

ALCALOIDES STEROIDIQUES CXLV (1) - RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU ^{13}C DE PRODUITS NATURELS ET APPARENTES VIII (2) - NOUVELLE METHODE DE PREPARATION D'AZIDO- ET D'AMINO-STEROIDES EPIMERES EN C-5

Q. Khuong-Huu, G. Lukacs, A. Pancrazi et R. Goutarel

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

(Received from France 19 July 1972; received in UK for publication 24 July 1972)

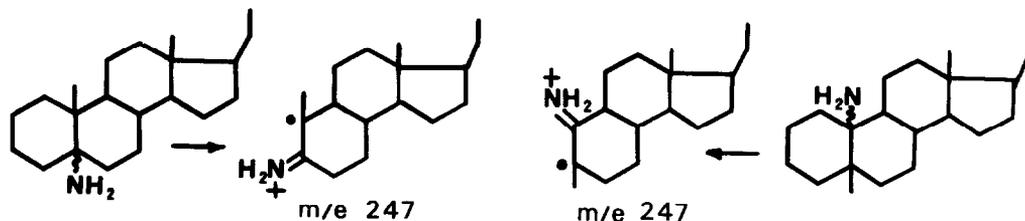
Dans le cadre d'une étude générale de la photolyse des azides stéroïdiques (3), il nous est apparu intéressant d'étudier le comportement des azido-5 α et azido-5 β prégnanes, l'orientation du groupement azide devant conditionner la migration éventuelle des liaisons rattachées au C-5 (4). La préparation d'azido-5 α stéroïdes est possible à partir des époxydo-5 β , 6 β stéroïdes, mais outre le faible rendement de la réaction, on aboutit à des composés comportant un groupe OH-6 β (5). L'azido-1 norbornane comportant un groupe azide sur un carbone quaternaire a pu être obtenu (6) par une suite de réactions difficilement applicables en série stéroïde. Nous décrivons ici une nouvelle méthode permettant d'obtenir, avec de bons rendements, l'azido-5 α prégnane, 3, et l'azido-5 β prégnane, 2, les azido-5 β stéroïdes n'ayant, à notre connaissance, jamais été préparés.

L'hydroxy-6 β prégnane-5 α , 1 (3g) traité, à la température du laboratoire par une solution benzénique d'acide azothydrique (300ml) (7) et de 2ml d'éthérate de BF_3 , pendant 1 h. avec vigoureuse agitation, conduit au mélange (3, 1g) des deux azides 2 et 3 qui sont séparés par chromatographie sur silice. L'azido-5 β prégnane, 2 (1, 4g) cristallise de l'acétone, $F = 146^\circ$, $[\alpha]_D + 30^\circ$ (CHCl_3); DC: λ_{max} 292nm, $\Delta\epsilon - 0,3$; SM: $M^+ = 329$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_3$), $M-28 = 301$, métastables à 271, 1 (301 \rightarrow 286), 256, 7 (286 \rightarrow 271), 221, 1 (301 \rightarrow 258), 197, 8 (301 \rightarrow 244).

L'azido-5 α prégnane, 3 (1, 6g) se présente sous forme d'une laque, $[\alpha]_D + 18^\circ$; DC: λ_{max} 292nm, $\Delta\epsilon - 0,17$; SM: $M^+ = 329$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_3$) pratiquement superposable à celui de 2.

Les azides 2 et 3, réduits par LiAlH_4 dans l'éther, conduisent à l'amino-5 β prégnane, 4, $F = 96^\circ$ (sublimé); $[\alpha]_D - 3^\circ$; SM: $M^+ = 303$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{N}$), pic de base à m/e 247 ($M-56$) et à l'amino-5 α prégnane, 5, $F = 87^\circ$ (sublimé); $[\alpha]_D + 22^\circ$; SM superposable à celui de 4.

Les spectres de masse des amines 4 et 5 indiquent que le groupe azoté se situe en position 5 ou 10, sans permettre une distinction entre ces deux positions.



	<u>5</u>	<u>3</u>	<u>6</u>	<u>4</u>	<u>2</u>	<u>7</u>
	NH ₂ -5 α	N ₃ -5 α	H-5 α	NH ₂ -5 β	N ₃ -5 β	H-5 β
C-1	38,0	32,1	38,4	38,5	38,3	37,3
C-2	23,4 ^a	23,3 ^a	21,9	23,2 ^a	23,3 ^a	21,0
C-3	22,2 ^a	22,3 ^a	26,5	21,0 ^a	20,8 ^a	24,6
C-4	28,6	28,4	28,8	35,2 ^b	30,9 ^b	26,8
C-5	n. d.	n. d.	46,7	n. d.	n. d.	40,3
C-6	28,6	28,4	28,8	28,3 ^b	28,3 ^b	27,0
C-7	33,4	29,4	31,8	26,5 ^b	27,0 ^b	28,1
C-8	35,6	35,3	35,2	35,2	35,0	35,5
C-9	43,4	43,6	54,5	46,7	47,0	45,5
C-10	40,2	42,5	35,9	26,5	30,9	27,7
C-11	20,9 ^a	20,4 ^a	20,5	20,5 ^a	20,8 ^a	20,6
C-12	31,8	32,1	27,9	31,5	31,8	27,7
C-13	42,4	42,5	42,3	42,6	42,5	42,4
C-14	56,8	56,4	56,3	56,3	56,0	56,2
C-15	24,9 ^a	24,8 ^a	23,9	24,6 ^a	24,6 ^a	24,0
C-16	38,7	38,5	39,8	38,5	38,3	40,1
C-17	53,6	53,4	56,0	53,3	53,3	56,0
C-18	13,5 ^b	13,4 ^b	11,8	13,2 ^c	13,4 ^c	11,8
C-19	17,6	18,2	11,7	15,6	15,6	24,0
C-20	21,5 ^a	21,1 ^a	35,5	21,0 ^a	20,8 ^a	35,7
C-21	12,6 ^b	12,5 ^b	18,3	12,7 ^c	12,7 ^c	18,4

a, b, c : une attribution inverse est également possible à l'intérieur d'une colonne verticale
 n. d. : non déterminé

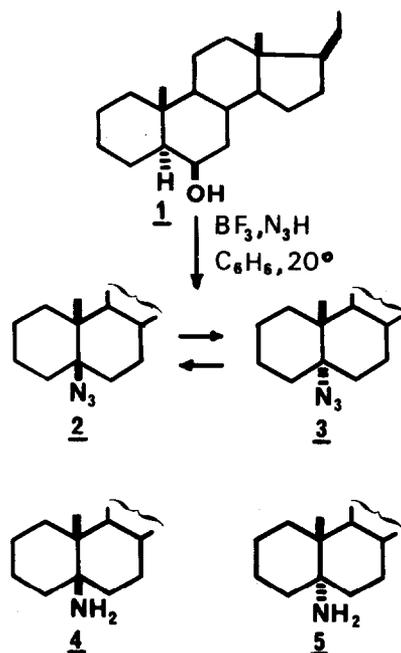


Tableau : Déplacements chimiques en RMN du ¹³C des carbones des stéroïdes 2, 3, 4, 5, 6, 7 (16).

Les courbes dichroïques, ainsi que les spectres de RMN de ¹H n'apportent aucun argument décisif sur la structure des nouveaux azides. Si l'on admet que le méthyle 19 n'a pas migré au cours de la réaction, les déplacements chimiques de ce méthyle dans 2 et 4 (0,97 et 1,01ppm) et dans 3 et 5 (0,90 et 0,87ppm) sont compatibles avec une configuration 5 β pour 2 et 4 et 5 α pour 3 et 5.

Les structures 2 et 3 des deux azido-prégnanes ont été établies, sans ambiguïté, par une étude en RMN du ¹³C. L'interprétation des spectres a été effectuée en fonction de la

théorie du déplacement chimique du carbone (8, 9, 10) appuyée par des expériences de découplage partiel (11, 12, 13). Les déplacements chimiques de 2, 3, 4 et 5, ainsi que ceux des composés modèles utilisés : cholestane-5 α , 6 (14, 15) et cholestane-5 β , 7 (14) sont donnés dans le tableau.

- Le déplacement chimique du C-8 d'un stéroïde est fortement influencé par la nature du substituant en 10 β (15). Ce déplacement chimique étant pratiquement identique pour les azides 2 et 3 (35, 0 et 35, 3), les amines 4 et 5 (35, 2 et 35, 6) et les produits de référence 6 (35, 2) et 7 (35, 5), on peut affirmer que le méthyle 19 n'a pas subi de migration au cours de la réaction.

Le groupe azide des épimères 2 et 3 ne pouvant être situé, d'après les spectres de masse des amines 4 et 5, que sur l'un des carbones quaternaires 5 ou 10, se trouve nécessairement en position 5. En RMN du ^{13}C , on observe les signaux du C-5 à 46, 7 pour 6 et à 40, 3 pour 7; l'absence de signaux ayant les mêmes déplacements chimiques dans les spectres de 2, 3, 4 et 5 est aussi en faveur d'une liaison N-C-5.

- Dans le cholestane-5 α , 6, les déplacements chimiques de C-4 et C-6 (28, 8 et 28, 8) sont parfaitement identiques (14, 15), ce qui est dû à la symétrie de ces deux carbones par rapport au C-5. Une même symétrie est observée pour les déplacements chimiques des C-4 et C-6, dans les spectres de 3 (28, 4 et 28, 4) et 5 (28, 6 et 28, 6) qui sont donc l'azido-5 α prégnane, 3, et l'amino-5 α prégnane, 5. Le déplacement chimique vers les champs forts du signal du C-9 dans 3 (43, 6) et 5 (43, 4) par rapport à celui du cholestane-5 α , 6 (54, 5) ne peut s'expliquer que par une interaction diaxiale de type 1, 3 entre le proton H-9 α axial et le groupement azoté en 5 α .

- L'azide 2 et l'amine 4 sont nécessairement l'azido-5 β prégnane et l'amino-5 β prégnane. Dans le spectre de ces deux dérivés, on observe un déplacement chimique du C-9 du même ordre dans 2 (47, 0), 4 (46, 7) et dans le cholestane-5 β , 7 (45, 5).

Quant au signal du C-19 de 2 et 4 (série 5 β), il est fortement repoussé vers les champs forts (15, 6 et 15, 6) par rapport à sa position dans 7 (24, 0) (14). Ce résultat s'interprète par une interaction équatoriale-axiale de type 1, 2 entre la fonction azotée en 5 β et le méthyle 19 (9).

Nous avons constaté que, au cours de la réaction, il ne se forme ni d'azido-6 stéroïdes ni d'oléfine- Δ^5 , ni de produits de transposition spinale. D'autre part, les azides 2 et 3 sont stables en solution benzénique en présence d'éthérate de BF_3 , alors que l'addition d'acide azothydrique à cette solution provoque l'équilibration de chaque isomère pris séparément en un mélange de 2 et 3.

On peut dès lors postuler que la complexation par BF_3 de la fonction OH de l'hydroxy-6 β prégénane-5 α , 1, conduit à une migration d'hydrure 1,2, pour donner, en présence d'un réactif fortement nucléophile comme N_3H , l'azido-5 β prégénane, produit cinétique, ce qui a été vérifié. Celui-ci, par équilibration, donne le mélange des azides 2 et 3. On doit noter que l'hydroxy-prégénane, 1, lorsqu'il est mis en présence d'une solution benzénique de trifluorure de bore, en l'absence d'acide azohydrique, subit une transposition spinale.

Nous remercions le Professeur M. -M. JANOT pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

Références

- (1) - Alcaloïdes stéroïdiques CXLIV - F. Frappier, J. Boivin et F. X. Jarreau, C.R. Acad. Sci., sous presse.
- (2) - Résonance Magnétique Nucléaire du ^{13}C de produits naturels et apparentés VII - G. Lukacs, et C. R. Bennett, Bull. Soc. Chim. Fr., sous presse.
- (3) - Q. Khuong-Huu et A. Pancrazi, Tetrahedron Letters, 1968, p. 4221 ; ibid., 1971, p. 37 ; Bull. Soc. Chim. Fr., 1970, p. 4446.
- (4) - R. A. Abramovitch et E. Kyba, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 1537.
- (5) - G. Snatzke et A. Veithen, Liebigs Ann. Chem., 1967, 703, 159.
- (6) - J. O. Reed et W. Lwowski, J. Org. Chem., 1971, 36, 2864.
- (7) - Org. Reactions vol. III, p. 327, John Wiley and Sons Inc., New-York.
- (8) - J. W. Emsley, J. Feeney et L. H. Sutcliffe, "High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy", Pergamon Press, 1965, II, 988.
- (9) - D. K. Dalling et D. M. Grant, J. Amer. Chem. Soc., 1967, 89, 6612.
- (10) - D. W. Cochran, Thèse de Doctorat, Université d'Indiana, 1971.
- (11) - J. D. Roberts, F. J. Weigert, J. I. Kroschwitz et H. J. Reich, J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92, 1338.
- (12) - E. Wenkert, A. O. Clouse, D. W. Cochran et D. Dodrell, J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 6879.
- (13) - M. Jautelat, J. B. Grutzner et J. D. Roberts, Proc. Nat. Acad. Sci. (U.S.), 1968, 60, 1152.
- (14) - B. Balogh, D. M. Wilson et A. L. Burlingame, Nature, 1971, 233, 261.
- (15) - H. J. Reich, M. Jautelat, M. T. Messe, F. J. Weigert et J. D. Roberts, J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 7445.
- (16) - Les spectres de RMN du ^{13}C ont été effectués, en solution dans CDCl_3 , à 22, 63 MHz, en utilisant le TMS comme référence interne, sur un spectromètre muni d'une transformée de Fourier, déplacements chimiques en ppm. Pour 6 et 7, les valeurs publiées (14, 15) par rapport au CS_2 ont été transformées par la relation $\delta_{\text{CS}_2} = \delta_{\text{TMS}} + 192,4$ ppm.