

ALCALOIDES STEROIDIQUES—CLXXI¹

NOUVELLE METHODE D'ACCES AUX 4H DIHYDRO-5,6 OXAZINE-1,3

C. MONNERET,* P. CHOAY et Q. KHUONG-HUU
 Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., Gif sur Yvette, France

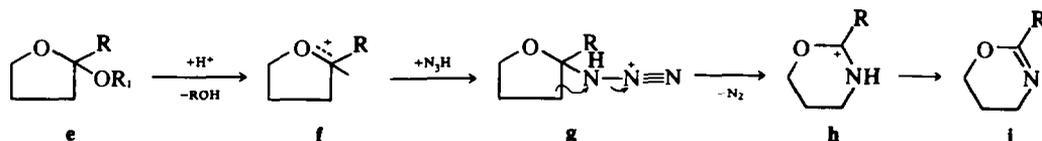
(Received in France 22 August 1974; Received in the UK for publication 24 September 1974)

Résumé—L'accès à des 4H dihydro-5,6 oxazine-1,3 par insertion d'azote dans un hydroxy-2 ou méthoxy-2 tétrahydrofuranne est décrit. Un mécanisme réactionnel est proposé.

Abstract—Access to 4H 5,6-dihydro 1,3-oxazine by nitrogen insertion into a 2-hydroxy or 2-methoxytetrahydrofuran is described. A reaction mechanism is proposed.

Dans une récente revue² Schmidt a résumé les quatre voies d'accès a, b, c et d aux 4H dihydro-5,6 oxazine-1,3. Toutes ces voies résultent de la cyclisation: a, d'une halo-3 propylamine avec un chlorure d'acide; b, d'un amino-3 propanol avec des acides carboxyliques activés; c, d'un propane-diol-1,3 avec un nitrile en milieu acide fort; d, d'une acylimine avec une oléfine.

Nous décrivons dans ce travail la synthèse de tels dérivés par insertion d'azote dans un hétérocycle oxygéné hémiacétalique e (R₁ = H) ou acétalique e (R₁ = CH₃) de type hydroxy-2 tétrahydrofuranne selon le Schéma:



Il est connu que les hémiacétals ou les acétals peuvent donner en milieu acide le cation mésomère f. Celui-ci peut réagir avec un groupement nucléophile azoté, arylhydrazine ou hydroxylamine pour conduire aux arylhydrazones³ ou aux oximes⁴ correspondantes. Il était donc possible d'envisager une addition d'acide azothydrique sur le cation f conduisant à l'intermédiaire g, susceptible, dans des conditions acides,⁵ de subir une décomposition avec élimination d'une molécule d'azote pour donner h puis i.

Ceci a été vérifié⁶ à partir des acétals stéroïdiques 1 et 11.

Le traitement de l'acétal 1 par le réactif N₃H/BF₃-éthérate donne la dihydro-oxazine 2 (50%) et l'hydroxy-amide 3 (10%). La structure de ces deux dérivés a été établie par un ensemble de corrélations. L'hydrogénation catalytique de la dihydro-oxazine 2 dans l'éthanol en présence de platine d'Adams conduit à la tétrahydro-oxazine 4. Dans les conditions d'hydrolyse acide, habituellement utilisées pour les dihydro-oxazines, l'hétérocycle n'est pas affecté puisque le produit obtenu 5 à partir de 2 ne présente qu'une modification au niveau de la fonction hydroxylée en 3. Ce dérivé est également obtenu par saponification de 2. L'hydrogénation catalytique de 5 en milieu acétique donne l'amine-diol 6 résultant

de l'hydrogénolyse de la liaison C-O de l'hétérocycle.

La corrélation entre la dihydro-oxazine 2 et l'hydroxy-amide 3 est réalisée par acétylation pyridinée de ces deux composés en diester-amide 7.

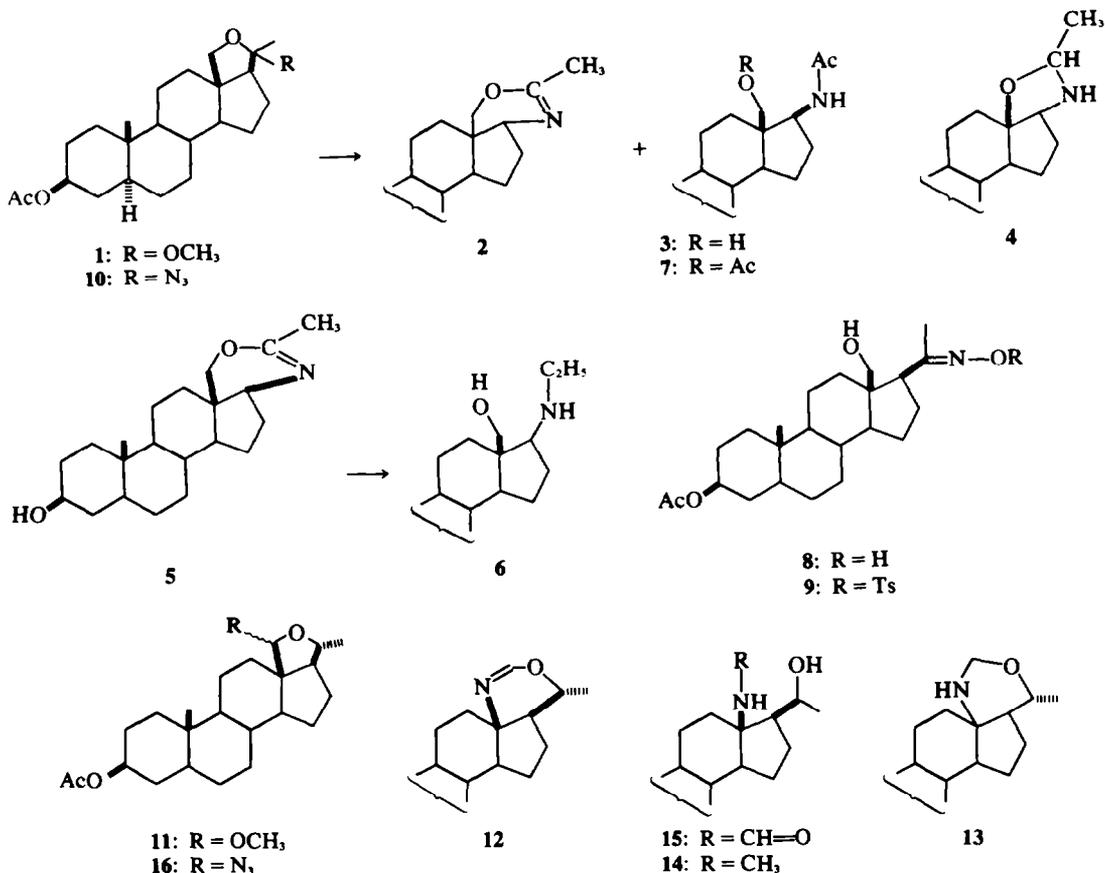
L'obtention directe de l'alcool-oxime 8 à partir de l'acétal 1^{6,7} permet d'apporter une autre confirmation en ce qui concerne la structure de 3. La tosylation sélective⁸ de l'oxime en 20 permet de préparer 9 qui subit un réarrangement de Beckmann sur colonne de silice pour donner un hydroxy-amide identique à 3.

L'utilisation d'un acide faible comme l'acide borique⁹ a

permis de s'arrêter au premier stade de la réaction, c'est-à-dire à l'acétoxy-3β azido-20 oxydo-18,20 prégnane-5α 10.

Le traitement de l'acétal 11 par le même réactif (N₃H/BF₃/éthérate) donne également une dihydro-oxazine 12 (45-50%). La réduction de 12 par le borohydrure de sodium dans le méthanol donne la tétrahydro-oxazine 13 et l'aminoolcool 14. La filtration de 12, soit sur alumine standardisée selon Brockmann (activité II-III), soit sur "Florisil", donne intégralement l'alcool-amide 15. Comme dans le cas de l'acétal 1 le traitement de l'acétal 11 par N₃H en présence d'acide borique conduit à l'azide intermédiaire 16.

La formation des deux oxazines 2 et 12 reposerait, ainsi que nous l'avons postulé plus haut, sur l'attaque nucléophile des acétals 1 et 11 par N₃H, suivie d'une décomposition acido-catalysée de l'azido-stéroïde intermédiaire formé. Ainsi à partir des intermédiaires 17 et 16 il y aurait sous l'action du BF₃-éthérate, élimination d'une molécule d'azote et de façon concertée¹⁰ rupture de la liaison C₁₇-C₂₀ dans le premier cas, de la liaison C₁₃-C₁₈ dans le second cas. La migration de ces liaisons vers l'azote aboutirait aux dihydro-oxazines 2 et 12. Toutefois, ceci ne suffit pas à expliquer la



formation de l'hydroxy-amide 3 à partir de l'acétal 1. La stabilité de la dihydro-oxazine 2 ayant été contrôlée dans des conditions d'hydrolyse acide, il est peu probable que l'hydroxy-amide 3 provienne de 2 dans les conditions décrites. Il faut donc faire intervenir une tautomérie au niveau de l'intermédiaire 17: 17 → 20.

Une telle tautomérie a d'ailleurs déjà été proposée pour des dérivés de glycosylazides résultant d'une réaction de cyclisation 1,3 dipolaire avec la cyanacétamide.¹¹

Il est alors possible d'envisager pour l'intermédiaire 20 la même suite de réactions que pour les intermédiaires 16 et 17, c'est-à-dire élimination d'une molécule d'azote puis migration de la liaison C₁₇-C₂₀ sur l'azote α, entraînant la formation de l'hydroxy-amide 3.

PARTIE EXPERIMENTALE

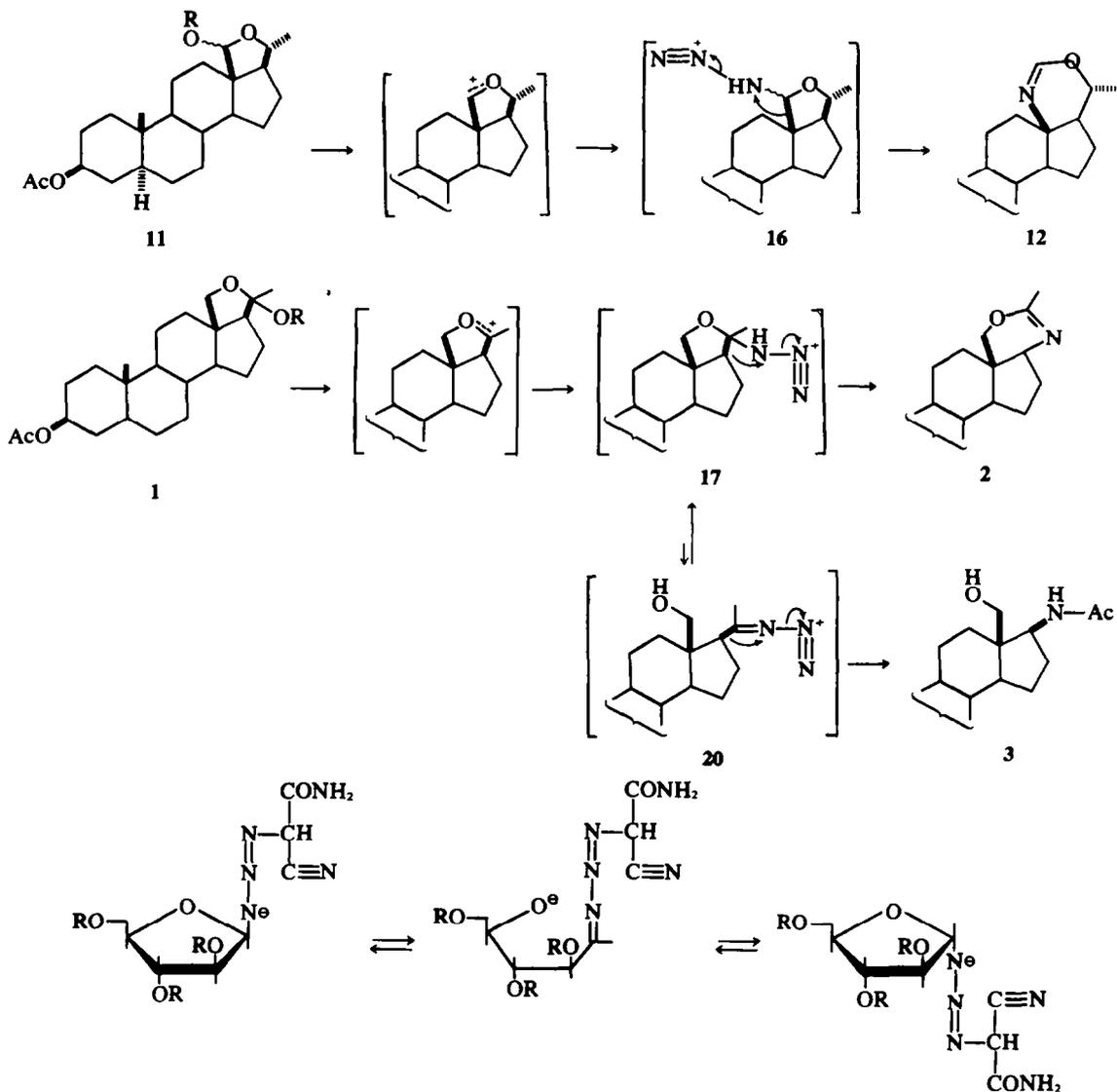
Les points de fusion pris en tubes capillaires ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été pris, sauf indication contraire, en solution chloroformique (chloroforme RP contenant 0,5% d'éthanol) à une concentration voisine de 1% et à une température de 20° à l'aide du Polarimètre Perkin-Elmer 141 MC. Les spectres IR ont été obtenus, sauf exception, dans le Nujol à l'aide du Perkin-Elmer 257. Les spectres de RMN ont été mesurés en solution dans CDCl₃, à l'aide du Varian A-60, les déplacements chimiques δ étant exprimés en ppm (tétraméthylsilane, référence zéro) et les constantes de couplage en Hz. Les spectres de masse ont été mesurés à l'aide d'un MS 9, les intensités relatives des ions étant exprimées en % de ε 30. Les chromatographies ont été faites

soit sur colonne d'alumine standard Merck (activité II-III), soit sur colonne de Florisil 60-100 Mesh, soit sur silice Mallinckrodt CC4 100-200 Mesh. Tous les produits ont donné des analyses correctes. Ces analyses ont été effectuées par le service central de Microanalyse du CNRS.

Action de l'acide azothydrique en présence de BF₃-Et₂O sur l'acétal 1

L'acétal 1 (4 g) est dissous dans une solution benzénique d'acide azothydrique préparée extemporanément (90 cm³) à laquelle on ajoute 4 cm³ d'éthérate de trifluorure de bore. La solution est agitée une nuit à température ambiante puis extraite par du benzène. La phase organique est alcalinisée par de l'eau ammoniacale puis lavée par de l'eau distillée et séchée sur sulfate de sodium anhydre. L'évaporation du solvant sous pression réduite laisse un résidu de 4 g qui cristallise de l'acétone pour donner 1.6 g de 2. Les eaux-mères sont chromatographiées sur silice (100 g) et éluées par fractions de 125 cm³. Les fractions 4 à 8 éluées par un mélange benzène/chlorure de méthylène 1/1 donnent 300 mg supplémentaires de 2. La fraction 9 éluée par du chlorure de méthylène pur donne 385 mg de 3 qui cristallise de l'acétone.

(Méthyl-2'-H-4'α dihydro-5',6' oxazino-1',3')-d-17,13 acétoxy-3β nor-18 androstane-5α, 2. F: 144°; [α]_D: -7°; IR: ν (OAc), 1730, 1240 et 1025 cm⁻¹, ν (C=N), 1670 cm⁻¹; RMN: s, 0.82 (CH₃-19), s élargi, 1.90 (CH₂-C=), s, 2.00 (OAc-3), m, 3-10 (H-17), ABX, 3-64 et 4-02 (J = 11, J' = 2.5) (CH₂-18), m, 4-65 (H-3); SM: (C₂₃H₃₂O₂N = 373.52), pics à m/e 373 (M⁺, 4%), 358 (M-15, 0.5%), 331 (M-42, 0.5%), 314 (M-59, 1.5%), 302 (M-CH₃-CH-CHOH, 1%) 254 (M-59-60, 1%), 239 (M-59-60-15, 1%).



Acétoxy-3 β hydroxy-18 acétamido-17 β androstane-5 α , 3. F: 225°; (α)_D: +17°; IR: ν (OH et NH), 3350 et 3380 cm^{-1} , ν (N-Ac), 1650 et 1520 cm^{-1} , ν (OAc), 1740, 1265 et 1040 cm^{-1} ; RMN (A-60-A): δ , 0.82 (CH₃-19), δ , 1.93 (N-Ac), δ , 2.00 (OAc), m 3.65 (H-17), m 3.80 (CH₂-18), m 4.65 (H-3), m à allure de doublet, 7.60 (J = 7) (NH); SM: pics à *m/e* 391 (M⁺, 2%), 373 (M-18, 1%), 360 (M-31, 1%), 331 (M-60, 1%), 314 (3.4%) et 302 (4.5%).

(Méthyl-2' H-4' α tétrahydrooxazino-1',3')-d-17,13 acétoxy-3 β nor-18 androstane-5 α , 4. La dihydro-oxazine 2 (300 mg) en solution dans de l'éthanol (25 cm^3) est hydrogénée à pression atmosphérique en présence de catalyseur (PtO₂, 150 mg) durant 4 h. Après filtration et évaporation sous pression réduite, le résidu obtenu (300 mg), pur en CCM, est cristallisé dans l'acétone: F: 173°; (α)_D: -13°; IR: ν (OAc), 1740, 1250 et 1030 cm^{-1} ; RMN (A-60-A): δ , 0.79 (CH₃-19), δ , 1.24 (J = 5.5) (CH-CH₃), δ , 2.00 (OAc), m , 2.80 (H-17), ABX, 3.42 et 3.86 (J = 11, J' = 1.5) (CH₂-18), q , 4.39 (J = 5.5) (CH-CH₃), m , 4.65 (H-3); SM: (C₂₃H₃₇O₃N = 375.53), pics à *m/e* 375 (M⁺, 2%), 374 (M-1, 4%), 360 (M-15, 30%), 345 (M-15-16, 8%), 315 (M-60, 4%), 302 (2%).

(Méthyl-2' H-4' α dihydro-5',6' oxazino-1',3')-d-17,13 hydroxy-3 β nor-18 androstane-5 α , 5. (a) *Par saponification de 2:* Une solution de 2 (300 mg) dans de la soude éthanolique N (10 cm^3) est agitée à la température ambiante durant une nuit. Après addition d'eau, l'extraction par du chlorure de méthylène donne un résidu (270 mg) qui, cristallisé de l'acétone/méthanol, donne 5: F: 235°; (α)_D: -8°; IR: ν (OH), 3320 cm^{-1} , ν (C=N), 1665 cm^{-1} ; RMN: δ , 0.80 (CH₃-19), δ , 1.90 (N=C-CH₃), ABX, 3.60 (J = 11, J' = 0) et 4.00 (J = 11, J' = 2) (CH₂-18), m , 3.55 (H-3), m , 3.00 (H-17); SM: (C₂₁H₃₃O₂N = 331.48) pics à *m/e* 331 (M⁺, 2%), 272 (M-59, 3%). (b) *Par hydrolyse acide de 2:* Une solution de 2 (240 mg) dans du méthanol aqueux chlorhydrique (20:3:2) (25 cm^3) est chauffée à l'ébullition à reflux durant 3 h. Après refroidissement, le milieu réactionnel est alcalinisé par de l'eau ammoniacale puis extrait par du chlorure de méthylène. Le produit obtenu après évaporation du solvant sous pression réduite est identifié à 5 (F, (α)_D et spectre de RMN).

Dihydroxy-3 β , 18 éthylamino-17 β androstane-5 α , 6. La dihydro-oxazine 5 (1.2 g) en solution dans de l'acide acétique (100

cm³) est agitée magnétiquement durant 48 h, en présence d'oxyde de platine (450 mg) sous atmosphère d'hydrogène. L'extraction par du chlorure de méthylène après filtration et dilution par de l'eau ammoniacale donne 1.1 g de 6 cristallisé de l'acétone: F: 184°; [α]_D: +22°; RMN: δ, 0.80 (CH₃-19), t, 1.04 (J = 6.5) (CH₃-CH₂), m, 2.45 (H-17), q, 2.63 (J = 6.5) (CH₂-CH₃), s, 3.66 (CH₂-18), m, 3.60 (H-3); SM: (C₂₁H₃₇O₂N = 335.51) pics à m/e 335 (M⁺, 4.5%), 320 (M-15, 1%), 317 (M-18, 4%), 302 (M-18-15, 2%).

Diactoxy-3β, 18 acétamido-17β androstane-5α, 7. (a) À partir de la dihydro-oxazine 2: Une solution de dihydro-oxazine 2 (150 mg) dans de l'anhydride acétique (2 cm³) et de la pyridine (2 cm³) est agitée magnétiquement pendant 48 h. Après addition d'eau, le milieu réactionnel est acidifié (HCl, 0.5N) puis extrait par du chlorure de méthylène. La phase organique lavée par de l'eau ammoniacale laisse un résidu après évaporation du solvant sous pression réduite pesant 145 mg. Une cristallisation dans l'éther donne 100 mg de 7: F: 165°; (α)_D: -18.5°; RMN (A-60-A): δ, 0.83 (CH₃-19), s, 1.93 (N-Ac), s, 2.00 (OAc), m, 3.90 (H-17), AB, 4.03 et 4.36 (J = 12) (CH₂-18), m, 4.65 (H-3), m, allure de doublet, 6.08 (J = 8) (NH). (b) à partir de l'hydroxy-amide 3: L'hydroxy-amide 3 est traité comme précédemment par de l'anhydride acétique et de la pyridine (60 mg dans 1 cm³ de chaque) et donne après extraction 58 mg de 7 identifié par ses constantes physico-chimiques.

Acétoxy-3β hydroxy-18 prégnane-5α oximo-20, 8. A une solution de chlorhydrate d'hydroxylamine (2 g) dans du méthanol (60 cm³), on ajoute 2 g d'acétate de sodium. La suspension est chauffée à reflux pendant 10 min puis filtrée. L'acétal 1 (2 g) est dissous dans le précédent filtrat et la solution ainsi obtenue est chauffée à l'ébullition à reflux durant 3 h. Après refroidissement et filtration, le filtrat est concentré sous pression réduite puis précipité dans de l'eau glacée ammoniacale. Le précipité lavé, séché, est cristallisé dans du méthanol et donne 1.9 g de 8: F: 239-240°; [α]_D: +43°; IR: ν (OH), 3200 cm⁻¹, ν (OAc), 1735, 1240 et 1030 cm⁻¹, ν (C=N), 1670 cm⁻¹; RMN: δ, 0.84 (CH₃-19), s, 1.87 (CH₃-21), s, 2.00 (OAc), A₂, 3.52 (CH₂-18), m, 4.73 (H-3), m, 6.87 (N-OH); SM (C₂₃H₃₇O₄N = 391.53), pics à m/e 391 (M⁺, traces), 373 (M-18, 4%), 361 (M-30, 8%), 360 (M-31, 2.5%), 359 (M-32, 7%).

Obtention de l'amide-alcool 3 à partir de 8. L'alcool-oxime 8 (500 mg) en solution dans la pyridine (5 cm³) est agitée magnétiquement 2 h à 0°C, puis 2 h à température ambiante en présence de chlorure de tosyloxy (600 mg). Le mélange réactionnel est alors dilué par de l'eau puis extrait par du chlorure de méthylène. Le résidu obtenu est constitué principalement par la tosyloxime 9. Par chromatographie sur silice (31 g) et élution par le mélange CHCl₃/MeOH (99/1), on isole 340 mg d'hydroxy-amide identifié à 3 par ses données physiques (F, [α]_D) et spectrales (IR, RMN).

Acétoxy-3β oxydo-18,20 azido-20 prégnane-5α, 10. L'acétal 1 (1 g) est dissous dans une solution benzénique d'acide azothydrique (34 cm³) à laquelle on ajoute 200 mg d'acide borique. La solution est agitée magnétiquement à température ambiante durant 48 h. Le milieu réactionnel est alors extrait de manière habituelle par un mélange benzène-éther. Le résidu obtenu (1 g) est cristallisé dans l'acétone: F: 162-163°; [α]_D: +161°; IR ν (N₃), 2100 cm⁻¹, ν (OAc), 1735, 1245 et 1030 cm⁻¹; RMN: δ, 0.76 (CH₃-19), s, 1.56 (CH₃-21), s, 2.02 (OAc), s, 3.70 (CH₂-18), m, 4.65 (H-3); C₂₃H₃₅O₃N₃ = 401.51.

(Méthyl-6' H-5'α dihydro-5'6' oxazino-1',3')-d-13,17 acétoxy-3β nor-18 androstane-5α, 12. L'acétal 11 (400 mg) est traité dans les mêmes conditions que l'acétal 1 (BF₃-éthérate/N₃H-φH: 20 cm³) et donne après extraction 400 mg de produit brut. Par cristallisation dans l'acétone, on isole 180 mg de 12: F: 153-156°.

Après cristallisations: F: 155-156°; [α]_D: +27°; IR: ν (OAc), 1730, 1240 et 1025 cm⁻¹; ν (C=N), 1650 cm⁻¹; RMN: δ, 0.86 (CH₃-19), s, 2.00 (OAc), d, 1.38 (J = 7) (CH-CH₃), q, 4.12 (J = 7) (CH-CH₃); SM: (C₂₃H₃₅O₃N = 373.52); pics à m/e 373 (M⁺, 5%), 358 (M-15, 0.5%), 314 (M-59, 1.5%).

Réduction au borohydrure de sodium de 12. A une solution de 12 (260 mg) dans du méthanol (10 cm³) refroidie à 5°C, on ajoute sous agitation et en 30 min, 250 mg de borohydrure de sodium. L'agitation est poursuivie durant 2 h à la même température puis le milieu réactionnel est extrait par du chlorure de méthylène avec lavages à l'eau. On isole 250 mg de produit brut qui est chromatographié sur 7.5 g d'alumine par fractions de 10 cm³. Les fractions 1 à 4 éluées par du benzène donnent 150 mg de tétrahydro-oxazine 13. Les fractions 6 et 7 (méthanol) 60 mg d'amino-alcool 14.

(Méthyl-6' H-5'α tétrahydro-2,3,5,6 oxazino-1',3')-d-13,17 acétoxy-3β nor-18 androstane-5α, 13. F: 144° (acétone); [α]_D: +15°; RMN: δ, 0.81 (CH₃-19), s, 2.00 (OAc), d, 1.31 (J = 7) (CH-CH₃), q, 3.82 (J = 7) (CH-CH₃), AB, A 4.14 et B 4.44 (J = 10) (HN-CH₂-O); C₂₃H₃₇O₃N.

Acétoxy-3β nor-18 méthylamino-13β androstane-5α ol-(20R), 14. F: 167° (acétone-hexane); [α]_D: 0° ± 5°; RMN: δ, 0.81 (CH₃-19), s, 2.00 (OAc), d, 1.13 (J = 7) (CH₃-21), s, 2.5 (N-CH₃); C₂₃H₃₉O₃N = 377.55.

Acétoxy-3β nor-18 formylamido-13β androstane-5α ol-(20R), 15. 1 g d'acétal 11 traité comme précédemment (cf 11 → 12) donne après cristallisation dans l'acétone 480 mg de dihydro-oxazine 12. Les eaux-mères sont chromatographiées sur 15 g d'alumine et donnent par élution au méthanol 420 mg de 15: F: 236° (acétone); [α]_D: -43°; IR: ν (OH) 3500 cm⁻¹, ν (NHCHO), 1675 et 1520 cm⁻¹; RMN: δ, 0.80 (CH₃-19), s, 2.00 (OAc), d, 1.10 (J = 7) (CH₃-21), m, 3.40 (H-20), m, 4.60 (H-3), m allure de d, 8.05 (J = 2) (N-CH=O); C₂₃H₃₇O₄N = 391.53.

Acétoxy-3β oxydo-18,20 azido-18 méthyl-(20R) androstane-5α, 16. 500 mg d'acétal 11 sont traités comme lors de la préparation de 10. L'extrait brut obtenu (485 mg) présente une bande azide intense en IR. Par cristallisation dans l'acétone, on obtient 125 mg de 16: F: 155°; [α]_D: -99°; IR: ν (OAc) 1730, 1240 et 1030 cm⁻¹, ν (N₃), 2100 cm⁻¹; RMN: δ, 0.80 (CH₃-19), s, 2.00 (OAc), d, 1.30 (J = 7) (CH₃-21), s, 5.10 (H-18); SM: (C₂₃H₃₅O₃N₃ = 401.53) pics à m/e 401 (traces), 373 (M-28, 1%), 359 (M-42, 7%), 358 (M-28-15, 7%).

Remerciements—Nous remercions Monsieur le Professeur M.-M. Janot et Monsieur le Docteur R. Goutarel pour l'intérêt qu'ils ont porté à ces recherches.

BIBLIOGRAPHIE

- Alcaloïdes stéroïdiques CLXX. J. Thierry, F. Frappier, M. Pais et F. X. Jarreau, *Tetrahedron Letters* 2149 (1974)
- R. R. Schmidt, *Synthesis* 333 (1972) et références citées
- E. G. Percival, *Adv. Carbohydrate Chem.* 3, 23 (1948)
- F. Serratosa, *Tetrahedron* 16, 185 (1971)
- J. Coubeau, E. Allenstein et A. Schmidt, *Chem. Ber.* 97, 884 (1964); R. Kreher et J. Jager, *Angew. Chem. Int. Ed.* 4, 952 (1965)
- P. Choay, *Thèse de Doctorat d'Etat*, Paris-Orsay, 1973
- C. Monneret, J. Einhorn, P. Choay et Q. Khuong-Huu, *C.R. Acad. Sci., Paris* 275C, 221 (1972)
- J. Thierry, F. Frappier, M. Pais, F. X. Jarreau et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4753 (1972)
- D. N. Kirk et M. A. Wilson, *J. Chem. Soc.* 414 (1971)
- Q. Khuong-Huu et A. Pancrazi, travaux non publiés
- R. L. Tolman, C. W. Smith et R. K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 2530 (1972)