

# ACTION DU PHOSPHITE DE TRIMÉTHYLE ET DE TRIÉTHYLE SUR UNE ALDO-NITRONE STÉROÏDIQUE, LA *N*-DÉMÉTHYL *N*-OXY (5 $\alpha$ ) CONÉNINE-18(*N*)

P. MILLIET et X. LUSINCHI\*

Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS, 91190—Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 20 March 1978)

**Résumé**—L'action d'un dérivé trivalent du phosphore sur une nitrone peut se traduire par une désoxygénéation conduisant à une imine ou par une addition du réactif phosphoré conduisant à un dérivé phosphoné. La nitrone stéroïdique 1 réagit avec le phosphite de triméthyle et de triéthyle selon ces deux voies. Avec le phosphite de triméthyle, la réaction peut être orientée selon les conditions pour conduire sélectivement à une *O*-méthyl hydroxylamine  $\alpha$ -phosphonée 2 et 3, à un iminophosphonate 4 ou à une imine 5.

**Abstract**—The action of a trivalent phosphorous derivative on a nitrone can be rationalized by a deoxygenation leading to an imine or by an addition leading to a phosphonate derivative. The steroid nitrone 1 reacts with trimethyl and triethylphosphite according to these two routes. With trimethylphosphite the reaction conditions can be controlled to give selectively a  $\alpha$ -phosphonated *O*-methyl hydroxylamine 2 and 3, an iminophosphonate 4 or an imine 5.

L'action d'un dérivé trivalent du phosphore sur une nitrone se traduit généralement par une désoxygénéation. La réaction a été décrite principalement dans le cas des nitrone aromatiques (*N*-oxydes aromatiques) et pour quelques nitrone hétérocycliques ou aliphatiques.<sup>1</sup> L'action du phosphite de triméthyle et de triéthyle sur l'aldonitronne stéroïdique 1<sup>2</sup> établit qu'il peut également se former des composés organo-phosphorés dont la nature dépend des conditions de la réaction.<sup>3</sup> Une étude comparative a été faite sur le fluosulfonate du dérivé *O*-méthylé 9 de la nitrone 1.

## Action du phosphite de triméthyle sur le dérivé 1

(I) L'action dans le méthanol au reflux, d'un excès de phosphite de triméthyle (13 équivalents-mole) sur la nitrone 1 conduit au mélange des deux *O*-méthyl hydroxylamines  $\alpha$ -phosphonées épimères en 18, 2 et 3 (71%) (Schéma 1).

Les deux épimères peuvent être séparés par chromatographie sur couche épaisse (cce). Leur spectre de RMN <sup>1</sup>H établit la présence de deux groupements méthoxyles inéquivalents<sup>4</sup> dont les hydrogènes sont couplés au phosphore. Leur spectre de masse ne contient pratiquement, à côté du pic moléculaire de faible intensité, que le pic de base correspondant à la perte du groupement phosphoré  $O = P(OMe)_2$ . Ce résultat est en

accord avec la présence de ce groupement en  $\alpha$  de l'azote sur un carbone saturé.

(II) Dans le phosphite de triméthyle au reflux en présence de 10% d'acide acétique, la nitrone 1 conduit à l'imino-phosphonate 4 (73%) (Schéma 1), accompagné de produits polaires qui n'ont pas été identifiés et de traces de composés de même Rf en ccm que les phosphonates 2 et 3. Le dérivé 4 est caractérisé en spectrométrie de masse par une fragmentation différente de celle des dérivés 2 et 3, le pic de base correspondant à la perte du groupe  $(MeO)_2P(O)CN$ .<sup>5</sup> Le spectre de RMN comparé à ceux des dérivés 2 et 3 ne présente plus que les signaux correspondant aux méthyles des méthoxyles, couplés au phosphore.

(III) L'addition de 10% de triéthylamine dans le phosphite de triméthyle change complètement le cours de la réaction qui conduit pratiquement à la formation de la seule imine 5,<sup>5</sup> isolée avec un rendement de 77%.

(IV) Dans le phosphite de triméthyle seul, au reflux, la nitrone 1 conduit à un mélange composé de l'imino-phosphonate 4 (30%), du phosphonate 2 (12%) et de l'amine  $\alpha$ -phosphonée 6 (Schéma 1).

Cette dernière a été obtenue selon le Schéma 2 par action du phosphite de triméthyle, en présence de 10% d'acide acétique, sur le sel d'immonium, 7, préparé par méthylation à l'azote de l'imine 5. Le dérivé 6 réduit par le borohydrure de sodium conduit à la conanine, 8, de structure connue.<sup>6</sup>

La présence du dérivé 6<sup>4</sup> dans le mélange obtenu par action du phosphite de triméthyle seul sur la nitrone 1 est établie par l'examen du spectre de RMN du produit brut qui contient les signaux correspondants au dérivé 6 et par l'isolement de la conanine, 8, après réduction du mélange par le borohydrure de sodium.<sup>6</sup>

L'action, au reflux, du phosphite de triméthyle en présence de 10% d'acide acétique sur le fluosulfonate 9 obtenu selon le Schéma 3 par action du fluosulfonate de méthyle sur la nitrone 1 conduit au mélange des épimères 2 et 3, 78%.

\*Ce travail a fait l'objet d'une communication préliminaire.<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Cette inéquivalence est à rattacher au caractère diastéréotopique des carbones des deux méthoxyles et a été observé dans d'autres cas.<sup>3</sup>

<sup>2</sup>Cette fragmentation est à rapprocher de celle de la diméthyl-18, 20 (5 $\alpha$ ) *N*-déméthyl conanine-18(*N*) (dérivée de l'imine 5 par fixation de deux méthyles en 18 et en 20) qui perd le groupement  $CH_3CN$ .<sup>4</sup>

<sup>3</sup>Ce dérivé ne peut être isolé par chromatographie.

<sup>4</sup>Les dérivés 2, 3 et 4 ne sont pas réduits dans ces conditions.

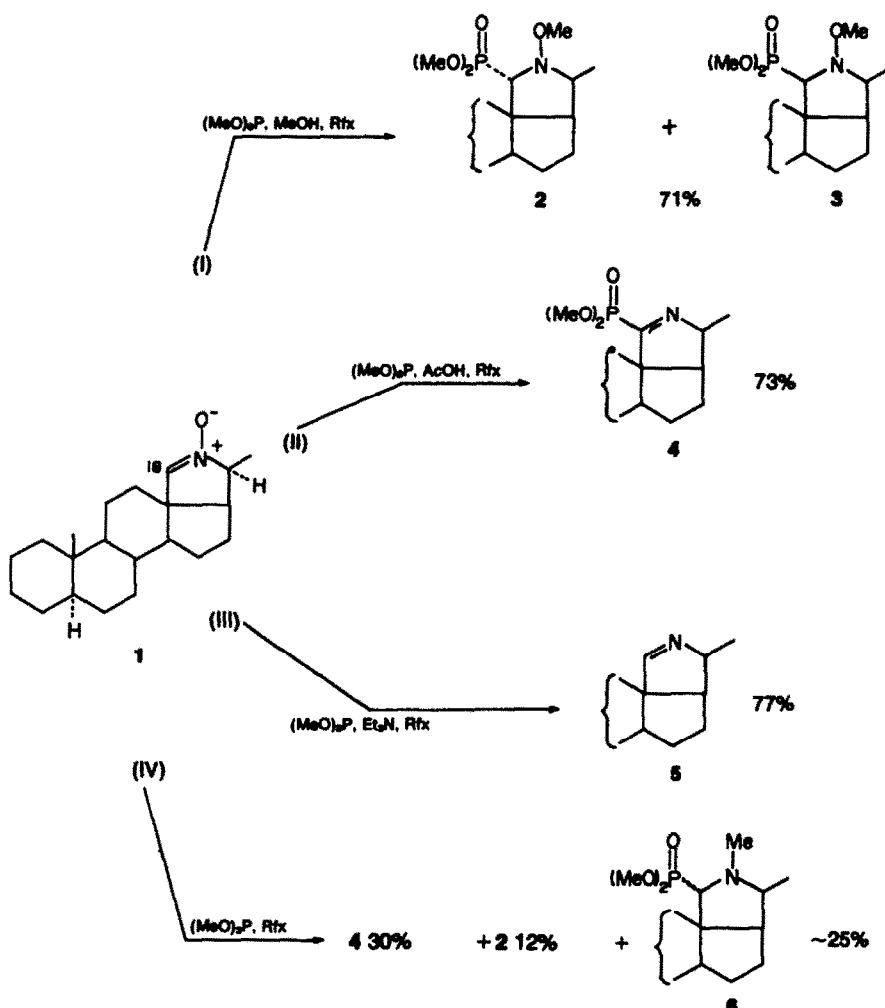


Schéma 1

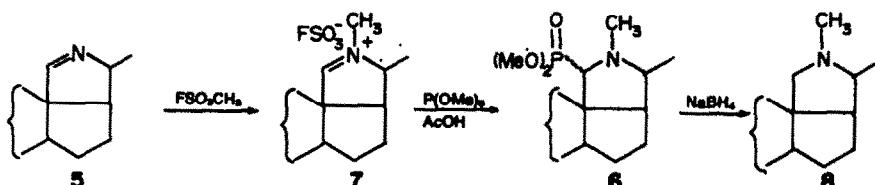


Schéma 2

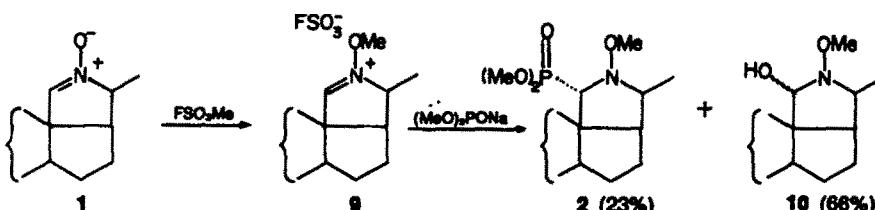


Schéma 3

#### Action du phosphite de diméthyle sur les dérivés 9 et 1

L'action du sel de sodium du phosphite de diméthyle sur le fluosulfonate 9 conduit, de façon pratiquement stéréospécifique au phosphonate 2 (Schéma 3). De faibles taux de transformation ont été obtenus dans les conditions utilisées (phosphite de diméthyle ou éther comme

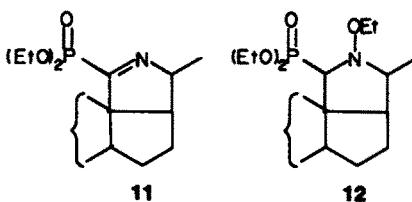
solvant), le produit de départ étant récupéré, après alcalinisation, sous forme d'un mélange de pseudobases épimères en 18, 19.

En présence d'une base (tertiobutylate de potassium) le phosphite de diméthyle ne réagit pas à l'ambiance avec la nitronne 1 dissoute dans le benzène. Une réaction lente

a lieu au reflux du solvant mais n'a pas conduit à un composé défini. Par contre, le phosphite de diméthyle utilisé seul réagit rapidement et conduit à la conanine 8 (60%).

#### Action du phosphite de triéthyle sur le dérivé 1

Dans l'éthanol au reflux, le phosphite de triéthyle est pratiquement sans action sur la nitrone 1. L'imino-phosphonate 11 est obtenu en présence d'acide acétique. L'action du phosphite de triéthyle seul au reflux conduit à un mélange dont ont été isolés l'imine 5 (64%), l'imino-phosphonate 11 (3%) et une hydroxylamine *O*-éthylée phosphonée en 18 12' (5%). Les caractéristiques des spectres de masse et de RMN des dérivés *O*-méthylés se retrouvent pour les dérivés *O*-éthylés.



#### Propriétés des *O*-méthyl hydroxylamines $\alpha$ -phosphonées 2 et 3

Les épimères 2 et 3 sont stables dans les conditions suivantes: chauffage dans le méthanol, dans le phosphite de triméthyle et dans un mélange de phosphite de triméthyle et d'acide acétique (10/1). Ils réagissent par contre par chauffage dans l'acide acétique ou dans le méthanol en présence d'un acide fort.

Les réactions sont les mêmes pour les deux épimères mais elles sont comparativement plus lentes avec l'épimère 3. Dans l'acide acétique ou dans le méthanol chlorhydrique la nitrone 1 est obtenue quantitativement. Dans le méthanol, en présence d'acide *p*-toluène sulfonique, la réaction s'arrête à un stade intermédiaire. Le produit brut de la réaction réduit au borohydride de sodium conduit à l'hydroxylamine *O*-méthylée 13, qui peut être également obtenue par réduction par le boro-

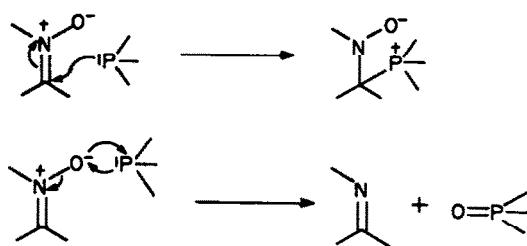
<sup>1</sup>Le produit isolé semble correspondre à un seul des isomères possibles en 18.

hydrure de sodium du fluosulfonate 9 préparé selon le Schéma 3 (Schéma 4).

#### INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Electrophile par sa structure immonium, la fonction nitrone peut également être comparée aux *N*-oxydes et plus particulièrement aux *N*-oxydes aromatiques. Il est connu que ces fonctions peuvent transférer directement leur oxygène sur un dérivé trivalent du phosphore, de tels transferts étant décrits comme des réactions bipolaires.<sup>7</sup>

Entre une nitrone et un dérivé trivalent du phosphore, les deux réactions suivantes, conduisant respectivement à un intermédiaire phosphonium ou à une imine, peuvent donc être prévues:



Avec le phosphite de triméthyle dans le méthanol ou en présence d'acide acétique, la désoxygénation n'est pas observée et les deux premières réactions I et II du Schéma 1 peuvent s'interpréter selon les schémas 5 et 6:

Ces schémas, qui s'appuient sur l'interprétation de la réaction de Michaelis-Arbuzov et les réactions apparentées,<sup>8</sup> font intervenir un intermédiaire phosphonium à qui évolue différemment en fonction du milieu.

Dans le méthanol, la méthylation du groupement  $\text{>} \text{N}-\text{O}^-$  conduit aux épimères 2 et 3 (Schéma 5).

Ces épimères ne sont pas les intermédiaires qui conduisent à l'imino-phosphonate 4 car ils sont stables dans les conditions de la réaction. On peut considérer qu'en présence d'acide acétique l'intermédiaire a est protoné, b, et que l'anion acétate intervient comme nucléophile. L'hydroxylamine  $\alpha$ -phosphonée c obtenue, conduit ensuite à l'imino-phosphonate 4 par perte d'eau (Schéma 6).

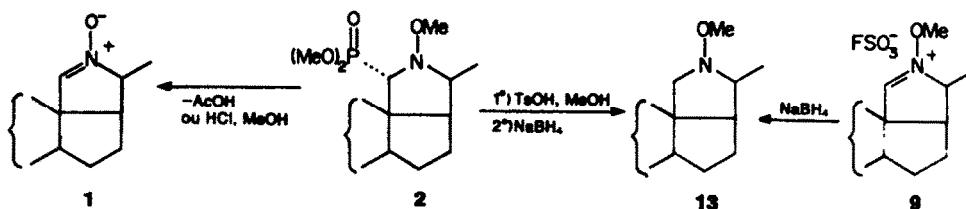


Schéma 4.

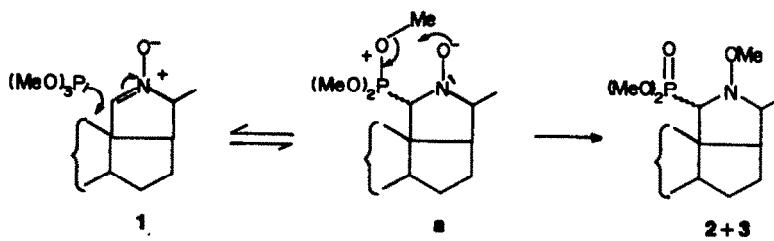


Schéma 5.

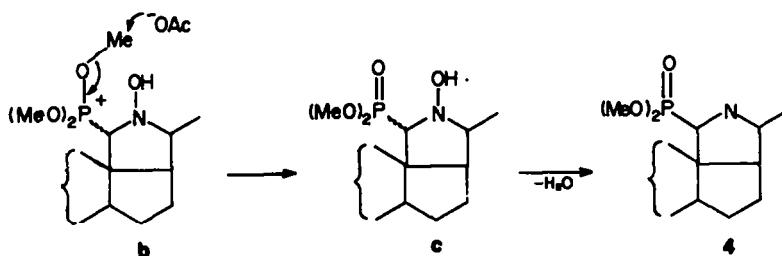


Schéma 6.

En présence de triéthylamine, aucun des phosphonates 2, 3 ou 4 n'est formé et la nitrone 1 est désoxygénée (réaction III). La formation sélective de l'imine 5 peut s'interpréter par la seule intervention d'un transfert d'oxygène. Si, cependant, l'addition s'est effectuée, un transfert du méthyle du phosphonium à sur l'éthylamine, conduirait à l'intermédiaire d, qui ne possédant pas de groupe partant sur l'azote peut éliminer un groupe phosphate selon le Schéma 7. L'intermédiaire d, analogue à celui de la réaction de

tonation de l'oxygène porté par l'azote permet une élimination.<sup>9</sup> Le schéma 7 permet de comprendre l'absence de dérivé phosphoré dans l'éventualité probable, en présence de triéthylamine, d'une addition du phosphite de triméthyle concurrenante d'une désoxygénation de la nitrone.

Cette intervention concurrenante d'une désoxygénation et d'une addition ressort de l'examen de la dernière réaction (IV) du Schéma 1 pour laquelle la formation simultanée de l'aminophosphonate 6 (25%) et de l'imino-

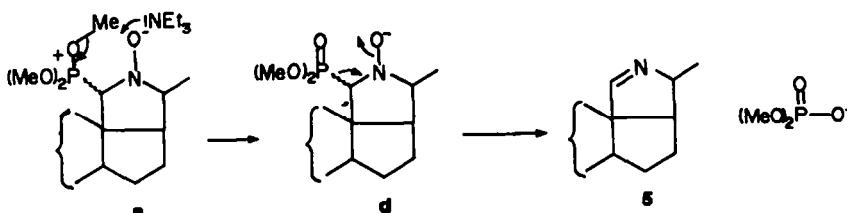


Schéma 7.

Horner-Emmons<sup>9</sup> intervient dans l'action en présence d'une base d'un phosphonate sur un dérivé nitroso, réaction qui conduit également à une imine.<sup>10</sup>

L'intermédiaire a évolué donc vers les épimères 2 et 3 si le transfert de méthyle à partir du phosphonium ne peut se faire sur aucun autre nucléophile du milieu. Quand un tel nucléophile peut intervenir, deux voies sont possibles selon que la nature du groupement fixé sur l'azote permet ou ne permet pas une élimination. En particulier l'obtention de l'iminophosphonate 4 en présence d'acide acétique paraît liée au transfert du méthyle sur l'anion acétate en même temps que la pro-

ophosphonate 4 (30%) est observée. Dans ce cas, le transfert d'un méthyle de l'intermédiaire a sur l'imine 5 peut conduire à la paire d'ions d+e qui peut évoluer selon le Schéma 8. L'aminophosphonate 6 résulte alors d'une addition du phosphite de triméthyle sur l'immonium e et conformément au Schéma 2. Dans le phosphite de triéthylamine avec lequel aucune éthylation n'est observée, l'amine 5 est isolée (64%) et l'iminophosphonate n'est obtenu qu'à l'état de traces (3%).

La réaction IV peut donc être interprétée en conformité avec l'interprétation proposée pour les réactions I, II et III du Schéma 1: possibilité d'une réaction concurrenante de désoxygénation et d'addition du réactif phosphoré sur la nitrone; intervention d'un réactif démethylant le phosphonium intermédiaire; intervention d'un groupe partant sur l'azote pour la formation de l'iminophosphonate 4.

L'obtention des deux épimères en 18, 2 et 3 peut s'inter-

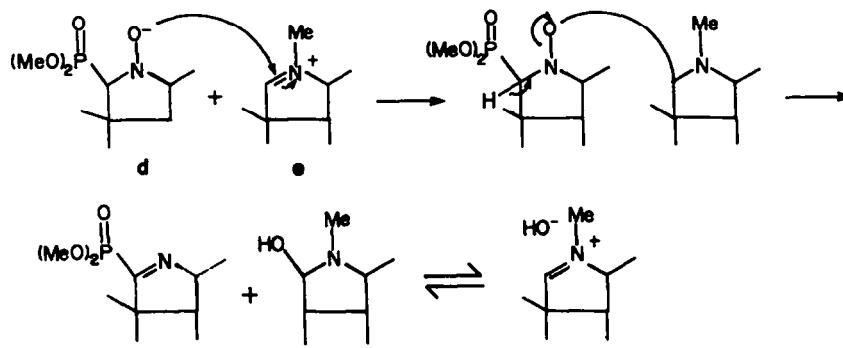


Schéma 8.

<sup>9</sup> La mobilité de l'hydrogène en  $\alpha$  du phosphonate favorise vraisemblablement cette élimination. Une hydroxylamine dont l'hydrogène en  $\alpha$  est mobile peut perdre directement de l'eau.<sup>11</sup> Une imine est plus généralement obtenue après estérification de l'hydroxyle.<sup>12</sup>

L'obtention des deux épimères en 18, 2 et 3 peut s'inter-

préter par une addition non stéréospécifique du réactif phosphoré en 18. Il est cependant connu que les attaques nucléophiles sur un carbone insaturé en 18 sont très stéréosélectives par la face  $\alpha$ .<sup>4</sup> On peut supposer que le mélange d'épimères obtenu dans le méthanol résulterait de la réversibilité de la première étape du Schéma 5 qui correspondrait à un pré-équilibre rapide. Deux faits viennent à l'appui d'une telle hypothèse: un seul épimère est obtenu par action du sel de sodium du phosphite de diméthyle sur le fluosulfonate 9 (Schéma 3) mais un mélange d'épimères est à nouveau obtenu par action du phosphite de triméthyle en présence d'acide acétique sur le dérivé 9. Cette dernière réaction peut s'interpréter selon le Schéma 9. La présence des deux épimères en 18 paraît donc liée à la formation d'un intermédiaire phosphonium alors que le sel de sodium du phosphite de diméthyle s'additionne directement sur le dérivé 7. Ces résultats conduisent à attribuer la configuration  $\alpha$  à l'épimère 2.<sup>4</sup>

Le sel de sodium du diméthylphosphite ne réagissant pas à la température ambiante avec la nitrone 1 et ne conduisant pas à un produit défini à plus haute température, il n'a pas été possible de vérifier directement le Schéma 6.

L'action du diméthylphosphite, au reflux, sur la nitrone 1 conduisant à la conanine 8 (60%) correspond à une désoxygénéation, une méthylation et une réduction. Cette

réaction ne paraît pas pouvoir être rattachée à des propriétés généralement connues du diméthylphosphite.

Les réactions observées en milieu acide au reflux du solvant avec la *O*-méthyl hydroxylamine  $\alpha$ -phosphonée 2 (Schéma 4) peuvent s'interpréter selon le Schéma 10.

La réaction 9  $\rightarrow$  1 n'a lieu qu'avec les acides dont la base conjuguée est suffisamment nucléophile ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{AcO}^-$ ). Avec l'acide *p*-toluène sulfonique, la réaction s'arrête à 9. Cette particularité a suggéré l'emploi du fluosulfonate de méthyle pour alcoyler à l'oxygène la nitrone 1 (Schéma 2). Il est à noter que la réduction de la *O*-méthylnitrone 9 donne accès à la *O*-méthyl hydroxylamine 13 (Schéma 4). L'alcoylation directe de l'hydroxylamine correspondante s'effectue sur l'azote conduisant à un mélange des *N*-oxydes épimères.<sup>5</sup> On peut donc retenir la réduction d'une *O*-alcoyl nitrone comme un procédé éventuel de préparation d'une *O*-alcoyl hydroxylamine.

En conclusion, il a été montré sur un exemple, que l'action d'un phosphite de trialcoyle sur une aldonitronne peut conduire au produit désoxygéné (imine), à un imino-phosphonate et à une *O*-alcoyl hydroxylamine  $\alpha$ -phosphonée. La réaction a pu être sélectivement orientée vers un seul de ces trois dérivés. Cette étude a suggéré par ailleurs la préparation d'une *O*-méthyl hydroxylamine par méthylation d'une nitrone suivie de la réduction de l'immonium intermédiairement formé.

#### PARTIE EXPÉIMENTALE

Les points de fusion sont pris en tube capillaire et corrigés. Les spectres de masse (SM) sont exprimés en *m/e*. Les spectres IR, effectués dans le nujol, sont exprimés en nombre d'onde ( $\text{cm}^{-1}$ ). Les pouvoirs rotatoires sont mesurés dans le chloroforme. Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  sont effectués dans le  $\text{CDCl}_3$ , avec le TMS comme référence interne, les déplacements chimiques étant exprimés en  $\delta$  et les constantes de couplage en Hertz. L'analyse élémentaire, effectuée dans le laboratoire de microanalyse du CNRS, a donné, pour les éléments désignés, des résultats dans les limites de  $\pm 0,30$  par rapport aux valeurs calculées. Les chromatographies sur couche mince (ccm) sont effectuées sur plaque de gel de silice neutre et révélées par pulvérisation de réactif de Dragendorff puis d'acide sulfurique à 60% suivie de calcination. Les chromatographies sur couche

<sup>4</sup>C'est le cas pour la réduction nucléophile<sup>13</sup> ou l'addition d'un organomagnésien sur la nitrone 1.<sup>4</sup>

<sup>5</sup>Le spectre de RMN des produits bruts ne permet pas de doser les épimères. Il permet cependant de constater qu'ils sont dans des proportions voisines, l'isomère  $\beta$  3 étant prépondérant pour l'action du phosphite de triméthyle dans le méthanol sur la nitrone 1 (Schéma 1), l'isomère  $\alpha$  2 étant prépondérant pour l'action du phosphite de triméthyle en présence d'acide acétique sur le fluosulfonate 9. Cette différence n'est pas en contradiction avec l'existence d'un équilibre puisque ce dernier est suivi d'une réaction irréversible.

<sup>6</sup>Un rapprochement peut être fait avec la réduction observée par Gallagher et Jenkins,<sup>2b</sup> de la tétracyclone en présence de phosphite de diméthyle et de morpholine.

<sup>7</sup>Ce résultat sera décrit ultérieurement.

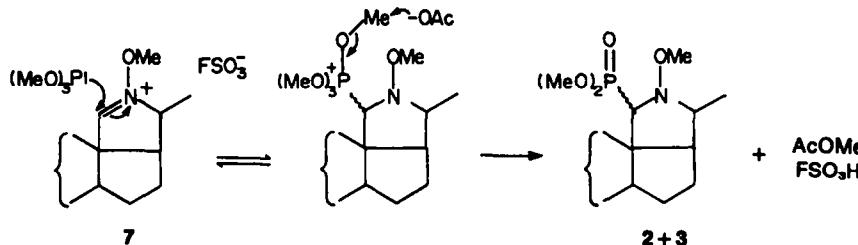


Schéma 9.

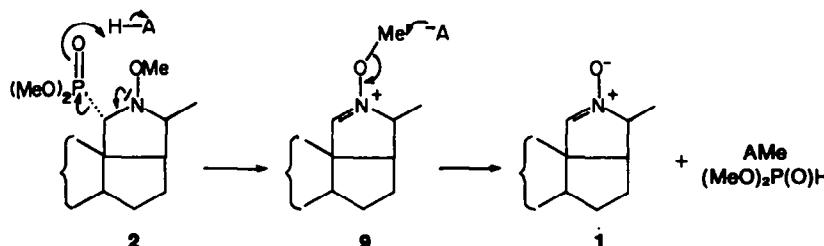


Schéma 10.

épaisse (cce) sont effectuées sur plaque de silice (Kieselgel G) en couche d'épaisseur moyenne de 1,5 mm et extraites par un mélange chloroforme/méthanol 9/1.

#### Action du phosphite de triméthyle sur la nitrone 1

Dans le méthanol—(N-déméthyl N-méthoxy conanyl-18α) phosphonate de méthyle 2 et (N-déméthyl N-méthoxy conanyl-18β) phosphonate de méthyle 3. Une solution de 0,200 g de nitrone 1 (0,64 mmole)<sup>2</sup> en solution dans 10 ml de méthanol est additionnée de 1 ml de phosphite de triméthyle (8,5 mmole ~ 13 éq.) et chauffée au reflux sous azote pendant trois jours. Le milieu évaporé sous vide conduit au mélange des deux phosphonates 2 et 3 (0,3 g) (analyse par ccm et par RMN). Le spectre de RMN ne permet pas un dosage des deux épimères dont les quantités paraissent voisines, l'épimère 3 étant prépondérant. Une séparation par cce (éluion: éther saturé d'ammoniaque) fournit par ordre de polarité croissante 0,076 g (27%) de l'épimère 3 et 0,119 g (42%) de l'épimère 2.—Dérivé 2: F 106° (pentane);  $[\alpha]_D + 71^\circ$  (c = 1,2). Analyse: C<sub>24</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>4</sub>P = 439,58 (C, H, N, P). SM: 439 (M<sup>+</sup>), 330 (M-O-P(MeO)<sub>2</sub>, pic de base), IR: 1235 (P=O), 1185, 1065 et 1035 bandes fortes, P—O—C. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,85 s (Me 19); 1,23 d J = 6 (Me 21); 3,17 d J = 14 (H 18β); 3,68 s (N-OMe); 3,78 et 3,83 2d J = 11 (P(OMe)<sub>2</sub>); 3,62 et 3,53 2d J = 11 (P(OMe)<sub>2</sub>); 3,67 s (N-OMe).—Dérivé 3: F 102–103°,  $[\alpha]_D + 58^\circ$  (c = 1,4) Analyse: C<sub>24</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>4</sub>P = 439,58 (C, H, N, P). SM: identique à celui de l'isomère 2. IR: 1240 (P=O), 1065, 1035 (P=O). RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,80 s (Me 19); 1,29 d J = 7 (Me 21); 3,40 d J = 22 (H 18α); 3,55 s (N-OMe); 3,75 et 3,91 2d J = 10 (P(OMe)<sub>2</sub>).—(C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 0,87 s (Me 19); 1,23 d J = 7 (Me 21); 3,40 s (N-OMe); 3,46 d J = 22 (H 18α); 3,47 et 3,42 2d J = 10 (P(OMe)<sub>2</sub>). Un essai effectué en présence de triéthylamine (nitrone 1: 0,050 g; phosphite de triméthyle: 0,25 ml, 13 éq.; triéthylamine: 0,032 g; méthanol 2,5 ml), chauffé à reflux pendant 6 jours conduit à la récupération quantitative de la nitrone de départ.

En présence d'acide acétique—(N-déméthyl conénine-18(N)yl-18) phosphonate de méthyle, 4. Une solution de 0,100 g de nitrone 1 dans 5 ml de phosphite de triméthyle et 0,5 ml d'acide acétique est chauffée au reflux pendant 5 h. La solution refroidie, concentrée sous vide, alcalinisée par de l'ammoniaque et extraite à l'éther fournit 0,118 g d'un produit brut dont le spectre de RMN correspond à celui de 4 mais qui contient des impuretés décelables par ccm. Une purification par cce (éluion: chlorure de méthylène/méthanol, 98/2) fournit 0,095 g (73%) d'imino-phosphonate 4: F 117–118° (pentane),  $[\alpha]_D + 29^\circ$  (c = 1,2). Analyse: C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>4</sub>P = 407,59 (C, H, N, P). SM: 407 (M<sup>+</sup>), 272 (M-(MeO)<sub>2</sub>P(O)CN). IR: 1650 (faible C=N), 1255 (P=O), 1025 (P—O—C). RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,92 s (Me 19); 1,43 dd J = 7, J<sub>SHP</sub> ~ 1 (Me 21); 3,81 d J<sub>SHP</sub> = 11 (OMe); 4,1 m (H 20α). (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 1,15 s (Me 19); 1,34 dd J = 7, J = 1 (Me 21); 3,52 et 3,59 2d J = 11 (deux OMe équivalents); 3,90 m (H 20α).

En absence de solvant. Une solution de 0,200 g de nitrone 1 dans 5 ml de phosphite de triméthyle est portée à reflux sous azote pendant 20 h. Le milieu est évaporé et les produits phosphorés volatils sont entraînés par du benzène. Le résidu, séché sous vide en présence d'anhydride phosphorique correspond à un mélange dont le spectre de RMN contient les pics caractéristiques de l'aminophosphonate 6 décris plus loin (0,78 s Me 19; 2,5 s, N-Me; 2,75 d J = 10, H 18). Une première cce (éluion: éther saturé d'ammoniaque) permet d'isoler un mélange des dérivés 2 et 4, le dérivé 6 restant fixé sur la plaque. Une deuxième cce (éluion: chlorure de méthylène/méthanol, 98/2) fournit 0,034 g (12%) de dérivé 2 et 0,077 g (30%) d'iminophosphonate 4.—Un essai effectué dans les mêmes conditions, le produit brut étant dissout dans 10 ml d'éthanol à 95° et traité par 0,200 g de borohydride de sodium pendant 18 h, fournit par deux cce successives (éluion: éther saturé d'ammoniaque puis chlorure de méthylène/méthanol, 94/6), 0,050 g (25%) de conanine 8<sup>6</sup> et un mélange dont on a pu isoler par cce 0,014 g (5%) de dérivé 4 et 0,070 g (25%) de dérivé 2 et montrer qu'il ne contient pas le dérivé 3.—Un essai effectué en présence de triéthylamine (nitrone 1 0,100 g, phosphite de triméthyle: 5 ml, triéthylamine: 0,5 ml, reflux 52 h.) fournit par cce 77% d'imine 5. Le spectre de RMN du produit brut correspond

pour l'essentiel à celui de l'imine 5 mais il contient également des signaux de faible intensité qui correspondent à une faible quantité de l'aminophosphonate 6.

#### Action du phosphite de triéthyle sur la nitrone 1

Dans l'acide acétique—(N-déméthyl conénine-18(N)yl-18) phosphonate d'éthyle 11. Une solution de 0,180 g de nitrone 1 dans 5 ml de phosphite de triéthyle et 0,5 ml d'acide acétique est chauffée à reflux pendant 3 h. La solution est concentrée sous vide, diluée par de l'éther, lavée avec une solution aqueuse de soude et avec de l'eau. La phase organique séchée sur sulfate de sodium fournit après évaporation et purification par cce (éluion: chlorure de méthylène/méthanol, 97/3) 0,164 g d'imino-phosphonate 11 cristallisé (66%), homogène en RMN et en ccm. F 131° (pentane),  $[\alpha]_D + 30^\circ$  (c = 1,2). Analyse: C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>4</sub>P = 435,70 (C, H, N, P). SM: 435 (M<sup>+</sup>), 272 (M-(EtO)<sub>2</sub>P(O)CN). IR: 1565 (très faible, C=N), 1250 (P=O), 1020, 970 (P—O—C). RMN: 0,90 s (Me 19); 1,33 t J = 7 (CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—O), 4,7 m (allure de quintuplet, CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—O ressortant sur le m dû au H 20). Les signaux attribués au méthyle et au méthylène des éthyyles peuvent être interprétés de la façon suivante: pour le Me, triplet dû au couplage avec le CH<sub>2</sub>; pour le CH<sub>2</sub>, quintuplet dû au couplage avec des constantes de même valeurs avec le Me et avec le phosphore. Cette allure du spectre est due à une équivalence fortuite des deux éthyyles et des deux hydrogènes des méthylènes. Cette équivalence disparaît dans le benzène dans lequel les signaux correspondants deviennent complexes.

#### En absence de solvant

(N-déméthyl N-méthoxy conanyl-18β) phosphite d'éthyle 12. Une solution de 0,200 g de nitrone 1 dans 5 ml de phosphite de triéthyle est chauffée à reflux sous azote pendant 6 h. La solution est concentrée, diluée avec du chloroforme et lavée avec une solution aqueuse de carbonate de sodium. Le résidu, après évaporation du solvant, est séché sous vide sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Une séparation par cce (éluion: éther/chlorure de méthylène, 1/1) fournit 0,121 g (64%) d'imine 5, 0,015 g (7,5%) de produit de départ et un mélange qui par cce (éluion: chlorure de méthylène/méthanol, 98/2) fournit 0,010 g (3%) de dérivé 11 et 0,015 g (5%) de dérivé 12, qui est obtenu sous forme de laque et n'a pu être cristallisé. C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>NO<sub>4</sub>P = 481,63. SM: 481 (M<sup>+</sup>), 344 (M-O-P(OEt)<sub>2</sub>). IR: 1250 (P=O). RMN: 0,80 s (Me 19); 3,38 d J = 22 (H 18); entre 3,6 et 4,2 m correspondant au méthylène des groupements éthyyles.

#### Fluosalphonate de N-déméthyl N-méthoxy conéninium-18(N), 9—Hydroxy-18β N-déméthyl N-méthoxy conanine, 10—N-déméthyl N-méthoxy conanine 13

Une solution de 0,200 g (0,63 mmole) de nitrone 1 dans 2 ml de benzène anhydre est additionnée de 1 ml d'une solution benzénique 1 N de fluosalphonate de méthyle (1,6 éq.). Le milieu, qui se prend en masse, fournit par essorage 0,270 g de dérivé 9. F 170–171°,  $[\alpha]_D - 0$  (c = 1,3). Analyse: C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>7</sub>PS = 429,59 (C, H, N). IR: 1640 (C=N), 1280, 1070, 740. RMN: 0,93 s (Me 19); 1,54 d J = 7 (Me 21); 4,43 s (MeO); 5,10 m (H 20); 8,75 signal à allure de doublet (H 18).

Une solution dans l'éther de 0,050 g de fluosalphonate 9 est agitée en présence d'ammoniaque puis lavée à l'eau. Le résidu après évaporation du solvant est homogène en ccm. Il correspond au mélange de deux épimères en 18, 19, qui se distinguent en RMN: 0,80 s (deux Me 19 confondus); 1,11 et 1,16 2d J = 7 (deux Me 21); de 3,0 à 3,4 signal large disparaissant par deutérisation (OH); 3,53 et 3,65 2a (deux OMe); 4,23 et 4,46 signaux qui s'affinent après deutérisation (deux H 18).

Une solution dans l'éthanol à 95° (10 ml) du fluosalphonate 9 préparé à partir de 0,100 g de nitrone 1 est additionnée de 0,100 g de NaBH<sub>4</sub>. Après 1 h 30 d'agitation à la température ambiante, la solution diluée par de l'eau et extraite à l'éther fournit 0,110 g du dérivé 13 obtenu sous forme d'une laque incolore, homogène en ccm, qui ne cristallise pas dans les solvants habituels. Un échantillon est purifié par distillation. Analyse: C<sub>22</sub>H<sub>37</sub>NO = 331,52 (C, H, N). SM: 331 (M<sup>+</sup>), 316 (M-15), 87 (CH<sub>2</sub>—N(OMe)CH—CH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 56 (87-MeO, m<sup>—</sup> 87 → 56 à 36,0).

### Action du sel de sodium du phosphite de diméthyle sur le fluosulfonate 9

Une solution du sel de sodium du phosphite de diméthyle dans le phosphite de diméthyle (obtenue par addition de 0,070 g de sodium, 3 mmole, à 5 ml de phosphite de diméthyle) est additionnée d'une solution de fluosulfonate 9 (0,160 g, 0,37 mmole) dans 2 ml de phosphite de diméthyle. Après 18 h d'agitation (formation d'un insoluble huileux) le milieu dilué à l'eau et extrait à l'éther fournit 0,144 g d'un mélange dont l'analyse par ccm montre qu'il ne contient pas de nitrone 1, ni d'imminophosphonate 4. Une séparation par cce (éluion: chlorure de méthylène/méthanol, 98/2) fournit 0,038 g (23%) de l'épimère 2 et 0,084 g du mélange des pseudobases épimères 10 (66%) identique à celui qui résulte de l'action d'une solution alcaline sur le fluosulfonate 9. L'épimère 2, identifié au produit obtenu précédemment, contient une trace de l'épimère 3 décelable par ccm. Des résultats analogues (14% de dérivé 2 et 80% de dérivé 10) sont obtenus par action d'une suspension du sel de sodium du phosphite de diéthyle (3 éq.) dans l'éther sur une suspension de fluosulfonate 9 dans le même solvant.

### Action du phosphite de triméthyle sur le fluosulfonate 9 en présence d'acide acétique

Une solution de 0,135 g (0,3 mmole) de fluosulfonate 9 dans 5 ml de phosphite de triméthyle est additionnée de 0,5 ml d'acide acétique et chauffée au reflux pendant 18 h. La solution concentrée puis diluée à l'eau et extraite à l'éther fournit 0,112 g (78%) du mélange des deux épimères 2 et 3 (le spectre de RMN du mélange montre que les deux épimères sont en quantités voisines, l'épimère 2 étant prépondérant). Une séparation par cce (éluion: éther saturé d'ammoniaque) fournit 0,066 g (47%) d'épimère 2 et 0,025 g (18%) d'épimère 3.

### Action du phosphite de diméthyle sur la nitrone 1

Une solution de 0,100 g de nitrone 1 dans 5 ml de phosphite de diméthyle est chauffée au reflux 1 h sous azote. Le résidu, après évaporation à sec, dissolution dans l'éther et lavage à l'eau fournit 0,060 g de conanine 8 (60%) identifiée à un échantillon de référence.<sup>6</sup>

### Fluosulfonate de conéninium-18(N), 7

Une solution de 0,135 g (0,45 mmole) d'imine 5<sup>5</sup> dans 5 ml de benzene anhydre est additionnée d'une solution de 0,135 g (1,18 mmole, 2,6 éq.) de fluosulfonate de méthyle dans 1,5 ml de benzene. Des cristaux précipitent immédiatement. Après 1 h 30 le benzene et le fluosulfonate de méthyle, évaporés sous vide, laissent 0,184 g de dérivé 7. F 240-241° (chlorure de méthylène/éther),  $[\alpha]_D = -6^\circ$  (c = 1,2). Analyse:  $C_{22}H_{33}NO_3SF = 413,59$  (C, H, N). IR: 1670 (faible, C=N), 1280 (forte), 1070. RMN: 0,90 s (Me 19); 1,55 d J = 7 (Me 21); 3,70 s élargi (N-Me); 8,90 s élargi (H 18).

### Conanyl-18 $\epsilon$ phosphonate de méthyle, 6

Une solution de 0,103 g (0,25 mmole) de sel d'immonium 7 dans 5 ml de phosphite de triméthyle et additionnée de 0,5 ml d'acide acétique est chauffée au reflux pendant 4 h. La solution, concentrée sous vide, diluée avec de l'eau, alcalinisée avec de l'ammoniaque et extraite à l'éther fournit 0,068 g (64%) de dérivé 6. F 133-134° (acétone/hexane),  $[\alpha]_D = +60^\circ$  (c = 1,3). Analyse:  $C_{22}H_{42}NO_2P = 423,64$  (C, H, N). SM: 423 (M<sup>+</sup>), 314 (pic de base, M-(MeO<sub>2</sub>PO)). IR: 1250 (P=O), 1065, 1030 (P-O-C). RMN: 0,77 s (Me 19); 1,05 d J = 6 (Me 21); 2,48 s (NMe); 2,73 d J = 10 (H 18); 3,71 et 3,78 2d J = 10 (deux OMe inéquivalents).

### Réduction par le borohydrure de sodium du dérivé 6

Une solution de 0,058 g de l'amino-phosphonate 6 dans 5 ml d'éthanol à 95° est additionnée de 0,100 g de borohydrure de sodium. Après 24 h d'agitation, le milieu réactionnel est dilué par

de l'eau et extrait par de l'éther. On récupère ainsi 0,039 g (91%) de conanine 8 (identifiée par RMN et ccm) accompagnée d'une trace de produit de départ.

### Action des acides sur les phosphonates N-méthoxylés 2 et 3

Une solution de 0,150 g de l'isomère 2 dans 9 ml de méthanol est additionnée de 1 ml d'une solution saturée d'acide chlorhydrique dans le méthanol et chauffée au reflux pendant 18 h. La solution est évaporée. Le résidu dissout dans du chloroforme, lavé à l'ammoniaque puis à l'eau, conduit après évaporation du solvant à 0,102 g (95%) de nitrone 1. Des résultats identiques sont obtenus dans l'acide acétique à reflux pendant 6 h.

Une solution de 0,075 g de l'isomère 2 dans 3 ml de méthanol, additionnée de 0,100 g d'acide tosylique (3 éq.), est chauffée au reflux pendant 24 h. La solution refroidie, additionnée de 0,100 g de borohydrure de sodium par portions en 30 min puis extraite à l'éther fournit 0,051 g (90%) de dérivé N-méthoxylé 13. Dans les mêmes conditions mais sans chauffage le produit de départ est récupéré.

L'isomère 3 réagit de façon analogue mais plus lentement. Par exemple en présence d'acide chlorhydrique dans les conditions précédemment décrites et après 20 h. de réaction cet isomère conduit à un mélange du produit de départ 2 de la nitrone 1 et des pseudobases épimères 10 précédemment décrites.

Les isomères 2 et 3 sont stables dans le phosphite de triméthyle au reflux pendant 10 h, dans un mélange de méthanol et d'acide acétique (9/1) pendant 5 h et dans un mélange de phosphite de triméthyle et d'acide acétique (10/1) au reflux pendant 5 h.

### BIBLIOGRAPHIE

1. A. R. Katritzky et J. M. Lagowski, *Chemistry of the Heterocyclic N-oxides*, p. 195. Academic Press, New York (1971).
2. X. Lusinchi, *Tetrahedron Letters* 177 (1967).
3. C. Benezra et G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2270 (1966); M. van Gorkom, G. E. Hall, *Quart. Rev.* 22, 14 (1968).
4. J. P. Alazard et X. Lusinchi, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1814 (1973).
5. J. Pareillo, R. Beugelmans, P. Milliet et X. Lusinchi, *Tetrahedron Letters* 5087 (1968).
6. V. Cerney et F. Sorm, *Coll. Czech. Chem. Comm.* 24, 4015 (1959).
7. J. A. Kirby et S. G. Warren, *The Organic Chemistry of Phosphorus*, p. 91. Elsevier, Amsterdam (1967).
8. A. E. Arbuzov, *J. Russ. Phys. Chem.* 38, 687 (1906); M. S. Gallagher et I. D. Jenkins, *J. Chem. Soc. (C)* 210 (1971); B. A. Arbuzov, A. V. Fuzhenkova, A. F. Zinkovskii, A. F. Zucbovskii et L. Ya. Savchenko, *Dokl. Akad. Nauk. S.S.R.* 199, 339 (1971); C. A. 75, 140939 (1971); R. G. Harvey, E. R. De Sombre, *Topics in Phosphorus Chemistry* M. Grayson, E. J. Griffith Ed. John Wiley and Sons, p. 57 (1964); B. A. Arbuzov, *Chimie Organique du Phosphore*. Colloques Internationaux C.N.R.S., No. 182 (1970).
9. L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel et G. Klahre, *Chem. Ber.* 92, 2499 (1959); W. S. Wadsworth et W. D. Enmons, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 1733 (1961).
10. J. A. Maassen, Th. A. J. Wajer et Th. J. de Boer, *Recueil Trav. Chim.* 88, 5 (1969); H. Zimmer, P. J. Bercz et G. F. Heuer, *Tetrahedron Letters* 171 (1968).
11. A. Vaisser, G. Silverman, R. I. Fryer et L. H. Sternback, *J. Org. Chem.* 36, 1248 (1971); D. St. C. Black et A. B. Bosacchi, *Aust. J. Chem.* 29, 2511 (1976).
12. R. Bonnet, R. F. C. Brown et V. M. Clark, I. D. Sutherland et A. Todd, *J. Chem. Soc.* 2094 (1959).
13. P. Milliet, A. Picot et X. Lusinchi, *Tetrahedron Letters* 1195 (1971).
14. P. Milliet et X. Lusinchi, *C. R. Acad. Sc. (Paris)* 280, (C) 1319 (1975).