

ALCALOÏDES STÉROÏDIQUES—CLXXVII: SYNTHÈSE D'AZIDES TERTIAIRES—VII¹

INFLUENCE DE LA CONFIGURATION DES CARBONES C-5 ET C-17 SUR L'INTRODUCTION D'UNE FONCTION AZIDE EN 14 β À PARTIR DE Δ -14 STÉROÏDES†

A. ASTIER, Q. KHUONG-HUU et A. PANCAZI

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

(Received in France 25 May 1977; Received in the UK for publication 25 October 1977)

Résumé—La réactivité d'un (20S) diacétoxy-3 β ,20 prégène-14 vis-à-vis du réactif N₃H/BF₃-OEt₂ dépend essentiellement de la configuration du carbone C-17. Une configuration 17 β H favorise la formation quantitative des azido-14 β prégènes; la configuration 17 α H induit une interaction stabilisante du carbonyle de l'acétoyle en 20 avec le complexe π formé entre l'oléfine et le BF₃. Cette interaction diminue la vitesse de formation de l'azido-14 β en série (5 α)prégène qui devient très lente dans le cas d'un (5 β)prégène.

Abstract—The reactivity of (20S)-3 β ,20-diacetoxy-14-pregnen towards HN₃/BF₃-etherate reagent depends essentially on the configuration at C-17. The 17 β H configuration favours the quantitative formation of 14 β -azido-pregnane. With the 17 α H configuration there is a stabilising interaction between the carbonyl of the acetoxy group and the π complex, formed between the olefin and BF₃. This interaction decreases the rate of formation of the 14 β -azides. This effect is more marked for 5 β -pregnanes than for the 5 α -isomers.

Dans une précédente publication,² nous avons proposé une méthode de synthèse d'amino-14 (5 α ,14 β)prégène par introduction préalable d'une fonction azide sur le (20S)diacétoxy-3 β ,20 (5 α)prégène-14 1 par action du réactif N₃H/BF₃-OEt₂.

Il avait été également montré que, contrairement au cas du (5 α)androstène-14 5 étudié précédemment,³ la réaction n'était pas stéréospécifique et conduisait à un mélange difficilement séparable d'azido-14 α et 14 β stéroïdes 2 et 3 et d'oléfine Δ 8(14) 4; l'obtention de mélange d'azides nécessitait une concentration molaire en N₃H et une durée de réaction de 5 h (Schéma 1).

La différence de réactivité entre les prégène 1 et androstène 5 nous a conduits à étudier l'influence d'une substitution en C-17 du stéroïde lors de la réaction par N₃H/BF₃-OEt₂ sur l'oléfine Δ 14(15); cette étude a permis

également de préciser l'effet d'une stéréochimie 5 α H ou 5 β H sur le cours de la réaction.

Influence de la configuration du carbone C-17

Il est intéressant de rappeler un résultat antérieur,³ à savoir que, dans le cas du prégène-14 8, l'introduction de l'azide en 14 β est stéréospécifique et s'accompagne également de l'épimérisation de la chaîne éthyle au niveau du carbone C-17 (Schéma 2).

A l'opposé de son épimère 17 α H 1, le (20S)diacétoxy-3 β ,20 (5 α ,17 α)prégène-14 11, traité par une solution 0,25 M de N₃H en présence de BF₃-OEt₂, conduit avec un excellent rendement à l'azido-14 β 12 (Schéma 3).

Influence de la configuration du carbone C-5

Pour le (5 α)androstène-14 5 et le (5 β)androstène-14 14, la réaction conduit respectivement aux azides 6 et 15; aucune influence de la configuration au niveau du carbone C-5 n'est observée (Schéma 4).

Par contre, pour le (20S)diacétoxy-3 β ,20 (5 β)prégène-14 17, on peut observer une réactivité plus faible que pour

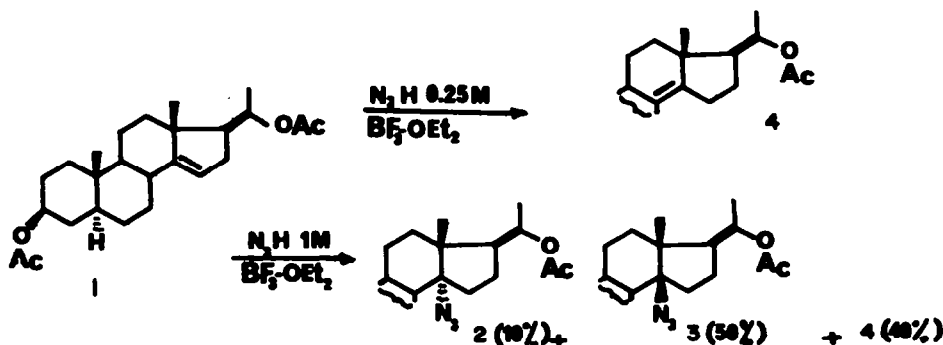
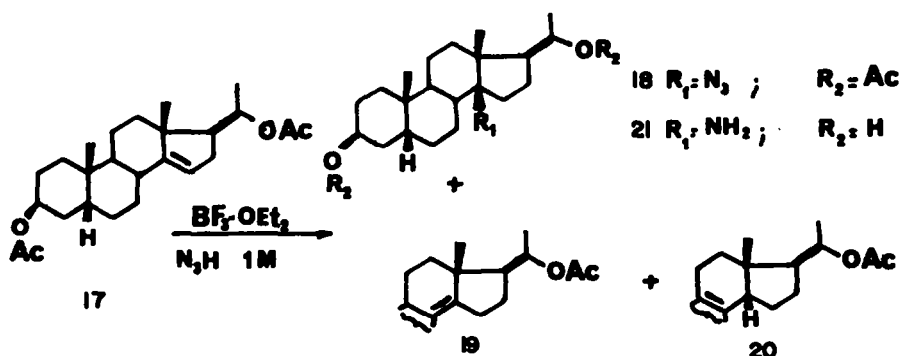
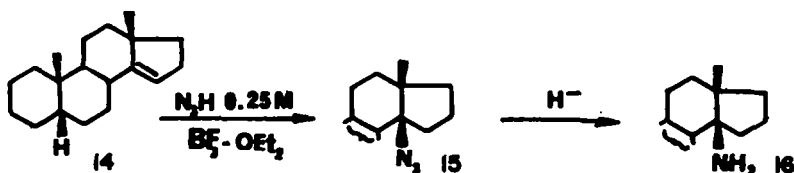
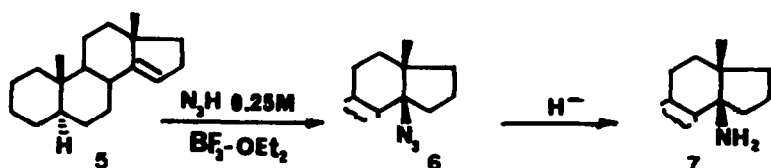
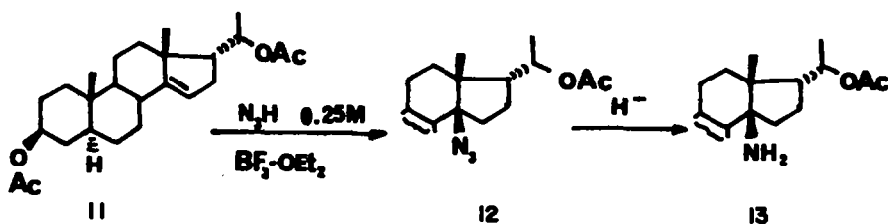
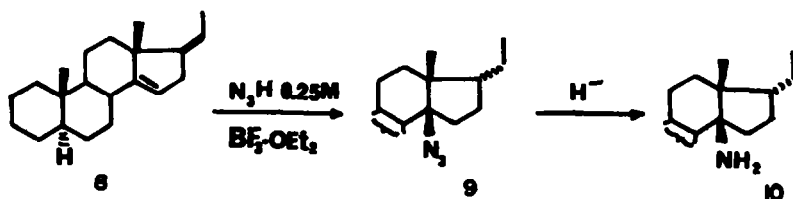


Schéma 1.

†Ce travail fait partie de la thèse de Doctorat d'Etat présentée par A. Astier à Orsay (Juin 1976); adresse actuelle: Laboratoire de Pharmacie Chimique, Faculté de Pharmacie Paris XI, Châtenay-Malabry, France.



l'isomère $5\alpha H$ 1, une concentration 1M en N_3H et une durée de réaction de 5 h ne fournissent que 10% d'azide 18, la formation des oléfines $\Delta 8(14)$ 19 et $\Delta 8(9)$ 20† représentant 90% du bilan de la réaction (Schéma 5 et cf. Tableau 1).

DISCUSSION

Le Tableau 1 résume les différentes réactivités des Δ -14 stéroïdes sous l'action de $N_3H/BF_3 \cdot OEt_2$, et notamment

† Une structure 14 βH est proposée pour ce composé compte tenu des déplacements chimiques des méthyles 18 et 19 en 1H RMN.⁸

l'influence des configurations des carbones C-5 et C-17.

Ces résultats permettent d'attribuer un rôle important à la configuration des carbones C-5 et C-17 sur le déroulement de la réaction; il apparaît que la nature de la substitution en C-17 ainsi que son orientation α ou β jouent un rôle prépondérant, la stéréochimie en C-5 n'affectant que secondairement le rendement en azide.

Il est clair que, dans le cas des androstène-14 β et 14 l'introduction de l'azide en 14 β est stéréospécifique et quasi-quantitative quelle que soit la configuration $5\alpha H$ ou $5\beta H$, ceci reste vrai également dans le cas du composé 11 qui présente une chaîne latérale 17 α .

Tableau 1. Réactivité de Δ -14 stéroïdes sous l'action de N_3H/BF_3-OEt_2

Composés de départ	Configuration		Substitution en C-17	Conditions expérimentales	Produits finals ^b (en %)			
	C-5	C-17			$N_314\beta$	$N_314\alpha$	$\Delta 8(14)$	$\Delta 8(9)$
5	5 α H	—	H ₂	A	95%	—	—	—
14	5 β H	—	H ₂	A	95%	—	—	—
8	5 α H	17 α H	C ₂ H ₅	A	95%	—	—	—
1	5 α H	17 α H	\curvearrowright OAc	B	50%	10%	40%	—
17	5 β H	17 α H	\curvearrowright OAc	B	10%	—	20%	70%
11	5 α H	17 β H	\curvearrowright OAc	A	95%	—	—	—

^aA: $[N_3H] = 0.25N$; $t = 10$ mn; B: $[N_3H] = 1M$; $t = 5$ h.

^bTous les rendements sont donnés par analyse ¹H RMN du produit brut de la réaction.

Par contre, dans le cas d'un (20S)diacétoxy-3 β ,20 (5 ξ) prégène-14, donc de configuration 17 α H, le rendement en azido-14 chute considérablement (50% pour l'isomère 5 α H 1), une stéréochimie 5 β H devenant plus défavorable encore (10% pour l'isomère 5 β H 17).

Le (5 α)prégène-14 8 conduit à l'azido-14 (5 α , 14 β , 17 α) prégane 9 avec épimérisation de la chaîne éthylique; cette isomérisation s'explique par la formation intermédiaire d'un composé *spiro* 8c par analogie avec les résultats observés en 1962 par Lardon et Reichstein^{5a} et plus récemment par différentes équipes lors du traitement par HCl gazeux de cholestène-14 notamment.^{5b}

Il a été également vérifié que l'oléfine 8 ne subit pas d'épimérisation en C-17 sous l'action du BF_3-OEt_2 en solution benzénique, et par conséquent la formation d'azido-14 β ne provient pas de l'attaque de N_3H sur le (5 α ,17 α)prégène-14 8a (Schéma 6).

En ce qui concerne le mécanisme de formation des (20S)diacétoxy-3 β ,20 azido-14(5 ξ ,14 β)prégane, à partir des prégènes-14 correspondants, et par analogie avec la formation d'époxydes-14 α ,15 α ,⁶ on peut invoquer la formation d'un complexe π A entre l'oléfine et le BF_3 sur la face α moins encombrée, l'ouverture par attaque nucléophile de N_3H de ce complexe π peut alors se produire en 14 β , d'autant que ce complexe π dissymétrique doit induire une charge $\delta+$ sur le carbone C-14.

Dans le cas du (20S)diacétoxy-3 β ,20 (5 α)prégène-14 1, la présence du carbonyle de l'acétoyle en 20 permet une interaction électrostatique stabilisante avec le complexe π ; la chaîne latérale 17 β présentant une proximité spatiale suffisante, on peut penser qu'une forme limite acétoxonium B est envisageable.

La conséquence de cette interaction du carbonyle avec le complexe π (ainsi que la formation éventuelle d'acétoxonium B) est que la vitesse d'attaque en 14 β du

nucléophile est diminuée considérablement, par rapport au cas où la chaîne latérale est de configuration 17 α , ce qui permet à d'autres phénomènes compétitifs de devenir dominants (Schéma 7).

Le complexe π A peut évoluer en complexe σ C, les voies a, b et c permettent la stabilisation de la charge positive sur le C-14 par formation d'oléfines $\Delta 8(14)$ et $\Delta 8(9)$ (voie a), par attaque nucléophile de N_3H (voies b et c) et formation d'acétoxonium B.

Ce mécanisme permet également de rendre compte de la formation d'azido-14 α à partir du complexe σ C, et(ou) par attaque de N_3H sur l'acétoxonium B en 14 α ; l'ouverture de B par attaque nucléophile en 20 n'est pas observée, néanmoins on relève dans la littérature d'autres exemples d'ouverture régiospécifique d'acétoxonium notamment par action de HF sur un acétoxonium 3 α ,5 α stéroïde.⁷

Dans le cas d'une concentration 0,25 M en N_3H , on n'observe que la formation d'oléfine $\Delta 8(14)$ (et $\Delta 8(9)$ en série 5 β H), par contre pour une concentration 1M de N_3H , la formation d'azido-14 β par attaque de N_3H sur le complexe π (voie d) devient importante (50% en série 5 α H).

L'influence secondaire d'une configuration 5 β H n'est pas aisément explicable, il faut cependant rappeler que les travaux de Mamlock,⁸ sur la stabilité relative des oléfines stéroïdiques en milieu acide, ont montré que, dans le cas d'une jonction A/B *cis*, (5 β H), l'oléfine $\Delta 8(9)$ était plus favorisée que l'isomère $\Delta 8(14)$, par rapport à une jonction A/B *trans* dans laquelle le phénomène est inversé.

Ceci se retrouve pour nos exemples, à savoir qu'en série 5 α H seule l'oléfine $\Delta 8(14)$ 4 est obtenue (40%), alors qu'en série 5 β H l'oléfine $\Delta 8(9)$ 20 est majoritaire (70% de 20 pour 20% de l'isomère $\Delta 8(14)$ 19) (vide Tableau 1).

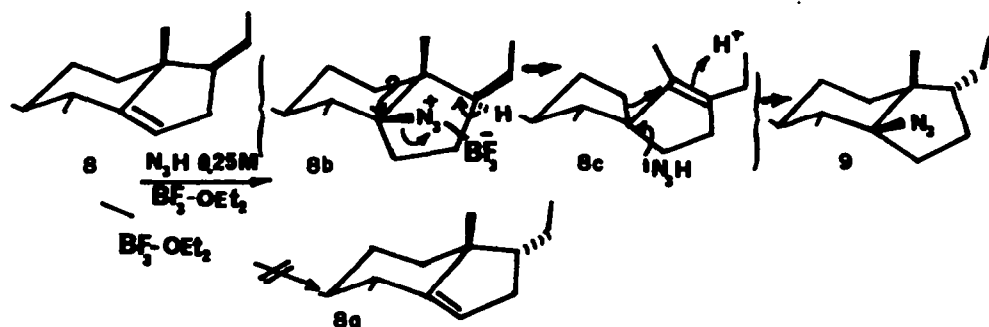


Schéma 6.

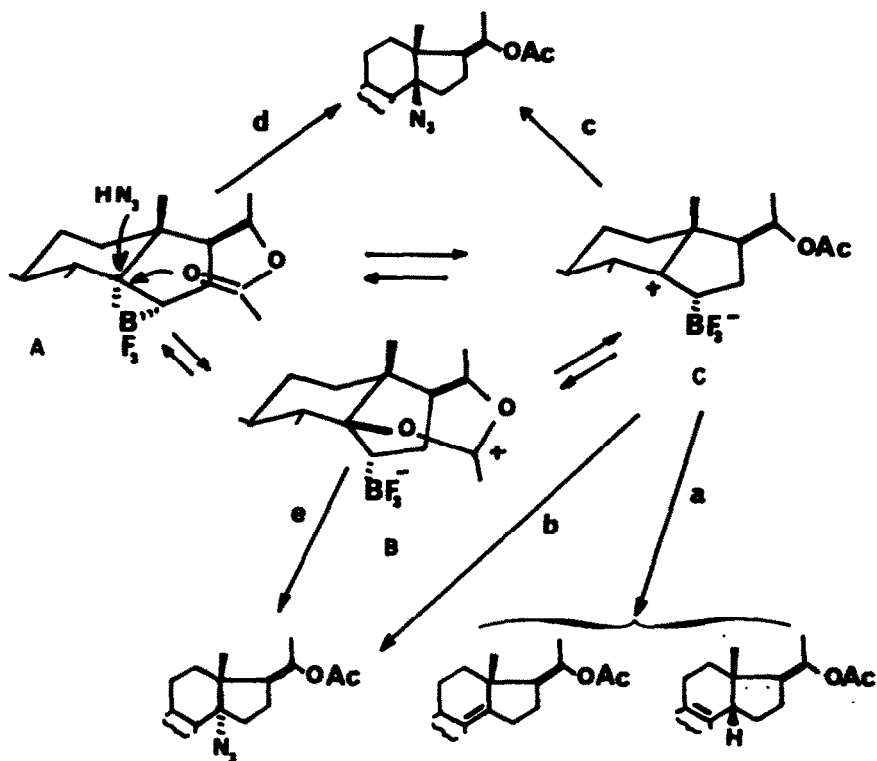


Schéma 7.

Il faut également remarquer que le traitement d'une oléfine $\Delta 8(14)$ comme le (20S)diacétoxy-3 β ,20 (5 α)prégnène-8(14) 4 conduit en partie à la formation d'azido-14 β 3 sous l'action de N_3H (1M)/ $BF_3 \cdot OEt_2$ et qu'à son tour, l'azido-14 β 3 donne le mélange des oléfines $\Delta 8(14)$ 4 (majoritaire) et $\Delta 14(15)$ 1 sous l'action du même réactif; par contre le (20S)diacétoxy-3 β ,20 (5 β ,14 β)prégnène-8(9) 20 reste inchangé par traitement avec N_3H (1M)/ $BF_3 \cdot OEt_2$.

Par conséquent, si la formation de l'oléfine $\Delta 8(9)$ est observée seulement en série 5 βH , les schémas réactionnels en série 5 αH et 5 βH sont différents et doivent permettre d'expliquer le rendement en azido-14 β en série 5 βH (10% en série 5 βH contre 50% en série 5 αH) (Schéma 8).†

Dans le cas d'une stéréochimie 17 βH , la formation d'un complexe π sur la face α du stéroïde peut être envisagée si l'on se réfère à la formation d'époxyde-14 α ,15 α (80%) pour les dérivés présentant une chaîne latérale 17 α ,⁹ l'ouverture de ce complexe π par N_3H

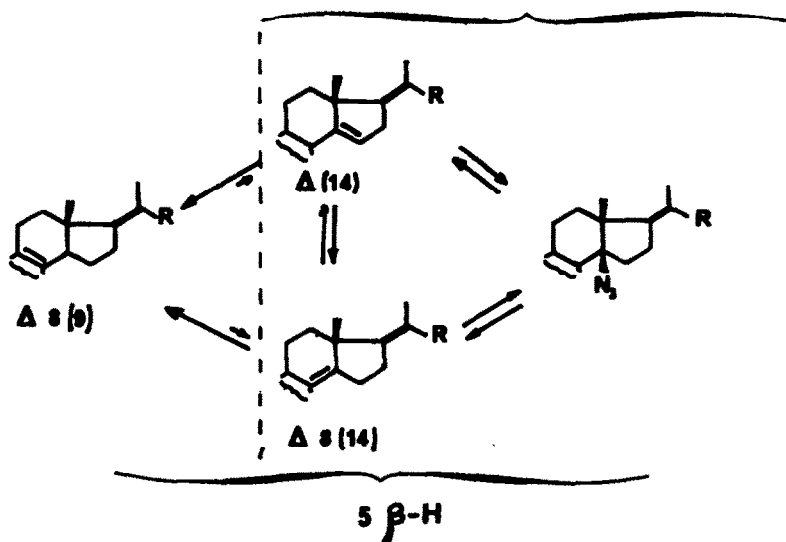
5 α -H

Schéma 8.

†L'isomérisation $\Delta 14(15) \rightleftharpoons \Delta 8(9)$ sans intervention de l'oléfine $\Delta 8(14)$ peut être envisagée par transfert d'hydrure.

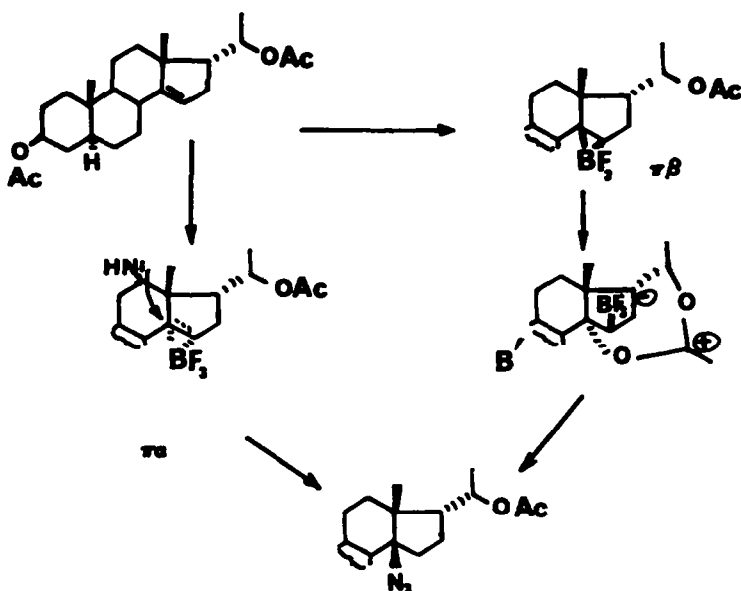


Schéma 9.

conduisant avec un excellent rendement à l'azido-14 β . Cependant, la formation partielle de complexe π sur la face β du stéroïde n'est pas totalement exclue ainsi qu'une stabilisation par l'acétoxy en 20 pouvant conduire à la forme limite acétoxonium B', l'ouverture régiospécifique de B' par N₃H conduisant également à l'azido-14 β (Schéma 9).

Les résultats obtenus au cours de ce travail ainsi que les résultats antérieurs^{1,3,10} ont permis de mettre en évidence l'influence défavorable d'une stéréochimie 17 α H pour l'introduction de la fonction azide en 14 β , et d'appliquer cette réaction à la synthèse d'azido et d'amino-14 β cardénolides.¹¹

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion non corrigés sont pris en tubes capillaires avec un appareil Büchi. Les pouvoirs rotatoires ont été effectués (CHCl₃, RP, 0.5%) éthanol. C = 1) avec le polarimètre électronique Perkin-Elmer 141 MG, à la température moyenne de 20°. Les spectres IR ont été réalisés sur spectromètre Perkin-Elmer 257 (en suspension dans le Nujol). Les spectres de RMN ont été réalisés sur des spectrographes Varian A-60, T-60 (en solution dans le chloroforme deutérié), T-60 (en solution dans le chloroforme deutérié), le tétraméthylsilane étant pris comme zéro de référence, les déplacements chimiques (δ) sont évalués en ppm, les constantes de couplage en Hz. Les spectres de masse ont été enregistrés sur spectrographes Atlas CH4 ou AEI MS9; les pourcentages des différents ions sont exprimés en % de $\Sigma 40$. Les composés caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des résultats microanalytiques à $\pm 0.3\%$ de la théorie, pour les éléments indiqués, les chromatographies en couches minces (CCM) ont été réalisées à l'aide de silice Kieselgel G Merck, neutre ou alcalinisée à la soude 0.5 N. Les chromatographies sur colonne sont réalisées sur alumine standard activité II-III ou silice Mallinckrodt CC₄.

Préparation des solutions benzéniques d'acide azohydrique

Les solutions de N₃H 0.25 M sont obtenues à partir de 6.5 g de NaN₃, 6.5 g d'H₂O et 40 cm³ de benzène auxquels sont additionnés goutte à goutte 3 cm³ d'H₂SO₄ à 0°; la solution obtenue est

filtrée et séchée sur sulfate de sodium plusieurs fois avant utilisation.

Les solutions de N₃H 1 M sont obtenues à partir de 20 g de NaN₃, 20 g d'H₂O, 40 cm³ de benzène et 12 cm³ d'H₂SO₄.

(5 α)Prégnène-14 8. La réduction du (20S)diacétoxy-3 β ,20 (5 α)prégnène-14 1² (1.4 g = 3.5 mmoles) par LiAlH₄ (5 mmoles) dans l'éther 30 cm³ conduit au (20S)dihydroxy-3 β ,20 (5 α)prégnène-14 (1.32 g); l'oxydation du diol obtenu par le réactif de Jones (3.2 cm³, 8.5 mmoles)¹² dans l'acétone à 0° (150 cm³) conduit au dioxo-3,20 (5 α)prégnène-14¹³ (1.3 g): F: 188-189°; (α)_D + 69° (lit.¹³F: 186-187°, (α)_D + 69°); RMN: 0.87 (s, CH₃-18); 1.06 (s, CH₃-19); 2.17 (s, CH₃-21); 2.9 (d, J = 6, H-16); 5.2 (m, H-15). La réduction selon Huang-Minlon de la dicétone (690 mg) conduit à 513 mg de résidu brut; après purification (CCM, silice à 20% de NO₂Ag, éluant = benzène), on obtient 400 mg d'oléfine 8: F: 54-55° (acétone); (α)_D + 29° IR: à 1640 cm⁻¹; RMN: 0.8 (s, CH₃-18); 0.81 (s, CH₃-19); 5.2 (m, H-15); SM: M⁺ 286, M-27 pic de base; analyse: C₂₁H₃₄ (C, H).

Azido-14(5 α , 14 β , 17 α)prégnane 9. L'oléfine 8 (215 mg, 0.75 mmole) est dissoute dans une solution benzénique de N₃H (20 cm³ à 0.25 M). On y ajoute le BF₃-OEt₂ (0.5 cm³, 1.7 mmole). Après 15 min de contact, l'extraction avec le CH₂Cl₂, après alcalinisation, conduit à un résidu huileux purifié par filtration sur alumine. L'azide obtenu 9 (200 mg) ne cristallise pas dans les solvants usuels: (α)_D \pm 2° (sublimé); IR: ν à 2100 cm⁻¹; RMN: 1.0 (s, CH₃-18); 0.8 (s, CH₃-19); SM: M⁺ 329, M-28, M-43 pic de base; analyse: C₂₁H₃₃N₃ (C, H, N).

Amino-14(5 α , 14 β , 17 α)prégnane 10. L'azide 9 (200 mg, 0.61 mmole) dans l'éther anhydre (50 cm³) est réduit par LiAlH₄ (1 mmole) à la température ambiante pendant 1 h. Après extraction, le résidu obtenu (190 mg) est purifié par sublimation sous vide, IR: ν à 1630 cm⁻¹; RMN: 0.9 (s, CH₃-18); 0.78 (s, CH₃-19); SM: M⁺ 303, M-15, M-17, m/e 232, 233, 96 pic de base; analyse: C₂₁H₃₇N (C, H, N).

(20S)Diacétoxy-3 β ,20 (5 α , 17 α)prégnène-14 11. L'acétoxy-3 β hydroxy-14 oxo-20 (5 α , 14 β , 17 α)prégnane (1.77 g)¹⁵ en solution dans 50 cm³ de MeOH est additionné de 800 mg de KBH₄. Après 12 h, l'extraction conduit à un résidu, qui, purifié en CCM (CH₂Cl₂/MeOH, 1/1) fournit 600 mg de (20S)acétoxy-3 β dihydroxy-14,20 (5 α , 14 β , 17 α)prégnane. L'acétylation livre quantitativement le composé (20S)diacétoxy-3 β ,20 hydroxy-14 (5 α , 14 β , 17 α)prégnane; ce diacétoxy-alcool (1.73 g) est dissous dans 18 cm³ de pyridine refroidie à 0°. On y ajoute goutte à goutte le chlorure de thionyle (1.8 cm³). Après 48 h à 0°, l'extraction fournit 1.65 g de résidu brut qui est purifié par chromatographie sur alumine (100 g, éluant: cyclohexane/benzène 1/1, fractions de 75 cm³). Les fractions 2-9, fournissent l'oléfine 11 (1.09 g) qui ne

[†]De par la toxicité élevée de N₃H et de son pouvoir détonant, sa préparation doit être effectuée à basse température et sous ventilation constante.

crystallise pas dans les solvants usuels. IR: ν à 3040 et 1730 cm^{-1} ; RMN: 1.13 (s, CH_3 -18); 0.85 (s, CH_3 -19); 2.0 (s, 2 COCH_3); 5.07 (m, H-15); SM: M^+ 402, M-60; analyse $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (C, H, O).

(20S)Diacétoxy-3 β ,20 azido-14 (5 α , 14 β , 17 α)prégnane 12. L'oléfine 11 (343 mg, 0.85 mmole) traitée par 15 cm^3 d'une solution benzénique 0.25 M de N_3H et 0.35 cm^3 de $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (1.2 mmole) pendant 10 mn, conduit après extraction et purification sur alumine à 350 mg d'azide 12, (α_D + 27° (sublimé)); IR: ν à 2100 et 1720 cm^{-1} ; RMN: 1.07 (s, CH_3 -18); 0.83 (s, CH_3 -19); 1.12 (d, J = 6, CH_2 -21); 2.0 (s, 2 COCH_3), 4.8 (m, H-3 α et H-20); SM: M-28, M-43 pic de base, M-28-60, M-43-60; analyse: $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ (C, H, N, O).

(20S)Amino-14 (5 α , 14 β , 17 α)prégnanediol-3 β ,20 13. La réduction de l'azide 12 (200 mg, 0.45 mmole) par LiAlH_4 (1 mmole) dans 50 cm^3 d'éther anhydre conduit à l'amine 13 (190 mg) recristallisé de l'éther, F: 236-237°; (α_D + 13°); IR: ν à 3600 cm^{-1} ; RMN: 1.1 (s, CH_3 -18); 0.83 (s, CH_3 -19); 1.17 (d, J = 6, CH_2 -21); 3.6 (m, H-3 α); SM: m^+ 335, M-17, M-17-18, M-45, *m/e* 96 pic de base; analyse: $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_2$ (C, H, N, O).

(5 β)Androstène-14 14. Obtenu à partir de la 5 β -androstanone-17 commerciale selon^{3a}; F: 71° (sublimé); (α_D + 27°); IR: ν à 3040 et 1640 cm^{-1} ; RMN: 1.0 (s, CH_3 -18); 0.9 (s, CH_3 -19); 2.3 (m, CH_2 -16); 5.2 (m, H-15); SM: M^+ 258, M-15 pic de base; analyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{28}$ (C, H).

Azido-14(5 β , 14 β)androstane 15. L'androstène-14 (208 mg, 0.7 mmole) traité par 15 cm^3 d'une solution benzénique 0.25 M de N_3H et 0.33 cm^3 de $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (1.2 mmole) pendant 15 min, conduit après traitement habituel à 233 mg d'une laque purifiée par chromatographie sur alumine. (α_D - 12°); IR: ν à 2100 cm^{-1} ; RMN: 1.02 (s, CH_3 -18); 0.95 (s, CH_3 -19); SM: M^+ 301, M-28, M-42 pic de base; analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{N}$ (C, H, N).

Amino-14(5 β , 14 β)androstane 16. La réduction de l'azide 15 (200 mg, 0.7 mmole) par LiAlH_4 (1 mmole) dans l'éther (50 cm^3) pendant 10 min conduit à l'amine 16 (180 mg). F: 106° (éther-pentane); (α_D - 33°); IR: ν à 1620 cm^{-1} ; RMN: 0.93 (s, CH_3 -18); 0.95 (s, CH_3 -19); SM: M^+ 275, M-17, *m/e* 233, 96 pic de base; analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{N}$ (C, H, N).

(20S)Diacétoxy-3 β ,20 (5 β)prégnène-14 17. L'acétoxy-3 β oxo-20 (5 β)prégnadiène-14,16, obtenu selon^{1F}; F: 120°, réduit par le sodium dans l'isopropanol conduit avec 47% de rendement au (20S)dihydroxy-3 β ,20 (5 β , 17 α)prégnène-14: F: 205-209°; (α_D + 16°); RMN: 0.97 (s, CH_3 -18); 1.0 (s, CH_3 -19); 1.27 (d, J = 6, CH_2 -21); 4.2 (m, H-3 α); SM: M^+ 318, M-18 pic de base.

L'acétylation du diol obtenu conduit au dérivé 17: F: 158-159° (MeOH); (α_D + 14°); IR: ν à 3040 et 1730 cm^{-1} ; RMN: 0.92 (s, CH_3 -18); 1.0 (s, CH_3 -19); 1.27 (d, J = 6, CH_2 -21); 2.0 et 2.03 (s, 2 COCH_3); 5.1 (m, H-15 et H-3 α); analyse: $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4$ (C, H, O).

Action de N_3H (1M)/ $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ sur le (20S)diacétoxy-3 β ,20 (5 β)prégnène-14 17. L'oléfine 17 (700 mg, 1.7 mmole) traitée pendant 5 h par 100 cm^3 d'une solution molaire de N_3H et 1.25 cm^3 de $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (4 mmoles) conduit à 665 mg d'une laque purifiée par CCM (silice à 20% de NO_3Ag). La fraction la moins polaire (630 mg) est constituée du mélange des oléfines $\Delta 8(14)$ 19 et $\Delta 8(9)$ 20 dont l'analyse RMN révèle la présence de 20% de 19 et 70% de 20¹⁹; RMN: 0.82 (s, CH_3 -18); 0.87 (s, CH_3 -19) 2.0 et 2.03 (s, 2 COCH_3); 4.8 (m, H-20); 5.1 (m, H-3 α). 20: RMN: 0.85 (s, CH_3 -18 et CH_3 -19); 2.0 et 2.03 (s, 2 COCH_3). La fraction polaire contenant l'azide 18 est réduite par AlLiH_4 dans l'éther et conduit après purification à 50 mg de l'amine 21, recristallisée de l'éther: F: 248-249°; IR: ν (OH libre) à 3628 cm^{-1} , ν (OH lié *intra*) à 3390 cm^{-1} ; RMN: 1.03 (s, CH_3 -18); 0.92 (s, CH_3 -19); 1.18 (d, J = 6, CH_2 -21); 3.73 (q, J = 6, H-20); 4.10 (m, H-3 α); SM: M^+ 335, M-17, M-44-17, M-86, M-87, *m/e* 96 pic de base; analyse: $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_2$ (C, H, N).

Action de N_3H (1M)/ $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ sur le (20S)diacétoxy-3 β ,20 (5 α)prégnène-8(14M). L'oléfine $\Delta 8(14)$ 4² (350 mg, 0.87 mmole) traitée pendant 5 h par 100 cm^3 d'une solution molaire de N_3H et 1.25 cm^3 de $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (4 mmoles) conduit à un résidu brut (330 mg) qui est purifié par CCM (silice à 20% de NO_3Ag). La fraction la moins polaire (305 mg) est constituée par les oléfines 1 et 4 dans les proportions 1:19 (analyse par RMN). La fraction la plus polaire (20 mg, rdt 5%) est identifiée à l'azido-14 β 3.²

Action de N_3H (1M)/ $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ sur le (20S)diacétoxy-3 β ,20 azido-14 (5 α ,14 β)prégnane 3. Le traitement de 3 (50 mg, 0.1 mmole) pendant 30 min par une solution molaire de N_3H (15 cm^3) et 0.2 cm^3 de $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (0.6 mmole) conduit après traitement habituel à 45 mg d'un mélange d'oléfines 1 et 4 dans les proportions 1:16 et d'azide de départ 3 (10%) (analyse par RMN).

Action de N_3H (1M)/ $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ sur le (20S)diacétoxy-3 β ,20 (5 β ,14 β)prégnène-8(9) 20. L'oléfine $\Delta 8(9)$ 20 (50 mg, 0.1 mmole) séparée par CCM (silice à 20% de NO_3Ag) de son isomère $\Delta 8(14)$ 19 et ne présentant qu'une pureté de 90% en RMN, a été traitée pendant 5 h par 15 cm^3 d'une solution molaire de N_3H en présence de 0.2 cm^3 de $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (0.6 mmole). Les prélèvements effectués après 1 h ou 5 h de réaction ne présentent aucune absorption IR à 2100 cm^{-1} caractéristique des azides, les spectres de RMN étant sensiblement identiques à celui du composé de départ 20.

Remerciements—Nous tenons à remercier Monsieur le Directeur R. Goutarel pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail ainsi que les rapporteurs du manuscrit pour d'intéressantes suggestions.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹Synthèse d'azides tertiaires VI. A. Pancrazi, I. Kaboré et Q. Khuong-Huu, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 162 (1977).
- ²A. Astier, A. Pancrazi et Q. Khuong-Huu, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1581 (1977).
- ³A. Pancrazi et Q. Khuong-Huu, *Tetrahedron* 30, 2337 (1974).
- ⁴A. Pancrazi, A. Astier, Q. Khuong-Huu et P. Longevialle, *Bull. Soc. Chim. Fr.* sous presse.
- ^{5a}A. Lardon et T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* 45, 943 (1962). ^{5b}H. Izawa, Y. Katada, Y. Sakamoto, Y. Sato, *Tetrahedron Letters* 2947 (1969); E. Caspi, W. L. Duax, J. F. Griffin, J. P. Moreau et T. A. Wittstruck, *J. Org. Chem.* 40, 2005 (1975); M. Anastasia, M. Bolognesi, A. Fiecchi, G. Rossi et A. Scala, *J. Org. Chem.* 40, 2007 (1975).
- ⁶*Organic Reactions in Steroids Chemistry* (Fried & Edwards, Ed.) Vol. II, p. 6 Van Nostrand Reinhold (1972).
- ⁷F. A. Cutler, L. Mandell, D. Shew, J. F. Fisher et J. M. Chermada, *J. Org. Chem.* 24, 1621 (1959); J. C. Jacquesy, R. Jacquesy et J. Levisalles, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1649 (1967).
- ⁸M. Mamlock, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3827 (1967).
- ⁹P. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser et K. D. Meier, *Helv. Chim. Acta* 29, 2023 (1946).
- ¹⁰A. Astier, Thèse Doctorat ès Sciences Orsay (Juin 1976).
- ¹¹A. Astier, A. Pancrazi et Q. Khuong-Huu, *Tetrahedron* 34, 1487 (1978).
- ¹²K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones et B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* 39 (1964).
- ¹³H. Heusser, M. Roth, O. Rohr et R. Antiker, *Helv. Chim. Acta* 38, 1178 (1955).
- ¹⁴Huang-Minlon, *J. Amer. Chem. Soc.* 71, 3301 (1949).
- ¹⁵P. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser et E. Angliker, *Helv. Chim. Acta* 30, 385 (1947).
- ¹⁶G. Bach, J. Capitaine et Ch. R. Engel, *Can. J. Chem.* 46, 733 (1968).