

APPLICATIONS DE LA REACTION DE RITTER EN SERIE STEROÏDE-III*

OUVERTURE D'EPOXY-4,5 β CHOLESTANES PAR L'ACÉTONITRILE. CONFORMATION DU GROUPE AMIDE†

R. J. RYAN et S. JULIA‡

Laboratoire de Synthèse de Produits Naturels,** E.N.S.C.P. 11, rue Pierre et Marie Curie, 75-Paris 5eme, France

(Received in France 16 April 1973; Received in the UK for publication 5 June 1973)

Résumé—L'époxy-4,5 β cholestanol-3 β 1 et son acétate 2, l'époxy-4,5 α cholestanol-3 β 3 et l'époxy-4,5 β cholestanol-3 α 4 sont ouverts par l'acétonitrile en présence d'acide perchlorique avec rupture de la liaison O-C⁵, selon un mécanisme "S_N2 modifié". Tandis que 1 donne un amide alcool vicinal trans diaxial, 2, 3 et 4 donnent des dihydrooxazines par suite de la participation du groupe oxygéné en 3. L'influence du groupe acétamino-5 α sur le déplacement chimique du proton en 4 α ainsi qu'un effet de solvant confirment l'hypothèse d'une conformation préférée du groupe amide.

Abstract—4,5 β -Epoxy 3 β -cholestanol 1 and its acetate 2, 4,5 α -epoxy 3 β -cholestanol 3, and 4,5 β -epoxy 3 α -cholestanol 4, are cleaved by acetonitrile in the presence of perchloric acid with scission of the O-C⁵ bond following a "modified S_N2" mechanism. While 1 gives a vicinal trans diaxial hydroxy amide, 2, 3 and 4 give dihydrooxazines through participation of the 3-oxy group. The influence of the 5 α -acetamido group upon the chemical shifts of the 4 α proton, as well as a solvent effect, confirm the hypothesis of a preferred conformation for the amide group.

Une publication précédente¹ avait décrit la réaction d'ouverture des époxy-5,6 stéroïdes par l'acétonitrile en présence d'un acide. Nous avons ainsi obtenu des amides-alcools *trans* diaxiaux conformément à la règle de Fürst-Plattner.² La présente publication concerne la réaction de quel-

ques époxy-4,5 cholestanes avec l'acétonitrile en présence d'acide perchlorique. Tandis que l'ouverture diaxiale d'un époxyde situé dans une position rigide du noyau stéroïde, par exemple en 5,6, ne peut conduire qu'à un seul produit diaxial, les époxy-4,5 stéroïdes peuvent s'ouvrir pour donner deux produits diaxiaux différents à cause de la possibilité d'inversion de la jonction des cycles A et B (Fig 1).

*IIème mémoire: R. J. Ryan, G. Bourgery et S. Julia, Bull. Soc. Chim. Fr. 1415 (1972).

†Ce travail est extrait de la thèse de Doctorat ès Sciences Physiques de R. J. Ryan, Paris 1973.

‡À qui toute la correspondance doit être adressée; nouvelle adresse: Laboratoire de Chimie, Ecole Normale Supérieure, 24 rue Lhomond, 75231 Paris Cedex 05.

**Equipe de Recherche du C.N.R.S.

Puisque la règle de Fürst-Plattner ne peut pas prédire l'orientation d'ouverture de ces époxydes-4,5, celle-ci devrait dépendre en premier lieu des facteurs stéréoelectroniques caractéristiques des époxydes secondaire-tertiaires. D'après le modèle de Parker et Isaacs,³ l'ouverture par un mécanisme

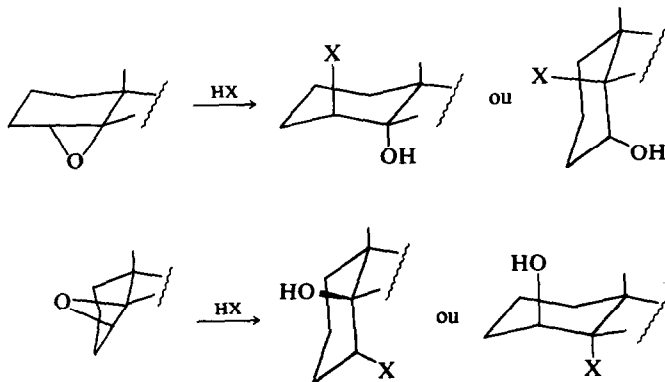


Fig 1.

"S_N2 véritable" avec attaque du nucléophile du côté le moins encombré de l'époxyde devrait conduire à des dérivés hydroxy-5 substitués en 4; tandis que le mécanisme "S_N2 modifié" où il y a développement d'une charge positive partielle sur le carbone le plus substitué de l'époxyde favoriserait la formation des isomères hydroxy-4 substitués en 5. De nombreux exemples d'ouverture d'époxy-4,5 stéroïdes par l'un et l'autre de ces mécanismes sont décrits dans la littérature.⁴⁻¹⁴

Ouverture d'époxy-4,5 cholestanes par l'acétonitrile en milieu acide

Comme la réaction de Ritter¹⁵ se fait par l'intermédiaire d'un carbocation,¹⁶ on pourrait supposer que l'ouverture de ces époxydes ait lieu par le mécanisme "S_N2 modifié" pour donner des hydroxy-4 acétamino-5 stéroïdes. En effet, l'époxy-4,5β cholestanol-3β **1** après traitement dans un mélange de chlorure de méthylène et d'acétonitrile par de l'acide perchlorique, conduit à 49% d'acétamino-5α cholestanediol-3β,4β **6**. Le proton amidique est visible en RMN sous forme d'un singulet élargi, ce qui indique que le groupe amide est attaché à un carbone tertiaire.* L'acétylation du diol **6** dans les conditions habituelles à température ordinaire donne le monoacétate **7**. Par chauffage à reflux dans l'anhydride acétique-pyridine pendant 1 h, on obtient le diacétate **8**; plusieurs cas sont signalés dans la littérature où des groupes hydroxy-4β axiaux résistent à l'acétylation normale.^{18,19} Le traitement du diol **6** par le diméthoxy-2,2 propane en présence d'une quantité catalytique d'acide méthanesulfonique donne l'acétonide **10**.

La réaction de l'acétate époxyde **2** avec l'acétonitrile dans les mêmes conditions que pour l'époxyde **1** nous a donné non pas l'amide **7** attendu, mais avec un rendement de 70% l'acétoxy dihydrooxazine **12**; son spectre IR indique qu'il contient un groupe ester (bandes à 1755 et 1247 cm⁻¹) mais

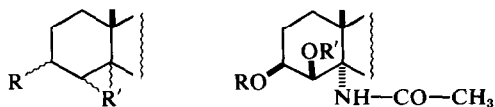
ne présente qu'une autre bande caractéristique à 1670 cm⁻¹. Son analyse centésimale et son spectre de masse indiquent la formule brute C₂₇H₄₄O₃N qui correspond à la perte d'une molécule d'eau dans la formule de l'amide **7**. On pouvait donc envisager la formation initiale de cet amide par la réaction de l'époxyde **2** avec l'acétonitrile suivie de l'élimination acido-catalysée d'une molécule d'eau. En effet, le traitement de l'amide **7** par de l'acide perchlorique dans le chlorure de méthylène conduit à 84% du composé **12**. Le spectre de RMN du produit **12** présente un multiplet à 4.20 ppm (Wh/2 = 10 Hz) attribuable au proton équatorial en 3β et un doublet à 4.77 ppm (J = 3.5 Hz) attribuable au proton équatorial en 4α.

L'hydrolyse basique du composé **12** conduit à l'hydroxy dihydrooxazine **11** dont le spectre de RMN présente un multiplet à 4.17 ppm (Wh/2 = 8 Hz) (3αH) et un multiplet à 3.67 ppm (Wh/2 = 6 Hz). Ce dernier se transforme après addition d'eau lourde en un doublet avec J = 3.5 Hz; ce qui confirme que le groupe hydroxyle et donc le groupe acétoxy dans le composé **12** se trouvent bien en position 4. La Fig 2 expose un mécanisme possible pour expliquer la formation de l'acétoxy-dihydrooxazine **12** à partir de l'amide **7**: à la suite d'une protonation du groupe acétoxy, il y a participation du groupe hydroxy-4β pour former un ion 1,3-dioxolan 2-ylum hydraté A, lequel est ouvert diaxialement selon la règle de King-Allbutt²⁰ par le groupe amide voisin. Une déprotonation donne finalement l'acétoxy-dihydrooxazine **12**.

L'époxy-4,5α cholestanol-3β **3** traité par l'acétonitrile et l'acide perchlorique, donne un mélange d'un grand nombre de produits parmi lesquels figure 22% de l'hydroxy dihydrooxazine **13**; les autres produits, dont aucun n'a pu être isolé pur après chromatographie, n'ont pas été identifiés. Les propriétés spectrales de **13** et de son acétate **14** sont exactement analogues à celles de leurs isomères **11** et **12**. Un mécanisme possible de formation de cet hydroxy dihydrooxazine **13** est représenté dans la Figure 3. Le groupe hydroxy-3β est favorablement situé pour participer à l'attaque du nitrile sur l'époxyde protoné pour former l'état de transition B qui évolue pour donner après déprotonation le composé **13**. Cette réaction ressemble à celle des nitriles avec les diols 1,3 qui constitue une bonne préparation des dihydro oxazines-1,3.²¹

Le traitement de l'époxy-4,5β cholestanol-3α **4** par l'acétonitrile et l'acide perchlorique a donné un mélange complexe, d'où on peut isoler seulement 12% d'un produit identique en tous points à celui (**11**) déjà obtenu à partir de l'acétoxy-3β epoxy-4,5β cholestane **2**. L'acétylation donne l'acétoxy dihydrooxazine **12**.

Finalement, la réaction de l'acétonitrile avec l'acétoxy-3α époxy-4,5α cholestane **5**²⁵ a donné un mélange complexe† où l'acétoxy-dihydrooxazine **14** n'a pas été décelé.



	R	R'		R	R'
1	β HO	β O	6	H	H
2	β AcO	β O	7	Ac	H
3	β HO	α O	8	Ac	Ac
4	α HO	β O	9	Ts	H
5	α AcO	α O	10	-C(CH ₃) ₂ -	

*Le proton amidique des amides attachés à des carbones secondaires donne un doublet avec J = 8-10 Hz.¹⁻¹⁷

†Les époxydes-4,5 et -5,6 sont connus pour subir des transpositions spinales acido-catalysées,²² ce qui peut expliquer la complexité des mélanges obtenus par leur réaction avec l'acétonitrile et l'acide perchlorique.

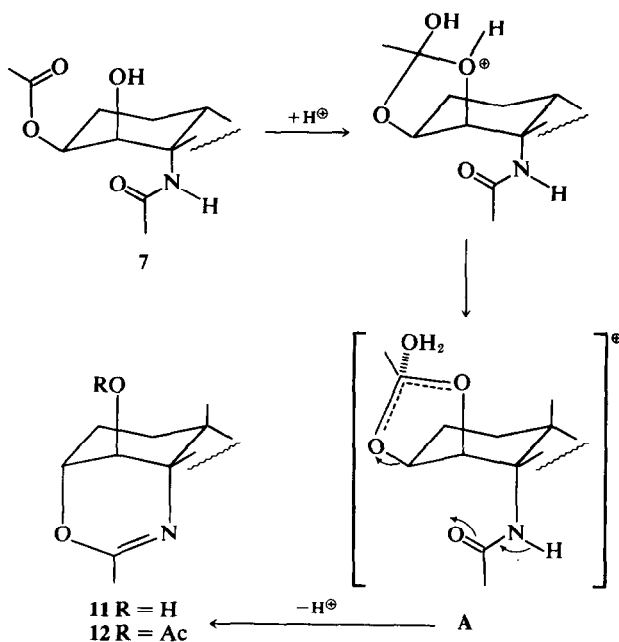


Fig 2.

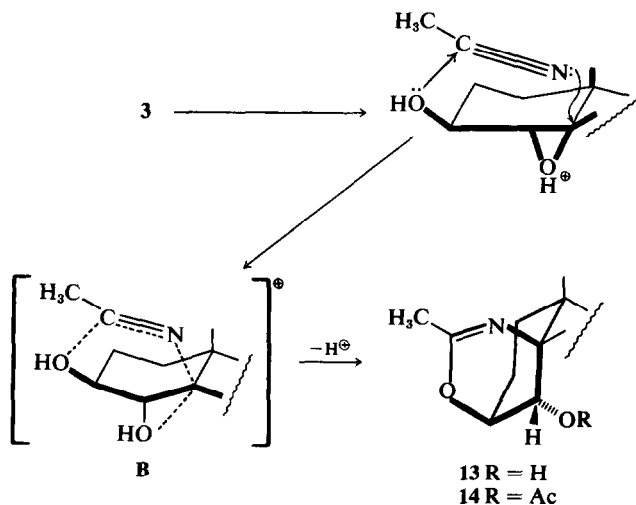


Fig 3.

En comparant les résultats d'ouverture par l'acétonitrile des époxydes-4,5 et -5,6, il apparaît que l'orientation de l'attaque du nitrile n'est pas la même dans les deux séries. Les produits azotés isolés à partir des quatre époxydes-4,5 1-4 sont issus de l'attaque du nitrile sur le carbone tertiaire C-5, que l'époxyde soit α ou β . Par contre, en série époxy-5,6, il y a attaque en C-5 si l'époxyde est β , attaque en C-6 s'il est α .¹ Ainsi, tandis que l'orientation en série époxy-5,6 est déterminée par la règle de Fürst-Plattner, l'orientation en série époxy-4,5

est dirigée par un mécanisme d'ouverture "S_N2 modifié". Comme d'autre part les époxydes-4,5 sont ouverts par l'acide azohydrique selon un mécanisme "S_N2 véritable" pour donner des produits azotés en C-4,¹⁰ il devient possible par le choix des réactifs de préparer des stéroïdes azotés soit en C-4 soit en C-5.

Etude par RMN de la conformation de la chaîne acétamino en 5 α

Les spectres de RMN des acétamino-5 α

stéroïdes **6**, **7**, **8**, **9** et **10** ont donné pour le groupe Me **19** les déplacements chimiques indiqués dans le Tableau I. La comparaison avec les stéroïdes dépourvus du groupe acétamino-5 α **15-19** a permis de déterminer l'incrément moyen de Zürcher de ce groupe qui est de 0.27 ppm pour le groupe Me **19**. Cette valeur est en bon accord avec celle (0.26 ppm) trouvée pour des dérivés acétamino-5 α 3 β ,6 β -disubstitués.¹

Il a été montré antérieurement¹ que le déplacement de la résonance des protons en 3 α et en 6 α provoqué par la N-acétylation de trois dérivés amino-5 α 3 β ,6 β -disubstitués était le même que celui observé par d'autres auteurs lors de l'acétylation de dérivés hydroxy-5 α analogues. Il a été alors suggéré que le groupe acétamino-5 α adoptait la même conformation préférée que le groupe acétoxy-5 α , qui était connue pour être celle où le groupe carbonyle est situé à mi-chemin entre les deux protons en 4 α et 6 α . Or, si le groupe acétamino-5 α est aussi situé symétriquement par rapport aux protons en 4 α et en 6 α , son influence sur les déplacements chimiques de ces protons devrait être la même. L'incrément moyen dû au groupe acétamino-5 α pour le proton en 6 α dans les composés **20**, **21** et **22** (Tableau II) et l'incrément moyen correspondant pour le proton en 4 α dans les composés **6**, **7**, **8**, **9** et **10** (Tableau III) sont effectivement en bon accord; tous deux sont de +0.81 ppm.

Tableau I

Composé	$\delta(^{19}\text{Me})$	$\Delta\delta$
6	1.28	
15	1.02 ²³	0.26
7	1.33	
16	1.05 ²³	0.28
8	1.29	
17	1.01 ²³	0.28
9	1.27	
18	1.00	0.27
10	1.32	
19	1.05	0.27
	$\Delta\delta$ moyen:	0.27



R	R'	R	R'	R''
15 H	H	20 H	H	NHAc
16 Ac	H	21 Ac	H	
17 Ac	Ac	22 Ac	Ac	H
18 Ts	H	23 H	H	
19 —C(CH ₃) ₂ —		24 Ac	H	
		25 Ac	Ac	

Tableau II

Composé	$\delta(6\alpha\text{-H})$	$\Delta\delta$
20	4.53 ¹	+0.73
23	3.80 ²³	
21	4.67 ¹	+0.87
24	3.80 ²³	
22	5.77 ¹	+0.83
25	4.94 ²³	
	$\Delta\delta$ moyen:	+0.81

Tableau III

Composé	$d(4\alpha\text{-H})$	$\Delta\delta$
6	4.54	+0.80
15	3.74 ²³	
7	4.67	+0.84
16	3.83 ²³	
8	6.07	+0.87
17	5.20 ²³	
9	4.63	+0.75
18	3.88	
10	4.80	+0.80
19	4.00	
	$\Delta\delta$ moyen:	+0.81

D'autre part en passant du CDCl₃ au C₆D₆ comme solvant, nous avons observé¹ un déplacement négatif de la résonance du proton en 6 α et un déplacement positif de celle du méthyle du groupe amide dans deux dérivés acétamino-5 α 3 β ,6 β -disubstitués. Cela a confirmé la position du proton en 6 α "devant" le carbonyle et la position du méthyle du groupe amide "derrière" le carbonyle.²⁴ Nous avons observé un effet de solvant exactement analogue pour les dérivés acétamino-5 α 3 β ,4 β -disubstitués **7**, **8** et **10** (Tableau IV). Les valeurs de

Tableau IV

Composé	4 α -H		NAc
	$\Delta_{\text{C}_6\text{D}_6}^{\text{CDCl}_3}$	$\Delta_{\text{C}_6\text{D}_6}^{\text{CDCl}_3}$ *	$\Delta_{\text{C}_6\text{D}_6}^{\text{CDCl}_3}$
7	-0.30		~ +0.2†
16	+0.15 ²³	-0.45	
8	-0.45	-0.26	~ +0.2†
17	-0.19 ²³		
10	-0.42		+0.31
19	+0.09	-0.51	

* $\Delta_{\text{C}_6\text{D}_6}^{\text{CDCl}_3}$ net désigne la contribution à $\Delta_{\text{C}_6\text{D}_6}^{\text{CDCl}_3}$ attribuable au groupe acétamino-5 α seul dans les composés **7**, **8** et **10** et est obtenu en soustrayant les valeurs de $\Delta_{\text{C}_6\text{D}_6}^{\text{CDCl}_3}$ pour les composés correspondants dépourvus du groupe amide **16**, **17** et **19**.

†Les signaux dus aux groupes -OAc et -NAc ne sont pas attribuables de façon univoque; ils sont déplacés ensemble d'environ 0.2 ppm vers champ plus fort en passant de CDCl₃ à C₆D₆.

$\Delta_{C_6D_6}^{CDCl_3}$ net pour le 4 α -H sont du même ordre et signe que celles observées pour le 6 α -H.¹

PARTIE EXPERIMENTALE

Les précisions valables pour l'ensemble de l'exposé sont indiquées dans un mémoire antérieur.¹

Acétamino-5 α cholestanediol-3 β ,4 β 6. A 2.70 g d'époxy-4,5 β cholestanol-3 β cholestanol-3 β 1⁷ dans 50 ml de chlorure de méthylène et 50 ml d'acétonitrile, on ajoute 0.75 ml d'acide perchlorique à 65%. On agite la solution pendant 17.5 h à température ambiante; elle devient d'abord rose clair puis rouge et rouge foncé. On la traite au bicarbonate de sodium aqueux, extrait au chlorure de méthylène et cristallise du mélange chlorure de méthylène-benzène. On obtient 1.51 g (49%) d'amide-diol 6, F = 265–272° s'élevant à 272–3° après trois recrystallisations (CH₂Cl₂:C₆H₁₂) et sublimation (0.3 mm Hg à 240°). IR: 3445, 3300, 1655, 1510, 1046 cm⁻¹; RMN (appareil XL100 à 100 MHz): 0.64 s (¹⁸Me); 1.28 s (¹⁹Me); 1.96 s (NAc); 3.84 m Wh/2: 16 (3 α -H); 4.54 d, J 2.4 (4 α -H); 5.04 s élargi (NH); SM: m/e 461 (M⁺). (C₂₉H₅₁O₃N Calc: C, 75.43; H, 11.15; N, 3.03. Tr: C, 75.34; H, 11.12; N, 3.00%).

Acétoxy-3 β acétamino-5 α cholestanol-4 β 7. 189 mg d'amide-diol 6 sont traités par 0.3 ml d'anhydride acétique et 5 ml de pyridine pendant une nuit à température ordinaire. Le traitement habituel et une cristallisation du méthanol donnent 191 mg de composé 7 F = 185–7° s'élevant à 188–9° après deux recrystallisations; IR: 3450, 3400, 1735, 1664, 1505, 1248, 1031 cm⁻¹; RMN: 0.67 s (¹⁸Me); 1.33 s (¹⁹Me); 2.00 s et 2.04 s (AcN et AcO); 4.67 d, J 3 (4 α -H); 5.03 m Wh/2: 20 (3 α -H); 5.15 s (NH); RMN (C₆D₆): 0.63 s (¹⁸Me); 1.43 s (¹⁹Me); 1.72 et 1.83 2 s (AcN et AcO); 4.97 m (NH et 4 α -H); 5.52 Wh/2: 20 (3 α -H); SM: m/e 503 (M⁺). (C₃₁H₅₃O₄N Calc: C, 73.91; H, 10.61; N, 2.78. Tr: C, 73.93; H, 10.55; N, 2.57%).

Diacétoxy-3 β ,4 β acétamino-5 α cholestane 8. 200 mg d'acétamino-5 α cholestanediol-3 β ,4 β 6 sont traités par 2 ml d'anhydride acétique et 1 ml de pyridine à reflux pendant 1 h. Le produit brut est isolé de la manière habituelle et chromatographié sur plaque préparative de silice. On obtient 137 mg de composé 8 sous forme d'une laque claire, homogène en CCM et qui cristallise du méthanol aqueux F = 192–3°. Un échantillon pour analyse est sublimé sous 0.01 mm Hg à 180°; IR: 3400, 1744, 1658, 1510, 1242, 1040 cm⁻¹; RMN: 0.66 s (¹⁸Me); 1.29 s (¹⁹Me); 1.95 s, 2.03 s et 2.10 s (2 AcO et AcN); 5.08 s élargi (NH); 5.15 Wh/2: 20 (3 α -H); 6.07 d, J 4 (4 α -H). RMN (C₆D₆): 0.66 s (¹⁸Me); 1.16 s (¹⁹Me); 1.74 s 1.81 s (2AcO et AcN); 4.98 s élargi (NH); 5.44 Wh/2: 24 (3 α -H); 6.52 d, J 3.5 (4 α -H). (C₃₃H₅₅O₅N Calc: C, 72.62; H, 10.16; N, 2.57; O, 14.65. Tr: C, 72.82; H, 10.02; N, 2.78; O, 14.44%).

Acétonide 10. A 100 mg d'acétamino-5 α cholestanediol-3 β ,4 β 6 dans 15 ml de diméthoxy-2,2 propane et 5 ml de chlorure de méthylène, on ajoute une goutte d'acide méthanesulfonique. On laisse reposer la solution pendant une nuit à température ambiante; le traitement habituel et une cristallisation du méthanol donne 90 mg d'acétonide 10 F = 110–130°; 106–115° après deux nouvelles cristallisations; IR: 3360, 1650, 1519, 1244, 1215, 1055, 869 cm⁻¹; RMN: 0.68 s (¹⁸Me); 1.32 (¹⁹Me et Me du dioxolanne); 1.52 s (Me du dioxolanne); 1.98 s (AcN); 4.17 m Wh/2: 24 (3 α -H); 4.80 d, J 5.5 (4 α -H); 5.07 s élargi (NH); RMN (C₆D₆): 0.63 s (¹⁸Me); 1.35 (¹⁹Me et Me du dioxolanne); 1.55 s (Me du dioxolanne); 1.67 s (AcN); 4.20 m Wh/2: 20 (3 α -H); 4.71 s élargi (NH); 5.22 d, J 5.5

(4 α -H). (C₃₂H₅₅O₅N Calc: C 76.59; H, 11.05; N, 2.79. Tr: C, 76.79; H, 11.18; N, 2.57%).

Acétoxy dihydrooxazine 12. (a) Une solution de 500 mg d'acétoxy-3 β époxy-4,5 β cholestane 2 dans 10 ml de chlorure de méthylène et 10 ml de chlorure de méthylène et 10 ml d'acétonitrile est traitée par 0.15 ml d'acide perchlorique à 65%. On agite la solution pendant une nuit à température ambiante; elle devient d'abord rose lilas puis rouge et rouge foncé. Le traitement habituel donne un produit brut qui est chromatographié sur 20 g de silice. 300 ml de cyclohexane éluent des produits huileux non polaires; 900 ml de chlorure de méthylène éluent une huile jaune qui cristallise dans le méthanol pour donner 383 mg (70%) d'acétoxy dihydrooxazine 12 F = 120–5° s'élevant à 124–5° après deux recrystallisations de l'alcool; IR: 1753, 1669, 1228 cm⁻¹; RMN: 0.65 s (¹⁸Me); 1.15 s (¹⁹Me); 1.95 s (Me—C=N); 2.08 s (AcO); 4.20 m Wh/2: 10 (3 β -H); 4.77 d, J 3.5 (4 α -H); SM: m/e 485 (M⁺). (C₃₁H₅₃O₃N Calc: C, 76.65; H, 10.58; N, 2.28. Tr: C, 76.76; H, 10.67; N, 2.82%). (b) A 89 mg d'acétoxy-3 β acétamino-5 α cholestanol-4 β 7 dans 2 ml de chlorure de méthylène on ajoute une goutte d'acide perchlorique à 65%. Un précipité blanc gélatineux se forme immédiatement. On agite le mélange pendant une nuit à température ambiante, le précipité se redissout. Après traitement au bicarbonate de sodium aqueux, extractions au chlorure de méthylène, on cristallise le produit brut du méthanol: 72 mg (84%) d'acétoxy-dihydrooxazine 12 F = 124–5° identique (CCM, IR) à celui obtenu précédemment. (c) 50 mg d'hydroxy dihydrooxazine 11 préparée ci-dessous sont traités par 1.5 ml de pyridine et 1.5 ml d'anhydride acétique. Après 3 jours à température ordinaire, le produit brut est isolé de la manière habituelle et cristallisé du méthanol: 48 mg d'acétate 12 F = 124–5° identique (IR) à celui obtenu précédemment.

Hydroxydihydrooxazine 11. (a) 100 mg d'acétoxy-dihydrooxazine 12 sont traités à température ordinaire pendant une nuit par 200 mg de potasse dans 20 ml de méthanol et 10 ml de dioxanne. Le produit brut est isolé de la manière habituelle et cristallisé du méthanol: 81 mg d'hydroxy-dihydrooxazine 11 F = 211–220°, stabilisé à 217° après plusieurs recrystallisations; IR (CCl₄): 3630, 1667, 1229, 1074 cm⁻¹; RMN: 0.65 s (¹⁸Me); 1.20 s (¹⁹Me); 1.95 s (Me—C=N); 3.62 m Wh/2: 6 (4 α -H) (d, J 3.5 après addition de D₂O); 4.17 m Wh/2: 8 (3 β -H); SM: m/e 443 (M⁺). (C₂₉H₄₉NO₂ Calc: C, 78.50; H, 11.13; N, 3.16. Tr: C, 78.63; H, 10.95; N, 3.02%). (b) A 1.63 g d'époxy-4,5 β cholestanol-3 α 4⁷ dans 60 ml de CH₂Cl₂ et 60 ml de MeCN, on ajoute 0.45 ml d'acide perchlorique à 65%. On agite la solution pendant une nuit à température ordinaire; elle devient rose clair et un léger précipité se forme. Après traitement au bicarbonate de sodium aqueux et extractions au CH₂Cl₂, on chromatographie le produit brut sur 250 g de silicagel. 3 l de benzène éluent des produits non identifiés. 1400 ml du mélange benzène: acétate d'éthyle 8:2 éluent 221 mg d'un solide qui cristallise du méthanol pour donner 152 mg d'hydroxy-dihydrooxazine 11 F = 213° s'élevant à 217° après trois recrystallisations, identique (IR et CCM) à l'échantillon obtenu précédemment.

Tosyloxy-3 β acétamino-5 α cholestanol-4 β 9. A 200 mg d'acétamino-5 α cholestanediol-3 β ,4 β 6 dans 2 ml de pyridine on ajoute 85 mg de chlorure de tosyle. Après une nuit à température ordinaire, on traite la solution au bicarbonate de sodium aqueux, extrait au CH₂Cl₂ et cristallise de l'éther isopropylique: 183 mg de tosylate 9, F = 240–250° s'élevant à 272–4° après deux recrystallisations du méthanol. IR: 3400, 1654, 1601 (faible), 1519, 1175, 967,

819, 670 cm^{-1} ; RMN: 0.64 s (^{18}Me), 1.27 s (^{19}Me); 1.90 s (AcN); 2.46 s (MeAr); 4.63 d élargi J 3 (4 α -H); 4.90 s élargi (NH); SM: *m/e* 443 (M^+ -TsOH). ($\text{C}_{30}\text{H}_{57}\text{O}_3$, NS Calc: C, 70.21; H, 9.33; N, 2.28; S, 5.20. Tr: C, 70.29; H, 9.13; N, 2.03; S, 5.36%).

Hydroxy-dihydrooxazine, 13. A 545 mg d'époxy-4,5 α cholestanediol-3 β , 3, dans 10 ml d'acétonitrile et 10 ml de CH_2Cl_2 , on ajoute 0.15 ml d'acide perchlorique à 65%. On agite la solution pendant une nuit à température ambiante; elle devient orange et un léger précipité se forme. L'élaboration habituelle donne un produit brut qui est chromatographié sur 20 g de silice. Le cyclohexane, le benzène et 600 ml de chlorure de méthylène éluent un grand nombre de produits non identifiés. 1 l d'acétate d'éthyle élue un produit solide qui cristallise du méthanol pour donner 132 mg (22%) de l'hydroxy-dihydrooxazine 13, F = 191–9° s'élevant à 203–5° après plusieurs recristallisations. IR(CCl₄): 3630, 1655, 1239, 1042 cm^{-1} ; RMN: 0.66 s (^{18}Me); 0.93 s (^{19}Me); 1.96 s (Me—C=N); 3.85 m Wh/2:8; d, J 4.5 après addition de D₂O (4 β -H); 4.15 m Wh/2:9 (3 α -H); SM: *m/e* 443 (M^+). ($\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{NO}_2$ Calc: N, 3.16. Tr: N, 3.16%).

Acétoxydihydrooxazine, 14. A 130 mg d'hydroxy dihydroxazine 13 dans 3 ml de pyridine on ajoute 3 ml d'anhydride acétique. Après 3 jours à température ordinaire, le produit brut est isolé de la manière habituelle. On obtient une huile claire qui est purifiée par chromatographie préparative sur plaque de silicagel: on obtient une laque claire; IR(CCl₄): 1750, 1655, 1220, 1040 cm^{-1} ; RMN: 0.68 s (^{18}Me); 0.96 s (^{19}Me); 1.98 s (Me—C=N); 2.13 s (AcO); 4.20 m Wh/2:9 (3 α -H); 4.99 d, J 4 (4 β -H); SM: *m/e* 485 (M^+). ($\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3\text{N}$ Calc: C, 76.65; H, 10.58; N, 2.88. Tr: C, 76.42; H, 10.65; N, 3.03%).

Tosyloxy-3 β cholestanol-4 β , 18. A 165 mg de 5 α -cholestanediol-3 β ,4 β (F = 190–2°; RMN: 0.65 s (^{18}Me); 1.02 s (^{19}Me); 3.57 m Wh/2:20 (3 α H); 3.74 m Wh/2:7 (4 α -H)) dans 2 ml de pyridine et 1 ml de chlorure de méthylène, on ajoute 85 mg de chlorure de tosyloxy. Après 2 jours de repos à température ambiante, l'élaboration habituelle et une cristallisation du méthanol donne 133 mg de tosyloxy-3 β cholestanol-4 β , 18 F = 168–169°; IR: 3530, 1596 (faible), 1175, 869, 671 cm^{-1} ; RMN: 0.63 s (^{18}Me); 1.00 s (^{19}Me); 2.45 s (MeAr); 3.88 m Wh/2:7 (4 α -H); 4.46 m Wh/2:20 (3 α -H). ($\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{S}$ Calc: C, 73.08; H, 9.74; S, 5.74. Tr: C, 73.26; H, 9.75; S, 5.47%).

Acétone du 5 α -cholestanediol-3 β ,4 β , 19. Une solution de 100 mg de diol 15, dans 6 ml d'acétone et 2 ml d'éther est traitée par une goutte d'acide perchlorique à 65% pendant une nuit à température ambiante. L'élaboration habituelle et trois cristallisations du méthanol donnent le diol 19, F = 145–6°; IR: 1241, 1215, 1048, 866 cm^{-1} ; RMN: 0.66 (^{18}Me); 1.05 (^{19}Me); 1.30 s et 1.51 s (Me); 3.99 m Wh/2:15 (3 α -H); 4.00 m Wh/2:4 (4 α -H). RMN (C_6D_6): 0.66 s (^{18}Me); 1.19 s (^{19}Me); 1.34 s (Me); 3.90 m Wh/2:15 (3 α -H); 3.91 m Wh/2:4 (4 α -H). ($\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}_2$ Calc: C, 81.02; H, 11.79; O, 7.20. Tr: C, 80.87; H, 11.68; O, 7.39%).

Remerciements—Nous tenons à remercier le Centre National de la Recherche Scientifique dont l'appui financier a permis la réalisation de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹G. Bourgerly, J. J. Frankel, S. Julia et R. J. Ryan, *Tetrahedron* **28**, 1377 (1972)
- ²A. Fürst et Pl. A. Plattner, *Abstracts of Papers*, 12th International Congress of Pure and Applied Chemistry, New York, 1951, p. 405; D. H. R. Barton, *J. Chem. Soc.* 1027 (1953)
- ³R. E. Parker et N. S. Isaacs, *Chem. Rev.* **59**, 737 (1959)
- ⁴H. B. Henbest et R. A. L. Wilson, *J. Chem. Soc.* 1958 (1957)
- ⁵C. W. Shoppee, M. E. H. Howden, R. W. Killick et G. H. R. Summers, *Ibid.* 630 (1959)
- ⁶W. G. Young, R. E. Ireland, T. I. Wrigley, C. W. Shoppee, B. D. Agashe et G. H. R. Summers, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 1452 (1959)
- ⁷D. J. Collins, *J. Chem. Soc.* 3819 (1959); L. F. Fieser, T. Goto et B. K. Bhattacharyya, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 1700 (1960)
- ⁸B. Camerino et R. Sciaky, *Gazz. Chim. Ital.* **89**, 654 (1959)
- ⁹H. B. Henbest et J. McEntee, *J. Chem. Soc.* 4478 (1961)
- ¹⁰K. Ponsold, *Chem. Ber.* **96**, 1855 (1963); S. Julia et R. J. Ryan, *C.R. Acad. Sci. (C)* **276**, 1565 (1973)
- ¹¹R. Deghenghi, A. Philipp et R. Gaudry, *Tetrahedron Letters* 2045 (1963)
- ¹²J. M. Coxon, M. P. Hartshorn et D. N. Kirk, *Tetrahedron* **20**, 2547 (1964)
- ¹³A. R. Davies et G. H. R. Summers, *J. Chem. Soc. (C)* 1012 (1966)
- ¹⁴T. H. Campion et G. A. Morrison, *Tetrahedron* **29**, 239 (1973)
- ¹⁵L. I. Krimen et D. J. Cota, *Organic Reactions* **17**, 213 (1969)
- ¹⁶J. J. Ritter et P. P. Minieri, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 4045 (1948); J. J. Ritter et J. Kalish, *Ibid.* **70**, 4048 (1948); H. Christol et J. Solladié, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3193 (1966)
- ¹⁷C. R. Narayanan et B. M. Sawant, *Tetrahedron Letters* 1321 (1971)
- ¹⁸S. Julia et B. Fürer, *Bull. Soc. Chim. France* 1106 (1966)
- ¹⁹S. Greenfield, E. Glotter, D. Lavie et Y. Kashman, *J. Chem. Soc. (C)* 1460 (1970)
- ²⁰J. F. King et A. D. Allbutt, *Chem. Comm.* 14 (1966); *Tetrahedron Letters*, 49 (1967); *Canad. J. Chem.* **48**, 1754 (1970)
- ²¹E. J. Tillmanns et J. J. Ritter, *J. Org. Chem.* **22**, 839 (1957)
- ²²J. M. Coxon, M. P. Hartshorn et B. L. S. Sutherland, *Tetrahedron Letters*, 4049 (1969); I. G. Guest et B. A. Marples, *J. Chem. Soc. (C)* 1626 (1970)
- ²³Communication privée de R. Lorne
- ²⁴D. H. Williams et N. S. Bhacca, *Tetrahedron* **21**, 2021 (1965)
- ²⁵N. D. Hall et G. Just, *Steroids*, 111 (1965)