

## PRÉPARATION DE DÉRIVÉS AZIRIDINO EN SÉRIE STÉROÏDE

Y. LANGLOIS, C. POUPAT, H.-P. HUSSON et P. POTIER

Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S. 91, Gif s/ Yvette, France

(Received in France 3 December 1969; Received in the UK for publication 22 December 1969)

**Résumé**—Les dérivés aziridino décrits dans ce mémoire ont été préparés selon deux méthodes: la première fait appel à la synthèse classique des aziridines selon Gabriel; la seconde méthode, nouvelle, consiste en la réduction de chloracétamides primaires par l'hydrure d'aluminium pour conduire directement aux aziridines recherchées.

**Abstract**—The aziridino derivatives described were prepared according to two procedures: (a) classical synthesis of aziridines (Gabriel's method) and (b) the reduction of chloroacetamides with aluminium hydride to the corresponding aziridines.

LES fonctions alcoylantes (moutarde à l'azote, aziridine, époxyde, mésylate etc. . . .) sont bien connues pour leurs propriétés cytotoxiques. De nombreux dérivés portant ces fonctions ont ainsi été synthétisés depuis dix ans et la thérapeutique a pu s'enrichir de quelques médicaments anticancéreux majeurs.

Différents travaux relatent la préparation de stéroïdes portant une fonction "moutarde à l'azote" et possédant effectivement une certaine cytotoxicité.<sup>1-5</sup> Par contre, on connaît beaucoup moins d'exemples d'aziridines substituant un noyau stéroïde.

Deux types ont jusqu'ici été décrits: les cycles aziridines peuvent être soit accolés au squelette stéroïde soit extranucléaires. Les synthèses conduisant aux aziridines de la première espèce ont été menées à bien par Hassner<sup>6</sup> et par Ponsold et Klemm.<sup>7</sup>

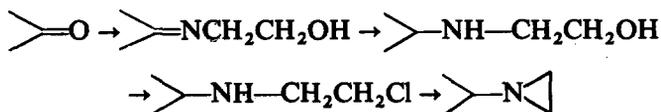
Dans le second groupe, on ne connaît que le cas particulier de l'addition de Michaël de l'éthylénimine sur les dérivés du cétio-20  $\Delta$ -16 prégnane<sup>8</sup> et la réaction de Mannich sur l'oestrone.<sup>9</sup> Il était donc intéressant d'essayer d'utiliser d'autres méthodes classiques de synthèse des aziridines afin d'introduire une, ou si possible deux fonctions aziridines sur le même stéroïde. Il est en effet prouvé que la présence de deux fonctions alcoylantes sur la même molécule augmente l'activité cytotoxique.<sup>10, 24</sup>

Les stéroïdes à fonction époxyde semblaient être une matière intéressante pour préparer des aziridines  $\beta$ -hydroxylées. En effet, l'ammoniac et certaines bases organiques sont capables d'ouvrir les époxydes pour conduire à des aminoalcools.<sup>11</sup> Malheureusement, l'éthylénimine n'a pas réagi sur les époxydes étudiés comme le font les autres bases. Les époxydes 2 $\alpha$ -3 $\alpha$ , 4 $\beta$ -5 $\beta$  et 5 $\alpha$ -6 $\alpha$  dans la série de l'androstane, traités par l'éthylénimine, n'ont conduit à aucun résultat attendu.

Ces échecs nous ont amenés à envisager la cyclisation des  $\beta$ -halogéno-amines, (méthode de Gabriel).<sup>12</sup>

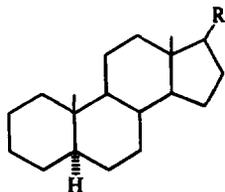
En effet, la condensation de l'éthanol-amine avec certaines molécules stéroïdiques à fonction cétonique est décrite<sup>13</sup> et conduit aux bases de Schiff correspondantes avec de bons rendements. Après réduction et halogénéation par le chlorure de thionyle,

les  $\beta$ -chloroéthyl-amines obtenues sont traitées en milieu alcalin pour conduire aux aziridines par cyclisation intramoléculaire :

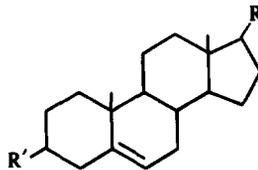


Les composés céto-3 en série androstane-5 $\alpha$  ou 5 $\beta$  ne donnent pas, dans les conditions utilisées, de bases de Schiff avec l'éthanol-amine. Les dérivés céto-3  $\Delta$ -4 en donnent mais les rendements restent médiocres. Par contre, les dérivés céto-17

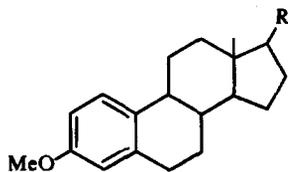
TABLEAU 1



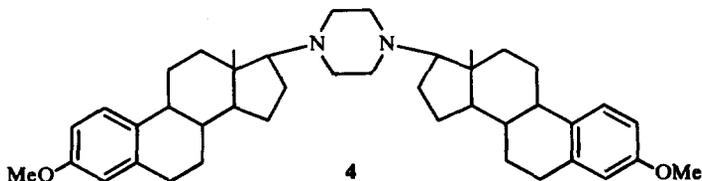
- 1a: R = =O  
 b: R = =NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH  
 c: R = -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH  
 d: R = -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl  
 e: R = -N  $\triangle$



- 2a: R = =O  
 R' = -OH  
 b: R = =NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH  
 R' = -OH  
 c: R = -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH  
 R' = -OH  
 d: R = -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl  
 R' = -Cl  
 e: R = -N  $\triangle$   
 R' = -Cl



- 3a: R = =O  
 b: R = =NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH  
 c: R = -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH  
 d: R = -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl  
 e: R = -N  $\triangle$



donnent aisément des bases de Schiff. Ainsi, la céto-17 androstane-5 $\alpha$ , 1a,<sup>14</sup> conduit au dérivé 1b (spectre IR: bandes à 1680 et 3160  $\text{cm}^{-1}$ ), par condensation avec l'éthanol-amine. La réduction par le borohydrure de sodium dans le méthanol fournit l'amino-alcool 1c de configuration 17 $\beta$ .<sup>15</sup> Le traitement de ce dernier, en solution dans le tétrahydrofurane, par le chlorure de thionyle permet d'obtenir la  $\beta$ -chloramine 1d. La cyclisation de 1d en aziridine 1e est effectuée par chauffage en milieu alcalin (Tableau 1).

Le dérivé 1e répond à l'analyse élémentaire centésimale  $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}$ ; spectre de

TABLEAU 2

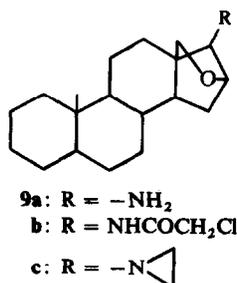
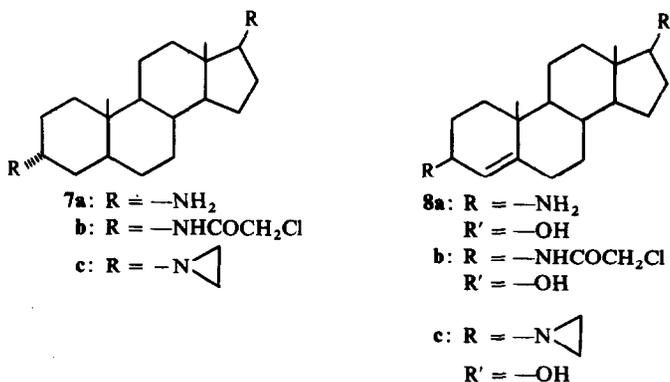
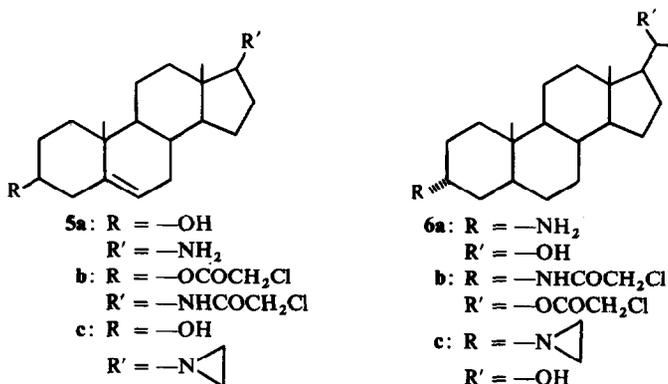


TABLEAU 3

N°	F	$\alpha_D^{20}$	Analyse	M + à m/e	Rdt %
1b	144°C (méthanol- acétone)	+58° 5 méthanol C = 0.44	C <sub>21</sub> H <sub>35</sub> ON	H 11.1 N 4.4	théo.
			Calc. %: C 79.4 Tr. 79.4 11.2 4.2		
2b	210°C (méthanol- acétone)	-19° méthanol C = 0.33	C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> O <sub>2</sub> N	H 10.0 N 4.2	théo.
			Calc. %: C 76.1 Tr. 76.1 10.1 4.1		
3b	134°C (acétone)	+95° méthanol C = 0.57	C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> O <sub>2</sub> N	H 8.9 N 4.3	91
			Calc. %: C 77.0 Tr. 76.8 8.9 4.3		
1c	143°C (acétone)	+31° 5 méthanol C = 0.44	C <sub>21</sub> H <sub>37</sub> ON	H 11.7 N 4.4	95
			Calc. %: C 78.9 Tr. 78.9 11.5 4.1		
2c	205 C (chloroforme)	-34° D.M.S.O. C = 0.26	C <sub>21</sub> H <sub>35</sub> O <sub>2</sub> N	H 10.6 N 4.0	théo.
			Calc. %: C 71.8 Tr. 72.2 10.5 3.9		
3c	156°C (méthanol- acétone)	+71° D.M.S.O. C = 0.34	C <sub>21</sub> H <sub>31</sub> O <sub>2</sub> N	H 9.5 N 4.2	théo.
			Calc. %: C 76.6 Tr. 76.6 9.5 4.2		

<b>1d</b>	134°C (hexane)	+18° chloroforme C = 0.5	$C_{21}H_{36}NCl$ Calc. %: C 74.7 H 10.7 Tr. 75.1 10.8	301 (M-36)	92
<b>2d</b>	149°C (chloroforme- hexane)	-32° chloroforme C = 0.39	$C_{21}H_{33}NCl_2$ Calc. %: C 68.3 H 8.9 N 3.8 Cl 19.0 Tr. 68.0 8.8 3.5 18.5	333 (M-36)	60
<b>3d</b>	260° (méthanol)	+58° méthanol C = 0.18	$C_{21}H_{30}ONCl$ Calc. %: C 72.6 H 8.6 N 4.0 Cl 19.1	347	29
<b>1e</b>	116°C (acétone)	-17° chloroforme C = 0.7	$C_{21}H_{33}N$ Calc. %: C 83.6 H 11.7 N 4.6 Tr. 83.6 11.6 4.5	301	83
<b>2e</b>	158°C (acétone)	-73° chloroforme C = 0.49	$C_{21}H_{32}NCl$ Calc. %: C 75.7 H 9.6 N 4.2 Cl 10.6 Tr. 75.6 9.7 4.0 10.4	333	22
<b>3e</b>	141°C (acétone)	+33° chloroforme C = 0.51	$C_{21}H_{29}ON$ Calc. %: C 81.0 H 9.3 N 4.5 Tr. 81.2 9.4 4.3	311	35
<b>4</b>	210°C (acétone)	+68° 5 chloroforme C = 0.43	$C_{42}H_{58}O_2N_2$ Calc. %: C 81 H 9.4 N 4.5 Tr. 80.8 8.9 4.0	622	20

masse: pic  $M^+$  à  $m/e$  301; spectre IR: bande à  $3050\text{ cm}^{-1}$  caractéristique d'une aziridine du type  $(R)_3C-N$  <sup>16</sup>. Dans le spectre de résonance magnétique nucléaire, les protons du cycle aziridine apparaissent sous forme d'un multiplet complexe entre 1.5 et 2 ppm.

La méthode de Gabriel, appliquée à la *trans*-déhydroandrostérone, **2a**, permet de préparer l'aziridine **2e** (**2a** → **2b** → **2c** → **2d** → **2e**). Dans ce cas, le traitement par le chlorure de thionyle transforme le groupement hydroxy-3β en chloro-3β, **2d**,<sup>17</sup> qui n'est pas modifié lors du traitement final en milieu alcalin. Un troisième exemple de l'application de cette réaction consiste en la préparation de l'aziridine-17β, **3e**, dans la série de la méthylœstrone (**3a** → **3b** → **3c** → **3d** → **3e**) (Tableau 1).

Il est intéressant de noter que, lors de la cyclisation de ces β-chloro-éthylamines, on isole, comme produits secondaires, des dérivés de la pipérazine du type **4**. La cyclisation en aziridine, par déplacement intramoléculaire de l'atome de chlore par l'atome d'azote, est un processus très aisé et très rapide. Cependant, les réactions intermoléculaires ne sont pas négligeables.<sup>18</sup> L'emploi de cette méthode est toutefois limité par le fait que toutes les cétones stéroïdiques ne donnent pas de base de Schiff.

Etant donné qu'il est possible de préparer de façon stéréosélective un grand nombre d'amines primaires en différentes positions du squelette stéroïde, ces composés représentent une matière première intéressante permettant d'envisager la synthèse des aziridines correspondantes.

Dans un premier temps, il est nécessaire de préparer les β-amino-alcools ou les β-halogéno-amines. La méthode qui consiste à faire réagir l'oxyde d'éthylène sur une amine primaire conduit difficilement à un dérivé monosubstitué. La condensation de l'aldéhyde glyoxylique sur une amine selon le schéma :



ne fournit pas non plus, d'une façon satisfaisante, la base de Schiff attendue.

Selon Brown,<sup>19</sup> l'hydrure d'aluminium est capable de réduire un groupement amide sans toucher aux halogénures d'alcoyles. Cette propriété a donc été mise à profit pour réduire la fonction carbonyle de chloracétamides primaires. En effet, dans ces conditions, on pouvait espérer obtenir facilement des β-halogéno amines selon le schéma :



En fait, on n'isole pas la β-chloramine intermédiaire et on obtient directement l'aziridine.<sup>20</sup> Cette nouvelle méthode de préparation des aziridines extra-nucléaires a été appliquée à la préparation de quelques dérivés en série stéroïde.

Les rendements en aziridine varient entre 18 et 70%, la formation de pipérazines du type **4** ou de dérivés N-éthyles pouvant être prépondérante dans certains cas.

Les molécules portant une fonction alcool sont, dans un premier temps, transformées en esters. La fonction alcool est ensuite régénérée lors de la réduction par l'hydrure d'aluminium. Ce fait constitue un avantage par rapport à la méthode de Gabriel dans laquelle les hydroxyles sont substitués par des chlores lors de l'halogénéation des β-amino-alcools.

Nous avons ainsi préparé les aziridino-stéroïdes **5c**, **6c**, **7c**, **8c** et **9c** porteurs de fonctions aziridines en position 17β, 3α et 3β du squelette stéroïde. L'ensemble des données spectrales permet d'établir la structure de ces composés sans ambiguïté;

TABLEAU 4

No	F	$d_D^{20}$ CHCl <sub>3</sub>	Analyse	RMN (ppm)				IR cm <sup>-1</sup> —CONH— —COOR	M + à m/e	Rdt %
				Me 18	Me 19	ClCH <sub>2</sub> CO				
						3	17 ou 20			
5b	220°C (chloroforme)	-35° C = 0.26	C <sub>23</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	H 7.5	N 3.2					
			Calc. %: C 62.3 Tr. 62.2	H 7.2	N 3.3	0.75	1.05	4.01	4.04	1660
6b	229°C (chloroforme) éther	32° C = 0.23	C <sub>23</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	H 8.3	N 3.0					
			Calc. %: C 63.5 Tr. 63.1	H 8.2	N 2.8	0.64	0.82	4.03	3.98	1650
7b	212°C (chloroforme) éther	17°	C <sub>23</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	H 8.1	N 6.3					
			Calc. %: C 62.5 Tr. 62.1	H 7.8	N 6.0	0.72	0.83	4.04	4.04	1655
8b	226°C (chloroforme) éther	-17° C = 0.89	C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> NO <sub>2</sub> Cl	H 8.7	N 3.8					
			Calc. %: C 69 Tr. 69	H 8.9	N 3.9	0.85	1.10	4.08		1650
9b	141°C (chloroforme)	-157° C = 0.14	C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> NO <sub>2</sub> Cl	H 8.7	N 3.8					
			Calc. %: C 69 Tr. 68.5	H 8.6	N 3.6	0.75		4.05	4.05	1660

TABLEAU 5

N°	F	$d_D^{20}$ CHCl <sub>3</sub>	Analyse	IR cm <sup>-1</sup> —N—	M + à m/e	Rdt %
5c	254° (acétone)	-66° C = 0.11	C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> NO Calc. %: C 80.0 H 10.5 N 4.4 Tr. 80.0 10.3 4.4	3060-3070	315	18
6c		0° C = 0.26		3050	345	70
7c		13° C = 0.22		3054	342	64
8c	170° (hexane)	-37° C = 0.3		3050	315	34
9c	101° (hexane)	-71° C = 0.65	C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> NO + H <sub>2</sub> O Calc. %: C 75.6 H 10.6 N 4.20 Tr. 75.7 10.4 4.4	3050	315	52

toutefois, certains composés porteurs d'une fonction aziridine en 3 $\alpha$  ou 3 $\beta$  sont fragiles et n'ont pu être cristallisés. Ceci explique vraisemblablement l'impossibilité d'obtenir une analyse élémentaire satisfaisante malgré la pureté de ces composés observée en chromatographie sur couche mince de silice.

Les spectres de masse des stéroïdes porteurs des fonctions aziridines présentent en particulier un pic à M-43 pour les composés **1e**, **3e**, **6c**, **7c** et **8c** caractéristique de la perte de HN . Quand le cycle aziridine est en position allylique (**8c**), on observe un pic à M-42 analogue au pic à M-17 que l'on rencontre dans le cas des alcools 6 $\beta$ ,  $\Delta$ -4<sup>21</sup> avec formation d'un ion allylique.

On peut remarquer, enfin, que le cycle aziridine n'induit pas en série stéroïde de fragmentations aussi remarquables que le groupement N-diméthylamino.<sup>22</sup>

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion, mesurés sur bloc Kofler, sont corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés avec un polarimètre Jouan-Roussel, le solvant utilisé étant indiqué pour chaque composé.

Les spectres IR et RMN sont enregistrés respectivement sur appareil Perkin-Elmer 427 et Varian type A-60.

Les spectres de masse ont été déterminés sur un appareil Atlas CH 4 ou A.E.I. MS9.

L'analyse chromatographique est réalisée selon Stahl sur couche mince de silice neutre ou alcaline (système éluant: chloroforme: 90 méthanol: 10). Les chromatoplaques sont révélées par pulvérisations successives de réactif de Dragendorff et d'acide sulfurique.

Pour chaque étape nous décrivons un mode opératoire type. Les constantes physiques et rendements des produits obtenus sont consignés dans les tableaux III, IV et V.

### Préparation des imino-alcools **1b**, **2b** et **3b**

La cétone (1 g) est chauffée à 110° en présence de 10 cm<sup>3</sup> d'éthanolamine pure pendant 30 minutes, sous agitation magnétique. Le mélange réactionnel est largement dilué avec de l'eau distillée et extrait par du chloroforme. La solution organique est ensuite lavée à l'eau, séchée et distillée sous vide.

### Préparation des amino-alcools **1c**, **2c** et **3c**

A 800 mg de base de Schiff dissous dans du méthanol, on ajoute 400 mg de borohydrure de sodium en une heure. Après quatre heures l'agitation est arrêtée et le milieu réactionnel est dilué par de l'eau distillée et extrait par du chloroforme chaud. La phase organique est ensuite traitée comme plus haut.

### Préparation des $\beta$ -chloramines **1d**, **2d** et **3d**

A 600 mg d' amino-alcool dissous dans 30 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre à froid, on ajoute 3 cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyl fraîchement distillé. Le mélange réactionnel est abandonné sous agitation magnétique à la température ordinaire pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est ensuite jeté dans de l'eau glacée, alcalinisé par de la lessive de soude, et extrait selon la méthode habituelle. Le produit brut est ensuite chromatographié sur silice.

### Préparation des aziridines **1e**, **2e** et **3e**

Les  $\beta$ -chloramines sont dissoutes dans du méthanol à chaud et additionnées d'un volume égal de potasse méthanolique 6N. On porte à reflux pendant 20 minutes. Après refroidissement, le milieu réactionnel est dilué avec l'eau distillée et traité selon la méthode habituelle. Le composé **4** est insoluble dans l'acétone à chaud. Il est isolé par filtration. Le composé **3e** cristallise dans le filtrat après refroidissement.

*Préparation des chloroacétamido-stéroïdes*

*Méthode A, 5b, 6b, 7b.* A une solution d'amine stéroïdique dans le chlorure de méthylène contenant une quantité équimoléculaire de triéthylamine et maintenue à 0°, on ajoute mole à mole, le chlorure de chloroacétyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée et distillée sous vide.

*Méthode B, 8b, 9b.* A une solution d'amine stéroïdique dans le chlorure de méthylène à 0°, on ajoute dans l'ordre, une quantité équimoléculaire de soude en solution aqueuse à 10%, et de chlorure de chloroacétyle.

La phase organique est ensuite lavée, séchée et distillée sous vide.

*Préparation des aziridines 5c, 6c, 7c, 8c et 9c*

Les solutions d'hydruure d'aluminium dans le tétrahydrofurane ont été préparées selon la méthode de Wiberg,<sup>23</sup> à raison d'une mole de chlorure d'aluminium pour trois moles d'hydruure double de lithium et d'aluminium.

Ces solutions ont été dosées par volumétrie selon Brown.<sup>19</sup>

A la solution de chloroacétamido-stéroïde dans le tétrahydrofurane maintenue à 0° on ajoute, goutte à goutte, la solution d'hydruure d'aluminium (4 moles pour 1 mole de stéroïde). Après dix minutes, la réaction est complète. On hydrolyse par le minimum de solution aqueuse de soude à 10%. On filtre le précipité d'hydroxyde d'aluminium qui est ensuite lavé par du chloroforme saturé au préalable par de l'ammoniaque afin d'éliminer toute trace d'acidité. La phase organique est lavée, séchée et distillée sous vide. Les aziridino-stéroïdes sont ensuite purifiés soit par chromatographie sur colonne d'alumine (5c) soit par chromatographie sur couche épaisse de silice.

Nous remercions vivement Monsieur le Professeur M.-M. Janot, pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ce travail.

Ce travail a pu être entrepris grâce à l'aide matérielle de la Délégation Générale à la Recherche Scientifique et Technique, contrat n° 67-01. 107 que nous tenons particulièrement à remercier ici.

## BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup> G. R. Vavasour, H. I. Bolkei et A. F. McKay, *Canad. J. Chem.* **30**, 933 (1952).
- <sup>2</sup> W. J. Gensler et G. M. Sherman, *J. Org. Chem.* **23**, 1227 (1958).
- <sup>3</sup> S. H. Burstein, H. J. Ringold, *Ibid.* **26**, 3084 (1961).
- <sup>4</sup> T. Nogrady, K. M. Vagi et V. N. Adamkiewicz, *Canad. J. Chem.* **40**, 2126 (1962).
- <sup>5</sup> G. V. Rao et C. C. Price, *J. Org. Chem.* **27**, 205 (1962).
- <sup>6</sup> A. Hassner et C. Heathcock, *Ibid.* **30**, 1748 (1965).
- <sup>7</sup> K. Ponsold et D. Klemm, *Chem. Ber.* **99**, 1502 (1966).
- <sup>8</sup> F. Schneider, J. Hamsher et R. E. Beyler, *Steroids* **8**, 553 (1966).
- <sup>9</sup> V. S. Gandhi et E. Schwenk, *J. Ind. Chem. Soc.* **39**, 306 (1962).
- <sup>10</sup> P. Brookes et P. D. Lawley, *Biochem. J.* **80**, 496 (1961).
- <sup>11</sup> S. Winstein, T. L. Jacobs, R. B. Henderson, J. H. Robson, B. F. Day, *J. Org. Chem.* **11**, 157 (1946).
- <sup>12</sup> S. Gabriel, *Chem. Ber.* **21**, 1049 (1888).
- <sup>13</sup> Brevet U.S. 3.133.915.
- <sup>14</sup> E. Fernholz et P. N. Chakravorty, *Chem. Ber.* **68**, 353 (1935).
- <sup>15</sup> Brevet U.S. 3.040.068.
- <sup>16</sup> H. L. Spell, *Analyt. Chem.* **39**, 185 (1967).
- <sup>17</sup> L. Fieser et M. Fieser, *Steroids* p. 322, Reinhold, New York (1959).
- <sup>18</sup> P. D. Bartlett, S. D. Ross et C. G. Swain, *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 2971 (1947).
- <sup>19</sup> N. M. Yoon, H. C. Brown, *Ibid.* **90**, 2927 (1968).
- <sup>20</sup> Y. Langlois, H.-P. Husson, P. Potier, *Tetrahedron Letters* No. 25, 2085 (1969).
- <sup>21</sup> H.-P. Husson, L. Fernandes, P. Forgacs, R. Tiberghien, P. Potier et J. le Men, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1993 (1969).
- <sup>22</sup> Z. Pelah, D. H. Williams, H. Budzikiewicz, C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 574 (1965).
- <sup>23</sup> E. Wiberg, *Angew. Chem.* **63**, 485 (1951).
- <sup>24</sup> M. E. Wall, G. S. Abernethy, F. I. Carroll, D. J. Taylor, *J. Med. Chem.* **12**, 810 (1969).