

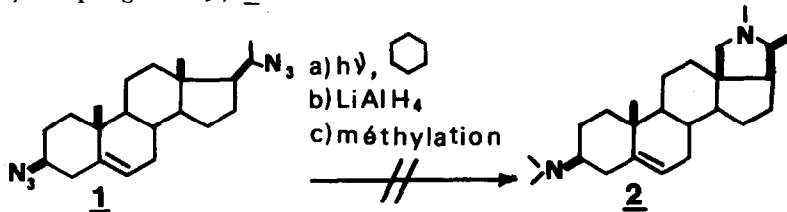
ALCALOÏDES STEROÏDIQUES CLV (1)
PHOTOCHEMIE D'AZIDO-STEROÏDES - 4^{ème} COMMUNICATION -(2). MISE EN
EVIDENCE DE LA FORMATION D'UN CYCLE PYRROLIDINIQUE PAR PHOTO-
CHEMIE DE L'AZIDO-6 β PREGNANE-5 α

Ange PANCAZI, Qui KHUONG-HUU et Robert GOUTAREL
C.N.R.S. - Institut de Chimie des Substances Naturelles, 91190 - F - Gif s/Yvette

(Received in France 2 November 1972; received in UK for publication 6 November 1972)

BARTON et MORGAN (3), en 1962, avaient postulé que la photolyse des azides non aromatiques devait conduire à des "nitrenes" activés réagissant selon trois voies différentes : A - isomérisation en imine, B - abstraction d'hydrogène du solvant pour donner des amines primaires, C - abstraction d'hydrogène 1,5 suivie d'une cyclisation en pyrrolidines.

Une application en avait été une synthèse de la conessine 2, à partir du diazido-3 β ,20 α prégnène-5, 1.

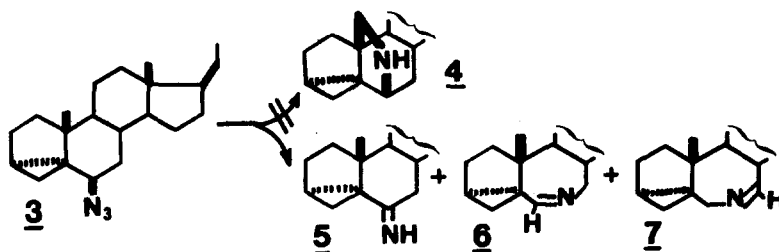


Ces résultats avaient été controversés par plusieurs auteurs (4) et BARTON et STARRATT (5) n'ayant pu reproduire les expériences de L.R. MORGAN jr concluaient que celles-ci devaient être refaites par d'autres chercheurs avant d'être acceptées. Ayant mis au point des méthodes stéréospécifiques d'introduction d'une fonction azide en 3 et en 20 dans un stéroïde (6) nous avons pu préparer le diazidoprégnène 1 à l'état pur et cristallisé, ce qui nous a conduits à l'étude de la photolyse des azides stéroïdiques.

La photolyse de 1 s'étant révélée fort complexe et ne conduisant en aucun cas à la conessine, nous avons décidé de faire une étude systématique du comportement des azido-3, azido-20 prégnanes en tant que modèles et aussi du cyclo-3 α ,5 α azido-6 β prégnane 3, puisqu'il était démontré que l'azidolyse du ditosyloxy-3 β ,20 β prégnène-5, dans les conditions décrites en (3) conduit à des

quantités non négligeables de dérivés cyclo-3 α ,5 α azido-6 β (7).

L'étude de la photolyse des azido-20 prégnanes a montré que, selon les conditions, on peut obtenir les produits postulés en A et B par BARTON (3), mais qu'il n'est pas possible de mettre en évidence la formation d'un cycle pyrrolidinique selon la réaction C. L'un des produits principaux de la réaction est une base de Schiff bis-stéroïdique pour laquelle a été proposé un mode de formation faisant intervenir la duplication du nitrene initialement formé (8). En fait, la formation d'un nitrene au cours de la photolyse d'azides aliphatiques et alicycliques est actuellement très discutée (9), la principale réaction observée étant considérée comme résultant d'un mécanisme de transposition avec élimination de N₂.



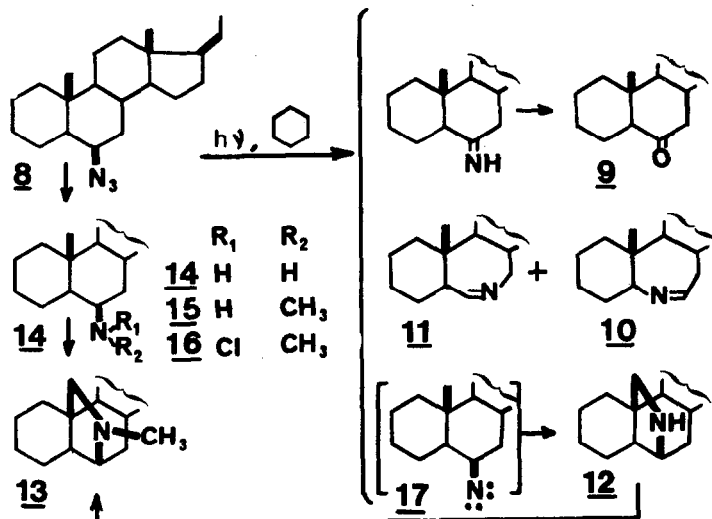
Ce mécanisme de transposition explique parfaitement la formation d'aza-B-homo-stéroïdes observée par Mc KENNA et al. (10) au cours de la photolyse de l'azido-6 β cholestane, et par nous-mêmes (2) par photochimie de l'azido-6 β cyclo-3 α ,5 α prégnane 3, conduisant, non pas à la pyrrolidine 4, mais en plus de l'imine 5 prédominante, aux deux aza-B-homo-stéroïdes 6 et 7.

La présence d'un cyclopropane 3 α ,5 α sur un stéroïde tendant à éloigner le substituant 6 β du méthyle 19 et diminuant par conséquent les chances d'une cyclisation, nous avons été conduits à l'étude du comportement photochimique de l'azido-6 β prégnane-5 α , 8.

L'azido-6 β prégnane-5 α , 8, C₂₁H₃₅N₃, [α]_D⁻ 53°, RMN : s 0,60 (CH₃-18), s, 0,98 (CH₃-19), m à allure de q, 3,61, J₁ = J₂ = J₃ = 3 Hz (H-6 α) a été irradié, dans un tube de Vycor, en solution dans le cyclohexane, à l'aide d'une lampe haute pression SP 500. Les produits bruts ont été séparés et purifiés par chromatographie sur plaque de silice ce qui a permis d'identifier :

- Le ceto-6 prégnane-5 α , 9 (27%), C₂₁H₃₄O, F 125-126° (acétone), [α]_D⁻ 9°; RMN : s, 0,58 (CH₃-18), s, 0,74 (CH₃-19).

- L'aza-6 B-homo prégnène-6, 10 (35%), C₂₁H₃₅N, F 80° (sublimé), [α]_D⁺ 23°, IR : C=N, 1675cm⁻¹, RMN : s 0,58 (CH₃-18), s, 0,79 (CH₃-19), m, 3,3, J₁ = 9,5Hz, J₂ = 6,5Hz, J₃ = 2,5Hz (H-5 α), t dédoublé, 8,00, J₁ = J₂ = 5,5Hz, J₃ = 2,5Hz (H-7) ; SM : M⁺ = 301 (11%), M-15 (9%), M-29 (2%), M-43 (1%), m/e 122 (3,5%).



- L'aza-7 B-homo prégénène-6, 11 (25%), C₂₁H₃₅N, F 62° (sublimé), [α]_D²⁰ + 78°, IR : C=N, 1675cm⁻¹, RMN : s, 0,58 (CH₃-18), s, 0,84 (CH₃-19), AB, A, 3,13, B, 3,85, J_{AB} = 11,5Hz, J_{AK} = 8Hz, J_{AL} = 3Hz (CH₂-7a) d dédoublé, 7,4, J₁ = 4Hz, J₂ = 3Hz (H-6) ; SM : M⁺ = 301 (17%), M-15 (8,5%), M-29, m/e 204 (2,5%) m* 138,2 (M⁺ → 204), m/e 136 (6%), m* 61,4 (M⁺ → 136).

- et enfin un quatrième produit plus polaire (6%) auquel est attribuée la structure de l'imino-6β,19 prégénène-5α, 12, C₂₁H₃₅N (laque), RMN : s, 0,63 (CH₃-18), d, 3,1, J = 4Hz (H-6α), AB, 2,74 et 2,86, J = 11Hz (CH₂-19), H mobile à 4,3 ; SM : M⁺ = 301 (7%), M-15 (1%), M-29 (1%), M-44 (1%), m/e 122 (50%) m* 49,4 (M⁺ → 122).

La méthylation de 12 (HCOOH/HCHO) conduit à la méthylpyrrolidine 13, C₂₂H₃₇N, (laque), [α]_D²⁰ - 20° ; RMN : s, 0,61 (CH₃-18), s, 2,51 (N-CH₃), AB, 2,41 et 2,93 J = 10Hz (CH₂-19), d, 2,75, J = 4Hz (H-6α) ; SM : M⁺ 315 (2,5%), M-15 (0,5%) M-29 (0,5%), m/e 136 (50%).

La synthèse de 13 a été réalisée à partir du méthylamino-6β prégénène-5α, 15 selon HOFMANN-LOEFFLER-FREYTAG (11) : la chloramine 16 a été irradiée dans l'acide trifluoroacétique entre 0 et 10°C par une lampe SP 500 haute pression ; après évaporation sous vide de l'acide trifluoroacétique on reprend par de la potasse méthanolique N, à reflux 1h. et sépare, après extraction et chromatographie 40% de 15 et 45% de méthylamino-6β,19 prégénène-5α, 13 (laque), [α]_D²⁰ - 21°, RMN : s, 0,61 (CH₃-18), s, 2,51 (N-CH₃), AB, 2,43 et 2,95, J = 10Hz (CH₂-19), d, 2,78, J = 4Hz (H-6α) ; SM superposable au précédent : M⁺ 315, pic de base à m/e 136.

Ce résultat démontre que dans certaines conditions, la voie C postulée par BARTON (3) peut être réalisée et est un argument en faveur de l'existence

d'un nitrène intermédiaire 17 mise en doute par ABRAMOVITCH (9) et conduisant à une cyclisation en pyrrolidine avec abstraction d'hydrogène 1,5. On doit signaler que dans l'irradiation de l'azido-6 β cholestane-5 α , MC KENNA (10) n'a mis en évidence ni pyrrolidine 6 β ,19, ni aza-7 B-homo cholestène-6.

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

REFERENCES

- 1 - Alcaloïdes Stéroïdiques CLIV - O. FOUSSARD-BLANPIN, F. HUBERT, P. CHOAY, et M. LEBOEUF, Ann. Pharm. fr., sous presse.
- 2 - A. PANCRAZI, Q. KHUONG-HUU, Tetrahedron Letters, 1971, p. 37.
- 3 - D.H.R. BARTON et L.R. MORGAN Jr, J. chem. Soc., 1962, p. 624.
- 4 - E. WASSERMAN, G. SMOLINSKY et W.A. YAGER, J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 3166.
- R.M. MORIARTY et M. RAHMAN, Tetrahedron, 1965, 21, 2877.
- W.H. SAUNDERS Jr et E.A. CARESS, J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 861.
- 5 - D.H.R. BARTON et A.N. STARRATT, J. chem. Soc., 1965, p. 2444.
- 6 - R. GOUTAREL, H.R. MAHLER, G. GREEN, Q. KHUONG-HUU, A. CAVE, C. CONREUR, F.-X. JARREAU et J. HANNART, Bull. Soc. Chim., 1967, 12, 4575.
- 7 - R. GOUTAREL, A. CAVE, L. TAN et M. LEBOEUF, Bull. Soc. Chim., 1962, p. 646.
- 8 - A. PANCRAZI, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, Bull. Soc. chim., 1970, p. 4446.
- 9 - R.A. ABRAMOVITCH et E.P. KYBA, J. amer. chem. Soc., 1971, 93, 1537.
- 10 - R. LEDGER et J. MC KENNA, Chemistry and Industry, 1963, p. 1662.
A.M. FARID, J. Mc KENNA, J.M. Mc KENNA et E.N. WALL, Chem. Comm., 1969, 20, 1222.
- 11 - J.F. KERWIN, M.E. WOLFF, F.F. OWINGS, B.B. LEWIS, B. BLANK, A. MAGNANI, C. KARASH et V. GEORGIAN, J. Org. Chem., 1962, 27, 3628.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés dans le CHCl₃ RP à 0,5% d'éthanol ; les spectres de RMN, mesurés en solution CDCl₃, les déplacements chimiques exprimés en ppm, référence zéro : tétraméthylsilane.