

ALCALOIDES STEROIDIQUES CI (1)

FRAGMENTATION REDUCTRICE DU MESYLATE D'HYDROXY-12 $\alpha$  CONANINE.

NOUVELLE VOIE DE SYNTHÈSE DE STÉROÏDES NOR-18.

G. Lukacs, L. Cloarec et X. Lusinchi

(Institut de Chimie des Substances Naturelles

du C.N.R.S., 91, Gif s/Yvette)

(Received in France 1 December 1969; received in UK for publication 6 December 1969)

Alors que les esters sulfoniques d'hydroxy-12 $\beta$  stéroïdes conduisent, par transposition de WAGNER-MEERWEIN, à des dérivés C-nor D-homo, (2,3,4,5,6), le comportement des esters sulfoniques des alcools 12 $\alpha$  correspondants paraît moins bien élucidé. Il semble qu'il se fasse, à côté d'une quantité variable de dérivé d'élimination  $\Delta_{11-12}$ , (2,7<sup>a</sup>,7<sup>b</sup>,8), un certain pourcentage de dérivé C-nor-D-homo (8) ou de dérivé 12 méthylé résultant d'une transposition selon WAGNER-MEERWEIN du méthyle angulaire 18 (7<sup>a</sup>,8), transposition d'ailleurs contestée (7<sup>b</sup>).

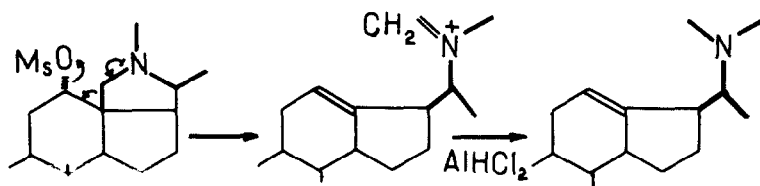
Nous avons précédemment montré que les esters sulfoniques de l'hydroxy-12 $\beta$  conanine 1 se transposent également pour conduire à des dérivés C-nor D-homo. Effectuée dans des conditions réductrices par action du réactif d'ElieI (AlHCl<sub>2</sub>) (9), cette transposition conduit à la C-nor D-homo conanine 3 (10). On pouvait prévoir pour les esters sulfoniques de l'alcool épimère 12 $\alpha$  un comportement original. Cet alcool est en effet un amino-alcool présentant sensiblement les conditions stériques requises pour une élimination avec fragmentation selon Grob : antiparallélisme des liaisons C<sub>12</sub>-O et C<sub>13</sub>-C<sub>18</sub> (11).

L'hydroxy-12 $\alpha$  conanine 5 (F = 247-249°,  $[\alpha]_D^{23} = +8^\circ$ , CHCl<sub>3</sub>, c = 0,8) a été obtenue à partir de l'hydroxy-12 $\beta$  conanine 2 (12,10) par oxydation chromique dans l'acide acétique en présence d'acide sulfurique, conduisant à la céto-12 conanine, 4, (F = 114-115°,  $[\alpha]_D^{23} = +7^\circ$ , CHCl<sub>3</sub>, c = 1,07) ensuite réduite par le borohydrure de sodium. Il se forme un mélange des alcools épimères en 12 qui sont séparés par chromatographie. (rendement en alcool  $\alpha$ , 5, 17%). L'étude de l'action de plusieurs agents réducteurs a montré que la réduction par le borohydrure de sodium conduisait à la plus grande proportion d'alcool épimère  $\alpha$ , axial.

Traité dans l'éther, par le réactif d'ElieI, AlHCl<sub>2</sub>, (9), le mésylate de l'hydroxy-12 $\alpha$  conanine, 6, conduit quantitativement au produit de fragmentation, diméthylamino-20 $\alpha$  nor-18 (5 $\alpha$ ) prégnène-12, 9. Ce produit n'a pu être obtenu cristallisé ; il est cependant pratiquement homogène à la chromatographie sur couche mince (présence de traces d'impuretés). Son spectre de masse est en accord avec la structure proposée : pic moléculaire à m/e 315 ; pic à m/e 300 (M-15) corres-

pondant à la perte du méthyle 21 ; pic à  $m/e$  72 correspondant à la fragmentation classique en  $\alpha$  de l'azote, formation de l'ion  $\text{CH}_3\text{-CH}=\text{N}^+(\text{CH}_3)_2$ . Le spectre I.R. confirme la présence d'une double liaison (bande à  $1660\text{cm}^{-1}$ ). Le spectre de R.M.N. ne présente plus de signal correspondant au méthylène 18 et montre la présence d'un proton éthylénique (multiplet centré à  $\delta = 5,52$  ; intégration : 1 proton par comparaison avec le méthyle 19). Ce dernier résultat établit la nature trisubstituée de la double liaison. Le proton éthylénique peut être localisé en 12 en effectuant la réaction de fragmentation sur le mésylate 8 d'une hydroxy-12 $\alpha$  conanine deutériée en 12 $\beta$  (obtenue par réduction au borodeutériure de sodium de la ceto-12 conanine, 4).

Le spectre de R.M.N. du dérivé obtenu, 10, (spectre de masse  $M^+$  316) ne montre plus la présence d'un proton éthylénique mais est, par ailleurs, identique à celui du dérivé non deutérié. La double liaison est donc bien située en 12-13. Traité par le réactif d'Eliehl, le mésylate de l'hydroxy-12 $\alpha$  conanine se fragmente suivant le mécanisme proposé par Grob (<sup>11</sup>), l'immonium intermédiairement formé étant ensuite réduit par  $\text{AlHCl}_2$  :

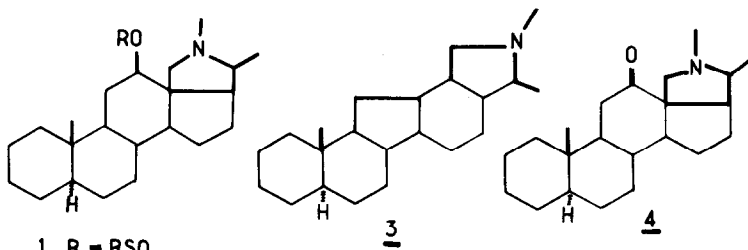


Un tel mécanisme est aisément confirmé en effectuant la réaction en présence de réactif d'Eliehl deutérié ( $\text{AlDCl}_2$ ). Le dérivé obtenu, 11, a incorporé un atome de deutérium ( $M^+ = 316$  ;  $\delta$   $m/e$  301 (M-15) qui se retrouve sur le fragment ayant conservé le groupement aminé ( $m/e$  73 :  $\text{CH}_3\text{-CH}=\text{N}^+\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{D}$ ).

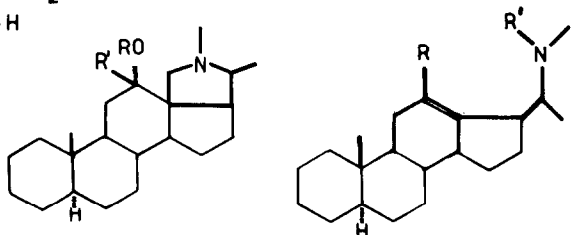
Il est à remarquer que la fragmentation n'a pas été obtenue dans les conditions de solvolysse utilisées par Grob mais dans un solvant non protique en présence d'un réducteur présentant les caractères d'un acide de Lewis.

Cette réaction de fragmentation offre une nouvelle voie d'accès aux nor-18 stéroïdes, avec possibilité d'introduction de fonctions en 12 et en 13. L'holarrhénine, matière de départ pouvant conduire aux stéroïdes C-nor D-homo offre donc l'intérêt supplémentaire d'une voie d'accès vers les stéroïdes nor-18.

Nos remerciements vont au Professeur M.-M. Janot et au Docteur R. Goutarel pour tout l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail et au Docteur P. Longevialle pour l'exécution et l'interprétation des spectres de masse.

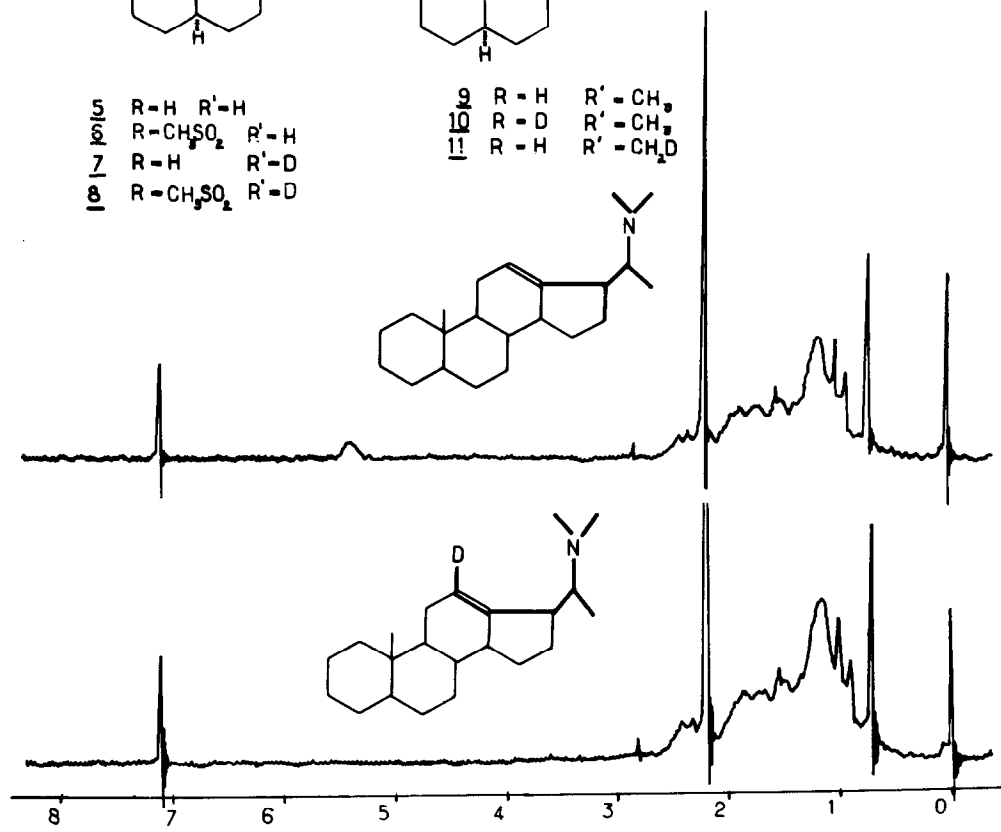


- 1 R = RSO<sub>2</sub>
- 2 R = H



- 5 R = H R' = H
- 6 R = CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub> R' = H
- 7 R = H R' = D
- 8 R = CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub> R' = D

- 9 R = H R' = CH<sub>3</sub>
- 10 R = D R' = CH<sub>3</sub>
- 11 R = H R' = CH<sub>2</sub>D



BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Alcaloïdes Stéroïdiques C, M.-M. Janot, Q. Khuong-Huu, C. Monneret, I. Kaboré, J. Hildesheim, S.D Géro et R. Goutarel, Tetrahedron (sous presse).
- 2 - R. Hirschmann, C.S Suoddy, D.F Hiskey et N.L Wendler, J. Amer. Chem. Soc., 76, 4013, (1954).
- 3 - J. Elks, G.H Phillips, D.A.H Tylor et L.J. Wyman, J. Chem. Soc., 1739, (1954).
- 4 - R. Anliker, O. Rohr et M. Heusser, Helv. Chim. Acta, 38, 1171, (1955).
- 5 - W.F. Johns, J. Org. Chem., 29, 2545, (1964).
- 6 - H. Mitsuhashi et S. Harada, Tetrahedron, 22, 1013, (1966).
- 7 - a) F.C. Chang, Tetrahedron Letters, 29, 2057, (1963).  
b) F.C. Chang et R.C. Ebersale, Tetrahedron Letters, 16, 1985 (1968).
- 8 - H. Mitsuhashi, Y. Shimizu et N. Kawahara, Tetrahedron, 24, 2789 (1968).
- 9 - E.L. Eliel, Rec. Chem. Progr., 22, 129, (1961).
- 10 - G. Lukacs, P. Longevialle et X. Lusinchi, Tetrahedron (sous presse)
- 11 - C.A. Grob, Angew. Chem. Int., 8, 535, (1969).
- 12 - L. Van Hove, Tetrahedron, 7, 104, (1959).