

NOUVELLE METHODE DE REDUCTION  
DES ENAMINES DE CETO-3 STEROIDES

Par J. GORE et J.J. BARRIEREUX

Département de Chimie Organique-FACULTE DES SCIENCES  
43, Boulevard du 11 Novembre 1918 69 - VILLEURBANNE

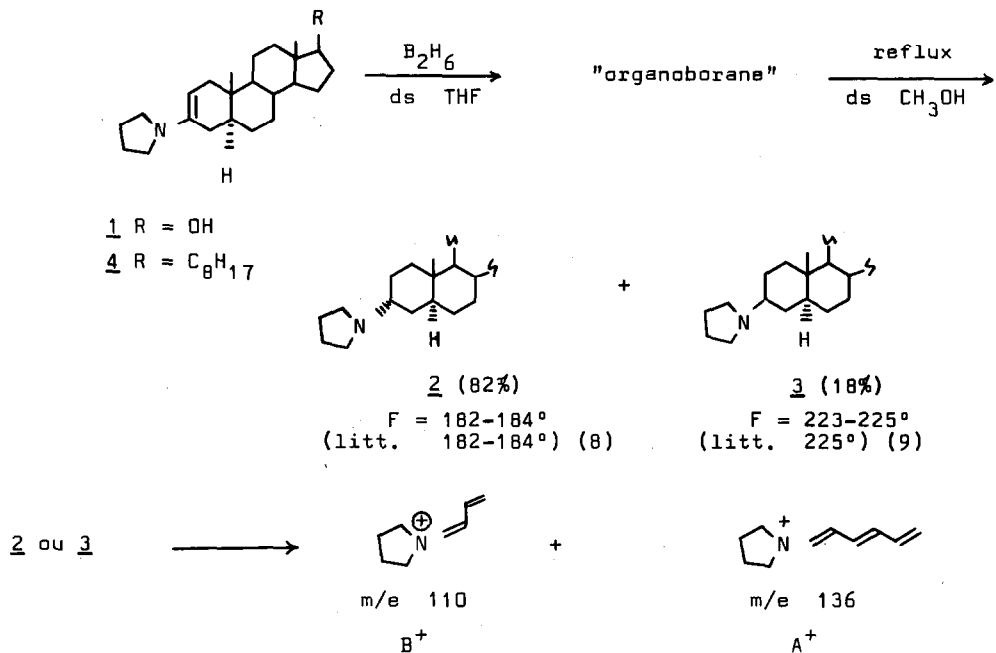
(Received in France 1 June 1970; received in UK for publication 10 June 1970)

On ne connaît que peu de méthodes permettant de réduire la double liaison des énamines des céto-stéroïdes (et plus particulièrement des céto-3). Deux procédés, dûs à PANDOUSE et Coll., donnent des résultats satisfaisants : le traitement des énamines par l'acide formique ou les formamides conduit préférentiellement aux amino-3 $\beta$  stéroïdes (groupement amino équatorial) (1), la réduction catalytique (Pd) donnant de façon prépondérante l'isomère 3 $\alpha$  (amino axial) (2). Par ailleurs, la transformation de la cholestanone en N,N diméthylamino-3 cholestane par la méthode de Leuckart comporte, elle aussi, la réduction catalytique de l'énamine formée *in situ* (3) ; l'isomère le plus abondant est alors celui à groupement amino équatorial. Enfin, MARSHALL et JOHNSON ont signalé que le traitement de diénamines stéroïdes par BH<sub>4</sub>Na en présence d'acide acétique conduisait, avec des rendements variables et par un mécanisme assez mal élucidé, à la réduction de la double liaison adjacente à l'atome d'azote (4).

Nous voudrions rapporter nos premiers résultats concernant une méthode simple de réduction des énamines des céto-3 stéroïdes qui s'effectue avec de bons rendements (80 à 85%) et qui consiste en une hydroboration suivie d'un court reflux de la solution dans un alcool de "l'organoborane" intermédiaire.

L'hydroboration de l'énamine 1 obtenue à partir de la dihydrotestostérone par la méthode générale (5) a été effectuée dans le THF par un courant de diborane gazeux (environ 3 fois la quantité stoechiométrique) selon un procédé déjà utilisé pour les énamines de cyclohexanones (6). Après réaction, l'évaporation du THF permet d'isoler un solide blanc cristallisé, non fusible, dont l'étude spectrale (masse, IR, RMN) n'a pas permis d'élucider la structure exacte. Sa principale caractéristique réside dans l'existence en IR d'une bande intense à 2400 cm<sup>-1</sup> déjà attribuée par certains auteurs à l'élongation de la liaison B-H.

Cet "organoborane" est très soluble dans le méthanol et l'éthanol. Un reflux de 30mn de sa solution méthanolique le transforme intégralement en le mélange de deux amines 2 (82%) et 3 (18%), séparables par cristallisation et identifiables par leurs constantes physiques et leurs spectres de masse identiques comportant seulement trois pics importants (M<sup>+</sup>, m/e 345, ~ 25% ; A<sup>+</sup>, m/e 136, ~ 50% ; B<sup>+</sup>, m/e 110, 100%). Ces spectres sont parfaitement en accord avec les mécanismes de fragmentation déjà publiés pour quelques amino-3 stéroïdes (7).



La même séquence réactionnelle menée sur l'énamine 4 de la 5 $\alpha$ -cholestanone conduit au mélange des pyrrolidino 3 $\alpha$  et 3 $\beta$  cholestanes, identifié d'une manière certaine par spectrométrie de masse ( $M^+$ ,  $m/e$  441, 9% ;  $A^+$  37% ;  $B^+$  100%). Aucune des méthodes usuelles de purification n'a permis, jusqu'à présent, de séparer les deux amines isomères.

Deux hypothèses peuvent être émises pour expliquer cette suite de réactions qui permet de passer aisément et avec d'excellents rendements des céto-3 aux amino-3 stéroïdes :

- Hydroboration anormale des énamines. Il y aurait, dès la première étape, réduction totale de la double liaison avec introduction de deux atomes d'hydrogène provenant de  $\text{BH}_3$ . L'organoborane serait alors un aminoborane de type 5 décomposé dès mise en solution dans un solvant polaire.

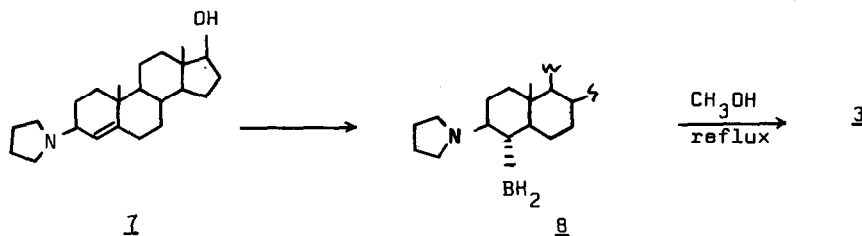


Cette hypothèse est en accord avec le fait que les deux hydrogènes viennent de  $\text{BH}_3$  : le traitement de l'organoborane intermédiaire par  $\text{CH}_3\text{OD}$  ne conduit pas à l'incorporation de deutérium.

- L'hydroboration serait normale et conduirait à un organoborane de type 6 solvaté par une ou plusieurs molécules de  $BH_3$  : l'évolution de 6 lors de sa mise en solution dans un alcool consisterait en la substitution de  $BH_2$  par un hydrogène d'une des molécules de  $BH_3$  associées.

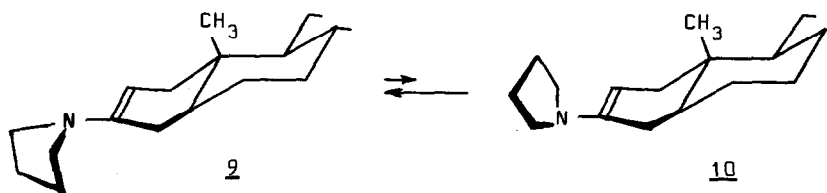
Cette hypothèse est soutenue par deux arguments :

→ L'hydroboration de 7 qui, bien que n'étant pas une énamine, doit donner un  $\alpha$ -aminoborane de structure 8 voisine de celle de 6 conduit à des résultats analogues. Un court reflux dans le méthanol de l'organoborane intermédiaire conduit spécifiquement au pyrrolidino-3 $\beta$  hydroxy-17 $\beta$  androstane 3.



→ Lewis et Pearce (10) ont pu, mais avec de faibles rendements, étendre sur certains stéroïdes leur méthode d'hydrogénolyse des énamines (hydroboration suivie d'un traitement de l' $\alpha$ -aminoborane intermédiaire par l'acide propionique) mise au point sur des énamines de cyclohexanones. Ce fait permet de postuler des structures 6 et 8 pour les produits d'hydroboration des énamines.

L'obtention préférentielle de 2 impliquerait alors l'attaque du diborane sur la face  $\beta$ , fait qui peut trouver son explication dans l'existence d'une conformation privilégiée 2 de l'énamine dans laquelle le cycle pyrrolidino gênerait l'approche du réactif par la face  $\alpha$ , la conformation 10 pouvant être déstabilisée par une interaction entre ce même cycle et le méthyle 19.



Le mécanisme exact de cette suite de réactions fait actuellement l'objet d'études approfondies. Il convient de noter qu'elle empêche la généralisation de notre précédent travail (11) au déplacement du carbonyle d'un céto-3 stéroïde : l'oxydation de l'organoborane par l'eau oxygénée en milieu alcalin pour conduire à l' $\alpha$ -pyrrolidino-alcool ne peut, en effet, se faire dans l'éthanol ; elle est, dans le cas de 6 ou 8, précédée par le passage aux amines.

Elle semble, de plus, spécifique à la série stéroïde : le reflux prolongé dans le méthanol de l'organoborane obtenu par hydroboration de l'énamine de la cyclohexanone conduit, ou à des produits de polymérisation, ou à des produits de dégradation à l'exclusion du pyrrolidino-cyclohexane.

#### REFERENCES

- 1 - J.J. PANOUSE, J. SCHMITT, P.J. CORNU, A. HALLOT, H. PLUCHET et P. COMOY Bull. Soc. Chim., p. 1761 (1963) et références citées.
- 2 - J. SCHMITT, J.J. PANOUSE, P.J. CORNU, H. PLUCHET, A. HALLOT et P. COMOY Bull. Soc. Chim., p. 753 (1964).
- 3 - R.R. SAUERS - J. Amer. Chem. Soc., 80, 4721 (1958).
- 4 - J.A. MARSHALL et W.S. JOHNSON - J. Org. Chem., 28, 421 (1963).
- 5 - M.E. HERR et F.W. HEYL - J. Amer. Chem. Soc., 75, 1918 (1953).
- 6 - I.J. BROWWITZ et G.J. WILLIAMS - J. Org. Chem., 32, 4157 (1967).
- 7 - a) W. VETTER, P. LONGEVIALLE, F. KHUONG-HUU-LAINE, QUI-KHUONG-HUU et R. GOUTAREL - Bull. Soc. Chim., p. 1324 (1963).  
b) L. DOLEJŠ, V. HANUŠ, V. CERNÝ et F. ŠORM Coll. Czech. Chem. Comm., 28, 1584 (1963).
- 8 - J. SCHMITT, J.J. PANOUSE, A. HALLOT, P. COMOY, H. PLUCHET et P.J. CORNU Bull. Soc. Chim., p. 463 (1962).
- 9 - J.J. PANOUSE, J. SCHMITT, P.J. CORNU, A. HALLOT, H. PLUCHET et P. COMOY Bull. Soc. Chim., p. 1767 (1963).
- 10 - J.W. LEWIS et A.A. PEARCE - J. Chem. Soc.(B), 863 (1969).
- 11 - J. GORE, J.P. DROUET et J.J. BARRIEUX Tetrahedron letters, 9 (1969).