

ALCALOIDES STEROIDIQUES CLIII (1) - ACTION DU CHLORURE DE BENZOYLE
ET DU CHLORURE DE TOSYLE SUR UNE NITRONE HETEROCYCLIQUE
STEROIDIQUE

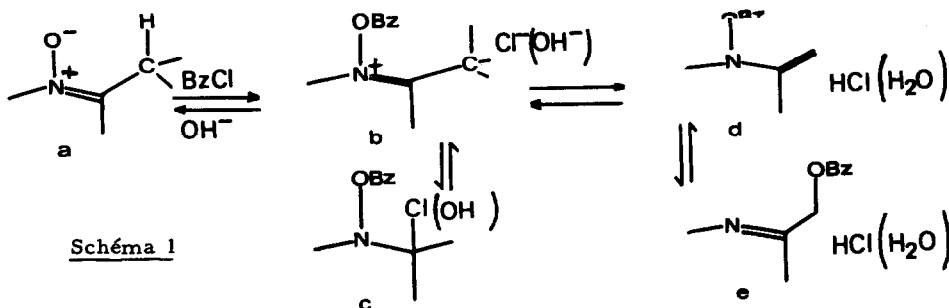
J. P. Alazard, B. Khémis et X. Lusinchi

(Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91190 Gif-sur-Yvette, France)

(Received in France 16 October 1972; received in UK for publication 19 October 1972)

Gutteridge et coll. (2) ont récemment montré que l'action du chlorure de benzoyle sur la nitrone pyrrolinique 1, conduisait à la Δ_1 -pyrroline benzoyloxylée 2. Cette fonctionnalisation sur le carbone en α de celui de l'imine est obtenue dans des conditions très diverses : action du chlorure de benzoyle dans le chloroforme seul, ou en présence de triéthylamine ainsi que dans une solution aqueuse de soude.

Le mécanisme de cette réaction peut être déduit de celui, très étudié, de l'action des anhydrides et chlorures d'acide sur les N-oxydes aromatiques (3) (schéma 1).



Pour le substrat et les conditions utilisées (2), l'élimination conduisant à l'énamine N-benzoyloxylée s'effectue selon Saytzeff, sur le carbone le plus substitué. Les auteurs ont cherché, sans y parvenir, à isoler un intermédiaire de cette réaction.

La nitrone stéroïdique 3 (4) présente la particularité de ne pouvoir conduire à l'énamine la plus substituée ayant la double liaison en 17-20 (5). Si elle peut réagir selon le schéma 1, elle permettrait donc d'obtenir des dérivés du prégnane substitués sur les carbones 18, 20 et 21.

Contrairement à la nitrone 1, la nitrone 3 n'a pu conduire à l'imine benzoyloxylée 10 que dans des conditions très particulières : préparation dans un premier temps, du mélange des benzoyloxyamino-carbinols épimères en 20 5, qui sont isolés et peuvent alors être isomérisés quantitativement dans un deuxième temps avec formation du dérivé 10 (7).

La structure de l'imine 10 est confirmée par les réactions suivantes : sa réduction par le borohydrure de sodium conduit à l'amido-alcool 7 (9), résultant de la trans-acylation (10) de l'amino-ester 6 non isolable. L'hydrolyse alcaline de l'amido-alcool 7 conduit à l'amino-alcool 8, puis par méthylation à l'azote selon Eschweiler-Clarke, à l'amino-alcool 9.

Ces deux amino-alcools sont identiques à ceux obtenus par hydroboration oxydative de l'énamine 12, puis déméthylation selon Von Braun de l'ester acétique de 9 (11).

Les autres conditions utilisées par Gutteridge et coll. (2), benzoylation en l'absence d'une base ou en présence d'une amine, ne permettent pas d'obtenir le dérivé 10. Dans le premier cas, à la température ambiante, la réaction conduit à un mélange contenant principalement la forme immonium b du schéma 1 (13) qui évolue par chauffage vers un mélange de dérivés dont la structure n'a pu être déterminée. Un mélange complexe est également obtenu si la réaction est effectuée dans la pyridine (14).

Le remplacement du groupement benzoyloxy par le reste tosyloxy plus électro-attirant pouvait faciliter le passage de b à d (schéma 1) (17). Par action du chlorure de tosyloxy en présence d'une solution aqueuse alcaline, c'est une réaction de l'intermédiaire c qui a été observée, la nitrone 3 conduisant à l'oxaziranne 15 connu (4a, 19). En solution chloroformique et en l'absence de base, le dérivé 4 chloré en 21 est obtenu (20), lequel conduit au dérivé benzoyloxy-lé 10 par action du benzoate de sodium dans le HMPT.

Ces résultats, concernant l'action de chlorures d'acide sur une nitrone stéroïdique, mettent en relief le rôle joué par la nature du groupe partant fixé sur l'oxygène de la nitrone et par la nature des bases présentes dans le milieu. On peut considérer, par comparaison avec la nitrone 1, que la structure de la nitrone 3 ne facilite pas le passage de la forme immonium b à la forme énamine d (schéma 1). Avec le reste benzoyloxy peu mobile, la réaction s'arrête aux stades b et c à la température ambiante et ces intermédiaires n'évoluent, à température plus élevée, vers la structure substituée en 21, qu'en présence d'une base suffisamment forte (OH⁻) et dans des conditions précises. Avec le reste tosyloxy plus mobile le passage au dérivé substitué en 21 est obtenu à la température ambiante en présence d'une base faible (Cl⁻). En présence d'ions OH⁻, la forme pseudobasique c (schéma 2) est la plus réactive et une substitution intramoléculaire sur l'azote conduit alors à un oxaziranne (21). Dans aucun cas des dérivés qui résulteraient d'une transposition analogue à celle de Beckmann ne sont observés (24).

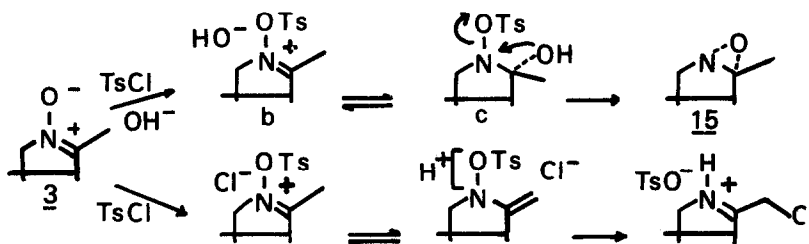


Schéma 2

Nous remercions le Professeur M.-M. Janot et le Docteur R. Goutarel pour tout l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail, ainsi que le Docteur G. Lukacs qui a réalisé et interprété le spectre de RMN du ¹³C du dérivé 10.

Bibliographie et notes

- 1 - Alcaloïdes stéroïdiques CLII - H. Dadoun et A. Cavé, Phytochemistry, en préparation.
- 2 - N. J. A. Gutteridge et J. R. M. Dales, J. Chem. Soc. (C), 1971, p. 122.
Le produit effectivement isolé par les auteurs est, selon les conditions, soit le dérivé 2, soit son sel, soit un dérivé résultant de l'action du chlorure de benzoyle sur le dérivé 2.
- 3 - R. Bodalski et A. R. Katritzki, J. Chem. Soc. (B), 1968, p. 831 et références citées.
- 4a - X. Lusinchi, Tetrahedron Letters, 1967, p. 177.
- b - P. Milliet et X. Lusinchi, Tetrahedron Letters, 1971, p. 3763.

- 5 - Une double liaison en position 17-20 est dans une position non favorable (6).
- 6 - G. Lukacs, A. Picot, L. Cloarec, A. Kornprobst, L. Alais et X. Lusinchi, Tetrahedron, 1971, 27, 3215.
- 7 - La nitrone 3, dissoute dans C_6D_6 , est additionnée de chlorure de benzoyle (1,1 mole) en présence d'une solution aqueuse de soude. L'examen en RMN de la solution benzénique montre que celle-ci contient le mélange des épimères 5 (présence de signaux correspondant à deux méthyles 21, $\delta = 1,40$ et $1,48$, ainsi que deux systèmes AB caractéristiques, pour ces structures, de deux méthylènes en α d'un azote de type sp_3 (8)). Cette solution, agitée en présence de silicagel, redonne quantitativement la nitrone de départ. Additionnée de pyridine (élimination de l'excès de chlorure de benzoyle), lavée, séchée et concentrée, cette solution laisse un résidu constitué des épimères 5 accompagnés de traces du dérivé 10. Chauffé à reflux dans le benzène ou dans le chloroforme, ce mélange conduit quantitativement au dérivé 10. N'ayant pu être obtenu cristallisé, ce dérivé est caractérisé par sa masse ($M^+=419$) et son spectre de RMN 1H ($\delta = 3,60$ et $5,02$, signaux à allure de singulet, CH_2 en 18 et en 21). Un spectre de RMN du ^{13}C a confirmé la structure de ce dérivé. Contrairement au mélange des épimères 5, le dérivé 10 est stable en présence de silicagel. La solution benzénique initiale non traitée, portée à reflux, conduit à un mélange complexe constitué par la nitrone 3, l'imine 10 et plusieurs produits de structure inconnue.
- 8 - J. P. Jeannot, X. Lusinchi, J. Parello et D. Z. Simon, Tetrahedron Letters, 1971, p. 235.
- 9 - $F = 201^\circ$; $M^+ = 421$; $[\alpha]_D = + 81^\circ 8$ ($CHCl_3$).
- 10a - S. Winstein et R. Boschan, J. Amer. Chem. Soc., 1950, 72, 4669.
b - L. H. Welsh, J. Org. Chem., 1967, 32, 119.
- 11 - A. Picot et X. Lusinchi, résultats non publiés. Il est à noter que les deux voies utilisées conduisent à un dérivé $20\alpha H$. Il a été établi que la réduction nucléophile des imines du type 10 (12) et des nitrones correspondantes (4a) est stéréospécifique et conduit à des dérivés de configuration 20α .
- 12 - P. Milliet, A. Picot et X. Lusinchi, Tetrahedron Letters, 1971, p. 1195.
- 13 - Les signaux principaux observés dans le spectre de RMN peuvent être attribués à la forme b (schéma 1) : signaux analogues au méthyle 21 et au méthylène 18 de la nitrone 3, mais déplacés vers les champs faibles. D'autres signaux sont présents dans le spectre, mais ne peuvent être attribués aux formes pseudobasiques c. Traité par une solution alcaline, ce mélange conduit aux épimères 5 accompagnés d'une petite quantité de nitrone 3; il retourne à la nitrone 3 au contact de silicagel.
- 14 - Il est possible que ces mélanges résultent de condensations intermoléculaires entre la forme immonium et la forme énamine. Une petite quantité d'un dérivé de poids moléculaire élevé ($M^+ = 716$) a pu être isolée mais sa structure n'a pu être déterminée. Le mélange ne contient ni l'imine 10, ni la nitrone de départ, ni aucun des produits qui auraient pu résulter d'une transposition de type Beckmann (15) (lactame 13 (16a) ou acétyl-azétidine 14 (16b)).
- 15 - D. H. Barton, M. J. Day, R. H. Hesse et M. M. Pechet, Chem. Comm., 1971, p. 945.
- 16a - A. Cavé, C. Kan-Fan, P. Potier, J. Le Men et M. -M. Janot, Tetrahedron, 1967, 23, 4691.
b - J. Parello, R. Beugelmans, P. Milliet et X. Lusinchi, Tetrahedron Letters, 1968, p. 5087.
- 17 - Les nitrones dont le comportement en présence de chlorure de tosyle a été étudié jusqu'à présent, ont conduit à des dérivés résultant d'une transposition comparable à celle de Beckmann (15, 18).
- 18 - R. Fielden, O. Meth-Cohn et H. Suschitzky, Chem. Comm., 1970, p. 1658.
- 19 - Le spectre de RMN du produit brut correspond à celui de l'oxaziranne α 15 (4a) et ne contient pas les signaux correspondant à l'oxaziranne épimère (16b).
- 20 - $M^+ 333$ et 335 (11b), $M^+ 172$ (TsOH). L'action d'une base conduit à 11b obtenu par action de l'hypochlorite de tertibutyle sur 11a (A. Picot et X. Lusinchi, non publié).

21 - Le passage, par voie chimique, d'une nitronne à l'oxaziranne correspondant n'a pas encore été décrit. Suginomé et coll. ont obtenu, par action de l'anhydride acétique sur un α -hydroxy-nitronne, l'oxaziranne α -acétyloxylé inversé (22). Il faut noter qu'un intermédiaire de type c (schéma 2) est obtenu par action de l'hydroxylamine O-sulfonée sur les cétones (23). L'obtention du seul oxaziranne α , 15, peut résulter de la cyclisation plus rapide de l'épimère N-tosyloxy 20 α hydroxylé en équilibre avec l'épimère 20 β hydroxylé. Elle peut également s'expliquer par une addition hautement stéréospécifique par la face α de l' OH^- sur la forme immonium b (schéma 2), la substitution du groupe tosyloxy étant ensuite plus rapide que l'équilibration en 20 de la forme pseudobasique c. Cette seconde hypothèse paraît la plus probable. Les additions sur les structures insaturées en 20 s'effectuent en effet très préférentiellement par la face α (4a, 12, 16a). Par ailleurs, une cyclisation plus rapide de la forme pseudobasique 20 α hydroxylée traduirait une plus grande stabilité de l'oxaziranne α . Or les deux oxazirannes épimères ont des stabilités voisines et sont en particulier obtenus en quantité sensiblement équivalentes par isomérisation photochimique de la nitronne 3 (16b). Une attaque totalement stéréospécifique selon le schéma 2 ne peut cependant être retenue. L'obtention de deux épimères N-benzoyloxylés montre en effet qu'un certain pourcentage d'attaque par la face β a lieu, conduisant au mélange des épimères 5 dont les stabilités doivent être voisines.

22 - H. Suginomé, N. Sato et T. Masamune, *Tetrahedron*, 1971, 27, 4863.

23 - E. Schmitz et D. Murawski, *Chem. Ber.*, 1965, 98, 2516.

24 - L'obtention en l'absence de base, du dérivé chloré en 21 4, montre que l'acide libéré par la formation de l'énamine (cf. schéma 1) intervient dans la réaction (schéma 2).

