

MODIFICATION DE LA REACTION DE POLONOVSKI ACTION DE L'ANHYDRIDE TRIFLUOROACETIQUE SUR UN AMINOXYDE

A. CAVE, C. KAN-FAN, P. POTIER et J. LE MEN

Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S.-GIF s YVETTE

(Received in Belgium 12 December 1966, accepted for publication 28 March 1967)

Abstract. The reaction of trifluoroacetic anhydride on the N-oxide derived from N-methyl 5 α -dihydro-paravallarine, 6, leads to the immoniums 8 and 9 which can respectively be hydrolysed to furnish the ketone 2 and the secondary amine 1, and hydrogenated to a mixture of amines 6 and 7. This reaction has been studied with the help of NMR spectrography and the presence of an unstable intermediate 3' proved.

LA DÉSALCOYLATION en général et la déméthylation en particulier des amines tertiaires constituent deux problèmes importants aussi bien du point de vue préparatif en chimie organique que du point de vue de la chimie biologique.¹ De nombreuses études ont été publiées sur ce très vaste sujet.^{1,2}

La transformation d'une amine tertiaire diméthylée, en dérivé carbonylé correspondant, nécessite le plus souvent le passage par le stade amine secondaire, laquelle peut être obtenue par une méthode de choix: la classique méthode de von Braun au bromure de cyanogène.²

Toutefois, cette méthode, qui comporte une étape finale assez brutale d'hydrolyse alcaline, n'est pas applicable sans dommage aux molécules comportant des groupements fonctionnels fragiles.

D'autres méthodes ne sont pas utilisées de manière systématique: citons, entre autres, la méthode de Willstätter à l'acide hypochloreux,³ l'oxydation par le bioxyde de manganèse⁴ ou le permanganate de potassium en milieu neutre,⁵ la décomposition des aminoxydes par les ions métalliques en solutions tamponnées⁶ ou le bichromate de potassium en solution aqueuse.⁷ D'autre part, nous exposerons prochainement les résultats que nous avons obtenus avec l'anhydride chromique et la pyridine.⁸

La réaction de Polonovski⁹ permet généralement d'aboutir aux mêmes résultats dans des conditions expérimentales faciles. Elle consiste à traiter le dérivé N-oxyde de l'amine tertiaire considérée par l'anhydride acétique; on obtient ainsi, avec des rendements le plus souvent acceptables, le dérivé N-acétylé de l'amine secondaire

¹ R. E. McMahon, *J. Pharm. Sci.* **55**, 457 (1966).

² H. Krauch et W. Kunz, *Organic Name Reactions* p. 70 Wiley, N.Y. (1964).

³ R. Willstätter et J. Glauer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **33**, 1636 (1910).

⁴ H. B. Henbest et J. W. Stratford, *J. Chem. Soc.* 995 (1966).

⁵ H. L. Schmidt, O. Werner et G. Kumpe, *Ann.* **688**, 228 (1966).

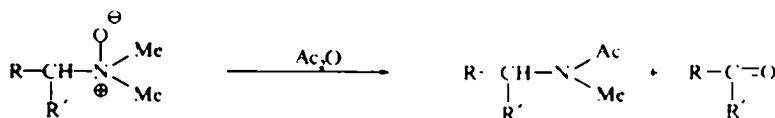
⁶ J. C. Craig, N. Y. Mary, N. L. Goldman et L. Wolff, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 3866 (1964).

⁷ J. W. Hellman, Ph.D. Thesis, New-York University (1957).

⁸ A. Cave, C. Kan, P. Potier, J. Le Men et M. M. Janot, *Tetrahedron* **23**, 4691 (1967).

⁹ M. Polonovski et M. Polonovski, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **39**, 1147 (1926); *ibid.* **41**, 1190 (1927).

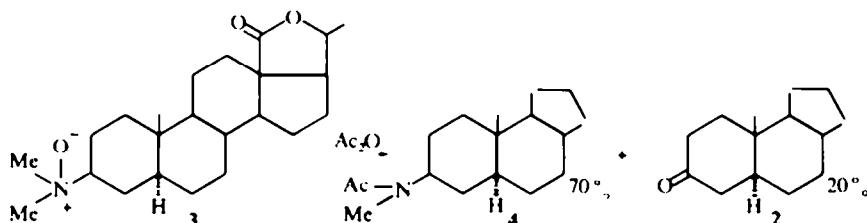
accompagné d'une quantité moindre du dérivé carbonylé désaminé correspondant :



De nombreuses études ont été publiées^{10a-c} sur le mécanisme de cette réaction, appliquée surtout à des amines aromatiques.

D'autre part, la transformation en cétone correspondante des matières premières aminées naturelles que constituent les alcaloïdes stéroïdiques des Apocynacées¹¹ et, singulièrement, ceux isolés du Paravallaris microphyllea Pitard¹² (ex. = 1 → 2) est un problème important qui a été souvent résolu par l'utilisation de la méthode de désamination oxydative selon Ruschig¹³. Cette méthode ne s'applique qu'aux amines secondaires ou primaires.

Partant d'une amine tertiaire diméthylée, il est donc nécessaire de la transformer d'abord en l'amine secondaire correspondante. Ainsi, la méthode de Polonovski, appliquée au N-oxyde de la N-méthyl dihydro-5α paravallarine, 3, fournit avec un rendement de l'ordre de 70% le dérivé attendu 4 accompagné de divers produits cétoniques (20%) où domine largement la cétone 2 :



La transformation complète de 4 en 2 nécessite d'abord l'hydrolyse de la fonction N-acétyle qui fournit l'amine secondaire 1, puis la réaction de Ruschig appliquée à cette dernière pour conduire finalement à la cétone 2. Dans ces conditions, la méthode classique de Polonovski appliquée à 3 ne présente guère d'avantages sur le procédé qui utilise successivement une réaction de von Braun, puis une réaction de Ruschig. Il nous a paru intéressant d'étudier la réaction de Polonovski appliquée au N-oxyde 3 en remplaçant l'anhydride acétique par l'anhydride trifluoroacétique. On pouvait logiquement s'attendre, si la réaction suivait un cours analogue, à la formation d'un dérivé N-trifluoroacétylé 5, comme produit majoritaire. Ce dernier est, en principe, beaucoup plus facilement hydrolysable en l'amine secondaire 1 que ne l'est de dérivé acétylé correspondant 4. En fait, la réaction de l'anhydride trifluoroacétique sur l'aminooxyde 3 ne s'effectue pas de cette façon :

¹⁰ a E. Wenkert, *Experientia* **10**, 346 (1954); b R. Huisgen, F. Bayerlein et W. Heydkamp, *Chem. Ber.* **92**, 3223 (1959); c R. Huisgen, W. Heydkamp et F. Bayerlein, *Chem. Ber.* **93**, 363 (1960); d R. Huisgen et W. Kolbeck, *Tetrahedron Letters* 783 (1965); e S. Oae, T. Kitao et Y. Kitaoka, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 3366 (1962).

¹¹ R. Goutarel, *Alcaloïdes des Apocynacées* (Hermann, Édit.) Paris (1965).

¹² J. Le Men, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 860 (1960).

¹³ H. Ruschig, W. Fritsch, J. Schmidt-Thome et W. Hoede, *Chem. Ber.* **88**, 883 (1955).

Alors que l'aminoxyde 3 en solution dans le chlorure de méthylène ou le chloroformé réagit complètement avec l'anhydride acétique en 3 heures à 40°, la réaction avec l'anhydride trifluoroacétique est beaucoup plus rapide et nécessite moins d'un quart d'heure à la température ordinaire.

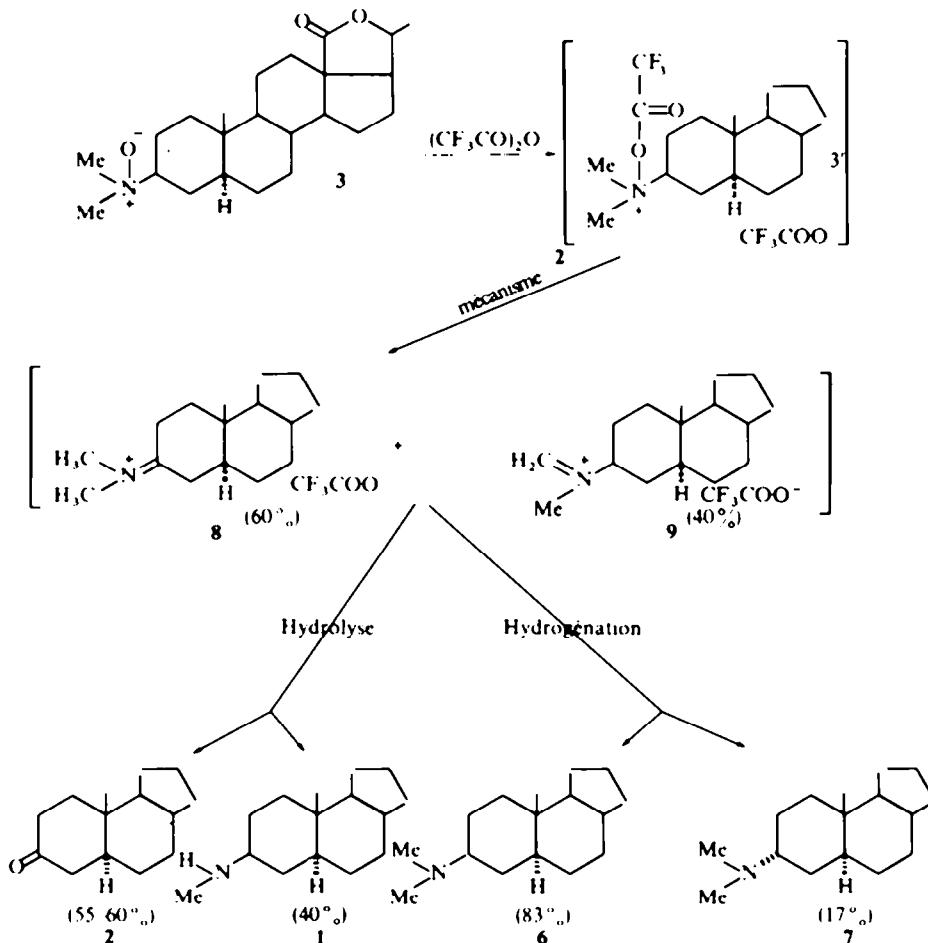


TABLEAU I

Si l'analyse par chromatographie sur couche mince de silicagel des milieux réactionnels respectifs (anhydride acétique ou anhydride trifluoroacétique) a bien permis de caractériser le dérivé N-acétylé **4** dans le premier cas, il n'a pas été possible de déceler la formation de dérivé N-trifluoroacétylé **5** dans le second cas.

Pour tenter d'éclaircir le problème de la nature des produits obtenus par action de l'anhydride trifluoroacétique sur l'aminoxyde 3, le milieu réactionnel obtenu après un quart d'heure a été soumis à divers traitements (Tableau I).

(a) Une hydrolyse douce, effectuée par simple addition au milieu réactionnel d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5% permet d'isoler un mélange de produits qui a été résolu par chromatographie sur alumine en 55-60°, de la cétone 2.

40% de dihydro-5 α paravallarine **1** et environ 1 à 5% d'un produit cétonique actuellement à l'étude (*).

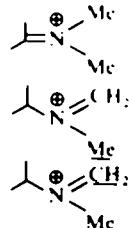
(b) *L'addition d'acide perchlorique au milieu réactionnel, suivie d'une précipitation par l'éther, permet d'isoler un mélange de perchlorates présentant en IR une bande d'absorption à 1670 cm⁻¹ caractéristique d'une liaison $\text{C}=\overset{\cdot}{\text{N}}\text{—}$ et une bande γ -lactone à 1750 cm⁻¹, à l'exclusion de toute autre bande carbonyle.* Ce mélange de perchlorates, soumis à l'analyse chromatographique sur couche mince de silicagel, présente comme le milieu réactionnel primitif deux taches de même Rf que ceux d'échantillons témoins de cétone **2** et d'aminoxyde **3**.

(c) *L'hydrogénéation catalytique* (Platine Adams, acide acétique) du milieu réactionnel évaporé à sec permet d'obtenir deux produits basiques identifiés l'un à la N-méthyl dihydro-5 α paravallarine, **6** (83%), et l'autre à la dihydro-5 α kibataline ou épi-3 N-méthyl dihydro-5 α paravallarine, **7** (17%).

Ces résultats sont en accord avec l'existence, dans le milieu réactionnel, des sels d'immoniums **8** et **9** formés par action de l'anhydride trifluoroacétique sur l'aminooxyde **3**: Tableau 1. Ces immoniums sont sensibles à l'*hydrolyse* (a), à l'action des *réducteurs* (c) et sont isolables à l'état de *perchlorates* (b).¹⁵

TABLEAU 2. SPECTRE DE RMN MESURÉ EN PPM

| Aminooxyde 3 dans CDCl ₃ | Signaux | Produit de réaction de (CF ₃ CO) ₂ O sur 3 après 10 minutes |
|---|-------------------------|--|
| 0.88 singulet de 3 protons | méthyle 19 | 0.90 2 singulets 0.93 de 3 protons en tout |
| 1.37 <i>J</i> = 6.5 Hz doublet: 3 protons | méthyle 21 | 1.37 <i>J</i> = 6.5 Hz doublet: 3 protons |
| 4.65 <i>J</i> = 6.5 Hz <i>J'</i> = 4.5 Hz multiplet de 1 proton | hydrogène en 20 | 4.71 <i>J</i> = 6.5 Hz <i>J'</i> = 4.5 Hz multiplet: 1 proton |
| 3.14 singulet: 6 protons | diméthylaminoxy en 3 | |



3.5 singulet: 3.36 protons

3.8 singulet: 1.35 proton

8.15 singulet: 0.5 proton

* L'étude de ce produit minoritaire fera l'objet d'une communication ultérieure.

¹⁵ N. J. Leonard, J. V. Paukstelis, *J. Org. Chem.* **28**, 3021 (1963).

La structure des immoniums **8** et **9** a été d'ailleurs confirmée par l'interprétation des spectres de résonance magnétique nucléaire, mesurés directement sur le milieu réactionnel. Le spectre de l'aminoxyde **3** est d'abord mesuré en solution dans le chloroforme deutérié, puis deux gouttes (excès) d'anhydride trifluoroacétique sont ajoutées à l'échantillon; un nouveau spectre est mesuré après dix minutes. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 2.

Le dérivé **8** a pu être préparé par condensation de la cétone **2** avec le perchlorate de diméthylamine,¹⁵ ce qui a permis une identification plus rigoureuse de **8** dans le milieu réactionnel. La comparaison des données physiques du perchlorate **8** synthétique et du mélange de perchlorate **8** et **9** isolés du milieu réactionnel figure dans le Tableau 3.

TABLEAU 3

| | Perchlorate de 8 synthétique | Mélange des perchlorates 8 et 9 |
|--|---|--|
| F | > 250 | > 250 |
| $[\alpha]_D$ (éthanol) | + 12 | + 6 |
| Analysé | $C_{23}H_{36}O_6NCl$ | $C_{23}H_{36}O_6NCl$ |
| IR en cm^{-1} dans le Nujol | 1750 (γ -lactone) 1670 (immonium) | 1750 (γ -lactone) 1670 (immonium) |
| RMN mesuré dans CF_3COOH (en ppm) | | |
| méthyle 19 | 1.07 singulet : 3 protons | 1.07 2 singulets \sim 3 protons 1.01 |
| méthyle 21 | 1.45 $J = 6.5$ Hz doublet de 3 protons | 1.45 $J = 6.5$ Hz doublet de 3 protons |
| hydrogène en 20 | 4.93 $J \sim 6.5$; $J' = 4.5$ Hz multiplet : 1 proton | 4.93 $J = 6.5$; $J' = 4.5$ Hz multiplet : 1 proton |
| | 3.69 singulet : 6 protons | 3.69 singulet : 3.35 protons |
| | | 3.90 singulet : 1.35 protons |
| | | 8.10 singulet de 0.5 protons |

La réaction de l'anhydride trifluoroacétique sur **3**, en solution dans le chloroforme deutérié, se révèle trop rapide pour saisir par RMN le dérivé intermédiaire présumé **3'**.^{10a} Pour cela, il faut faire agir l'anhydride trifluoroacétique sur une solution de l'aminoxyde **3** dans l'acide trifluoroacétique.

L'étude par RMN de ce milieu réactionnel est résumée dans le Tableau 4.

TABLEAU 4

| Signaux en ppm | 3 dans CF ₃ COOH | 3 + CF ₃ COOH, (CF ₃ CO) ₂ O, 1 h 15 minutes | 3 + CF ₃ COOH, (CF ₃ CO) ₂ O, 1 h 2 heures |
|-----------------|-------------------------------|--|--|
| Méthyle 19 | 1.00 singulet de 3 protons | 1.00 2 singulets + 1.03 3 protons | 1.01 3 singulets ++ 1.03 3 protons 1.07 |
| Méthyle 21 | 1.45 doublet de 3 protons | id. | id |
| Hydrogène en 20 | 4.93 multiplet de 1 proton | id. | id |
| | 3.53 singulet de 6 protons | 3.52 singulet df 3.9 protons | 3.52 singulet de 1.3 protons |
| | | 4.12 singulet de 2.1 protons | 4.12 singulet de 3.3 protons |
| 8 + 9 | | | 3.69 singulet de 0.79p. 3.90 singulet de 0.27p. |

A côté du signal caractéristique du groupement diméthylaminoxy à 3.52 ppm, apparaît un signal à 4.12 ppm. Celui-ci croît aux dépens du précédent, leur somme représentant exactement 6 protons. Au bout de deux heures, le signal à 4.12 ppm, est devenu majoritaire, commence à disparaître au profit des signaux méthyl-immoniums des dérivés 8 et 9 attendus.

Le signal à 4.12 ppm ne semble pouvoir être attribué qu'à l'intermédiaire 3', N-acyloxy-ammonium. Les tentatives faites pour le capter sous forme de perchlorate à partir du milieu réactionnel, ne conduisent qu'à l'isolement des perchlorates d'immoniums 8 et 9 et du perchlorate de l'aminoxyde de départ 3.

De tels intermédiaires ont été isolés sous forme de picrate ou de perchlorate dans la série des 2-picoline-N-oxyde.^{14, 16}

CONCLUSION

L'utilisation de l'anhydride trifluoroacétique lors de la réaction de Polonovski, appliquée à l'aminoxyde 3 conduit à des résultats différents de ceux observés avec l'anhydride acétique.

L'ensemble des données expérimentales obtenues dans le cas de l'aminoxyde 3 s'explique sur la base de :

- (1) L'addition de l'anhydride trifluoroacétique sur le groupe N-oxyde, conduisant ainsi à l'intermédiaire instable "acyloxyammonium" 3'.
- (2) La formation, à partir de 3' des ions immoniums 8 et 9; le mécanisme de cette formation n'est pas établi (ionique ou radicalaire).

¹⁴ W. B. Geiger, *J. Org. Chem.* **23**, 298 (1958); W. J. Traynelis, S. A. I. Gallagher et R. F. Martello, *ibid.* **26**, 4365 (1961)

¹⁶ T. Koenig, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 4045 (1966)

En dehors de son intérêt théorique, la modification de la réaction de Polonovski présentée ici permet d'envisager de préparer directement, dans des conditions douces, les dérivés désaminés cétoniques correspondant à diverses amines stéroïdiques diméthylées. Le "sous produit" de la réaction classique de Polonovski (le dérivé carbonylé de désamination) est devenu, dans le cas de l'aminoxyde- 3β , le produit principal.

Nous remercions Mlle Bianca Tchoubar et M. Z. Welvart pour la discussion de nos résultats. Mme. Alais pour la réalisation des spectres de RMN; le laboratoire Bellon pour la fourniture des matières premières. Enfin, nous remercions le Professeur M.-M. Janot pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion, mesurés sur bloc Kofler, sont corrigés; les pouvoirs rotatoires sont mesurés (sauf mention spéciale) en solutions dans le chloroforme avec un polarimètre Jouan-Roussel; les spectres IR et de RMN sont enregistrés respectivement sur appareil Perkin-Elmer 137 et Varian Type A 60.

L'analyse chromatographique est réalisée sur couches minces de silicagel G Merck avec les mélanges éluants suivants: conditions I: chloroforme-éthanol 88/12 à saturation d'ammoniaque; conditions II: chloroforme-éthanol 98/2.

Les chromatoplastes sont révélées par pulvérisation soit d'une solution de dinitro-2,4 phenyl-hydrazine, soit de réactif de Dragendorff suivi d'acide sulfurique dilué au $\frac{1}{3}$.

1 Préparation de l'aminoxyde 3

9.8g de N-méthylhydro- 5α paravallarine 6 (diméthylamino- 3β hydroxy-20(S) oïque-18 lactone \rightarrow 20 prégénène-5) dissous dans 70ml d'un mélange chloroforme-éthanol 1-1, sont chauffés à reflux avec 10ml d'eau oxygénée à 110 volumes pendant 48 heures. L'excès de réactif est détruit par agitation avec du charbon palladie à 5%, qui est ensuite éliminé par filtration. Le filtrat obtenu est concentré sous vide puis jeté dans 400ml d'éther. Le précipité obtenu filtré, séché pèse 11.47g. F 190; $[\alpha]_D = 0$, $c = 0.66$. Spectre de RMN: cf partie théorique. Picrate: (éther-éthanol) $F > 250$. Trouve: C, 57.9; H, 6.61; N, 8.86. Calc. C₂₃H₃₁O₃N, C₈H₉O₃N₃; C, 57.6; H, 6.67; N, 9.27%. Perchlorate: (éther-éthanol) $F > 250$. (Trouve: C, 57.76; H, 8.16; N, 2.67. Calc. C₂₃H₃₁O₃N, HClO₄; C, 58.03; H, 8.04; N, 2.94%).

2 Action de l'anhydride acétique sur l'aminoxyde 3 \rightarrow 4 + 2

320 mg d'aminoxyde 6 en solution dans 2 ml de chloroforme, sont chauffés à reflux en présence de 0.25 ml d'anhydride acétique pendant trois heures.

L'analyse chromatographique, effectuée au cours de la réaction, permet de constater la disparition de l'aminoxyde 3: R_f 0.25 (conditions I) et l'apparition simultanée de dérivé N-acétyle 4: R_f 0.27 (conditions II), de la cétone 2, R_f 0.73 (conditions II) et de dérivés secondaires non identifiés R_f 0.82, R_f 0.91 (conditions II). Il faut signaler en outre la présence, tout au long de la réaction, d'une tache R_f 0.67 (conditions I) ayant même polarité qu'un échantillon témoin de dihydro- 5α paravallarine 1.

Le milieu réactionnel est additionné de trois gouttes d'acide perchlorique à 65%, et le sel formé est précipité dans 100 ml d'éther. $F > 250$. (Trouve: C, 58.76; H, 7.84; N, 2.74. Calc. C₂₄H₃₃O₃N, HClO₄; C, 59.06; H, 7.84; N, 2.86%).

Ces 280 mg, traités par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5%, sont ensuite extraits par du chloroforme et fournissent 210 mg de N-acétyl dihydro- 5α paravallarine 4, cristallisant dans l'acétone F 252. $[\alpha]_D = -14$. Spectre IR: 1750 cm⁻¹ (γ -lactone), 1640 cm⁻¹ (N-acétyle).

Le filtrat, précédemment obtenu après filtration des perchlorates est lavé, séché et distillé; il donne un résidu de 75 mg dequel, sublimé sous vide à 130°, permet d'obtenir 45 mg d'un produit F 176°, identifié à l'oxo-3-désamino-dihydro- 5α paravallarine 2. Rendements: 65-70% de dérivé acétyle 4, 20% de cétone 2, + produits secondaires.

3 Préparation du dérivé N-trifluoroacétyle 5

1,6 g de dihydro-5 α paravallarine, en solution dans 10 ml de pyridine anhydre, sont traités par 2 ml d'anhydride trifluoroacétique. Après une heure à température ordinaire, le milieu réactionnel est distillé sous vide jusqu'à siccité. Le résidu, repris en solution benzénique, est chromatographié sur 30 g d'alumine Merck d'activité I. L'élution par le benzène fournit 2 g d'un produit cristallisant dans l'acétone. F 198°. $[\alpha]_D = 7,5$; $c = 0,38$ (Trouvé: C, 65,19; H, 7,70; N, 3,17. Calc. $C_{24}H_{34}O_3NF_3$; C, 65,28; H, 7,76; N, 3,17%). Spectre IR: 1750 cm⁻¹ (γ -lactone), 1680 cm⁻¹ (N-trifluoroacétyle). Spectre de RMN: méthyle 19: singulet de 3 protons à 0,87 ppm; méthyle 21: doublet de 3 protons à 1,35 ppm ($J = 6,5$ Hz) hydrogène en 20: multiplet de 1 proton à 4,63 ppm ($J = 6,5$ Hz), ($J = 4,5$ Hz). N-méthyle: triplet de 3 protons centré sur 2,95 ppm

4 Action de l'anhydride trifluoroacétique sur l'aminoxyde 3 suivie d'une hydrolyse: 2 + 1

300 mg d'aminoxyde 3, en solution dans 3 ml de chlorure de méthylène, sont agités ½ heure avec 2 ml d'anhydride trifluoroacétique (excès).

Au bout de 20 minutes, l'analyse chromatographique sur couche mince permet de constater la complète disparition de 3. R_f 0,25 (conditions I), l'apparition de deux taches caractéristiques de la cétone 2 (conditions II) et de l'amine 1 (conditions I) à l'exclusion de toute trace du dérivé 5: R_f 0,85 (conditions II). [On peut considérer que, dans les conditions de l'analyse chromatographique sur couche mince (I ou II), les immoniums formés lors de la réaction et présents dans le milieu réactionnel sont hydrolysés en la cétone 4 et l'amine 1].

Le milieu réactionnel est alors jeté dans 50 ml d'une solution glacée de bicarbonate de sodium à 5°. L'extraction par 50 ml de chloroforme fournit, après lavage-séchage-distillation, un résidu de 250 mg. La chromatographie sur 10 g d'alumine Merck d'activité I donne, par élution au mélange benzène-acétate d'éthyle 8-2, 144 mg de produits cétoniques A. L'élution, poursuivie avec de l'éthanol, donne 102 mg d'un produit pur qui est sublimé et identifié à la dihydro-5 α paravallarine 1. La fraction cétonique A, mise en solution chloroformique, est déposée sur une plaque épaisse de silicagel Merck type HF 254.

Après deux éluations successives par le chlorure de méthylène, une bande de silicagel (R_f 0,6) absorbant fortement la lumière UV, est séparée. L'extraction de ce silicagel par le mélange chloroforme-éthanol 1-1 donne 13 mg d'un produit actuellement à l'étude. La bande de silicagel immédiatement inférieure, comprise entre R_f 0,6 et R_f 0,4, est traitée dans les mêmes conditions et fournit 130 mg d'un produit identifié à l'oxo-3 désamino dihydro-5 α paravallarine. 1. Rendements: 40% de dihydro-5 α paravallarine, 1; 60% de produits cétoniques constitués en très grande quantité par la cétone 2.

5 - Isolement des perchlorates d'immoniums 8 et 9 à partir de 3

Méthode (a) 530 mg d'aminoxyde 3 en solution dans 3 ml de chlorure de méthylène, sont agités une demi-heure en présence de 3 ml d'anhydride trifluoroacétique (excès). Trois gouttes d'acide perchlorique à 65°, sont ajoutées au milieu réactionnel, lequel est alors concentré et le résidu mis à cristalliser dans éthanol-éther 1-9. 540 mg de produit sont obtenus par filtration $F > 250$; $[\alpha]_D + 6$; $c = 0,6$ (éthanol). (Trouvé: C, 59,32; H, 8,01; N, 3,02. Calc. $C_{23}H_{38}O_2NClO_4$; C, 60,47; H, 7,92; N, 3,05%).

Spectres de RMN et IR: cf partie théorique. CCM: deux taches R_f 0,67 (conditions I) et R_f 0,73 (conditions II).

Méthode (b). 105 mg de perchlorate d'aminoxyde, dissous dans 5 ml de chlorure de méthylène, sont chauffés à reflux avec 1,5 ml d'anhydride trifluoroacétique. Après deux heures à reflux, la CCM révèle que tout le produit de départ 3 s'est transformé. Le milieu réactionnel est alors évaporé sous vide à sec et le résidu obtenu est mis à cristalliser dans un mélange éthanol-éther 1-9. 83 mg de produit sont obtenus. Rendement 83%.

Ce produit est identique à celui décrit précédemment.

6 - Hydrolyse des immoniums 8 + 9 → 2 + 1

380 mg du produit obtenu en 5 sont jetés dans 50 ml d'une solution aqueuse de soude à 5°. L'extraction par 50 ml de chloroforme fournit un résidu de 300 mg. Ce résidu est chromatographié sur 10 g d'alumine Merck d'activité I; l'élution par le mélange benzène-acétate d'éthyle 8-2 donne 155 mg d'un produit cristallisant dans l'acétone et identifié à l'oxo-3 désamino dihydro-5 α paravallarine 2. (l'absence de dérivés secondaires) L'élution par 50 ml d'éthanol donne 125 mg de dihydro-5 α paravallarine 1. Rendements: cétone 2: 57%; amine 1: 43%.

7° -Hydrogénéation catalytique des immoniums 8 + 9 → 6 + 7

261 mg d'aminoxyde 3, en solution dans 2 ml de chlorure de méthylène, sont agités une demi-heure avec 1·5 ml d'anhydride trifluoroacétique (excès). Le milieu réactionnel est distillé à sec sous vide, repris par 20 ml d'acide acétique et agité une nuit sous atmosphère d'hydrogène en présence de platine Adams. Le catalyseur est filtré sur silice et le filtrat distillé à sec sous vide. Le résidu obtenu est repris par du chloroforme qui, lavé, séché et distillé, laisse 240 mg d'un mélange de deux produits *Rf* 0·2 et 0·6 (silicagel alcalin—chloroforme-éthanol, 9-1). Ces 240 mg sont placés, par évaporation de leur solution chloroformique, sur une plaque épaisse d'alumine Merck d'activité I ($24 \times 25 \times 0\cdot1$ mm). Après élution par le mélange solvant benzène-acétate d'éthyle 8-2, la bande d'alumine comprise entre *Rf* 0·3 et 0·6 est séparée et extraite par l'éthanol. 171 mg de N-méthyl dihydro-5 α paravallarine sont obtenus: *F* 140° 3°. $[\alpha]_D = 3\cdot5$, *c* = 2·2.

Une autre bande d'alumine, récupérée entre *Rf* 0·3 et 0·6 est extraite comme précédemment et fournit 34 mg de dihydro-5 α kibataline ou épi-3 N-méthyl dihydro-5 α paravallarine, *F* 151°. $[\alpha]_D = 3^\circ$, *c* = 1·04. Rendements: 17° d'amine tertiaire 3 α ; 7, 83° d'amine tertiaire 3 β ; 6.

8° Préparation du perchlorate d'immonium 8

1 g d'oxo-3 désamino dihydro-5 α paravallarine 2 est chauffé à reflux dans 80 ml de benzène anhydre en présence de 0·44 g de perchlorate de diméthylamine et de quelques gouttes de diméthylamine pure pendant 18 heures. Entre le ballon et le réfrigérant, on intercale un piège contenant du carbure de calcium, afin d'éliminer l'eau formée au cours de la réaction. La filtration du milieu réactionnel fournit 640 mg d'insoluble. Le filtrat, évaporé à sec sous vide, laisse au résidu de 675 mg de cétone n'ayant pas réagi. Le lavage de l'insoluble par deux chloroformes permet d'extraire 60 mg d'un produit (le perchlorate de diméthylamine est insoluble dans le chloroforme) dont le spectre IR présente les bandes caractéristiques d'une -lactone à 1750 cm^{-1} et d'un immonium $\text{C}=\text{N}$ à 1670 cm^{-1} , à l'exclusion de toute autre bande pouvant appartenir au perchlorate de diméthylamine (820, 1600 et 3200 cm^{-1}). *F* > 250°. $[\alpha]_D + 12^\circ$ (*c* = 0·75, éthanol). (Trouvé: C, 60·11; H, 7·93; N, 3·22. Analyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{N}, \text{ClO}_4$: C, 60·47; H, 7·92; N, 3·05%).

9° -Identification des immoniums 8 et 9 par RMN

Un échantillon de 30 mg d'aminoxyde 3 est dissous dans 0·4 ml de deutérochloroforme. Le spectre de l'aminoxyde est alors mesuré (cf partie théorique). Deux gouttes d'anhydride trifluoroacétique (excès) sont alors ajoutées et un second spectre est mesuré dans les 10 minutes qui suivent l'addition de réactif (cf. partie théorique).

10° Identification de l'intermédiaire 3' par RMN

30 mg d'aminoxyde 3 en solution dans 0·2 ml d'acide trifluoroacétique, sont traités par 0·2 ml d'anhydride trifluoroacétique: un premier spectre est mesuré au bout de 15 minutes, un autre au bout de 2 h. (cf. partie théorique).