

## ALCALOÏDES STÉROÏDIQUES—CLXVI<sup>1,a</sup>

### SYNTHÈSE D'AZIDES TERTIAIRES EN SÉRIE ALICYCLIQUE—II<sup>2</sup>. MÉCANISME DE FORMATION ET ISOMÉRISATION DES AZIDO-5 $\alpha$ ET 5 $\beta$ PREGNANES<sup>b</sup>

Q. KHUONG-HUU,\* A. PANCAZI et I. KABORE

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

(Received in France 19 December 1973; Received in the UK for publication 22 February 1974)

**Résumé**—Le traitement de l'hydroxy-6 $\beta$  prégnane-5 $\alpha$  par le réactif N<sub>3</sub>H/BF<sub>3</sub>-éthérate/benzène conduit aux azido-5 $\alpha$  et 5 $\beta$  prégnanes. La formation de ces azides fait intervenir un transfert d'hydrure C<sub>5</sub> → C<sub>6</sub>. Le produit cinétique de la réaction est l'azido-5 $\alpha$  prégnane dont l'épimérisation conduit au mélange thermodynamique azido-5 $\alpha$   $\rightleftharpoons$  azido-5 $\beta$ . L'assistance de N<sub>3</sub>H est nécessaire à cette épimérisation. La structure des azides est établie par dégradation chimique et par une étude en RMN du <sup>13</sup>C.

**Abstract**—Treatment of 6 $\beta$ -hydroxy 5 $\alpha$ -pregnane by N<sub>3</sub>H/BF<sub>3</sub>-etherate/benzene gave 5 $\alpha$  and 5 $\beta$ -azido pregnanes with C<sub>5</sub> → C<sub>6</sub> hydride transfer. The kinetic product was 5 $\alpha$ -azido pregnane which epimerized into a thermodynamic mixture 5 $\alpha$ -azido  $\rightleftharpoons$  5 $\beta$ -azido. N<sub>3</sub>H Assistance was necessary for epimerization. Chemical degradation and <sup>13</sup>C NMR study supported these structural assignments.

Dans un récent travail,<sup>2</sup> nous avons décrit une nouvelle méthode d'introduction de la fonction azide sur le carbone 5 d'un stéroïde à partir de l'hydroxy-6 $\beta$  prégnane-5 $\alpha$  1, par action de l'acide azohydrique, en solution benzénique, en présence d'éthérate de trifluorure de bore.

Un premier examen de ces azides et des amines correspondantes, en RMN du <sup>13</sup>C, avait fait attribuer à l'azide cristallisé, F 146°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> + 30°, la configuration de l'azido-5 $\beta$  prégnane et au second azide, se présentant sous forme d'une laque, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> + 18°, celle de l'azido-5 $\alpha$  prégnane.

Un examen plus approfondi, tant en RMN du <sup>13</sup>C, que concernant la réactivité chimique de ces azides, conduit à des résultats inverses, justifiant une analyse du mécanisme de formation et d'épimérisation de ces azides.

La désamination nitreuse des amino-5 $\alpha$  prégnane 4 et amino-5 $\beta$  prégnane 5, produits de réduction des azido-5 $\alpha$  prégnane 2 et azido-5 $\beta$  prégnane 3, confirme la position en 5 des fonctions azides, mais ne permet pas une attribution définitive de la stéréochimie de ces molécules. Tout au plus note-t-on une formation prédominante d'hydroxy-5 $\alpha$  prégnane 6 (15%) à partir de 4 et d'hydroxy-5 $\beta$  prégnane 7 (24%) à partir de 5, les produits principaux étant les oléfines 8 et 9.

Un nouvel examen, en RMN du <sup>13</sup>C des azides 2 et 3 et des amines 4 et 5 a été réalisé, en prenant comme termes de comparaison, non seulement les cholestanes 5 $\alpha$  et 5 $\beta$ , mais aussi l'hydroxy-5 $\alpha$  prégnane 6 et l'hydroxy-5 $\beta$  prégnane 7. L'interprétation des spectres a été effectuée en fonction du déplacement chimique des carbones<sup>3-5</sup> ainsi que par des expériences de découplage partiel.<sup>6-8</sup>

On peut constater, dans le Tableau 1, que dans les cas de l'azido-5 $\alpha$  2 et de l'amine-5 $\alpha$  4, les déplacements chimiques des carbones des cycles C et D sont inchangés par rapport à ceux de l'hydroxy-5 $\alpha$  prégnane 6. La position, à champ faible du signal du C-5 dans les spectres de 2 et 4, et le déplacement à champs faibles des C-4, C-6 et C-10 dans les spectres de 2, 4 et 6 confirment la position en 5 du groupe azoté.

Les signaux des C-1, C-3, C-7 et C-9 des composés 2, 4 et 6 sont observés à champs forts des spectres et les signaux des C-4 et C-6 se situent respectivement à 30.7 et 30.6, 34.9 et 34.9, et 34.7 et 34.5 ppm pour 2, 4 et 6, ce qui est en accord avec la configuration 5 $\alpha$  de ces produits.

En ce qui concerne l'azido-5 $\beta$  prégnane 3 et l'amine-5 $\beta$  prégnane 5, la position du groupe azoté en 5 est confirmée par le déplacement vers les champs faibles des signaux des C-5, C-4 et C-10. Les déplacements chimiques des C-4 et C-6 dont les signaux se situent à 29.1 et 28.2 pour 3, à 32.9 et 28.2 ppm pour 5 et à 32.6 et 36.5 ppm pour 7, sont en faveur d'une jonction *cis* des cycles A/B.

L'examen du Tableau 3 permet de constater,

\*Cet article est dédié au Professeur Maurice-Marie Janot, né à Plombières (Vosges) le 3 Novembre 1903, à l'occasion de son soixante-dixième anniversaire.

<sup>a</sup>Partie de la Thèse de Doctorat ès Sciences de A. Pancrazi, Orsay, 30 Octobre 1973.

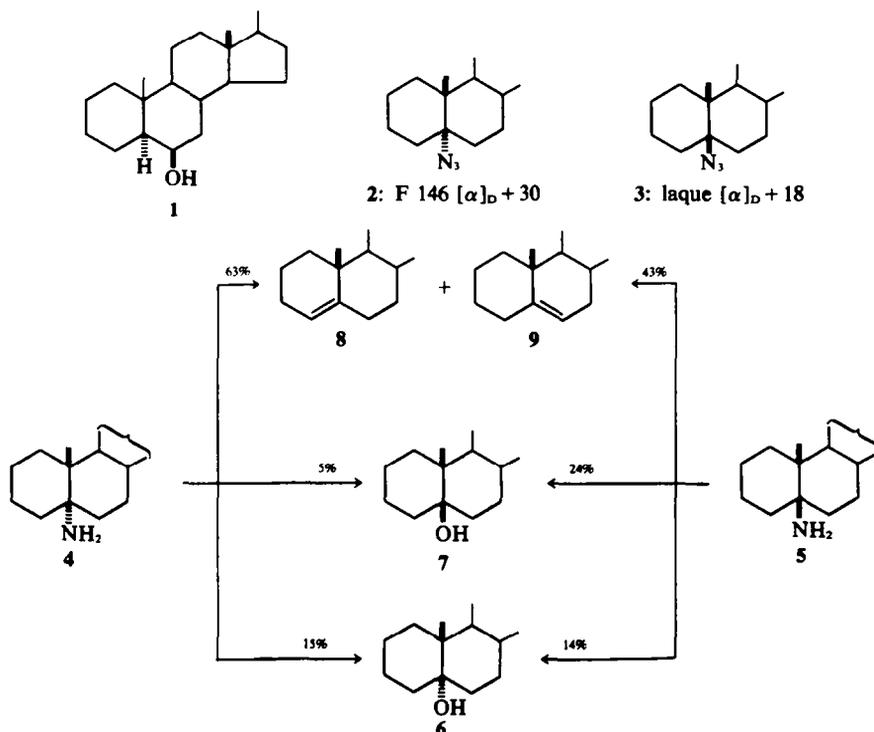


Tableau 1. RMN <sup>13</sup>C des stéroïdes de configuration 5 $\alpha$  (les déplacements chimiques sont donnés en ppm, le TMS étant pris comme référence interne)

Carbones	Cholestane-5 $\alpha$ H	OH-5 $\alpha$ 6	N3-5 $\alpha$ 2	NH <sub>2</sub> -5 $\alpha$ 4
1	38.4	31.7	31.5	31.2
2	21.9	21.0	20.7	20.8
3	26.5	20.7	21.1	20.8
4	28.8	34.7	30.7	34.9
5	46.7	73.3	69.3	52.6
6	28.8	34.5	30.6	34.9
7	31.8	26.5	26.8	26.3
8	35.2	34.9	34.7	35.4
9	54.5	46.7	46.5	46.4
10	35.9	39.4	38.7	38.9
11	20.5	20.7	20.7	20.4
12	39.8	38.2	37.9	38.1
13	42.3	42.3	42.1	42.2
14	56.3	55.8	55.5	55.9
15	23.9	24.5	24.3	24.3
16	27.9	28.2	28.0	28.2
17	56.0	53.1	52.8	52.9
18	11.8	13.4	13.3	13.3
19	11.7	16.0	15.4	15.6
20	35.5	23.1	23.0	23.0
21	18.3	12.7	12.6	12.6

Tableau 2. RMN <sup>13</sup>C, stéroïdes de configuration 5 $\beta$

Carbones	Cholestane-5 $\beta$ H	OH-5 $\beta$ 7	N3-5 $\beta$ 3	NH <sub>2</sub> -5 $\beta$ 5
1	37.3	31.5	31.8	31.3
2	21.0	21.0	20.8	21.1
3	24.6	21.9	22.1	21.9
4	26.8	32.6	29.1	32.9
5	40.3	73.7	67.7	52.9
6	27.0	36.5	31.8	37.5
7	28.1	28.9	28.3	28.2
8	35.5	35.1	34.9	35.0
9	45.5	43.7	43.2	42.9
10	27.7	40.4	39.8	39.6
11	20.6	20.5	20.2	20.5
12	40.1	38.2	38.0	38.1
13	42.4	42.2	42.0	41.8
14	56.2	56.2	55.9	56.2
15	24.0	24.6	24.5	24.5
16	27.7	28.2	28.2	28.2
17	56.0	53.1	52.9	52.9
18	11.8	13.4	13.3	13.3
19	24.0	17.2	18.0	17.2
20	35.7	23.2	23.1	23.0
21	18.4	12.5	12.4	12.4

tout d'abord, que le produit cinétique obtenu en traitant 1 par le réactif N<sub>3</sub>H/BF<sub>3</sub>-éthérate est l'azido-5 $\alpha$  prégnane 2. D'autre part, l'équilibre thermodynamique est atteint pour environ 30% d'azido-5 $\alpha$  et 70% d'azido-5 $\beta$ .

Il est vérifié que l'un ou l'autre des deux azides 2 et 3 traités isolément dans les mêmes conditions conduit à l'équilibre thermodynamique de 2 et 3. Il est possible, en traitant dans les mêmes conditions les azides 2 et 3, de mesurer les vitesses relatives de leur épimérisation.

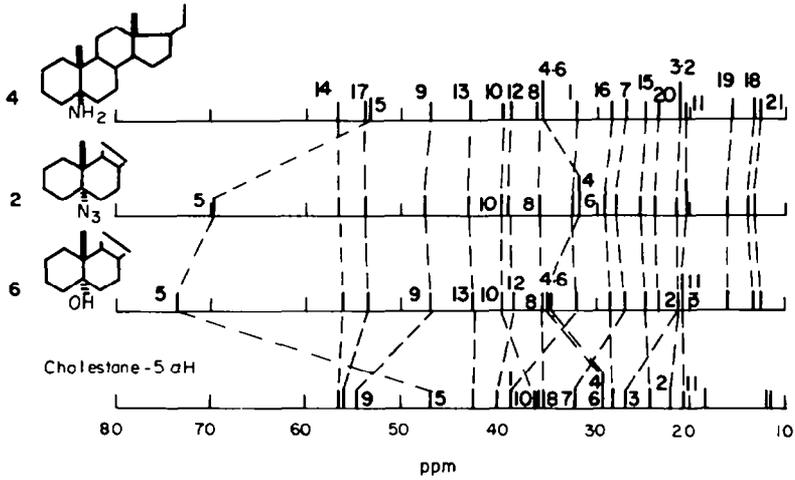


Fig 1.

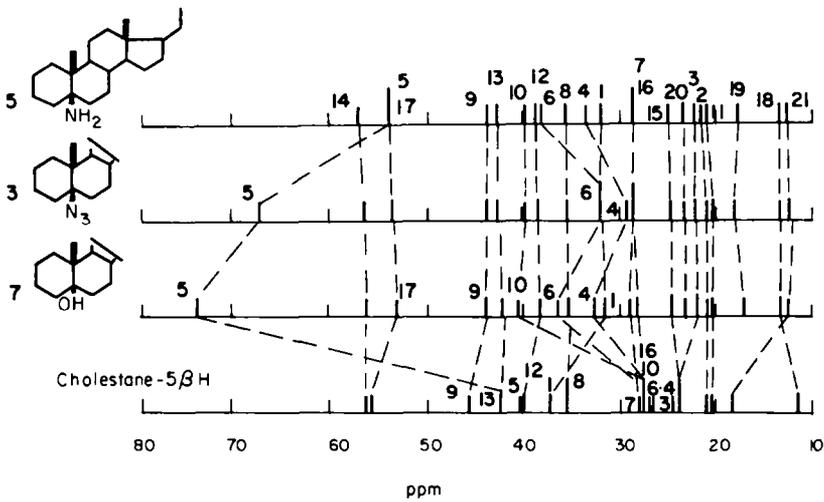
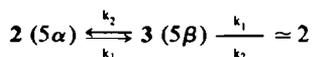


Fig 2.

Tableau 3. Comportement en présence de  $N_3H/BF_3$ -éthérate des composés 1, 2 et 3

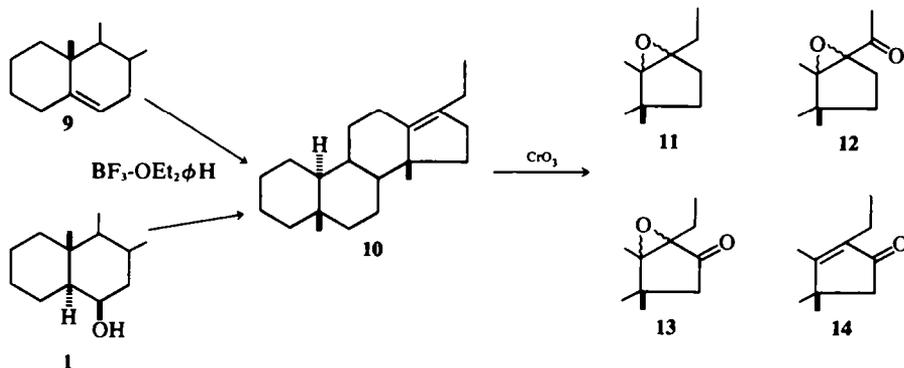
Produits de départ (mmoles)	Reactif $N_3H/BF_3$ -éthérate (mmoles)	Temps	Produits finaux			
			$\Delta 4, \Delta 5$	$N_3-5\alpha$ 2	$N_3-5\beta$ 3	$\Delta 13$ 10
OH-6 $\beta$ 1 0-2	20/2	10 min	—	35%	5%	—
OH-6 $\beta$ 1 0-2	20/2	60 min	—	45%	51%	—
$N_3-5\alpha$ 2 0-2	20/2	70 min	—	30%	70%	—
$N_3-5\alpha$ 2 0-2	20/2	280 min	—	30%	70%	—
$N_3-5\alpha$ 2 0-2	0/2	10 h	—	20%	30%	50%
$N_3-5\beta$ 3 0-2	20/2	130 min	—	30%	70%	—
$N_3-5\beta$ 3 0-2	20/2	280 min	—	30%	70%	—
$N_3-5\beta$ 3 0-2	0/2	10 h	—	10%	40%	50%



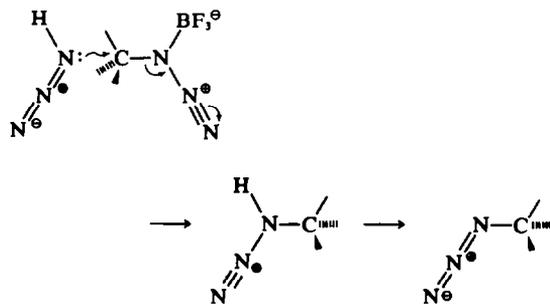
L'acide azothydrique, en solution benzénique, ne provoque pas l'isomérisation de 2 ou de 3, en l'absence d'éthérate de trifluorure de bore. Cependant, chacun des deux épimères traités par l'éthérate de trifluorure de bore, en l'absence de  $N_3H$ , conduit lentement à un mélange des deux azides dans des proportions différentes des précédentes.

On observe de plus la présence d'un produit de transposition spinale 10. Hartshorn et Kirk<sup>9</sup> ont montré que le cholestène-5 traité en milieu acide conduit à une oléfine  $\Delta^{13-17}$ ; par analogie, le produit de transposition du prégnène-5 9 traité par le  $BF_3$ -éthérate serait une oléfine identique à 10.

Les structures des dérivés 11, 12, 13, 14 obtenus par oxydation chromique<sup>10</sup> de 10, ont été établies sur la base des données spectrales (cf partie expérimentale); l'obtention de ces composés est en accord avec la structure proposée pour 10. Il est à remarquer que l'hydroxy-6 $\beta$  1<sup>c</sup> conduit également au produit de transposition spinale 10 par l'action de  $BF_3$ -éthérate.



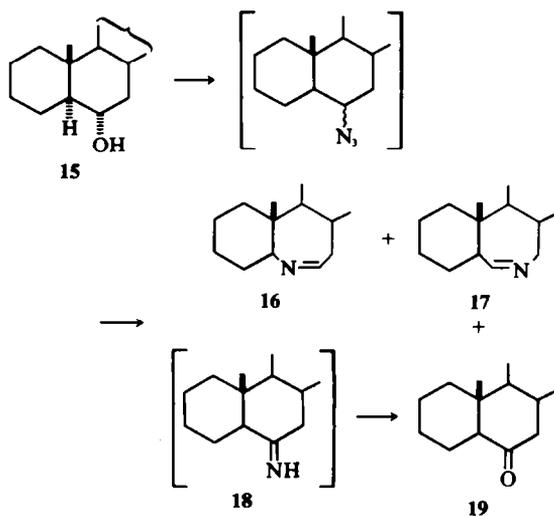
Lorsque la réaction d'épimérisation est réalisée en présence de réactif  $N_3H/BF_3$ -éthérate/benzène, l'équilibre est atteint beaucoup plus rapidement qu'en l'absence de  $N_3H$ . La concentration de  $N_3H$  intervient donc dans la cinétique de la réaction et l'on peut admettre que l'acide azothydrique vient assister le départ du complexe azide/ $BF_3$ .



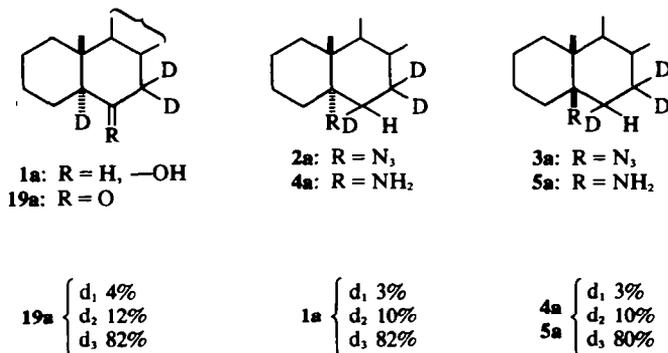
L'azido-5 $\alpha$  prégnane 2, produit cinétique de la réaction, obtenu à partir de l'hydroxy-6 $\beta$  prégnane-5 $\alpha$  1 peut résulter, soit de l'élimination de l'hydroxyle conduisant à l'oléfine  $\Delta^5$ , la complexation de la double liaison étant suivie d'une attaque nucléophile par le  $N_3H$ , soit du départ de OH suivi d'un transfert d'hydrure C-5  $\rightarrow$  C-6 et de l'attaque nucléophile par le  $N_3H$ . C'est le mécanisme de transfert d'hydrure qui est démontré par la suite.

Le  $\Delta^5$ -prégnène 9, traité par le réactif  $N_3H/BF_3$ -éthérate conduit effectivement aux azides 2 et 3. Cependant, l'étude de cette réaction ne permet pas de mettre en évidence un dérivé cinétique; le mélange des deux azides est à l'équilibre thermodynamique quelles que soient les conditions de temps et de dilution.

D'autre part, il est montré que l'hydroxy-6 $\alpha$  15, dont le groupe OH est équatorial, traité par le réactif  $N_3H/BF_3$ , conduit aux azido-6 $\xi$  prégnane-5 $\alpha$  non isolés, dont la décomposition acido-catalysée provoque la formation, comme dans le cas de la photochimie de ces azides,<sup>11</sup> d'aza-5 $\alpha$  B-homo  $\Delta^5\alpha$  prégnène-5 $\alpha$  16, d'aza-6 $\alpha$  B-homo  $\Delta^6$  prégnène-5 $\alpha$  17 et de céto-6 prégnane-5 $\alpha$  19, ce dernier résultant de l'imine 18.



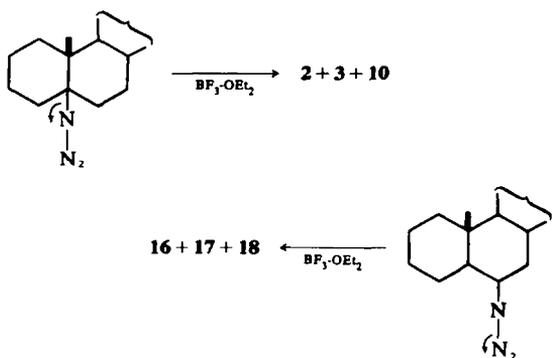
L'hydroxy-6 $\beta$  prégname-5 $\alpha$ ,7d, 1a a été préparé par réduction de la cétone trideutérée 19a. Le traitement de l'alcool 1a par le réactif N<sub>3</sub>H/BF<sub>3</sub>-éthérate conduit au mélange des azides 2a et 3a trideutérés. La démonstration de la structure de ces azides est faite par spectrométrie de masse des amines 4a et 5a qui montre une incorporation de deutérium pratiquement quantitative.



Il apparaît donc possible de proposer pour cette méthode de préparation des azido-5 $\alpha$  et 5 $\beta$  stéroïdes à partir de l'hydroxy-6 $\beta$  prégname-5 $\alpha$ , un mécanisme faisant intervenir un transfert d'hydrure C-5  $\rightarrow$  C-6, concerté avec le départ de la fonction OH axiale, et provoquant la formation d'un carbocation en C-5 dont l'attaque préférentielle par la face  $\alpha$  conduit au dérivé cinétique, l'azido-5 $\alpha$  prégname 2. L'épimérisation de cet azide conduit au mélange thermodynamique des azido-5 $\alpha$  et azido-5 $\beta$  prégnames 2 et 3.

L'hydroxy-6 $\beta$  prégname-5 $\alpha$  1 et l'hydroxy-6 $\alpha$  prégname-5 $\alpha$  15 se comportent de façon différente vis-à-vis du réactif N<sub>3</sub>H/BF<sub>3</sub>-éthérate. Lorsque la fonction OH en 6 est axiale, un transfert d'hydrure C-5  $\rightarrow$  C-6 est suivi de la formation des deux azides tertiaires en 5. Par contre, l'hydroxyle équatorial de 15 évolue lentement vers la formation des azides secondaires en 6.

La liaison C-N des azides secondaires est stable en présence de BF<sub>3</sub>-éthérate et l'on observe la perte classique de N<sub>2</sub>, conduisant soit à l'imine 18 soit aux dérivés d'insertion, les azastéroïdes 16 et 17.



Les azides tertiaires 2 et 3 subissent, en présence de BF<sub>3</sub>-éthérate la rupture de la liaison C-N et conduisent, soit au produit de transposition spinale et conduit, soit au produit de transposition spinale 10, avec libération d'acide azothydrique in situ, soit au mélange des deux épimères, le phénomène d'épimérisation s'accélérateur en présence d'un excès de N<sub>3</sub>H. Ce phénomène d'épimérisation est le seul qui soit observé lorsque l'on traite les azides 2 et 3

par le réactif N<sub>3</sub>H/BF<sub>3</sub>-éthérate, dans des conditions bien définies.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion, non corrigés, sont pris en tubes capillaires avec un appareil Buchi. Les pouvoirs rotatoires ont été effectués (CHCl<sub>3</sub>, RP, 0-5% Ethanol, c  $\approx$  1) avec le polarimètre électronique de Perkin-Elmer, type 141 MC, à la température moyenne de 20°C. Les spectres IR ont été réalisés sur spectromètre Infracord Perkin-Elmer 257 (en suspension dans le Nujol). Les spectres de RMN ont été réalisés sur des spectrographes Varian: A-60, T-60, et les spectres de RMN du <sup>13</sup>C sur Bruker HXE 90 (en solution dans le chloroforme deutérié, sauf exception signalée); le tétraméthylsilane étant pris comme zéro de référence, les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont évalués en ppm, les constantes de couplage en Hertz. Les spectres de masse ont été enregistrés sur spectrographes Atlas CH4 ou AEI MS 9; les pourcentages des différents ions sont exprimés en % de  $\Sigma_{40}$ . Les microanalyses ont été effectuées dans le Laboratoire de Microanalyse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif sur Yvette et donnent des pourcentages corrects. Les chromatographies en couche mince ont été réalisées à l'aide de silice Kieselgel G Merck, neutre ou alcalinisée par de la soude 0-5 N. Les chromatographies sur colonne sont réalisées avec de l'alumine standard, activité II-III, ou silice Mallinckrodt c-c-4 (sauf exception signalée).

#### Azido-5 $\alpha$ prégname-Azido-5 $\beta$ prégname 2 et 3

L'hydroxy-6 $\beta$  prégname-5 $\alpha$  1 (3 g) est dissous dans 300 cm<sup>3</sup> d'une solution benzénique d'acide azothydrique préparé selon.<sup>12</sup> A cette solution agitée vigoureusement, est additionné l'éthérate de trifluorure de bore (2 cm<sup>3</sup>).

Après 1 h de contact, la solution est alcalinisée ( $\sim$  5°C) par de l'ammoniaque, et les produits extraits au benzène. Le résidu obtenu (3-1 g) est filtré sur silice. Par recristallisations successives dans l'acétone, on récupère 1-4 g d'azido-5 $\alpha$  prégname 2 (45%). F 145°; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> + 30°; IR:  $\nu$  (N<sub>3</sub>), 2100 cm<sup>-1</sup>; RMN: s, 0-54 (CH<sub>2</sub>, 18), s, 0-96 (CH<sub>2</sub>, 19); SM: M<sup>+</sup> 329, M-15, M-28, M-29, M-42; UV:  $\lambda_{max}$  220 nm,

$\epsilon = 220$ ,  $\lambda_{\max}$  282 nm,  $\epsilon = 20$  (n-hexane); DC:  $\Delta\epsilon_{297} = -0.31$  (n-hexane). Les eaux-mères non recristallisables (1.58 g) sont homogènes en CCM et le dérivé 3 est identifié comme étant l'azido-5 $\beta$  prégnane.  $[\alpha]_D + 18.5^\circ$ ; IR:  $\nu$  (N<sub>3</sub>), 2100 cm<sup>-1</sup>; RMN: s, 0.55 (CH, 18), s, 0.90 (CH, 19); SM: M<sup>+</sup> 329, M-15, M-28, M-29, M-42; UV:  $\lambda_{\max}$  220 nm,  $\epsilon = 300$ ,  $\lambda_{\max}$  286 nm,  $\epsilon = 20$  (n-hexane); DC:  $\Delta\epsilon_{291} = -0.17$  (n-hexane).

#### Amino-5 $\beta$ prégnane 5\*

L'azido-5 $\beta$  3 (250 mg), en solution dans 50 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre, est réduit en 2 h par 250 mg d'aluminohydruure de lithium à température ambiante. L'extraction laisse un résidu pesant 228 mg, purifié par sublimation sous vide poussé. F 87°;  $[\alpha]_D + 22^\circ$ ; IR:  $\nu$  (NH<sub>2</sub>), 3280 et 1610 cm<sup>-1</sup>; RMN: s, 0.56 (CH, 18), s, 0.87 (CH, 19); SM: M<sup>+</sup> 303 (5%), M-17 (6%), M-17-15 (3%), M-43, M-56 (11%) pic de base, M-56-15 (2%).

#### Amino-5 $\alpha$ prégnane 4\*

L'azido-5 $\alpha$  2 (220 mg), en solution dans 50 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre est réduit en 2 h par 250 mg de LiAlH<sub>4</sub> à température ambiante. Le résidu brut (204 mg) est purifié par sublimation sous vide poussé. F 96°;  $[\alpha]_D - 3^\circ$ ; IR:  $\nu$  (NH<sub>2</sub>), 3310 et 1615 cm<sup>-1</sup>; RMN: s, 0.56 (CH, 18), s, 1.01 (CH, 19); SM: M<sup>+</sup> 303 (5%), M-17 (6%), M-17-15 (4%), M-43, M-56 (11%) pic de base, M-56-15 (2%).

#### Désamination nitreuse de l' amino-5 $\beta$ prégnane 5†

L' amino-5 $\beta$  prégnane 5 (73 mg), en solution dans 30 cm<sup>3</sup> d'acide acétique est additionné de 4 g de nitrite de sodium dans 30 cm<sup>3</sup> d'eau. Après 3 jours d'agitation magnétique à température ambiante, on alcalinise à la soude et extrait à l'éther; le résidu brut obtenu (70 mg) est purifié par CPP. Par ordre de polarité croissante, on isole: 29 mg d'oléfines:  $\Delta 4$  prégnène 8,  $\Delta 5$  prégnène 9 (43%),<sup>13</sup> 9 mg d'hydroxy-5 $\alpha$  prégnane 6 (14%), recristallisé dans l'acétone. F 123°;  $[\alpha]_D + 5^\circ$ ; IR:  $\nu$  (OH) 3460 cm<sup>-1</sup>; RMN: s, 0.56 (CH, 18), s, 0.98 (CH, 19); SM: M<sup>+</sup> 304, M-18 (6%) pic de base, M-18-15, M-56, M-56-15, M-56-18, M-56-18-15, 16 mg d'hydroxy-5 $\beta$  prégnane 7 (24%), recristallisé dans l'acétone. F 128°;  $[\alpha]_D + 30^\circ$ ; IR:  $\nu$  (OH) 3470 cm<sup>-1</sup>; RMN: s, 0.58 (CH, 18), s, 0.95 (CH, 19); SM: M<sup>+</sup> 304, M-18 (5%) pic de base, M-18-15, M-56, M-56-15, M-56-18, M-56-18-15, 19 mg d' amino-5 $\beta$  prégnane 5 de départ (19%).

#### Désamination nitreuse de l' amino-5 $\alpha$ prégnane 4†

L' amino-5 $\alpha$  4 (133 mg), en solution dans 30 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, est additionné de 3 g de nitrite de sodium dans 30 cm<sup>3</sup> d'eau. Après 3 jours de contact à température ambiante, la solution est alcalinisée et extraite à l'éther. Le résidu brut obtenu (130 mg) est purifié par chromatographie préparative.

Par ordre de polarité croissante, on isole: 87 mg, soit 63%, d'oléfines  $\Delta 4$ -prégnène et  $\Delta 5$ -prégnène 8 et 9, 7 mg, soit 5%, d'esters acétiques, 21 mg, soit 15%, d'hydroxy-5 $\alpha$  prégnane 6, 7 mg, soit 5%, d'hydroxy-5 $\beta$  prégnane 7, 10 mg, soit 7%, d' amino-5 $\alpha$  prégnane de départ 4.

#### Prégnène-5 9

L'hydroxy-6 $\beta$  1 (1.148 g), en solution dans 9 cm<sup>3</sup> de pyridine est additionné de 870 mg de chlorure de tosyl et

abandonné à l'abri de la lumière à température ambiante. Après 48 h, la solution est extraite à l'éther et le résidu brut (1 g) est recristallisé dans l'acétone. F 96-97°;  $[\alpha]_D - 81^\circ$ ; RMN: s, 0.60 (CH, 18), s, 1.01 (CH, 19), m, 5.23 (H-6); SM: M<sup>+</sup> 286, M-15.

#### Hydroxy-5 $\beta$ prégnane 7

Cet alcool est préparé à partir de la prégnène-4 one-3.<sup>14</sup> F 97°;  $[\alpha]_D + 88^\circ$ ; IR:  $\nu$  1675 et 1615 cm<sup>-1</sup>; RMN: s, 0.6 (CH, 18), s, 1.35 (CH, 19), s, 5.70 (H-4); SM: M<sup>+</sup> 300, M-15, M-42, *m/e* 177, 124 (11%) pic de base, par époxydation par l'eau oxygénée en milieu alcalin en céto-3 époxy-4 $\beta$ ,5 $\beta$  prégnane. IR:  $\nu$  1620 cm<sup>-1</sup> et 1710 cm<sup>-1</sup>; RMN: s, 0.61 (CH, 18), s, 1.16 (CH, 19), s, 2.81 (H-4 $\alpha$ ). Cette époxycétone se réarrange en présence d'hydrate d'hydrazine<sup>15</sup> en hydroxy-5 $\beta$  prégnène-3. RMN: s, 0.56 (CH, 18), s, 0.78 (CH, 19), (2H) à 5.6 et 5.9 (partie AB d'un système ABX<sub>2</sub>). L'hydrogénation catalytique de ce dérivé conduit à l'alcool 7. F 129°;  $[\alpha]_D + 29^\circ$ ; IR:  $\nu$  (OH) 3470 cm<sup>-1</sup>; RMN: s, 0.59 (CH, 18), s, 0.95 (CH, 19); SM: M<sup>+</sup> 304, M-18 (5%), M-18-15, M-56, M-56-18.

#### Prégnène-4 8

A une solution de LiAlH<sub>4</sub> (310 mg) dans l'éther (125 cm<sup>3</sup>) sont additionnés 2.1 g de chlorure d'aluminium fraîchement sublimés. A cette solution, on additionne goutte à goutte une solution de céto-3 prégnène-4 (1.8 g) dans l'éther (10 cm<sup>3</sup>), le mélange est alors porté à reflux pendant 15 min. L'excès de réactif est détruit par addition d'une solution saturée de sulfate de sodium. Après filtration, l'évaporation à sec du solvant laisse un résidu pesant 1.8 g, purifié par chromatographie sur silice. L'éluion au cyclohexane conduit à 700 mg de  $\Delta 4$  prégnène 8 recristallisé dans l'acétone. F 57°;  $[\alpha]_D + 69^\circ$ ; RMN: s, 0.58 (CH, 18), s, 1.01 (CH, 19), m, 5.18 (H-6); SM: M<sup>+</sup> 286, M-15.

#### Hydroxy-5 $\alpha$ prégnane 6

A une solution d'acide p-nitroperbenzoïque (160 mg), dans 20 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre, portée à 0°C, est ajoutée goutte à goutte une solution de  $\Delta 5$  prégnène 9 (202 mg) dans l'éther (20 cm<sup>3</sup>). Après 30 min, on laisse revenir la solution à température ambiante pendant 3 h. La solution est lavée à la soude 5%, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec sous vide. Les deux époxydes (202 mg) sont séparés sur plaque préparative. RMN: époxydo-5 $\alpha$ ,6 $\alpha$  (63%): s, 0.51 (CH, 18), s, 1.03 (CH, 19), d, 2.81 (H-6 $\beta$ ) (J = 3.5 Hz). Epoxydo-5 $\beta$ ,6 $\beta$  (36%): s, 0.53 (CH, 18), s, 0.98 (CH, 19), d, 2.93 (H-6 $\alpha$ ) (J = 2.5 Hz).

Une solution de 700 mg d'époxydo-5 $\alpha$ ,6 $\alpha$  prégnane dans 25 cm<sup>3</sup> d'éthylamine anhydre est additionnée de quelques copeaux de lithium<sup>16</sup> et placée sous agitation magnétique à température ambiante. Après 2 h, à compter du moment où la solution est devenue bleue, on détruit l'excès de lithium par addition de quelques gouttes de méthanol et extrait au chloroforme. Le résidu obtenu (730 mg) est purifié par chromatographie sur plaque préparative. On isole ainsi (13%) d'hydroxy-6 $\beta$  prégnane-5 $\alpha$  1<sup>7</sup> et (50%) d'hydroxy-5 $\alpha$  prégnane 6 recristallisé dans l'acétone. F 122°;  $[\alpha]_D + 3.4^\circ$ ; IR:  $\nu$  (OH) 3460 cm<sup>-1</sup>; RMN: s, 0.56 (CH, 18), s, 0.98 (CH, 19); SM: M<sup>+</sup> 304, M-18 pic de base, M-18-15, M-56, M-56-15, M-56-18, M-56-18-15.

#### Action de N<sub>3</sub>H/BF<sub>3</sub>-éthérate sur le prégnène-5 9

Le prégnène-5 9 (2 g), en solution dans 35 cm<sup>3</sup> d'une solution benzénique d'acide azothydrique est additionné

\*Ces deux amines sont décrites dans la Réf 2 mais leur configuration respective en 5 y est inversée.

†Les dérivés 8, 6 et 7 sont décrits, vide infra.

de 1 cm<sup>3</sup> d'éthérate de trifluorure de bore, et l'agitation magnétique maintenue pendant 40 min. Après alcalinisation et extraction au benzène, le mélange brut est recristallisé dans l'acétone. L'azido-5 $\alpha$  prégnane **2** est obtenu par recristallisations successives (0.600 g) soit 30%, et l'azido-5 $\beta$  prégnane **3** non cristallisable recueilli dans les eaux mères (~ 70%).

*Action de N<sub>3</sub>H/BF<sub>3</sub>-éthérate sur l'hydroxy-6 $\alpha$  prégnane 15*

L'alcool **15** (240 mg), en solution dans 50 cm<sup>3</sup> d'une solution benzénique d'acide azohydrique, est traité par 1 cm<sup>3</sup> d'éthérate de trifluorure de bore. Après 5 jours de contact, la solution est alcalinisée et le résidu (216 mg), obtenu après extraction au benzène, est purifié par chromatographie préparative. Par ordre de polarité croissante, on peut isoler: 30 mg de céto-6 prégnane-5 $\alpha$  **19**, 19 mg d'alcool **15**, 40 mg d'aza-6 $\alpha$  B-homo prégnène-6 **17**, 68 mg d'aza-5 $\alpha$  B-homo prégnène-5 $\alpha$  **16**.

*Oxo-6 prégnane-5 $\alpha$ ,7 $\delta$ , 19a*

Une solution de prégnanone-6 (290 mg) dans 8 cm<sup>3</sup> de dioxanne, fraîchement redistillé et 4 cm<sup>3</sup> d'eau lourde, est additionnée de 210 mg de sodium et portée à reflux pendant 24 h. Après évaporation sous vide, le résidu est repris au chlorure de méthylène, lavé à l'eau, séché, évaporé à sec sous vide et recristallisé dans l'acétone. RMN: s, 0.57 (CH<sub>3</sub>, 18), s, 0.73 (CH<sub>3</sub>, 19); SM: M<sup>+</sup> 305, M-15, m/e 250; DC:  $\Delta\epsilon_{300} = -1.01$  (n-hexane).

*Hydroxy-6 $\beta$  prégnane-5 $\alpha$ ,7 $\delta$ , 1a*

La prégnanone-6 **19a** (20 mg), en solution dans 6 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre, est réduite par 60 mg de LiAlH<sub>4</sub> à température ambiante pendant 1 h. L'extraction laisse un résidu pesant 20 mg. RMN: s, 0.58 (CH<sub>3</sub>, 18), s, 1.03 (CH<sub>3</sub>, 19); d, 3.7 (H-6 $\alpha$ ) (J = 3 Hz) (après deutériation, s, 3.7 (H-6 $\alpha$ )); SM: M<sup>+</sup> 307, M-18, M-18-15, m/e 233, 219.

*Azido-5 $\alpha$  et azido-5 $\beta$  prégnane-6 $\alpha$ ,7 $\delta$ , 2a et 3a*

L'alcool **1a** (21 mg), en solution dans 4 cm<sup>3</sup> d'une solution de N<sub>3</sub>H, est additionné de 0.1 cm<sup>3</sup> de BF<sub>3</sub>. Après 7 h de contact à température ambiante, l'extraction du mélange conduit à un résidu pesant 20 mg et purifié par CPP IR:  $\nu$  (N<sub>3</sub>) 2100 cm<sup>-1</sup>; SM: M<sup>+</sup> 332, M-28.

*Amino-5 $\beta$  prégnane-6 $\alpha$ ,7 $\delta$ , 5a*

Le mélange brut de **2a** et **3a** (100 mg), en solution dans l'éther (15 cm<sup>3</sup>), est réduit par 150 mg de LiAlH<sub>4</sub>. Après 48 h, l'extraction au benzène et la purification par CPP conduit à 10 mg d'amino-5 $\beta$  **4a**. RMN: s, 0.55 (CH<sub>3</sub>, 18), s, 0.87 (CH<sub>3</sub>, 19); SM: M<sup>+</sup> 306, M-15, M-56, M-57.

*Amino-5 $\alpha$  prégnane-6 $\alpha$ ,7 $\delta$ , 4a*

La purification du mélange brut précédent, conduit également à 18 mg d'amino-5 $\alpha$  **5a**. RMN: s, 0.55 (CH<sub>3</sub>, 18), s, 0.98 (CH<sub>3</sub>, 19); SM: M<sup>+</sup> 306, M-15, M-56, M-57.

*Bis,nor-18,19 diméthyl-5 $\beta$ ,14 $\beta$   $\Delta^{13}$  prégnène 10*

Une solution de 100 mg de  $\Delta^{13}$  prégnène **9** dans 25 cm<sup>3</sup> de benzène est traitée par 0.5 cm<sup>3</sup> d'éthérate de trifluorure de bore pendant 4 h à température ambiante. Après lavage à l'eau, l'extraction au benzène conduit à 100 mg d'un résidu recristallisé dans l'acétone. F: 98°;  $[\alpha]_D + 45^\circ$ ; RMN: s, 0.9

(CH<sub>3</sub>, 14 $\beta$ ), s, 0.83 (CH<sub>3</sub>, 5 $\beta$ ), t, 0.92 (CH<sub>3</sub>, 21) (J = 7 Hz), q, 1.98 (CH<sub>3</sub>, 20) (J = 7 Hz); SM: M<sup>+</sup> 286 (3%), M-15 (7%), M-29 (22%) pic de base.

*Oxydation chromique du  $\Delta^{13}$  prégnène 10*

200 mg de  $\Delta^{13}$  prégnène **10**, en solution dans 30 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, sont oxydés en 3/4 h par 450 mg d'anhydride chromique. L'extraction à l'éther laisse un résidu pesant 185 mg qui est purifié par CPP.

*Bis,nor-18,19 diméthyl-5 $\beta$ ,14 $\beta$  époxy-13 $\xi$ ,17 $\xi$  prégnane 11*

12 mg (6%). F: 92° (acétone);  $[\alpha]_D + 35^\circ$ ; RMN: s, 0.97 (CH<sub>3</sub>, 14 $\beta$ ), s, 0.83 (CH<sub>3</sub>, 5 $\beta$ ); SM: M<sup>+</sup> 302, M-15, m/e 230, 217, 215, 189.

*Bis,nor-18,19 diméthyl-5 $\beta$ ,14 $\beta$  époxy-13 $\xi$ ,17 $\xi$  prégnanone-20 12*

35 mg (17%) recristallisé dans l'acétone. F: 99°;  $[\alpha]_D + 38^\circ$ ; IR:  $\nu$  (C=O), 1700 cm<sup>-1</sup>; RMN: s, 0.97 (CH<sub>3</sub>, 14 $\beta$ ), s, 0.83 (CH<sub>3</sub>, 5 $\beta$ ), s, 2.32 (CH<sub>3</sub>, 21); SM: M<sup>+</sup> 316, M-15, M-18, M-43, m/e 230, 217, 215, 189; UV:  $\lambda_{max}$  (EtOH) 213 nm,  $\epsilon = 1580$ ; 253 nm,  $\epsilon = 270$ ; 296 nm,  $\epsilon = 48$ ; DC:  $\Delta\epsilon_{300} = +0.25$  (dioxanne).

*Bis,nor-18,19 diméthyl-5 $\beta$ ,14 $\beta$  époxy-13 $\xi$ ,17 $\xi$  prégnanone-16 13*

26 mg (13%).  $[\alpha]_D + 24^\circ$ ; IR:  $\nu$  (C=O), 1740 cm<sup>-1</sup>; RMN: s, 0.83 (CH<sub>3</sub>, 14 $\beta$ ), s, 0.83 (CH<sub>3</sub>, 5 $\beta$ ); SM: M<sup>+</sup> 316, M-15, M-29, M-57, M-75, M-85, m/e 216, 189; UV:  $\lambda_{max}$  (EtOH) 210 nm,  $\epsilon = 510$ ; 227 nm,  $\epsilon = 227$ ; 250 nm,  $\epsilon = 30$ ; DC:  $\Delta\epsilon_{313} = +0.81$  (dioxanne).

*Bis,nor-18,19 diméthyl-5 $\beta$ ,14 $\beta$   $\Delta^{13}$  prégnanone-16 14*

57 mg (14%) recristallisé dans l'acétone. F: 95°;  $[\alpha]_D - 11^\circ$ ; IR:  $\nu$  (C=O), 1690 cm<sup>-1</sup>, (C=C), 1650 cm<sup>-1</sup>; RMN: s, 1.11 (CH<sub>3</sub>, 14 $\beta$ ), s, 0.87 (CH<sub>3</sub>, 5 $\beta$ ), m, de 1.9 à 3 (6H); SM: M<sup>+</sup> 300, M-15, M-29, M-57, m/e 163, 138; UV:  $\lambda_{max}$  244 nm,  $\epsilon = 13800$ ; 303 nm,  $\epsilon = 110$  (EtOH); DC:  $\Delta\epsilon_{230-240} = -2.84$  (dioxanne).

REFERENCES

- Alcaloïdes stéroïdiques—CLXV; P. Milliet et X. Lusich, sous presse
- Q. Khuong-Huu, G. Lukacs, A. Pancrazi et R. Goutarel, *Tetrahedron Letters* 3579 (1972)
- J. W. Emsley, J. Feeney et L. H. Sutcliffe, *High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Pergamon Press, pp. 11 et 988 (1965)
- D. K. Dalling et D. M. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 6612 (1967)
- D. W. Cochran, Thèse de Doctorat, Université d'Indiana, (1971)
- J. D. Roberts, F. J. Weigert, J. I. Kroschwitz et H. J. Reich, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 1338 (1970)
- E. Wenkert, A. O. Clouse, D. W. Cochran et D. Dodrell, *Ibid.* **91**, 6879 (1969)
- M. Jautelat, J. B. Grutzner et J. D. Roberts, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **60**, 1152 (1968)
- M. P. Hartshorn et D. N. Kirk, *Abstr. Chem. Soc. Autumn Meeting, Brighton, 1966*, A. 10; <sup>b</sup>D. N. Kirk et M. P. Hartshorn, *Steroid Reaction Mechanisms*, p. 292. Elsevier, Amsterdam (1968)
- O. Wintersteiner et M. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **65**, 1513 (1943)

- <sup>11</sup>A. Pancrazi, Q. Khuong-Huu et R. Goutarel, *Tetrahedron Letters* 5015 (1972)
- <sup>12</sup>*Organic Reactions*, Vol. III, p. 327. Wiley, New York
- <sup>13</sup>M. Fetizon, M. Golfier, J. C. Gramain, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 275 (1968)
- <sup>14</sup>R. W. Jeanloz, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 2281 (1950)
- <sup>15</sup>P. S. Wharton et D. H. Bohlen, *J. Org. Chem.* **26**, 3615 (1961)
- <sup>16</sup>H. C. Brown, S. Ikegami et J. H. Kawakami, *Ibid.* **35**, 3243 (1970)