

## ALCALOÏDES STÉROÏDIQUES—CLXXVIII: SYNTHÈSE D'AZIDES TERTIAIRES—VIII<sup>1</sup>

### SYNTHÈSE D'AZIDO ET D'AMINO-14 $\beta$ CARDÉNOLIDES†

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

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**—L'utilisation de l'acide azothydrique en présence de  $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$  a permis la synthèse d'amino-14 $\beta$  cardénolides à potentialité pharmacologique; une configuration 17 $\beta$ H permet un excellent rendement en azido-14 $\beta$  cardénolide, par contre une configuration 17 $\alpha$ H est néfaste pour une telle synthèse. Cependant, la synthèse d'un azido-14 $\beta$  cardénolide de configuration 17 $\alpha$ H est réalisée par introduction préalable d'un azide en 14 $\beta$  sur un prégnène-14 de configuration 17 $\alpha$ H.

**Abstract**—The use of hydrazoic acid in the presence of  $\text{BF}_3$ -etherate allows the synthesis of the potentially interesting 14 $\beta$ -amino cardenolides. The 17 $\beta$ H configuration allows a quantitative yield of the 14 $\beta$ -azido cardenolide, but by this method, the 17 $\alpha$ H configuration does not. However, the synthesis of the 14 $\beta$ -azido cardenolide of 17 $\alpha$ H configuration can be achieved by the elaboration of a 14 $\beta$ -azido 17 $\alpha$ H-pregnane.

Dans le précédent travail,<sup>1</sup> nous avons étudié l'influence de la configuration des carbones C-5 et C-17 sur l'introduction d'une fonction azide à partir de  $\Delta$ -14 stéroïdes et montré qu'une chaîne latérale-17 $\beta$  jouait un rôle particulièrement défavorable. Ces résultats ont été appliqués à la synthèse d'azido et d'amino-14 $\beta$  cardénolides, molécules dérivées des hétérosides cardiotoniques. En effet, la présence d'un hydroxyle tertiaire 14 $\beta$  dans de telles structures a toujours été considérée comme indispensable à leur activité, et il semblait raisonnable de penser que la substitution de cet hydroxyle par une amine entraînerait des modifications importantes de l'activité pharmacologique.

L'acétoxy-3 $\beta$  hydroxy-14(5 $\beta$ ,14 $\beta$ ) cardèn-20(22)-olide 1 (ou acétyl-digitoxigénine) et son dérivé " $\beta$  anhydro" 2,<sup>2</sup> traités par une solution 0.25 M d'acide azothydrique dans le benzène en présence d'éthérate de trifluorure de bore ( $\text{N}_3\text{H}/\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ ) conduisent tous les deux aux oléfines  $\Delta$ 14(15) 2 et  $\Delta$ 8(14) 3 (" $\alpha$  anhydro") (Schéma 1) qui sont identifiées par comparaison de leurs données spectrales avec celles décrites dans la littérature.<sup>2</sup>

Par contre, l'utilisation d'une solution plus concentrée de  $\text{N}_3\text{H}$  (1M) conduit à un mélange d'oléfines 2, 3 et 5 et d'azide 4 (cf. Schéma 2 et Tableaux 1 et 2).

#### DISCUSSION

L'examen des résultats consignés dans les Tableaux 1 et 2 amène les remarques suivantes. Dans le cas d'une concentration 0.25 M de  $\text{N}_3\text{H}$ , seule la formation des oléfines 2 et 3 est observée. Pour une concentration 1 M de  $\text{N}_3\text{H}$ , les concentrations des produits de départ et de

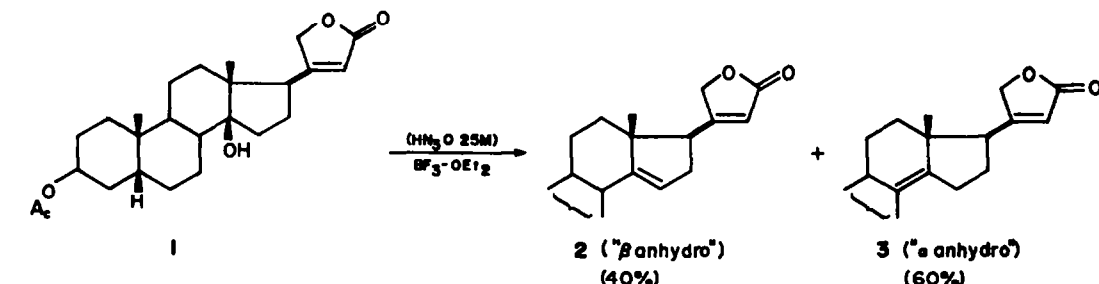


Schéma 1.

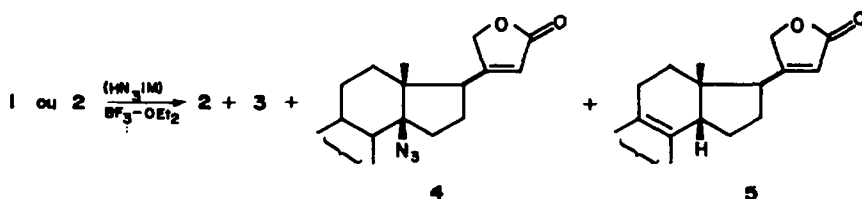


Schéma 2.

†Ce travail fait partie de la thèse de Doctorat ès Sciences présentée par A. Astier, Orsay, Juin 1976; Adresse actuelle: Laboratoire de Pharmacie Chimique, Faculté de Pharmacie Paris XI, Châtenay-Malabry, France.

Tableau 1. Action de l'acide azothydrique 1 M sur l'alcool 1

Produits de départ	Temps.	Produits de la réaction			
		$\Delta 14(15)$ 2	$\Delta 8(14)$ 3	$\Delta 8(9)$ 5	Azide 14 $\beta$ 4
OH-14 $\beta$ 1	30 mn	35%	45%		20%
	60 mn	30%	45%	10%	15%
	120 mn	25%	45%	25%	5%
	360 mn		25%	75%	

Tableau 2. Action de l'acide azothydrique 1 M sur l'oléfine 2

Produits de départ	Temps.	Départ	Produits de la réaction		
			$\Delta 8(14)$ 3	$\Delta 8(9)$ 5	Azide 14 $\beta$ 4
$\Delta 14(15)$ 2	30 mn	35%	55%		10%
	60 mn	30%	45%	20%	5%
	120 mn	10%	20%	70%	

$\text{BF}_3\text{-OEt}_2$  étant inchangées, l'azide 14 $\beta$  4 est obtenu avec des rendements de 10 à 20%.<sup>†</sup> La proportion d'azide (20%) formé en 30 min à partir de l'alcool 1 montre qu'elle ne peut résulter uniquement de l'addition de  $\text{N}_3\text{H}$  sur l'oléfine  $\Delta 14(15)$  2 préalablement formée (10% d'azide 14 $\beta$  à partir de l'oléfine 2).

Ceci nous a conduits dans le cas de l'hydroxy-14 $\beta$  1 à exclure la possibilité d'un mécanisme qui ne ferait intervenir que la formation préalable d'oléfine  $\Delta 14(15)$  intermédiaire possible de la réaction.

De plus, dans le cas d'un mécanisme qui ferait intervenir la formation d'un ion carbonium en 14 après départ de l'hydroxyle en 14 $\beta$ , une augmentation de concentration de  $\text{N}_3\text{H}$  ne devrait pas intervenir sur la vitesse de formation de l'azido-14 $\beta$  si les concentrations initiales en alcool de départ et de  $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$  ne sont pas modifiées.

En conséquence, l'hypothèse d'intervention d'un mécanisme par paire d'ions est proposée; l'intermédiaire A est formé par complexation entre l'hydroxyle 14 $\beta$  et le trifluorure de bore  $\text{BF}_3$ , cette paire d'ions conduit aux oléfines  $\Delta 14(15)$  2 et  $\Delta 8(14)$  3 qui évoluent vers l'oléfine  $\Delta 8(9)$  5 plus stable.<sup>5</sup>

La paire d'ions B dont la vitesse de formation est fonction de la concentration en  $\text{N}_3\text{H}$  peut alors conduire

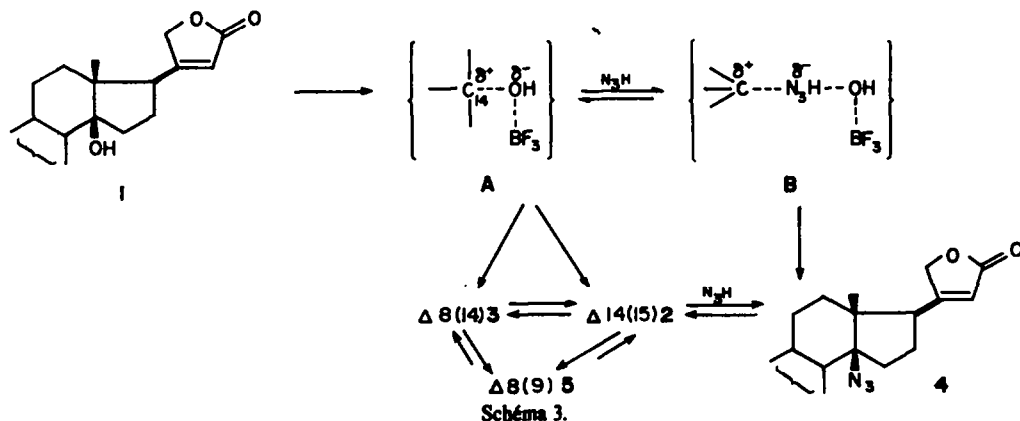
par rétention de configuration à l'azide 14 $\beta$  4; la possibilité d'une inversion de configuration conduisant à l'azido-14 $\alpha$  ne peut être écartée bien que ce composé n'ait pu être mis en évidence.

L'élimination de  $\text{N}_3\text{H}$  à partir de l'azide 4 (Tableaux 1 et 2) conduit très probablement, par un mécanisme analogue à celui proposé lors de l'étude des azido-5 $\alpha$  et 5 $\beta$  prégnanes,<sup>6</sup> aux oléfines tétrasubstituées 2, 3 et 5, produits finaux de la réaction.

La stéréochimie 17 $\alpha$ H apparaissant comme très préjudiciable, particulièrement associée à une jonction A/B *cis*, à la formation d'azido-14 $\beta$  stéroïde,<sup>1</sup> nous avons été conduits à appliquer la réaction à d'autres cardénolides épimères en C-17 et à étudier une voie de synthèse différente pour accéder aux composés azotés en 14 $\beta$  possédant une chaîne latérale 17 $\beta$ .

Les modèles étudiés, l'acétoxy-3 $\beta$  hydroxy-14-(5 $\beta$ , 14 $\beta$ , 17 $\alpha$ )cardèn-20(22)-olide 6 (ou acétyl-ménabégénine), l'acétoxy-3 $\beta$  hydroxy-14 (5 $\alpha$ , 14 $\beta$ , 17 $\alpha$ )cardèn-20(22)-olide 7 (ou acétyl-*allo*-uzarigénine)<sup>7</sup> et le diacétoxy-3 $\beta$ ,19 dihydroxy-5,14 (5 $\beta$ , 14 $\beta$ , 17 $\alpha$ )cardèn-20(22)-olide 8, sont préparés à partir des cardénolides épimères en C-17 par la technique de Meyer,<sup>8</sup> leurs constantes physiques étant en parfaite concordance avec celles décrites dans la littérature.<sup>9</sup>

L'action de  $\text{N}_3\text{H}/\text{BF}_3\text{OEt}_2$  sur les cardénolides 6, 7 et 8 conduit, après 10 min ( $\text{N}_3\text{H} = 0.25 \text{ M}$ ) avec des rende-



<sup>†</sup> Pourcentage évalué par RMN du produit brut de la réaction.

ments excellents, aux azido-14 $\beta$  cardénolides correspondants 9, 10 et 11.

La position en C-14 de la fonction azotée est déduite des fragmentations observées en SM des amines correspondantes,<sup>10</sup> la stéréochimie *cis* de la jonction C/D est confirmée par l'étude du déplacement chimique du méthyl-18 en <sup>1</sup>H RMN<sup>4</sup> et surtout par l'analyse des spectres de <sup>13</sup>C RMN du composé 9 par comparaison avec le spectre de 6 décrit par Lucacs *et al.*<sup>11</sup> (Tableau 3).

La stéréochimie 14 $\beta$ -N<sub>3</sub> est attribuée pour 9 par comparaison du déplacement chimique du C-12 de 9 (31.2 ppm) avec celui du C-12 de 6 (31.3 ppm) les déplacements des C-8 et C-14 étant de plus en parfait accord avec ceux attribués pour 6.

Les résultats obtenus avec le cardénolide 8 sont un

Tableau 3. Déplacements chimiques (ppm) en <sup>13</sup>C RMN

Carbones	9	6
1	30.8	30.4
2	25.3	25.1
3	71.3	70.1
4	30.8	30.4
5	37.4	36.7
6	26.8	26.2
7	20.6	21.0
8	41.5	39.7
9	36.2	35.2
10	35.5	35.2
11	21.2	21.5
12	31.3	31.2
13	49.5	49.9
14	86.1	79.5
15	31.3	31.0
16	24.8	24.6
17	48.9	48.9
18	18.5	19.5
19	24.0	23.6
20	173.6	170.6
21	74.8	73.6
22	116.6	117.3
23	175.8	173.5
OCOCH <sub>3</sub>	21.3	21.3
OCHO	171.4	169.8

bon exemple de la remarquable régio—et stéréo—spécificité de la réaction, déjà évoquée,<sup>1,3,4,6</sup> son traitement par N<sub>3</sub>H/BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> conduit en effet avec un excellent rendement à l'azido-alcool 11.

La non-réactivité de l'hydroxyle 5 $\beta$  pour le composé 8 peut être expliquée par l'existence d'une stabilisation de l'hydroxyle 5 $\beta$  par formation de liaison hydrogène avec l'acétoxy en C-3 ou en C-19 d'autant que le spectre IR en solution dans CCl<sub>4</sub> indique la présence d'une telle liaison hydrogène.

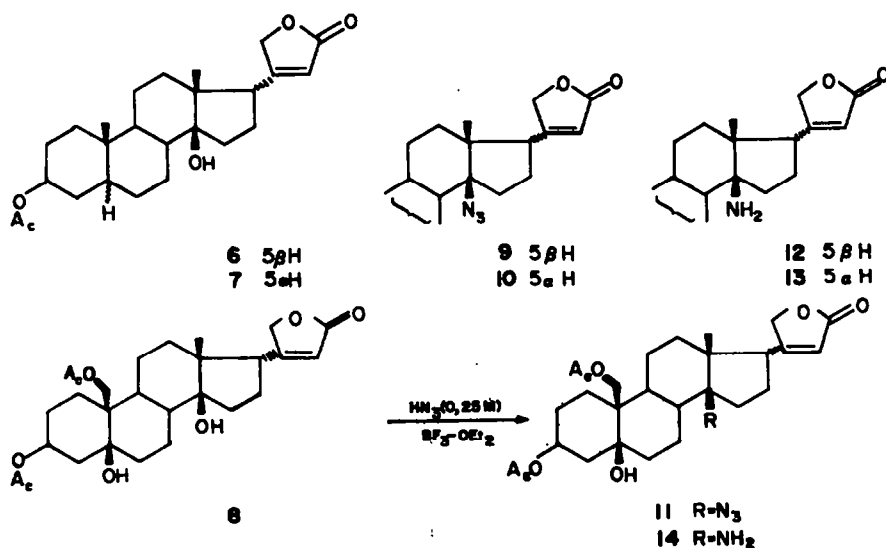
Afin d'obtenir les azido-14 $\beta$  cardénolide-17 $\beta$  d'accès difficile par action directe de N<sub>3</sub>H/BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, nous avons été conduits à envisager une autre voie de synthèse consistant en une élaboration du cycle lactonique  $\alpha,\beta$  insaturé sur un dérivé possédant déjà la fonction azide en 14 $\beta$ .

Le (20S)dihydroxy-3 $\beta$ ,20 (5 $\alpha$ )prégnène-14 15 conduit en quatre étapes à la dicétone 16 dont le blocage sélectif du carbonyle en 3 est réalisé par acétalisation.<sup>12</sup> L'élaboration du cycle lactonique est ensuite réalisée par une technique proche de celle de Danielli,<sup>13</sup> par attaque nucléophile du carbonyle en 20 par le carbanion de l'éthoxyacétylène, déshydratation en milieu faiblement acide de l'intermédiaire acétylénique et hydroxylation cyclisante par SeO<sub>2</sub>.

La réduction de la fonction azide tertiaire en amine a posé de nombreux problèmes du fait de la position encombrée de l'azide, et de la réactivité du cycle lactonique insaturé dans les conditions de réduction; l'hydrogénation catalytique (Pd/CaCO<sub>3</sub>) proposée par de nombreux auteurs<sup>14</sup> ne conduit pas aux amines attendues. Le problème a été résolu, soit par hydrogénation en présence de catalyseur de Lindlar,<sup>15</sup> soit par réduction par le mélange hydrate d'hydrazine/Ni Raney. L'application de ces deux techniques nous a conduits aux amino-cardénolides 12, 13 et 14 qui sont les homologues aminés en 14 des hétérosides naturels et dont les synthèses ont été jusqu'ici tentées sans succès.<sup>16</sup>

#### PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion non corrigés sont pris en tubes capillaires avec un appareil Büchi. Les pouvoirs rotatoires ont été effectués (CHCl<sub>3</sub> RP, 0.5% éthanol, C = 1) avec le polarimètre électronique Perkin-Elmer 141 MG, à la température moyenne de 20°. Les



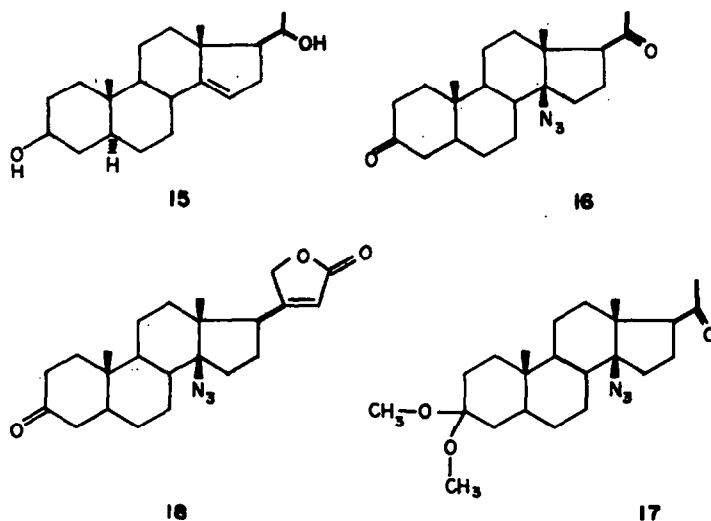


Schéma 5.

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), le tétraméthylsilane étant pris comme zéro de référence; les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont évalués en ppm, les constantes de couplage en Hz. Les spectres de masse ont été enregistrés sur spectrographes Atlas CH<sub>4</sub> 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.

Pour la préparation des solutions benzéniques de N<sub>3</sub>H (cf. ref. 1).

#### Action de N<sub>3</sub>H/BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub> sur l'acétoxy-3 $\beta$ hydroxy-14(5 $\beta$ ,14 $\beta$ ) cardén-20(22)-olide 1

(1) [N<sub>3</sub>H] = 0,25 M. Le cardénolide 1 (209 mg, 0,45 mmole) est traité pendant 10 min par 10 cm<sup>3</sup> d'une solution benzénique de N<sub>3</sub>H 0,25 M et 0,5 cm<sup>3</sup> de BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub> (1,7 mmole). L'extraction avec le chlorure de méthylène, après alcalinisation à l'ammoniaque, livre une laque (200 mg) dont l'analyse par CCM et RMN révèle la présence des oléfines  $\Delta 14(15)$  2 et  $\Delta 8(14)$  3<sup>2</sup> dans le rapport 40/60; 2: RMN: 0,81 (s, CH<sub>3</sub>-18); 1,08 (s, CH<sub>3</sub>-19); 3 RMN: 0,82 (s, CH<sub>3</sub>-18); 0,87 (s, CH<sub>3</sub>-19).

(2) [N<sub>3</sub>H] = 1 M. Le cardénolide 1 (220 mg, 0,50 mmole) traité pendant 1 h par 10 cm<sup>3</sup> d'une solution benzéniques de N<sub>3</sub>H 1 M et 0,5 cm<sup>3</sup> de BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub> (1,7 mmole) conduit après traitement habituel à un résidu de 205 mg dont la cristallisation (éther/éther de pétrole) fournit 180 mg de l'oléfine  $\Delta 8(9)$  5: F: 107°<sup>2</sup>.

Les eaux-mères de cristallisation purifiées par CCM (silice à 20% de NO<sub>2</sub>Ag) conduisent à 15 mg de l'azide 4 non cristallisable: IR:  $\nu$  à 2100, 1778, 1750 et 1630 cm<sup>-1</sup>; RMN: 0,98 (s, CH<sub>3</sub>-18); 1,0 (s, CH<sub>3</sub>-19); 2,07 (s, COCH<sub>3</sub>); 2,7 (m, H-17 $\alpha$ ); 4,67 (m, H-3 $\alpha$ ); 4,83 (m, CH<sub>2</sub>-21); 5,96 (s, H-22); SM: M<sup>+</sup> 441, M-28, M-42, M-43, M-88, M-102 pic de base.

#### Action de N<sub>3</sub>H/BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub> sur l'acétoxy-3 $\beta$ (5 $\beta$ ) cardén-14,20(22)-olide 2<sup>2</sup>

(1) [N<sub>3</sub>H] = 0,25 M. Le diène 2 (190 mg, 0,5 mmole) traité pendant 10 min par 10 cm<sup>3</sup> d'une solution benzénique 0,25 M de N<sub>3</sub>H et 0,5 cm<sup>3</sup> de BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub> (1,7 mmole) conduit après extraction à 185 mg d'une laque dont l'analyse par RMN révèle la présence des oléfines  $\Delta 14(15)$  2 de départ et  $\Delta 8(14)$  3<sup>2</sup> dans le rapport 40/60.

(2) [N<sub>3</sub>H] = 1 M. Le diène 2 (210 mg, 0,52 mmole) traité pendant 1 h par 10 cm<sup>3</sup> d'une solution benzénique 1 M de N<sub>3</sub>H et

0,5 cm<sup>3</sup> de BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub> (1,7 mmole) conduit, après extraction habituelle, à un résidu de 205 mg. La cristallisation dans l'éther-éther de pétrole fournit 180 mg de l'oléfine  $\Delta 8(9)$  5, la purification par CCM (silice à 20% de NO<sub>2</sub>Ag) des eaux-mères conduit à 10 mg de l'azide 4.

#### Acétoxy-3 $\beta$ azido-14(5 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ) cardén-20(22)-olide 9

L'acétoxy-3 $\beta$  hydroxy-14(5 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ) cardén-20(22)-olide 6 (105 mg, 0,25 mmole), dans 5 cm<sup>3</sup> d'une solution benzénique de N<sub>3</sub>H 0,25 M, est additionné de 0,5 cm<sup>3</sup> de BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub> (1,7 mmole); après 15 min de contact, l'extraction conduit à une laque (102 mg). La purification par filtration sur colonne d'alumine fournit 90 mg de 9: F: 193-194° (éther); ( $\alpha$ )<sub>D</sub> + 21°; IR:  $\nu$  à 2100, 1780, 1750 et 1630 cm<sup>-1</sup>; RMN: 1,1 (s, CH<sub>3</sub>-18); 1,0 (s, CH<sub>3</sub>-19); 2,07 (s, COCH<sub>3</sub>); 3,1 (m, H-17 $\beta$ ); 4,77 (m, CH<sub>2</sub>-21); 5,1 (m, H-3 $\alpha$ ); 5,9 (s, élargi, H-22); SM: M<sup>+</sup> 441, M-28, M-42, M-43, M-88, M-102 pic de base; analyse: C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>N (C, H, N, O).

#### Acétoxy-3 $\beta$ azido-14(5 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ) cardén-20(22)-olide 10

Le cardénolide 7 (220 mg, 0,5 mmole) dans 10 cm<sup>3</sup> d'une solution benzénique de N<sub>3</sub>H 0,25 M est traité par 1 cm<sup>3</sup> de BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub> (3,3 mmoles). Après 15 min, l'extraction habituelle conduit à 192 mg d'une laque qui, purifiée par filtration sur colonne d'alumine fournit 170 mg de 10: F: 205° (éther); ( $\alpha$ )<sub>D</sub> + 17°; IR:  $\nu$  à 2100, 1780, 1750 et 1630 cm<sup>-1</sup>; RMN: 1,1 (s, CH<sub>3</sub>-18); 0,87 (s, CH<sub>3</sub>-19); 2,03 (s, COCH<sub>3</sub>); 3,07 (m, H-17 $\beta$ ); 4,67 (m, H-3 $\alpha$ ); 4,77 (m, CH<sub>2</sub>-21); 5,85 (s élargi, H-22); SM: M<sup>+</sup> 441, M-28, M-42, M-43, M-88, M-102 pic de base; analyse: C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub> (C, H, N, O).

#### Diacétoxy-3 $\beta$ ,19 hydroxy-5 azido-14(5 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ) cardén-20(22)-olide 11

Le cardénolide 8 (200 mg) traité dans les mêmes conditions que 7 (*vide supra*) conduit à 195 mg de l'azide 11: F: 170-172 (sublimé); ( $\alpha$ )<sub>D</sub> + 86°; IR:  $\nu$  à 2100 cm<sup>-1</sup>, (OH lié) à 3570 cm<sup>-1</sup>,  $\nu$ (OH libre) à 3480,  $\nu$  à 1780, 1750 et 1630 cm<sup>-1</sup>; RMN: 1,2 (s, CH<sub>3</sub>-18); 4,43 (s, CH<sub>3</sub>-19); 2,05 (s, 2 COCH<sub>3</sub>); 3,0 (m, H-17 $\beta$ ); 4,77 (m, CH<sub>2</sub>-21); 5,27 (m, H-3 $\alpha$ ); 5,9 (s, H-22); SM: M-28, M-43-18, M-43-60, M-43-60-60; analyse: C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub> (C, H, N).

#### Acétoxy-3 $\beta$ amino-14(5 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ) cardén-20(22)-olide 12

L'hydrogénation de l'azide 9 (100 mg) en présence de catalyseur de Lindlar (50 mg),<sup>16</sup> dans 20 cm<sup>3</sup> d'éthanol, conduit à 80 mg de l'amine 12, après purification sur CCM: F: 223° (éther-méthanol); ( $\alpha$ )<sub>D</sub> + 22°; IR:  $\nu$  à 3570, 1785, 1770, 1750 et 1630 cm<sup>-1</sup>; RMN: 1,0 (s, CH<sub>3</sub>-18); 0,97 (s, CH<sub>3</sub>-19); 2,1 (s, COCH<sub>3</sub>); 3,4 (m, H-17 $\beta$ ); 4,78 (m, CH<sub>2</sub>-21); 5,2 (m, H-3 $\alpha$ ); 5,9 (m, H-22); SM: M<sup>+</sup> 415, M-17, M-60, M-17-60, M-124, *m/e* 179 pic de base; analyse: C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>O<sub>4</sub>N (C, H, N, O).

**Acétoxy-3 $\beta$**  amino-14 (5 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )cardèn-20(22)-olide 13

La réduction de 150 mg de 10 selon la technique précédente conduit à 130 mg de l'amine 13; F: 231–232° (éther-méthanol); IR: identique à celui de 12; RMN: 1.02 (s, CH<sub>3</sub>-18); 0.83 (s, CH<sub>3</sub>-19); 2.05 (s, COCH<sub>3</sub>); 3.37 (m, H-17 $\beta$ ); 4.67 (m, H-3 $\alpha$ ); 4.77 (m, CH<sub>2</sub>-21); 5.87 (m, H-22); SM: identique à celui de 12; analyse: C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>O<sub>4</sub>N (C. H. N. O).

**Diacétoxy-3 $\beta$ ,19** hydroxy-5 amino-14 (5 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )cardèn-20(22)-olide 14

La réduction de 110 mg de 11 selon la technique utilisée pour préparer 12, conduit à 75 mg de l'amine 14; F: 120° (décomp.) (éther-méthanol); ( $\alpha$ )<sub>D</sub> + 20°; IR:  $\nu$  à 3600, 3570, 1785, 1770, 1750 et 1600 cm<sup>-1</sup>; RMN: 1.03 (s, CH<sub>3</sub>-18); 4.5 (s, CH<sub>2</sub>-19); 2.1 (s, 2 COCH<sub>3</sub>); 3.37 (m, H-17 $\beta$ ); 5.38 (m, H-3 $\alpha$ ); 4.86 (m, CH<sub>2</sub>-21); 5.96 (m, H-22); SM: M<sup>+</sup> 489, M-59, M-60-17-60, *m/e* 179 pic de base; analyse: C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>7</sub> (C. H. N. O).

**Oxo-3 azido-14 (5 $\alpha$ ,14 $\beta$ )cardèn-20(22)-olide 18**

L'azido-14(5 $\alpha$ ,14 $\beta$ )prégnanedione-3.20 16<sup>3</sup> (395 mg) est dissous dans 4 cm<sup>3</sup> de méthanol contenant 8 mg d'acide *p*-toulène sulfonique. Après 15 min de reflux, l'extraction habituelle conduit à 300 mg d'une laque homogène en CCM. La diacétoxy-3,3' azido-14(5 $\alpha$ ,14 $\beta$ )prégnanone-20 obtenue 17 (300 mg) dissoute dans 20 cm<sup>3</sup> de THF anhydre est additionnée sous courant d'azote sec à une solution refroidie à 0° de 6 cm<sup>3</sup> de MeLi dans 40 cm<sup>3</sup> de THF contenant 860 mg d'éthoxy-acétylène. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 h puis dilué à l'eau glacée et extrait à l'éther. La laque brune obtenue (400 mg) en solution dans 16 cm<sup>3</sup> de MeOH est additionnée à 0° de 7 cm<sup>3</sup> de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2N. Après 1 h de contact, l'extraction fournit 140 mg d'un résidu huileux. Ce dernier est dissous dans 100 cm<sup>3</sup> de benzène, on y ajoute 100 mg de SeO<sub>2</sub> et porte le mélange à reflux pendant 16 h. Après filtration sur colonne de silice à 20% de AgNO<sub>3</sub>, le résidu (100 mg) est traité pendant 10 min par une solution de 8 mg de TsOH dans 10 cm<sup>3</sup> de MeOH à reflux. L'extraction et la purification en CCM conduisent à 40 mg de l'azide 18; F: 203° (acétone-éther); IR:  $\nu$  à 2100, 1785, 1750, 1710 et 1640 cm<sup>-1</sup>; RMN: 0.96 (s, CH<sub>3</sub>-18); 1.05

(s, CH<sub>3</sub>-19); 2.7 (m, H-17 $\alpha$ ); 4.83 (m, CH<sub>2</sub>-21); 5.96 (s, H-22); SM: M<sup>+</sup> 397, M-28, M-42, *m/e* 192 pic de base; analyse: C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (C. H. N. O).

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

**BIBLIOGRAPHIE**

- <sup>1</sup>Synthèse d'azides tertiaires VII. A. Astier, Q. Khuong-Huu et A. Pancrazi, *Tetrahedron* **34**, 1481 (1978).
- <sup>2</sup>P. St Janiak, E. K. Weiss et T. Reichtin, *Helv. Chim. Acta* **50**, 1249 (1967).
- <sup>3</sup>A. Astier, A. Pancrazi et Q. Khuong-Huu, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1581 (1976).
- <sup>4</sup>A. Astier, Thèse Doctorat ès Sciences, Orsay (Juin 1976).
- <sup>5</sup>M. Mamlock, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3827 (1967).
- <sup>6</sup>A. Pancrazi et Q. Khuong-Huu, *Tetrahedron* **30**, 2579 (1974); A. Pancrazi, Thèse Doctorat ès Sciences, Orsay (1973).
- <sup>7</sup>Nous remercions le Dr. C. Monneret pour l'échantillon d'allozarigénine.
- <sup>8</sup>K. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **29**, 718 (1946).
- <sup>9</sup>M. Frerejacques, *C. R. Acad. Sci. Paris* **248**, 2382 (1959).
- <sup>10</sup>A. Pancrazi, A. Astier, Q. Khuong-Huu et P. Longevialle, *Bull. Soc. Chim. Fr.* sous presse.
- <sup>11</sup>K. Tori, H. Ishu, Z. W. Wolkowski, C. Chachaty, M. Sangaré, F. Piriou et G. Lukacs, *Tetrahedron Letters* 1077 (1973).
- <sup>12</sup>M.-M. Janot, X. Lusinchi et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2109 (1961).
- <sup>13</sup>M. Danielli, Y. Mazur et F. Sondheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 875 (1962), *Tetrahedron*, **22**, 3189 (1966).
- <sup>14</sup>E. Hauser, V. Boffo, L. Meister, L. Sawiecicz, H. H. B. Linde et K. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **56**, 2782 (1973).
- <sup>15</sup>E. J. Corey, K. C. Nicolau, R. D. Balason et Y. Machida, *Synthesis* 590 (1975).
- <sup>16</sup>B. K. Naidoo, T. R. Witty, W. A. Remers et H. R. Besch, Jr., *J. Pharmaceut. Sci.* **63**, 1391 (1974).