 2

* cf note en bas de page 588 de la réf. 1

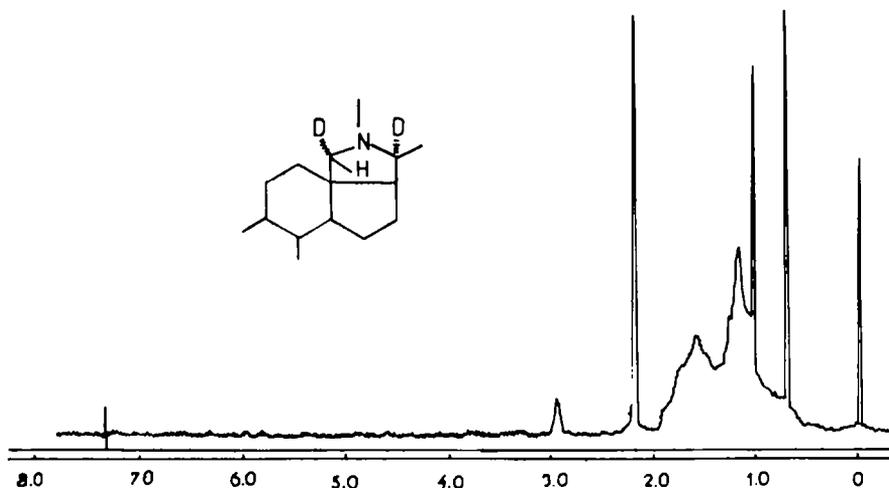


FIG 2—continued

La différence de réactivité observée entre l'aluminohydru de lithium et le borohydru de sodium appelle quelques remarques.

La réduction de l'imine méthoxylée 3 s'effectue par l'intermédiaire d'une imine 18 (N) un hydrogène étant stéréospécifiquement introduit en $20\alpha^*$ (schéma 2).

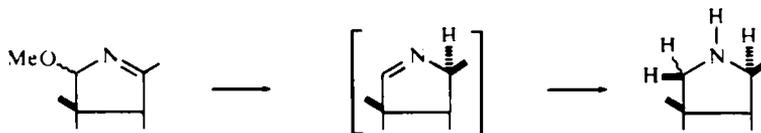


Schéma 2

La réduction de l'imine 18 (N) peut être discutée par analogie avec celle de la cyclohexanone par les hydrures mixtes pour laquelle il est connu que la présence d'un groupement encombrant en position 3 axiale oriente la réduction par la face opposée à ce groupement.⁴

L'examen des modèles moléculaires montre qu'une imine 18 (N) est rattachée à deux quasicycles à six chaînons sous forme chaise (schéma 3) et que les substituants en 12β et la liaison $C_{14}C_{15}$ occupent des positions 3 axiales sur ces cycles. Une telle analogie a permis d'interpréter l'introduction stéréospécifique du deutérium en α au



Schéma 3

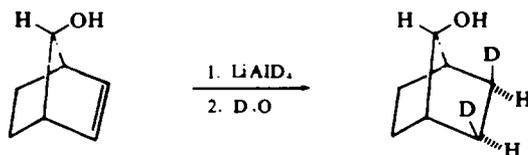
* X. Lusinchi et P. Milliet, résultats non publiés

cours de la réduction par BD_4Na de la nitroène 18(N), 10, pour laquelle un hydrogène en 12 β est opposé au méthylène 15 beaucoup plus encombrant.^{2b} L'encombrement créé en 12 β par la présence de l'hydroxyle permet de comprendre la perte de stéréospécificité observée au cours de la réduction de 3 par BD_4Na .

On devrait constater un manque de stéréospécificité analogue pour la réduction par l'aluminodeutériure de lithium et même une introduction préférentielle du deutérium par la face β si la réduction est intermoléculaire. On doit s'attendre en effet à un encombrement accru de la face α par la présence en 12 β de l'alcoolate résultant de l'action de l'hydrure sur l'hydroxy-12 β .

C'est ce qui a été observé au cours de la réduction de céto-3 stéroïdes substitués en 1 α ou 5 α par des hydroxyles (encombrement 3 axial). La réduction s'effectue intégralement⁵ ou très préférentiellement⁶ du côté opposé à l'hydroxyle.

On peut donc considérer que l'introduction stéréospécifique du deutérium en α est le résultat d'une réduction *intramoléculaire* par l'alcoolate complexe formé par action de l'aluminohydrure de lithium sur l'hydroxy-12 β . Une telle réduction intramoléculaire a été mise en évidence pour l'action de l'aluminohydrure de lithium sur certains alcools bicyclohepténiques pour lesquels la proximité de l'hydroxyle et de la double liaison provoque la réduction de cette dernière par l'hydrure, réduction s'effectuant par l'intermédiaire résultant de l'action de l'hydrure sur l'hydroxyle et se traduisant par l'introduction stéréospécifique de l'hydrogène du même côté que l'hydroxyle⁷ (schéma 4).



Schema 4

La transposition de l'hydroxy-12 β conanine-18 α d, 20 α d, 6, a été effectuée dans les conditions précédemment décrites¹ par action de AlHCl_2 ou de AlDCl_2 sur le dérivé mésoxy correspondant et conduit respectivement à la C-nor D-homo conanine-13 α d, 20 α d 11 (2D: 86%; 1D: 11%; 0D: 3%) et à la C-nor-D-homo conanine-13 α d, 18 α d, 20 α d, 12 (3D: 84%; 2D: 14%; 1D: 2%, 0D: 0%). Les spectres de masse et de RMN de ces dérivés sont représentés dans les Figs 3 et 4 avec ceux de la C-nor D-homo conanine non deutérée 2.

Les résultats de la spectrographie de masse établissent d'une part que les deux atomes de deutérium présents dans le produit initial sont intégralement conservés et que d'autre part, un des atomes de deutérium en α de l'azote a migré sur un autre point de la molécule. Les résultats de la RMN établissent que c'est le deutérium en 18 α qui a migré, le doublet, $J = 10$ c/s et le singulet à 3.0 ppm correspondant au proton en 18 β .*

* Cette correspondance résulte de l'analogie entre l'hétérocycle de la conanine et celui de la C-nor D-homo conanine, analogie établie dans la précédente communication.¹

Il est à remarquer que l'absence sur les spectres de pic m/e 73 ($AlHCl_2$) et m/e 74 ($AlDCl_2$) tout en établissant la stéréosélectivité du transfert de deutérium confirme la haute stéréospécificité de l'introduction du deutérium en 18α .

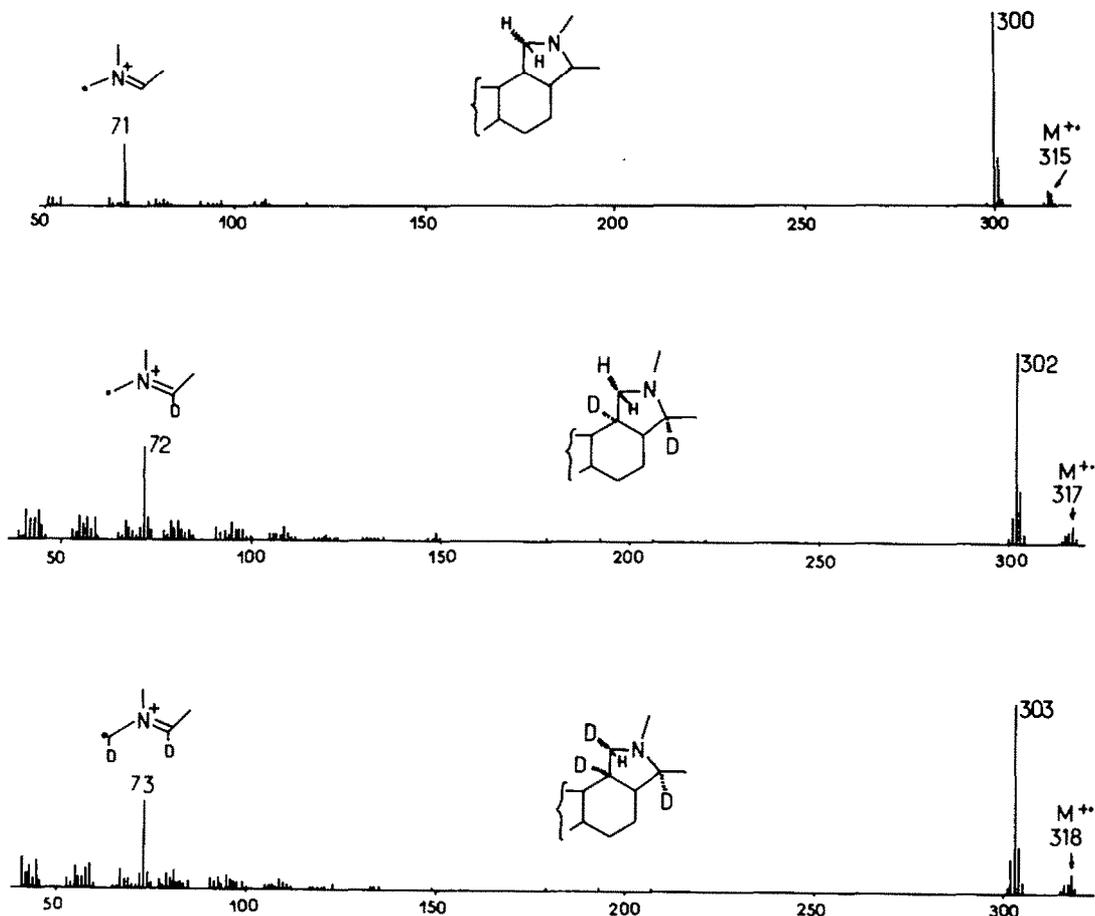
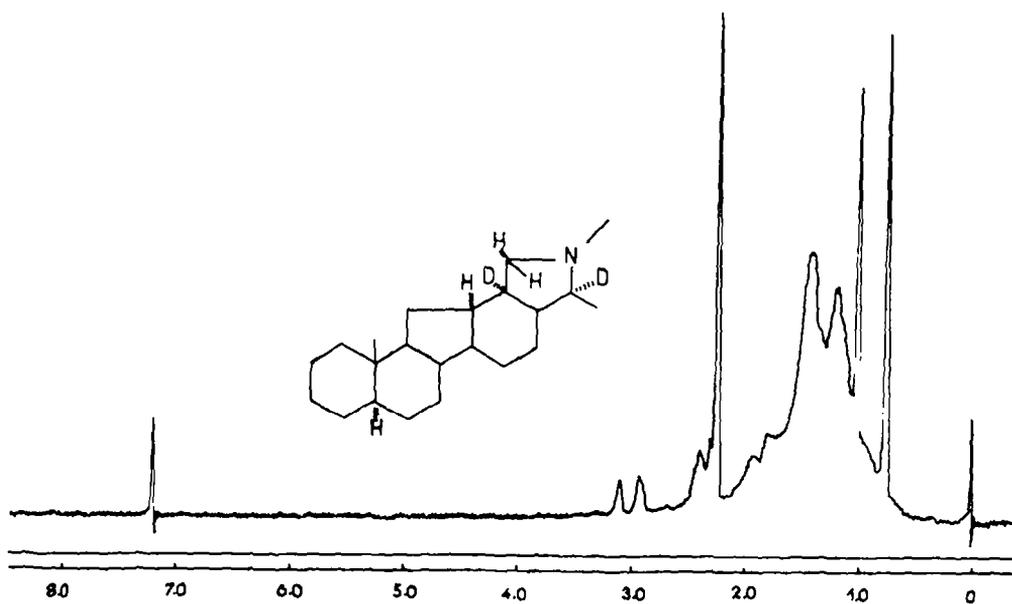
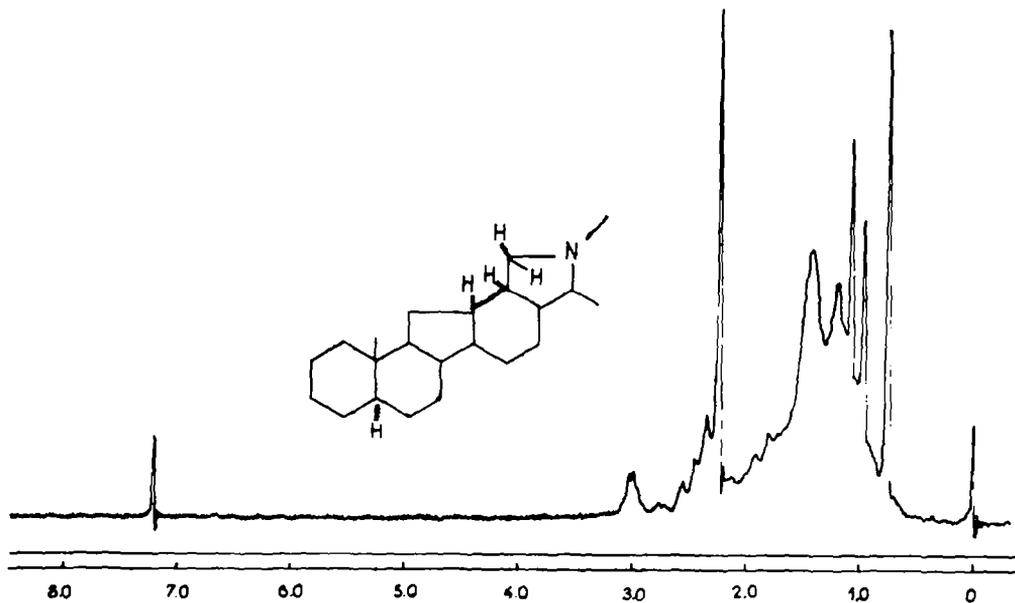


FIG 3

La stéréosélectivité du transfert de deutérium de 18α en 13α confirme la nature concertée du transfert d'hydrure accompagnant le réarrangement de Wagner-Meerwein.

La C-nor D-homo conanine a donc la configuration H- 12α , H- 13α , 2, la configuration en 12 résultant de l'inversion accompagnant un réarrangement de type Wagner-Meerwein, conformément à la généralité des transpositions C-nor D-homo.



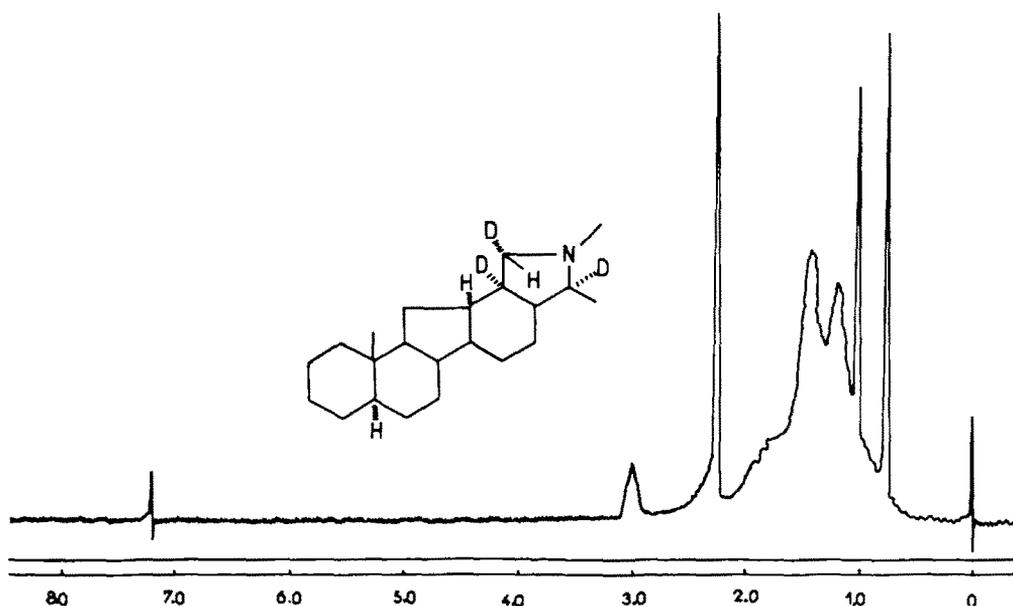


FIG 4

PARTIE EXPERIMENTALE

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 spectrographe de masse A.E.I. MS 9. (Les pourcentages d'incorporation de deutérium ont été calculés sur le pic M-15, cf note en bas de page 588 de ¹). Les chromatographies sur couche mince (C.C.M) sont faites sur des plaques neutres préparées à partir du Silicagel G (Merck). Les chromatographies sur couche épaisse sont effectuées sur des plaques (30 x 25) préparées avec 30g de silicagel G, 70 ml d'eau et activation pendant, 90mn à 105°.

Hydroxy-12 β N-déméthyl conanine-18 α ,20 α , 4. Une solution de 0.5 g de 3¹ dans 40 ml d'éther est additionnée de 0.5 g d'aluminohydru de lithium. Après un reflux de 3 heures l'excès de réducteur est détruit par quelques gouttes d'eau et le mélange versé dans de la lessive de soude glacée. Le résidu fournit par l'extraction au chlorure de méthylène (0.444 g) est cristallisé dans l'acétone conduisant à 0.278 g de 4 homogène à la C.C.M; RMN: 0.72 s (CH₃19); 1.03 s (CH₃21); 2.62 s élargi (H-18 β); 3.6 m (H-12 α). Masse:

M⁺ 319; m/e 304 (M-15); m/e 59 ($\cdot\text{CHD}-\overset{+}{\text{N}}\text{H}=\text{CD}-\text{CH}_3$).

Hydroxy-12 β conanine-18 α ,20 α , 5 Une solution de 0.4 g de 4 dans un mélange d'acide formique (20 ml) et d'aldéhyde formique à 40% (20 ml) est portée à reflux pendant 4 h. Le milieu alcalinisé par une solution de soude à 20% fournit par extraction au chlorure de méthylène 0.391 g de produit brut 5 qui est cristallisé dans l'acétone: 1er jet 0.192 g; 2 ème jet 0.110 g; RMN: 0.72 s (CH₃19); 0.98 s (CH₃21); 2.20 s (NCH₃); 2.75 s élargi (H-18 β); 3.53 m (H-12 α). Masse: M⁺ 333; m/e 318 (M-15); m/e 73 ($\cdot\text{CHD}-\overset{+}{\text{N}}\text{CH}_3=\text{CD}-\text{CH}_3$).

Céto-12-conanine-18 α ,20 α , 9. Une solution de 0.110 g de 5 dans 2 ml d'acide acétique est additionnée en 10 minutes avec le mélange: CrO₃ (28 mg), eau (0.3 ml), SO₄H₂ (1 goutte). Après agitation pendant 24h à la température ambiante le milieu dilué à l'eau est extrait au chlorure de méthylène. Le résidu huileux (0.094 g) est purifié par chromatographie sur couche épaisse (élution: CH₂Cl₂:CH₃OH, 40:1; extraction: CH₂Cl₂:CH₃OH, 100:3.5), fournissant 0.073 g de 9 homogène à la C.C.M; RMN: 0.80 s (CH₃19); 1.00 s

(CH₃21); 2.15 s (N—CH₃); 3.23 s élargi (H-18β). Masse: M⁺ 331; m/e 316 (M-15); m/e 73. ·CHD—N⁺CH₃=CD—CH₃.

Conanine-18αd, 20αd 8. Une solution de 1 g de potasse dans 10 ml d'éthylèneglycol est additionnée de 36 mg de 9 puis de 1 ml d'hydrate d'hydrazine à 98%. Après 16 h de reflux la température est portée à 200° avec distillation de l'excès d'hydrate d'hydrazine et de l'eau formée. Après 3 h à 200° le milieu est dilué à l'eau et extrait au chlorure de méthylène. Le résidu huileux, 8, cristallise lentement; RMN: 0.71 s (CH₃19); 1.00 s (CH₃21); 2.16 s (N—CH₃); 2.95 s élargi (H-18β). Masse: M⁺ 317; m/e 302 (M-15); m/e 73

·CHD—N⁺CH₃=CD—CH₃.

C-Nor D-homo conanine-13αd, 20αd 11; C-Nor D-homo conanine-13αd, 18αd, 20αd, 12. A une solution de 100 mg de 6 dans 2 ml de pyridine sont ajoutées à 15°, 4 gouttes de chlorure de méthanesulfonyle dans 1 ml de pyridine. Après 16 h à la température ambiante, le milieu versé sur de la glace, alcalinisé par de l'ammoniaque et extrait au chlorure de méthylène fournit 118 mg de mésylate de 6. 59 mg de mésylate dissous dans 10 ml d'éther sont ajoutés à une solution de AlHCl₂ dans 20 ml d'éther préparé à partir de 60 mg de LiAlH₄ et 700 mg de Cl₃Al.⁸ Après 4 h. de reflux l'excès de réducteur est détruit par quelques gouttes d'eau. Le milieu versé dans de la lessive de soude refroidie et extrait au chlorure de méthylène fournit 43 mg de 11 qui sont purifiés par filtration sur une colonne d'alumine (activité II-III, élution à l'hexane puis au benzène); RMN: (produit brut): 0.76 s (CH₃19); 1.02 s (CH₃21); 2.22 s (NCH₃); 3.00 d, J = 10 (CH₂18) (Fig 4); Masse: (Fig 3). 59 mg de mésylate traités dans les mêmes conditions AlHCl₂ remplaçant AlHCl₂ conduisent à 12; RMN: (produit brut): 0.76 s (CH₃19); 1.02 s (CH₃21); 2.22 s (NCH₃); 3.00 s (H-18β) (Fig 4); Masse: (Fig 3).

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 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 deutérée, et Madame L. Allais pour l'exécution d'une partie des spectres de RMN.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ G. Lukacs, P. Longevialle et X. Lusinchi, *Tetrahedron* **26**, 583 (1970)
- ² ^a J. P. Jeannot, *Thèse de Doctorat* p. 43 et p. 56. Orsay, Octobre (1969);
^b J. P. Jeannot, X. Lusinchi, P. Milliet et J. Parello, *Tetrahedron* **27**, 401 (1971)
- ³ ^a J. P. Jeannot, X. Lusinchi, J. Parello et D. Simon, *Tetrahedron Letters* 235 (1971)
^b H. Favre et B. Marinier, *Canad. J. Chem.* **36**, 429 (1959);
^c X. Lusinchi, *Tetrahedron Letters* 177 (1967)
- ⁴ H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, p. 32. Benjamin (1965)
- ⁵ S. Julia, M. Linares et P. Simon, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2471 (1963)
- ⁶ H. B. Henbest et J. McEntee, *J. Chem. Soc.* 4478 (1961)
- ⁷ B. Franzus et E. I. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 3422 (1965)
- ⁸ E. L. Eliel, *Rec. Chem. Progr.* **22**, 129 (1961)
- ⁹ *Alcaloïdes stéroïdiques* CV P. Longevialle, A. Picot, L. Diatta et X. Lusinchi. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4057 (1970)