

OXYDATION DE QUELQUES AMINES TERTIAIRES PAR L'ANHYDRIDE CHROMIQUE DANS LA PYRIDINE

A. CAVÉ, C. KAN-FAN, P. POTIER, J. LE MEN et M.-M. JANOT

Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91-Gifs/Yvette

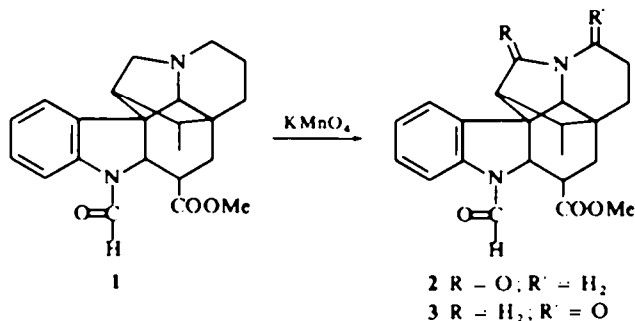
(Received in Belgium 12 December 1966; accepted for publication 29 March 1967)

Abstract—The oxidation of several steroidal tertiary amines by chromic anhydride in pyridine leads, with various yields, to the corresponding N-formyl derivatives. In certain cases, this method is of preparative value.

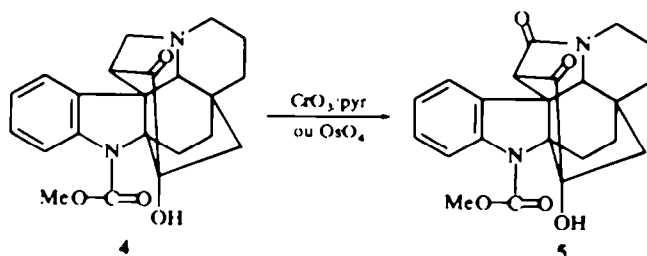
L'OXYDATION d'amines tertiaires par des oxydants tels que le permanganate de potassium, le bioxyde de manganèse ou l'anhydride chromique, dans diverses conditions, n'a que rarement fait l'objet d'études systématiques.*

De nombreux exemples, sans lien apparent entre eux, d'oxydation de substances azotées parsèment la littérature chimique; nous ne citerons que quelques-cas, choisis parmi les plus récents, dans le domaine des alcaloïdes indoliques:

—le dérivé de la *vindolinine*, **1**, est oxydé par le permanganate de potassium en deux lactames **2** et **3**.²



—La *kopsine*, **4**, est oxydée par l'anhydride chromique dans la pyridine, ou par le tétraoxyde d'osmium, en la lactame **5**.³



* Voir toutefois la série de publications de Henbest *et al.*¹ Réfs précédentes y citées.

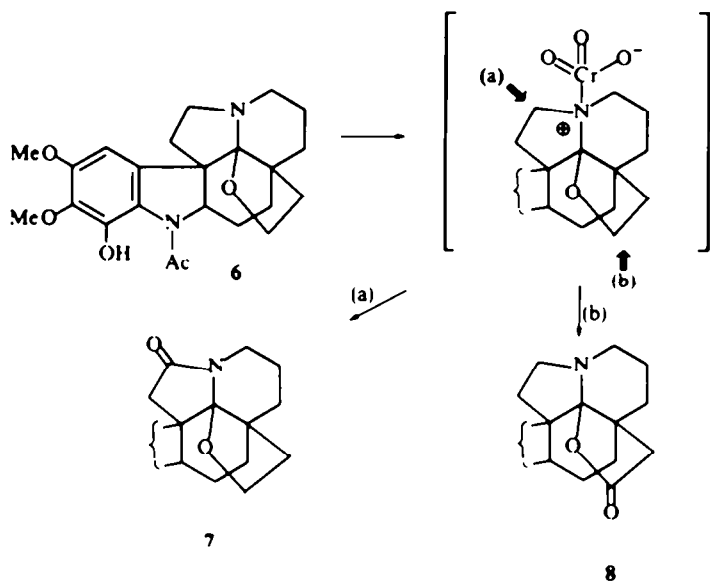
¹ H. B. Henbest et H. J. W. Stratford, *J. Chem. Soc.* 995 (1966).

² C. Djerassi, M. Cereghetti, H. Budzikiewicz, M.-M. Janot, M. Plat, J. Le Men, *Helv. Chim. Acta* **47**, 827 (1964).

³ T. R. Govindachari, B. R. Pai, S. Rajappa, N. Yiswanathan, W. G. Kump, K. Nagarajan et H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **45**, 1146 (1962).

Dans ces deux cas, il y a oxydation d'un atome de carbone en α de l'atome d'azote basique.

Dans d'autres cas, l'oxydation peut porter sur d'autres atomes de carbone voisins dans l'espace de l'atome d'azote basique: c'est ainsi que l'*aspidoalbine*, **6**, est oxydée, par l'anhydride chromique dans la pyridine, en deux substances: une lactame **7** résultant de la seule oxydation d'un carbone en α de l'atome d'azote basique; une lactone **8** résultant de la seule oxydation d'un atome de carbone voisin dans l'espace de l'atome d'azote basique et, en plus, situé en α d'un atome d'oxygène. On sait que l'oxydation d'un cycle oxygéné en lactone, quand il n'y a pas d'atome d'azote dans le voisinage du carbone à oxyder, nécessite des conditions plus énergiques que celles obtenues avec le complexe anhydride chromique-pyridine. Tout se passe donc comme si l'oxydation de **6** se faisait par formation d'un complexe azote basique-anhydride chromique, suivie de l'abstraction d'un hydrogène soit sur un atome de carbone favorablement situé dans l'espace (carbone en α de l'atome d'azote), soit sur un atome de carbone situé, en plus, au voisinage d'un atome d'oxygène.



La formation de tels complexes a été postulée par Wenkert⁵ pour rendre compte de la formation de produits d'oxydation de divers alcaloïdes par le permanganate de potassium.

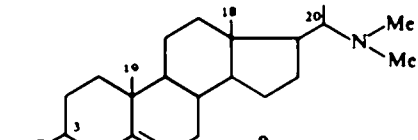
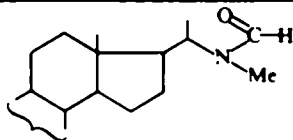
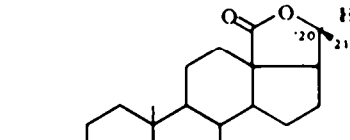
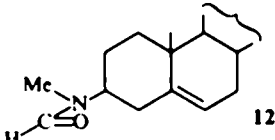
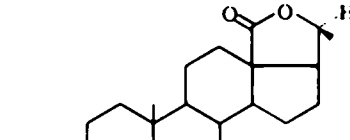
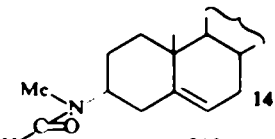
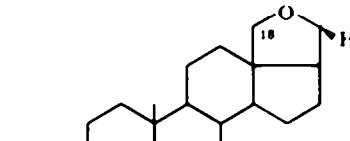
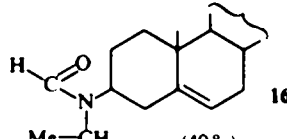

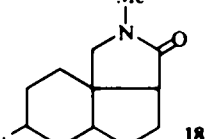
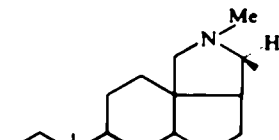
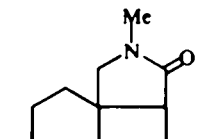
Il était donc intéressant de savoir ce que donnerait l'oxydation, par l'anhydride chromique dans la pyridine, de groupes N-méthyles placés en diverses positions du squelette des alcaloïdes stéroïdiques des Apocynacées. Les résultats obtenus avec quelques alcaloïdes sont résumés dans le Tableau 1.*

* L'oxydation des composés **17** et **19** en **18** et **20** s'accompagne de la perte du méthyle **21**. Ce résultat est à rapprocher des résultats publiés par V. Černý A. Kasal et F. Šorm (cf. Ref. 11).

⁴ C. Djerassi, L. D. Antonaccio, H. Budzikiewicz, J. M. Wilson et B. Gilbert, *Tetrahedron Letters* 1001 (1962).

⁵ E. Wenkert, *Experientia* 10, 346 (1954)

TABLEAU I.

 <p>Acetylirichine⁶</p>	 <p>(96%) 10</p>
 <p>N-méthylparavallarine⁷</p>	 <p>(97%) 12</p>
 <p>Kibataline⁸</p>	 <p>(34%) 14</p>
 <p>15⁹</p>	 <p>(40%) 16</p>
 <p>Oxo-3 conanine¹⁰</p>	 <p>(30%)¹¹ 18</p>
 <p>Conanine¹⁰</p>	 <p>(57%) 20</p>

⁶ M. Truong-Ho, Q. Khuong-Huu, X. Monseur et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2332 (1963).⁷ J. Le Men, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 860 (1960).⁸ A. Cavé, P. Potier, A. Cavé et J. Le Men, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2415 (1964).⁹ R. Beugelmans, H.-P. Husson et J. Le Men, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 136 (1964).¹⁰ V. Černý et F. Šorm, *Coll. Czech. Chem. Comm.* 24, 4015 (1959).

Cette méthode d'oxydation offre souvent un intérêt préparatif lorsqu'elle conduit à des dérivés N-formylés hydrolysables en amines secondaires correspondantes. Il s'agit donc d'une méthode de déméthylation indirecte.*

On peut, ici encore, expliquer la genèse de tous ces produits d'oxydation en envisageant, dans chaque cas, la formation d'un complexe amine tertiaire-anhydride chromique, suivie de l'abstraction d'un atome d'hydrogène convenablement situé dans l'espace.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion sont pris en tube capillaire et sont corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés, en solution dans le chloroforme, au moyen du Quick-polarimètre Jouan-Roussel pour la raie D du sodium. Les spectres de RMN sont enregistrés avec le spectromètre Varian A-60 en solution dans le deutérochloroforme avec le tétraméthylsilane comme indicateur interne ($\delta = 0$). Les spectres de masse sont déterminés sur appareil Atlas CH₄ ou type M.S.9.

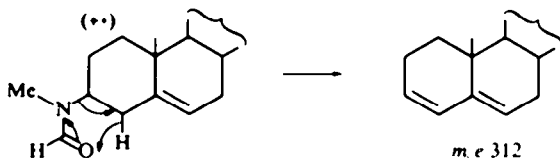
1. *Oxydation de l'acétylirépine*, 9 \rightarrow 10. A une solution de 200 mg d'acétylirépine, 9, dans 20 ml de pyridine, on ajoute 400 mg d'anhydride chromique. Après agitation durant 3 jours à température ordinaire, le milieu réactionnel est jeté dans une solution aqueuse de bicarbonate à 5%, puis extrait par de l'éther qui, lavé, séché et distillé, fournit 200 mg d'un produit cristallisant dans l'hexane, Rdt. = 96%, F 208°, $[\alpha]_D - 67^\circ$ ($c = 0.9$) (Trouvé: C, 74.09; H, 9.84; N, 3.73. Calc. C₂₃H₃₃O₃N: C, 74.77; H, 9.79; N, 3.49%).

Spectre IR (Nujol): 1730 cm⁻¹ (O-acétyle); 1670 cm⁻¹ (amide). Spectre de RMN: méthyle, singulet à 0.75 ppm; méthyle 19, singulet à 1.02 ppm; méthyle 21, doublet à 1.25 ppm; N-méthylamino en 20, 2 singulets de 3 protons en tout à 2.75 ppm; O-acétyle en 3, singulet de 3 protons à 2 ppm; proton vinylique en 6, multiplet à 5.45 ppm; $\text{H}-\text{CO}-\text{N}$ en 20, 2 singulets d'un proton au total à 8 ppm.

2. *Oxydation de la N-méthyl paravallarine*: 11 \rightarrow 12. 200 mg de N-méthylparavallarine, 11, dissous dans 20 ml de pyridine, sont chauffés à 45° et agités magnétiquement pendant 2 jours en présence de 400 mg d'anhydride chromique. Le milieu réactionnel est jeté dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5%, puis extrait par de l'éther qui, lavé, séché et distillé, laisse un résidu de 0.202 g cristallisant dans l'hexane, Rdt. = 97%, F 235°, $[\alpha]_D - 3.6$ ($c = 1.03$).

Spectre IR (Nujol): 1760 cm⁻¹ (γ -lactone); 1670 cm⁻¹ (amide). Spectre de RMN: méthyle 19, singulet de 3 protons à 1.09 ppm; méthyle 21, doublet de 3 protons à 1.37 ppm ($J = 6.5$ Hz); hydrogène en 20, multiplet d'un proton à 4.7 ppm ($J = 6.5$ Hz, $J' = 4.5$ Hz); N-méthylamino en 3, 2 singulets de 3 protons en tout à 2.85 ppm; proton vinylique en 6, multiplet d'un proton à 5.4 ppm; $\text{H}-\text{CO}-\text{N}$ en 3, 2 singulets

représentant 1 proton à 8.1 ppm. Spectre de masse: M⁺ à m/e 372 \rightarrow (C₂₃H₃₃O₃N); pic caractéristique à m/e 312.



Ce produit est identique à la N-formyl paravallarine.

3. *Préparation de la N-formyl paravallarine*: 12 Un mélange formylant est obtenu en chauffant 2 heures à 60° 7.5 ml d'anhydride acétique et 7.5 ml d'acide formique. On refroidit à température ordinaire et ajoute.

* Il est intéressant de rapprocher nos résultats de ceux publiés récemment (I. T. Harrison, S. Harrison, *Chem. Comm.* 752 (1966)) concernant l'oxydation chromique de groupements méthoxyles en dérivés O-formylés.

sous agitation, 1.5 g de paravallarine. On laisse deux jours en contact. Le milieu réactionnel est jeté dans 50 ml d'eau glacée et le précipité formé est extrait par du chloroforme qui, lavé, séché et distillé, laisse un résidu de 1.5 g cristallisant dans l'acétone, $F\ 235^\circ$ (Köfler), $[\alpha]_D - 3.6$ ($c = 1$) (Trouvé: C, 74.70; H, 9.10; Calc. $C_{23}H_{33}O_3N$: C, 74.36; H, 8.95%).

4. *Oxydation de la kibataline: 13 \rightarrow 14.* 400 mg de kibataline, 13, dissous dans 40 ml de pyridine, sont chauffés à 45° et agités magnétiquement pendant deux jours en présence de 800 mg d'anhydride chromique. Le milieu réactionnel est jeté dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5° , puis extrait par de l'éther qui, lavé, séché et distillé, laisse un résidu de 242 mg. Ce résidu est chromatographié sur 4 g de silice. L'élution par le chlorure de méthylène donne 143 mg d'un produit cristallisant dans l'hexane, $Rdt = 34\%$, $F\ 205^\circ$, $[\alpha]_D - 56$ ($c = 0.7$) (Trouvé: C, 74.52; H, 9.14; N, 3.73. Calc. $C_{23}H_{33}O_3N$: C, 74.36; H, 8.95; N, 3.77%).

Spectre IR (Nujol): 1760 cm^{-1} (γ -lactone); 1670 cm^{-1} (amide) Spectre de RMN: méthyle 19, singulet de 3 protons à 1.12 ppm; méthyle 21, doublet de 3 protons à 1.37 ppm ($J = 6.5\text{ Hz}$); hydrogène en 20, multiplet de 1 proton à 4.70 ppm ($J = 6.5\text{ Hz}$, $J' = 4.5\text{ Hz}$); N-méthyle en 3, 2 singulets de 3 protons en tout à 2.95 ppm; proton vinylique en 6, multiplet de 1 proton à 5.4 ppm; H-CO-N- en 3, 2 singulets

représentant 1 proton à 8.45 ppm; hydrogène 3 β , multiplet de 1 proton à 3.55 ppm.

5. *Oxydation du N,N-méthyléthylamino-3 β -oxydo-18,20(S) prégénène-5: 15 \rightarrow 16.* 500 mg de N,N-méthyléthylamino-3 oxydo-18,20(S) prégénène-5, 15, dissous dans 40 ml de pyridine, sont chauffés à 60° et agités magnétiquement pendant deux jours en présence de 1 g d'anhydride chromique. Le milieu réactionnel est jeté dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5° , puis extrait par de l'éther qui, lavé, séché et distillé, laisse un résidu de 403 mg. Ce résidu est chromatographié sur 6 g de silice; par élution au chlorure de méthylène, on isole 206 mg de produit cristallisant dans l'hexane, $Rdt = 40\%$, $F\ 148^\circ$, $[\alpha]_D - 38$ ($c = 0.8$) (Trouvé: C, 77.18; H, 10.37; N, 3.94. Calc. $C_{24}H_{35}O_2N$: C, 77.58; H, 10.04; N, 3.77%).

Spectre IR (Nujol): 1680 cm^{-1} (amide) Spectre de RMN: méthyle 19, singulet de 3 protons à 0.97 ppm; méthyle 21, doublet de 3 protons à 1.22 ppm; méthylène 18, multiplet de 2 protons sur 3.6 ppm; hydrogène en 20, multiplet d'un proton sur 3.75 ppm; H-CO-N- en 3, singulet d'un proton à 8.15 ppm.

6. *Oxydation de l'oxo-3 conanine: 17 \rightarrow 18.* 500 mg d'oxo-3 conanine, 17, dissous dans 40 ml de pyridine, sont chauffés à 60° et agités magnétiquement pendant 48 heures, en présence de 1 g d'anhydride chromique. Le milieu réactionnel est jeté dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5° , puis extrait par de l'éther qui, lavé, séché et distillé, laisse un résidu de 240 mg. Ce résidu est chromatographié sur 4 g de silice. L'élution par le chlorure de méthylène donne 145 mg d'un produit cristallisant dans l'éther-hexane, $Rdt = 30\%$, $F\ 222^\circ$, $[\alpha]_D + 79$ ($c = 0.55$) (Trouvé: C, 76.06; H, 9.34; N, 3.85. Calc. $C_{21}H_{31}O_2N$: C, 76.55; H, 9.48; N, 4.25%).

Spectre IR (Nujol): 1700 cm^{-1} (cétone); 1670 cm^{-1} (lactame) Spectre de RMN: méthyle 19, singulet de 3 protons à 1 ppm; N-méthyle 21, singulet de 3 protons à 2.85 ppm; méthylène 18, singulet de 2 protons à 3.09 ppm. Spectre de masse: pic moléculaire $m/e\ 329$. Ce produit est identique à celui décrit par Černý et Kasal.¹¹

7. *Oxydation de la conanine: 19 \rightarrow 20.* 190 mg de conanine 19, dissous dans 20 ml de pyridine, sont chauffés à 60° et agités magnétiquement pendant 48 heures en présence de 400 mg d'anhydride chromique. Le milieu réactionnel est jeté dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5° , puis extrait par de l'éther qui, lavé, séché et distillé, laisse un résidu de 143 mg. Ce résidu est chromatographié sur 2 g de silice. L'élution par le chlorure de méthylène donne 108 mg de produit cristallisant dans l'hexane, $Rdt = 57\%$, $F\ 156^\circ$, $[\alpha]_D = +62$ ($c = 1.1$) (Trouvé: C, 80.06; H, 10.43; N, 4.16. Calc. $C_{21}H_{33}ON$: C, 79.94; H, 10.54; N, 4.44%).

Spectre IR (Nujol): 1690 cm^{-1} (γ -lactame) Spectre de RMN: méthyle 19, singulet de 3 protons à 0.75 ppm; méthyle 21, singulet de 3 protons à 2.8 ppm; méthylène 18, multiplet à 3.05 ppm. Spectre de masse: M^+ à $m/e\ 315$ ($C_{21}H_{33}ON$)

Nous remercions le Laboratoire Roger Bellon, les Docteurs R. Goutarel et X. Lusinchi pour la fourniture de matières premières.