

ALCALOIDES STEROIDIQUES CLXII (1)
AMINATION ALLYLIQUE D'OLEFINES STEROIDIQUES PAR
L'INTERMEDIAIRE DE COMPLEXES MERCURIQUES

B. DELPECH et Q. KHUONG-HUU

(Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91190 Gif s/Yvette)

(Received in France 13 March 1973; received in UK for publication 19 March 1973)

Nous sommes intéressés par les méthodes d'introduction d'une fonction azotée à partir d'oléfinés stéroïdiques. Les isomères prégnène-17 (Z), 1 et prégnène-17 (E), 2 (²) sont de bons modèles pour l'étude du cours stérique de la réaction d'amination.

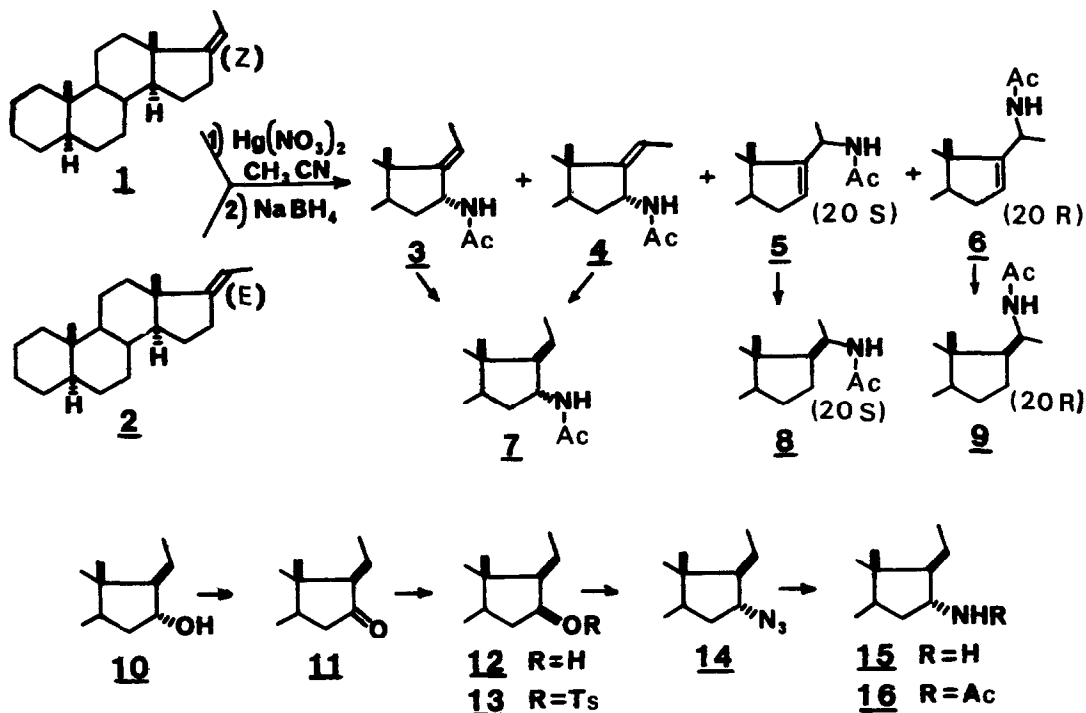
Il est connu (³) que les prégnène-17 donnent facilement lieu à des transpositions de Wagner-Meerwein lorsqu'ils sont traités dans des conditions acides. L'amination de telles oléfines, selon Ritter (⁴), catalysée par l'acide sulfurique, ne peut donc convenir si le but poursuivi est l'introduction de la fonction azotée sur un stéroïde intact. Il en est de même de la technique d'amidomercuration-démércuration de Wright (⁵) réalisée en présence d'acide nitrique.

Sokolov et Reutov (⁶) ont montré, en 1968, que les nitriles réagissent sur les oléfines, en présence de nitrate mercurique anhydre, sans que l'addition d'acide nitrique soit nécessaire, pour donner des dérivés amidomercurels. Ceci a conduit Brown et Kurek (⁷) à proposer une méthode d'amidomercuration-démércuration des oléfines, consistant à faire réagir sur celle-ci, l'acétonitrile en présence de nitrate mercurique anhydre, la démércuration étant réalisée in situ, par un borohydrure alcalin.

Bien que ces derniers auteurs aient signalé que cette réaction n'était pas applicable "pour l'instant" à une oléfine tertiaire, il nous a paru intéressant d'étudier le comportement des oléfines 1 et 2 dans les conditions d'amidomercuration-démércuration décrites par Brown et Kurek.

Le (5 α) prégnène-17 (Z), 1, F 89°, $[\alpha]_D + 21$ et le (5 α) prégnène-17 (E), 2, F 83°, $[\alpha]_D + 18$, (⁸), traités dans ces conditions, conduisent tous deux au même mélange d'amides ($\sim 90\%$) qui sont, non pas les amides saturés attendus, mais les amides insaturés 3, 4, 5 et 6. Les amides en 16, 3 et 4, sont

prédominants par rapport aux amides en 20 5 et 6 dans les proportions de 4 1.



L'acétamido-20 (5 α) prégénène-16 (20S), 5, $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{ON}$, F 164° (MeOH) $[\alpha]_D - 19^\circ$ et l'acétamido-20 (5 α) prégénène-16 (20R), 6, $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{ON}$, F 179° (acétone), $[\alpha]_D + 80^\circ$ ont des spectres de masse identiques, caractérisés par les ions $\text{M}^+ = 343$, $\text{M}-86 = 257$ (perte de la chaîne latérale comportant la fonction amide), $\text{M}-\text{CH}_3\text{CONH}_2 = 284$ et $\text{M}-15-\text{CH}_3\text{CONH}_2 = 269$ (pic de base) ainsi que par les pics métastables correspondants.

Les spectres de masse de l'acétamido-16 α (5 α) prégénène-17 (E), 3, $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{ON}$, F 160° (MeOH), $[\alpha]_D - 65^\circ$ et de l'acétamido-16 α (5 α) prégénène-17 (Z), 4, $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{ON}$, F 188° (acétone), $[\alpha]_D - 39^\circ$, présentent des ions analogues aux précédents, mais se distinguent par l'absence de l'ion à m/e 257.

Les spectres de RMN de 3 et 4 présentent le signal du méthyle vinylique, dd, respectivement à 1,71 ($J_{20,21} = 7$, $J_{16\beta,21} = 1,7$) et à 1,62 ($J_{20,21} = 7$, $J_{16\beta,21} = 1,2$). Le signal du proton oléfinique H-20 de 3 et 4 est observé sous la forme de qd, respectivement à 5,36 ($J_{20,21} = 7$, $J_{16\beta,20} = 1,9$) et à 5,30 ($J_{20,21} = 7$, $J_{16\beta,20} = 2,2$). Ces constantes de couplage, comparées à celles citées par Djerassi et al. (9) à propos des hydroxy-16 α prégénène-17 (Z) et (E) permettent l'attribution des configurations (E) à 3 et (Z) à 4.

On peut constater que le signal du méthyle 18 apparaît à champ plus faible pour l'isomère (E) (0,89) que pour l'isomère (Z) (0,75). Ces valeurs sont comparables à celles que nous avons observées dans la série hydroxy-16 α correspondante, [(E) (0,86) , (Z) (0,73) pour le méthyle 18].

Les spectres de RMN des amides insaturés 5 et 6 présentent les signaux suivants pour 5, s à 0,83 (Me-18), s à 0,80 (Me-19), d à 1,24, J = 7 (Me-21), s à 1,93 (-COCH₃), m à 4,59 (H-20), m à 5,53 (H-16) ; pour 6, s à 0,80 (Me-18), s à 0,80 (Me19), d à 1,29, J = 7 (Me-21), s à 1,93 (COCH₃), m à 4,63 (H-20), m à 5,60 (H-16).

L'hydrogénation catalytique de 5 et 6 conduit aux amides saturés connus ⁽¹⁰⁾ acétamido-20 (5 α) prégnane (20S), 8, C₂₃H₃₉ON, F 235° (MeOH), [α]_D + 7° et acétamido-20 (5 α) prégnane (20R), 9, C₂₃H₃₉ON, F 199° (acétone), [α]_D + 35°.

Le signal du proton H-20 des amides saturés 8 et 9, fortement déplacé vers les champs forts par rapport au signal H-20 des produits insaturés correspondants 5 et 6, permet de placer la double liaison à la position Δ^{16} .

L'hydrogénation catalytique de 3 et 4 conduit à un seul amide saturé 7, l'acétamido-16 α (5 α) prégnane, C₂₃H₃₉ON, F 197° (MeOH) 188° (acétone), [α]_D - 70°, dont la structure est établie selon la séquence 10 \rightarrow 11 \rightarrow 12 \rightarrow 13 \rightarrow 14 \rightarrow 15 dont le dérivé acétylé 16 est parfaitement identique à 7.

La méthode de Sokolov et Reutov appliquée aux prégnènes-17 conduit donc à des amines allyliques. Cette amination allylique doit être comparable à l'oxydation allylique des oléfines par l'intermédiaire de complexes mercuriels, réaction pour laquelle différents mécanismes ont été proposés ⁽¹¹⁾.

Nous tenons à remercier Monsieur R. Goutarel pour de fructueuses discussions ainsi que le Professeur M.-M. Janot pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Alcaloïdes stéroïdiques CLXI - Q. KHUONG-HUU, Y. LETOURNEUX, M. GUT et R. GOUTAREL, J. Med. Chem., sous presse.
- 2 - M. LEBOEUF, A. CAVE et R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim. Fr., 1969, 1624.

- 3 - M. DVOLAITZKY et J. JACQUES, Bull. Soc. Chim. Fr., 1963, 2793.
- C. OUANNES, M. DVOLAITZKY et J. JACQUES, Bull. Soc. Chim. Fr., 1964, 776.
- 4 - J.J. RITTER et P.P. MINIERI, J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 4045.
- 5 - D. CHOW, J.H. ROBSON et G.F. WRIGHT, Can. J. Chem., 1965, 43, 312.
- 6 - V.I. SOKOLOV et O.A. REUTOV, Izv. Acad. Nauk SSSR, Ser. Khim., 1968, 222.
- 7 - H.C. BROWN et J.T. KUREK, J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 5647.
- 8 - Les points de fusion, non corrigés, sont pris en tubes capillaires. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés dans le chloroforme RP (0,5% d'éthanol) (C# 1). Les spectres de RMN sont enregistrés à l'aide du VARIAN A-60-A (solvant CDCl₃), les déplacements chimiques sont exprimés en ppm et les constantes de couplage en Hertz.
- 9 - C. BEARD, J.M. WILSON, H. BUDZIKIEWICZ et C. DJERASSI, J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 269.
- 10 - M. LEBOEUF, Thèse de Doctorat, Faculté des Sciences, Paris, 1968.
- 11 - K.B. WIBERG et S.D. NIELSEN, J. Org. Chem., 1964, 29, 3353.
- J.C. STRINI et J. METZGER, Bull. Soc. Chim. Fr., 1966, 3150.
- H. ARZOUMANIAN et J. METZGER, Synthesis, 1971, 527.
- Z. RAPPOPORT, P.D. SLEEZER, S. WINSTEIN et W.G. YOUNG, Tetrahedron Letters, 1965, 3719.
- Z. RAPPOPORT, S. WINSTEIN et W.G. YOUNG, J. Amer. Chem. Soc., 1972, 94, 2320.