

RÉACTION DE N_3H/BF_3-OEt_2 SUR LES ALCOOLS ALLYLIQUES STÉROÏDIQUES. SYNTHÈSE "STÉRÉOCONTRÔLÉE" D'AZIDES ET D'AMINES ALLYLIQUES†

I. Z. KABORÉ, Q. KHUONG-HUU et A. PANCAZZI

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

(Received in France 30 January 1978; Received in the UK for publication 10 April 1978)

Résumé—L'action de N_3H/BF_3-OEt_2 sur des alcools allyliques a permis de mettre en évidence un mécanisme par paire d'ions, le contrôle de la stéréosélectivité étant obtenu par modification des concentrations de N_3H et de BF_3-OEt_2 .

Abstract— N_3H/BF_3-OEt_2 reacts with allylic alcohols via an ion-pair mechanism, leading to allylic azides. Stereoselective control is obtained by choosing appropriate concentrations of N_3H .

L'introduction d'une fonction azotée par utilisation de l'acide azohydrique¹⁰ en présence de BF_3-OEt_2 a pu être réalisée précédemment à partir de dérivés hydroxylés et oléfiniques avec de bons rendements.^{1b} Dans cette même optique, nous nous sommes intéressés à la réactivité d'alcools allyliques sous l'action de N_3H/BF_3-OEt_2 .

Le *cis*-carvéol 1² optiquement actif et l'isophorol 3 (\pm)³ conduisent, avec un excellent rendement, aux azides 2 et 4 racémiques, les amines correspondantes 2a et 4a étant obtenues de façon quasi-quantitative par réduction au moyen de $LiAlH_4$ /éther (Schéma 1).

azodicarboxylate, de triphényl phosphine et de N_3H sur les alcools allyliques.

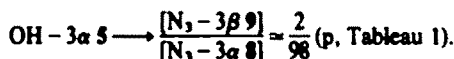
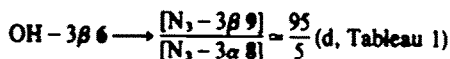
Ceci nous a conduits à appliquer la réaction de N_3H/BF_3-OEt_2 en série stéroïdique, la structure rigide des modèles permettant une bonne analyse de la stéréochimie de la réaction et une meilleure approche du processus réactionnel.

RÉSULTATS

Les résultats obtenus avec les prégnène-4 ol-3 α et ol-3 β 5 et 6 et (5 β) prégnène-3 ol-5 7 sont consignés dans le Tableau 1 en examinant diverses conditions réactionnelles (Schéma 2). La formation des azido-3 α et 3 β prégnène-4 8 et 9 provient d'une réaction qui peut être équilibrée; les azides 8 et 9 conduisent en effet séparément à l'équilibre thermodynamique

$$\frac{[N_3-3\alpha 8]}{[N_3-3\beta 9]} = \frac{55}{45}$$

la vitesse d'épimérisation dépendant essentiellement de la concentration de BF_3-OEt_2 (s et t, Tableau 1).

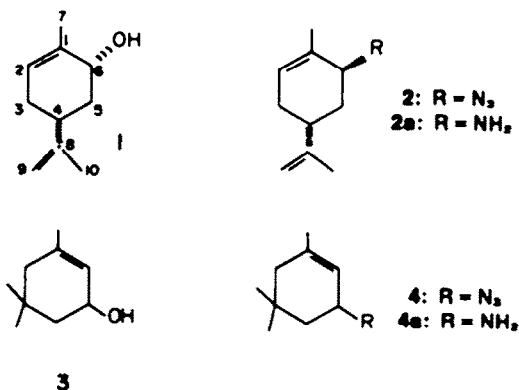


Par contre, pour une concentration faible de N_3H (30 mmoles/l), les alcools 3 α ou 3 β 5 et 6 conduisent de façon identique, et sous contrôle cinétique, à l'azido-3 α 8 majoritaire [8]/[9] ~ 80/20 (a et n, Tableau 1).

Pour les (5 α) prégnène-2 ol-1 α et ol-1 β 10 et 11 et (5 α) prégnène-1 ol-3 β 12, seule la formation des azido-1 α prégnène-2 13 et azido-3 α prégnène-1 14 est observée; c'est également une réaction équilibrée (Tableau 2, Schéma 2), l'équilibre thermodynamique correspondant au rapport [13]/[14] = 80/20.

Les modifications de concentration des substrats et de N_3H n'ont pas permis l'observation d'un contrôle cinétique, hormis à basse température où l'azido-3 α prégnène-1 14 est seul obtenu à partir du prégnène-1 ol-3 β 12 (g, Tableau 2).

Il a été également vérifié que les alcools allyliques



Cette voie de synthèse d'amines allyliques, qui est intéressante de par son bon rendement, et sa stéréosélectivité élevée dans le cas du *cis*-carvéol, nous a paru pouvoir concurrencer d'autres méthodes comme la réaction de Ritter,⁴ la réduction d'oximes conjuguées,^{5,6} ou la substitution nucléophile de dérivés halogénés allyliques,⁷ qui présentent souvent de mauvais rendements et une faible stéréosélectivité; la réaction par N_3H/BF_3-OEt_2 apparaît également complémentaire d'autres techniques comme celle préconisée par Laurent et coll.⁸ par réduction d'aziridines vinyliques et celle décrite par Loibner et Zbiral⁹ par action de diéthyl

†Ce travail fait partie de la thèse de Doctorat ès Sciences soutenue par I. Z. Kaboré à Orsay, le 20 Avril 1977.

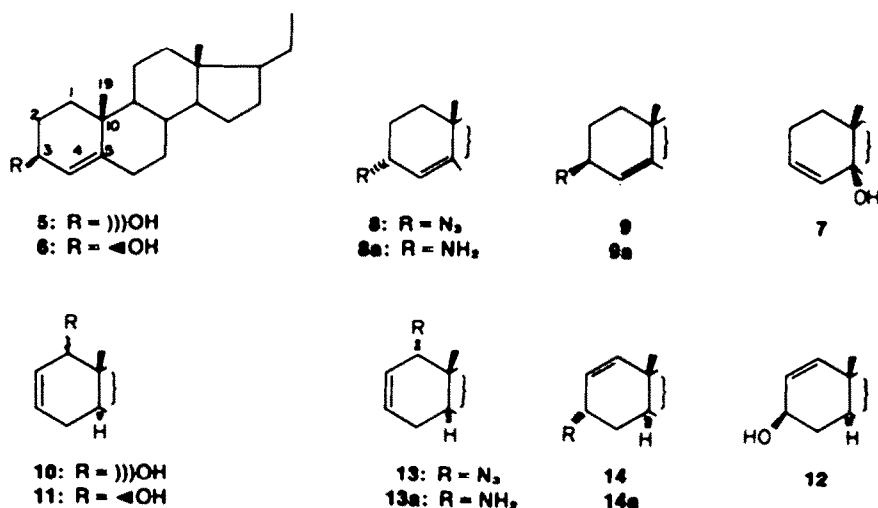


Schéma 2.

Tableau I. Réactivité des alcools allyliques vis-à-vis de N₃H/BF₃-OEt₂

Produits de départ [C°]	[N ₃ H]	[BF ₃] ⁻ [OEt ₂]	θ	t	Produits finals**				
					Proportions relatives en %	diène 12			
					N ₃ -3α 8	N ₃ -3β 2			
	a) 26	30	16	+20	15a	80	20		
	b) 26	250	"	"	"	55	45		
	c) 26	1250	"	"	"	20	80		
	d) 26	2500	"	"	"	5	95		
	e) 26	2500	"	"	30min	55	45		
	f) 9	250	"	"	15a	55	45		
	g) 9	1250	"	"	"	20	80		
	h) 9	2500	"	"	"	5	95		
	i) 9	1250	"	"	"	30	70		
	j) 9	1250	32	+20	15a	55	45		
	k) 30	250	16	"	"	55	45		
	l) 100	250	16	"	"	55	45		
	m) 26	250	"	"	"	55	45		
	n) 26	30	"	"	"	60	15		10
	o) 26	1250	"	"	"	95	5		
	p) 26	2500	"	"	"	>98			
	q) 30	1250	"	"	"	95	5		
r) 130	2500	"	"	"	>98				
	s) 26	1250	32	"	30min	55	45		
	t) 26	1250	32	"	30min	55	45		

* Toutes les concentrations sont exprimées en mmoles/l

** Dosage par R.M.N.

*** En solution chloroformique.

traités par N₃H/BF₃-OEt₂, ne conduisaient pas intermédiairement aux diènes 15, 16 et 17 (Tableau 2); à partir de 15 et 16 la réaction conduit à de très faibles rendements en azido-3α et 3β prégnène-4 8 et 9, le diène 17 conduit par contre à 50% de (5α) azido-4α prégnène-2 18; ce résultat ne peut être interprété à partir d'un cation allylique -2,4, l'attaque 4β sur un tel système devant être prépondérante.¹⁰

DISCUSSION

Il est connu que le traitement d'un cholestène-4 ol-3α ou ol-3β en milieu ionisant par un nucléophile faible conduit de façon stéréosélective au dérivé 3α cholestène-4¹¹ (Schéma 3); cependant, lors de la réaction d'hydrogénolyse des cholestène-4 ol-3α et ol-3β par AlDCl₂, Overton *et al.*¹² ont montré que la formation de cholestène-4 3α-D et 3β-D dépendait de la configuration

Tableau 2. Réactivité de systèmes diéaïques et allyliques vis-à-vis de $N_3H/BF_3 \cdot OEt_2$

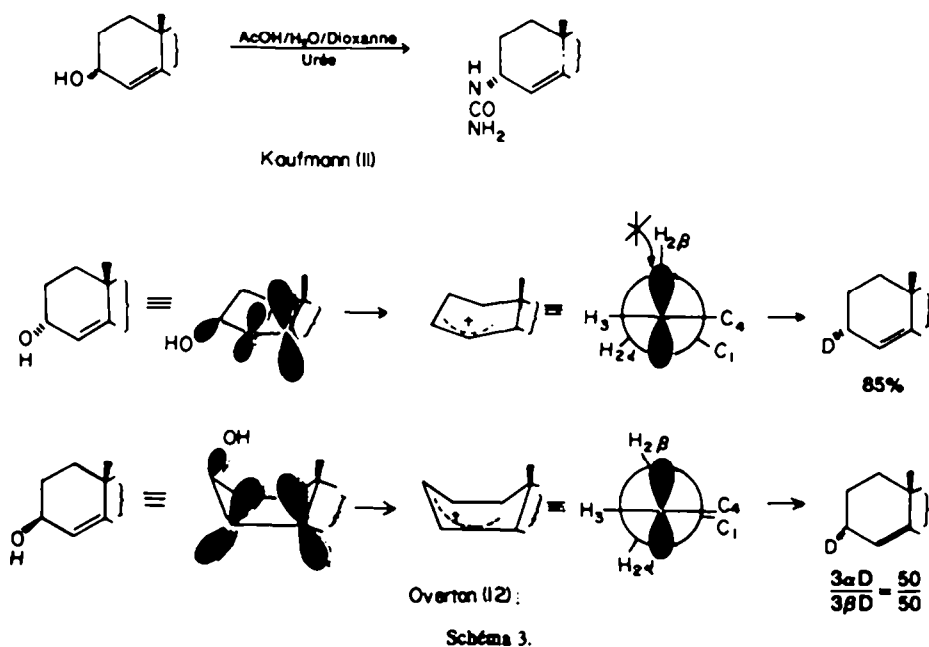
Produits de départ [C°]	$[N_3H]$	$[BF_3 \cdot OEt_2]$	θ	t	Produits finals**					
					Proportions relatives en %**	$N_2-1\alpha$ <u>13</u>	$N_2-3\alpha$ <u>14</u>	Départ	<u>17</u>	
 <u>10</u>	a) 200	1250	32	^{***} -20	1h	80	20			
	b) 31	1250	"	+20	5mn	80	20			
	c) 31	1250	"	+20	30mn	80	20			
 <u>11</u>	d) 200	1250	32	-20	1h	75	20	5		
	e) 31	1250	"	+20	5mn	80	20			
	f) 31	1250	"	+20	30mn	80	20			
 <u>12</u>	g) 200	1250	32	-20	1h		3	70	27	
	h) 31	1250	"	+20	5mn	80	20			
	i) 31	1250	"	+20	30mn	80	20			
 <u>13</u>	j) 31	1250	32	+20	^{****} 5mn	80	20			
	k) 31	0	32	+20	30mn	95	5			
 <u>14</u>	l) 31	1250	32	+20	^{****} 5mn	80	20			
	m) 31	0	32	+20	30mn	5	95			
 <u>15</u>	n) 31	1250	32	+20	30mn	Produits finals				
	o) 70	1250	"	+20	2h	$\frac{8}{8} + \frac{2}{2} \sim 5\%$	$\frac{15}{15}$	40%		
	p) 31	1250	"	+20	30mn	$\frac{8}{8} + \frac{2}{2} \sim 10\%$	$\frac{15}{15}$	25%		
	 <u>16</u>	q) 70	1250	"	+20	4h	$\frac{8}{8} + \frac{2}{2}$ traces + départ	$\geq 95\%$		
		r) 31	1250	"	+20	30mn	$\frac{18}{18} \sim 10\%$ + départ	60%		
	 <u>17</u>	s) 70	1250	"	+20	4h	$\frac{18}{18} \sim 50\%$ + départ	50%		

* Toutes les concentrations sont exprimées en mmoles/l

** Dosage par R.M.N.

*** En solution chloroformique

**** Temps nécessaire à l'obtention de l'équilibre thermodynamique.



du produit de départ et de la conformation du carbonium allylique-3,5 intermédiaire (Schéma 3).

Lors de la réaction utilisant N_3H/BF_3-OEt_2 un mécanisme par cation allylique intermédiaire, ou par substitution nucléophile SN_2 ou SN_3 , sont à exclure en raison du rôle très particulier joué par la concentration de N_3H .

La réaction étant effectuée dans un solvant peu dissociant comme le benzène¹³ et en présence d'un acide de Lewis qui participe à l'ionisation de l'alcool allylique,¹⁴ nous proposons un mécanisme par paire d'ions à partir du schéma généralement admis pour les dérivés allyliques¹⁵ (Schéma 4).

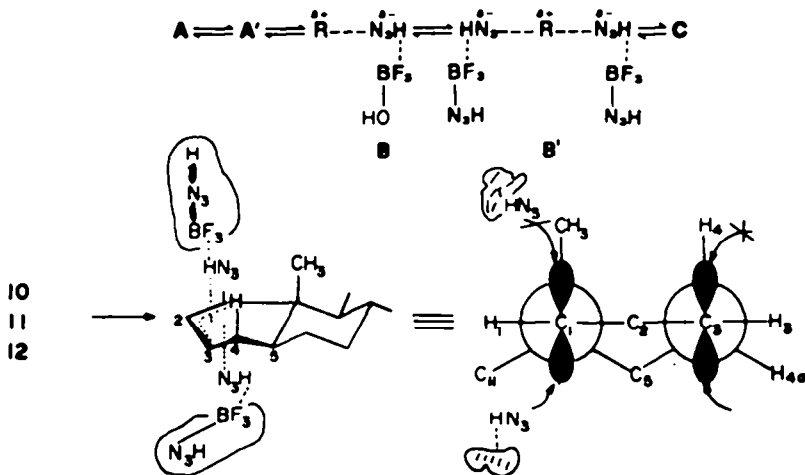
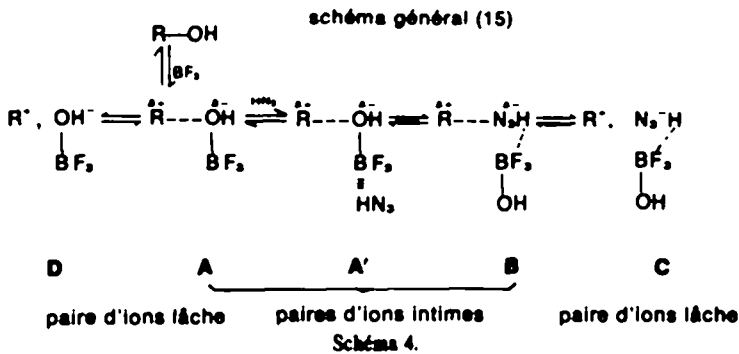
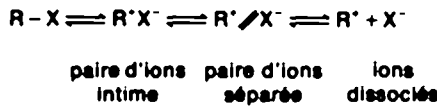
La séquence proposée fait intervenir, après complexation de l'hydroxyle par le BF_3 ¹⁶, une paire d'ions intime A qui pourra évoluer vers une paire d'ions lâche D en solution diluée,¹⁷ et dont la réactivité sera celle d'une forme ionique, dans notre cas d'une forme carbonium allylique, mais néanmoins toujours en association avec son contre-ion; la paire d'ions intime A pourra évoluer également à forte concentration de N_3H vers les paires d'ions intimes A' et B dans laquelle le retournement permet l'échange d'anion OH^- , N_3^- , un tel processus a par ailleurs été proposé pour rendre compte de la réactivité d'autres types de paire d'ions¹⁸ (Schéma 4).

Ce schéma permet l'interprétation de nos résultats à partir des prégnène-4 ol-3 α et ol-3 β 5 et 6; en effet, pour une concentration élevée de N_3H la paire d'ions intime A évolue vers les paires intimes A' et B, ce qui permet un maximum de rétention de configuration pour la formation d'azide allylique, et ceci sous contrôle cinétique.

Dans le cas d'une concentration faible en N_3H , la paire d'ions A évolue vers une forme plus lâche D pour laquelle on admet la même géométrie que le carbonium allylique avec une réactivité de carbonium allylique en association avec son contre-ion.

S'il est admis par ailleurs que l'attaque nucléophile sur un cation allylique de type cyclohexényle se fait préférentiellement en position pseudo-axiale,¹⁹ il apparaît que le cation allylique-3,5 peut exister sous deux conformations possibles, demi-chaise et demi-bateau en équilibre; dans le cas présent de la paire d'ions lâche D, cet équilibre doit être plus rapide que l'attaque du nucléophile N_3H , et la formation majoritaire d'azido-3 α prégnène-4 8 ([8]/[9]) = 80/20 s'expliquerait à partir d'une forme demi-chaise majoritaire pour laquelle l'attaque 3 α est prépondérante alors qu'à partir d'une forme demi-bateau les attaques 3 α et 3 β devraient être équivalentes (Schéma 3).

Il faut noter également qu'en milieu benzénique dilué,



le traitement des prégnène-4 ol-3 α et ol-3 β 5 et 6, par BF_3/OEt_2 seul, ne conduit pas à l'épimérisation de ces alcools, mais au diène 15, ce qui exclut un éventuel mécanisme de formation des azides 8 et 9 ([8]/[9] = 80/20) par rétention de configuration à partir des alcools 5 et 6 résultant d'une épimérisation préalable à partir d'une forme lâche D.

Dans le cas des (5 α) prégnène-2 ol-1 α et ol-1 β 10 et 11 et (5 α) prégnène-1 ol-3 β 12, le mécanisme par paire d'ions reste valable, néanmoins la formation d'azido-1 β prégnène-2 et d'azido-3 β prégnène-1 n'est pas observée bien que la rétention de configuration puisse être envisagée à partir des alcools allyliques correspondants.

Ce résultat s'interprète si l'on admet comme précédemment que la géométrie de la paire d'ions à l'état de transition est proche de celle du cation allylique; à partir des alcools 10, 11 et 12, le cation allylique-1,3 ne présente qu'une seule conformation dans laquelle l'hydrogène H-4 β et le méthyle CH_3 -19 sont en position pseudo-axiale; dans ces conditions, l'arrivée du nucléophile en 1 β ou 3 β doit être gênée par interaction 1-2,²⁰ seules les attaques antipériplanaires aux liaisons C_7-H_{10} et $C_{10}-CH_3$ -19 devant être favorisées²¹ (Schéma 5).

Par suite, au niveau de la paire d'ions intime B, la difficulté d'une réaction par rétention de configuration, à cause d'interactions 1-2, peut se traduire par une évolution de la paire d'ions B vers la paire d'ions lâche B' analogue à certains intermédiaires postulés pour d'autres types de paire d'ions,^{15,18,22} ce qui permet une attaque du nucléophile avec inversion de configuration, quelles que soient les conditions de concentration. On remarquera qu'à basse température l'azido-3 α prégnène-1 14 est seul obtenu à partir du prégnène-1 ol-3 β 12, ce qui constitue un argument supplémentaire d'une réactivité par paire d'ions.²³

Lors de l'isomérisation des azido-1 α prégnène-2 13 et azido-3 α prégnène-1 14, l'équilibre thermodynamique atteint pour la valeur [13]/[14] ~ 80/20 est en accord avec une stabilité plus grande des composés insaturés en 2-3 que des composés insaturés en 1-2,²⁴ cependant, il a été montré que cet équilibre était atteint plus rapidement à partir du composé le plus stable 13 (j et 1, Tableau 2), l'arrachement de la fonction azide complexée avec le BF_3 ²⁵ étant plus facile à réaliser à partir de l'azido-1 α 13, vraisemblablement pour des raisons stéréoelectroniques.²¹

Toutes ces réactions d'isomérisation et d'épimérisation des azides allyliques ne sont pas interprétables par l'intermédiaire de cations allyliques, mais à partir de paires d'ions lâches de type B' et C.

CONCLUSION

Le traitement de différents alcools allyliques par $N_3H/BF_3 \cdot OEt_2$ a permis de mettre en évidence une réactivité par paires d'ions; la modification des concentrations des réactants, et notamment de N_3H , permet d'orienter la stéréosélectivité de la réaction, laquelle conduit au maximum de rétention de configuration à partir de paires d'ions intimes ou vers un contrôle stéréoelectronique à partir de paires d'ions lâches dans lesquelles le contre-ion est en association, et dont la réactivité est analogue à un anion de type "sandwich".²⁶

Le bon rendement dans la formation d'azides allyliques et d'amines allyliques, après réduction au moyen

de $LiAlH_4$ /éther, nous permet de penser que la réaction par $N_3H/BF_3 \cdot OEt_2$ est une bonne voie d'accès aux amines allyliques.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion, non corrigés, sont pris en tube capillaire avec un appareil Büchi. Les pouvoirs rotatoires ont été effectués ($CHCl_3$, RP 0,5% éthanol, $c = 1$) 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 les spectrographes Varian A-60 et T-60 (en solution dans le chloroforme deutérié), le tétraméthylsilane étant pris comme référence. Les déplacements chimiques (δ) sont évalués en ppm, les constantes de couplage en Hertz. Les spectres de masse ont été enregistrés sur spectrographes Atlas CH 4 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, neutres ou alcalinisées par de la soude 0,5 N.

Préparation des solutions benzéniques ou chloroformiques de N_3H^+

Dans un tricol équipé d'un agitateur, d'une ampoule à brome et d'un thermomètre, on prépare une pâte de NaN_3 (6,5 g) et d' H_2O (6,5 g); à cette pâte sont ajoutés 20 cm³ de benzène ou de $CHCl_3$; ce mélange est agité violemment et porté à 0°C. Par l'ampoule à brome sont versés, goutte à goutte, 3 cm³ de H_2SO_4 concentré, la température ne devant pas excéder 10°C. Le filtrat est ensuite séché plusieurs fois sur SO_3Na_2 . Le dosage de cette solution est effectué par titrimétrie;²⁷ une partie aliquote (2 cm³) est agitée avec 30 cm³ d'eau; l'eau est alcalinisée par la soude 0,1 N et l'excès de base dosé par HCl 0,1 N en présence de phénol-phthaléine. Diverses préparations et dosages de N_3H ont donné une valeur de $[N_3H] = 2,5$ M. Toutes les solutions de concentration, 1,25 M, 0,25 M et 0,03 M, sont obtenues par dilutions de la solution mère. Les azides allyliques sont extraits par $CHCl_3$ ou CH_2Cl_2 après alcalinisation par la soude 0,5 N; la phase organique est ensuite lavée à l'eau, séchée sur SO_3Na_2 et évaporée sous vide. Les réductions d'azides allyliques sont toutes effectuées par $LiAlH_4$ /éther et à température ambiante.

Traitement du cis-carvéol 1 par $N_3H/BF_3 \cdot OEt_2$

2,5 g (16 mmoles) de cis-carvéol 1,² dans 140 cm³ d'une solution benzénique de N_3H (1,25 M), sont traités par 1 cm³ (8 mmoles) de $BF_3 \cdot OEt_2$ pendant 1 h à 20°. Après extraction, on obtient une huile non recristallisable, homogène en CCM et identifiée à l'azido-6 p-mentadiène-1,8 *trans* 2: $[\alpha]_D^{20} = 0 \pm 2$; IR ν à 2100 cm⁻¹ et 1640 cm⁻¹; RMN: 1,76 (m, CH_2 -7, CH_2 -10), 3,73 (m, H-6), 4,73 (m, CH_2 -9), 5,66 (m, H-2); CPV: colonne aéropak 30 SE 30 10%, 6' x 1/8", 90°, détecteur 140°, injecteur 140°; temps de rétention 2,2 min. Amino-6 p-mentadiène-1,8 *trans* 2a, F = 72 (éther-méthanol).²⁸

Traitement de l'isophorol 3 par $N_3H/BF_3 \cdot OEt_2$

2,5 g (19 mmoles) de 3,³ dans 140 cm³ d'une solution benzénique de N_3H (1,25 M) et 1 cm³ (8 mmoles) de $BF_3 \cdot OEt_2$, sont abandonnés 1 h à 20°. L'extraction fournit 2,44 g d'une huile non recristallisable, homogène en CCM et identifiée à l'azido-3 triméthyl-1,5,5 cyclohexène-1 4: IR: ν à 2100 et 1650 cm⁻¹; RMN: 0,93 (s, 2 CH_3 en 5), 1,74 (m, CH_2 en 1), 4,0 (m, H-3), 5,45 (m, H-2); S.M.: M⁺ 165, M-42, M-42-15; analyse: $C_{10}H_{15}N_3$ (CHN).

Amino-3 triméthyl-1,5,5 cyclohexène-1 4a.²⁹ IR: ν à 3250, 3180, 1650 et 1570 cm⁻¹; RMN: 0,87 (s, CH_3 -5), 0,95 (s, CH_3 -5), 1,6 (m, 5H, CH_2 en 1 et CH_2 en 6), 3,2 (m, H-3), 5,2 (m, H-2); analyse: $C_{10}H_{17}N$ (CHN).

Prégnène-4 ol-3 β 6, obtenu par réduction de la prégnène-4 one-3,²⁰ F = 128° (acétone); $[\alpha]_D^{20} = +45$ ($c = 1$); IR: ν à 3330 et 1660 cm⁻¹; RMN: 0,6 (s, CH_3 -18), 1,1 (s, CH_3 -19), 4,2 (m, H-3a), 5,2 (s élargi, H-4); S.M.: M⁺ 302, M-15, M-15-18; analyse: $C_{21}H_{34}O$ (C β O).

[†]En raison de la toxicité élevée de N_3H , toutes les manipulations doivent être réalisées sous ventilation constante.

Prégnène-4 α -3a 5. La réduction de la prégnène-4 one-3 (1.5 g) fournit, après réduction LiAlH_4 /éther, un résidu cristallin de 1.5 g; l'alcool 5 est séparé de l'isomère 6 majoritaire selon la méthode de Shoppee *et al.*²⁰ L'isomère 5 est obtenu (210 mg): $F = 98^\circ\text{C}$ (acétone); $[\alpha]_{\text{D}} + 120$ ($c = 1.22$); IR: ν à 3330 et 1660 cm^{-1} ; RMN: 0.6 (s, CH_2 -18), 1.0 (s, CH_2 -19), 4.0 (m, H-3 β), 5.4 (d, J = 5, H-4); S.M.: M^+ 302, M-18, M-18-15; analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}$ (C₁H₂O).

(5a) prégnène-2 α -1a 10 obtenu selon ref. 32 à partir de la (5a) prégnène-1 one-3.³¹ $F = 154^\circ$ (MeOH); $[\alpha]_{\text{D}} + 38$ ($c = 0.2$); IR ν à 3400 et 1650 cm^{-1} ; RMN: 0.56 (s, CH_2 -18), 0.73 (s, CH_2 -19), 3.72 (m, H-1 β), 5.9 (m, H-2 et H-3); S.M.: M^+ 302, M-18, M-18-15, M-70; analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}$ (C₁H₂O).

(5a) prégnène-2 α -1 β 11 obtenu selon refs. 33 et 32a, à partir de la (5a) prégnène-1 one-3,³¹ sous forme de laque; $[\alpha]_{\text{D}} + 33^\circ$ ($c = 1.2$); IR: ν à 3400 et 1650 cm^{-1} ; RMN: 0.57 (s, CH_2 -18), 0.8 (s, CH_2 -19), 3.97 (m, H-1 α), 5.2-5.9 (m, H-2 et H-3); S.M.: M^+ 302, M-18, M-18-15, M-70; analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{P}$ (C₁H₂O).

(5a) prégnène-1 α -3 β 14. La réduction de la prégnène-1 one-3³¹ par LiAlH_4 conduit à l'alcool 12; $F = 114^\circ$ (méthanol); $[\alpha]_{\text{D}} + 15$ ($c = 1.1$); IR: ν à 3400 et 1650 cm^{-1} ; RMN: 0.57 (s, CH_2 -18), 0.93 (s, CH_2 -19), 4.0 à 4.3 (m, H-3a), système AB, 6.0 et 5.5 ($J_{\text{AB}} = 10$, H-1 et H-2); SM: M^+ 302, M-15, M-18-15; analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}$ (C₁H₂O).

Traitement du prégnène-4 α -3 β 6 par $\text{N}_2\text{H}/\text{BF}_3\text{-OEt}_2$

(a) Tableau 1. 390 mg (1.3 mmole) de 6, dans 50 cm^3 d'une solution benzénique de N_2H (30 mmoles/l), sont traités par 0.1 cm^3 de $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (0.8 mmole) pendant 15 s à 20°. L'analyse RMN du résidu brut révèle la formation de 80% d'azido-3a prégnène-4 8 et de 20% d'azido-3 β prégnène-4 9. La purification sur CCM permet d'isoler 280 mg de l'azido-3a prégnène-4 8 non cristallisable; $[\alpha]_{\text{D}} + 63^\circ$ ($c = 1.5$) (sublimé); IR: ν à 2100 et 1630 cm^{-1} ; RMN: 0.58 (s, CH_2 -18), 1.0 (s, CH_2 -19), 3.76 (m, H-3 β), 5.3 (d, J = 5, H-4); SM: M^+ 327, M-42, M-43, M-42-15; analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2$ (C₁H₂N) et 67 mg de l'azido-3 β prégnène-4 9 dont la purification est difficile; IR: ν à 2100 et 1630 cm^{-1} ; RMN: 0.58 (s, CH_2 -18), 1.05 (s, CH_2 -19), 3.76 (m, H-3a), 5.2 (s élargi, H-4); SM: M^+ 327, M-42, M-43, M-42-15.

Amino-3a prégnène-4 8a, obtenu par réduction de l'azide 8 sous forme de laque non cristallisable; $[\alpha]_{\text{D}} + 47^\circ$; IR à 3300 et 1630 cm^{-1} ; RMN: 0.6 (s, CH_2 -18), 1.0 (s, CH_2 -19), 3.23 (m, H-3 β), 5.33 (d, J = 5, H-4); SM: M^+ 301, M-17, M-15-17; analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}$ (C₁H₂N).

Amino-3 β prégnène-4 9a obtenu par réduction de l'azide 9 sous forme de laque non cristallisable; $[\alpha]_{\text{D}} + 6^\circ$; IR à 3300 et 1630 cm^{-1} ; RMN: 0.6 (s, CH_2 -18), 1.03 (s, CH_2 -19), 3.24 (m, H-3a), 5.2 (s élargi, H-4); SM: M^+ 301, M-17, M-15-17; analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}$ (C₁H₂N).

(b) Tableau 1. 400 mg (1.3 mmole) de 6, dans 50 cm^3 d'une solution benzénique de N_2H (250 mmoles/l), sont traités par 0.1 cm^3 de $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (0.8 mmole) pendant 15 s à 20°. L'analyse RMN révèle la formation de 55% de l'azido-3a prégnène-4 8 et 45% d'azido-3 β prégnène-4 9.

(d) Tableau 1. 396 mg (1.3 mmole) de 6, dans 50 cm^3 d'une solution benzénique de N_2H (250 mmoles/l) sont traités par 0.1 cm^3 de $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ pendant 15 s à 20°. L'analyse RMN du brut de réaction montre la formation de 95% d'azido-3a prégnène-4 9 et 5% d'azido-3a prégnène-4 8.

(f, g, b) Tableau 1. 135 mg (0.44 mmole) de 6 traités comme à b, c et d conduisent respectivement à 55, 20 et 5% d'azido-3a prégnène-4 8 et 45, 80 et 95% d'azido-3 β prégnène-4 9.

Traitement du prégnène-4 α -3a 5 par $\text{N}_2\text{H}/\text{BF}_3\text{-OEt}_2$

(a) Tableau 1. 403 mg (1.3 mmole) de 5, dans 50 cm^3 d'une solution benzénique de N_2H (30 mmoles/l) sont traités par 0.1 cm^3 de $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (0.8 mmole) pendant 15 s à 20°. L'extraction fournit 410 mg de résidu brut dont l'analyse RMN révèle la formation d'azido-3a prégnène-4 8 (60%), d'azido-3 β prégnène-4 9 (15%) et de prégnadiène-2,4 15 (10%). La purification par CCM fournit 225 mg de 8, 53 mg de 9 et 36 mg de 15.

(c) Tableau 1. 395 mg (1.3 mmole) de 5 dans 50 cm^3 d'une solution benzénique de N_2H (1250 mmoles/l) sont traités par 0.1 cm^3 de $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (0.8 mmole) pendant 15 s à 20°; l'extraction

fournit 400 mg de résidu brut dont l'analyse RMN révèle la formation d'environ 95% d'azido-3a prégnène-4 8 et 5% d'azido-3 β prégnène-4 9.

(p) Tableau 1. 400 mg (1.3 mmole) de 5, dans 50 cm^3 d'une solution benzénique de N_2H (2500 mmoles/l) sont traités par 0.1 cm^3 de $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (0.8 mmole) pendant 15 s à 20°; le résidu brut obtenu (410 mg) révèle, par analyse RMN, la formation d'azido-3a prégnène-4 8 avec un rendement $\geq 98\%$ (390 mg de 8 isolés après purification sur CCM).

Traitement du (5 β) prégnène-3 α -1 7 par $\text{N}_2\text{H}/\text{BF}_3\text{-OEt}_2$

(m) Tableau 1. 380 mg (1.3 mmole) de 7²⁶ dans 50 cm^3 d'une solution benzénique de N_2H (250 mmoles/l) sont traités par 0.1 cm^3 de $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ pendant 15 s à 20°. L'analyse RMN du brut de réaction révèle la présence des azido-3a prégnène-4 8 (55%) et azido-3 β prégnène-4 9 (45%); la purification par CCM conduit à 205 mg de 8 et 168 mg de 9.

Traitement des azido-3a et -3 β prégnène-4 8 et 9 par $\text{N}_2\text{H}/\text{BF}_3\text{-OEt}_2$

(s) et (t) Tableau 1. 386 mg (1.3 mmole) de l'azide 8 ou 9 dans 50 cm^3 d'une solution benzénique de N_2H (1250 mmoles/l) sont traités pendant 30 min à 20° par 0.2 cm^3 de $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (1.6 mmole); l'analyse RMN du brut de réaction révèle la formation des azido-3a et -3 β 8 et 9 à l'équilibre thermodynamique (55 et 45% respectivement).

Traitement du (5a) prégnène-2 α -1a 10 par $\text{N}_2\text{H}/\text{BF}_3\text{-OEt}_2$

(a) Tableau 2. 900 mg (3 mmoles) de 10 dans 15 cm^3 d'une solution chloroformique de N_2H (1250 mmoles/l) sont traités par 0.06 cm^3 de $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (0.47 mmole) à -20° pendant 1 h. L'analyse RMN du brut de réaction ne révèle aucune trace de produit de départ mais la présence d'environ 80% d'azido-1a (5a) prégnène-2 13 et 20% de l'azido-3a (5a) prégnène-1 14. La purification sur CCM conduit à 650 mg de l'azido-1a (5a) prégnène-2 13; $F = 65-68^\circ$ (éther-méthanol); $[\alpha]_{\text{D}} + 321$ ($c = 0.8$); IR: ν à 2100 et 1660 cm^{-1} ; RMN: 0.57 (s, CH_2 -18), 0.8 (s, CH_2 -19), 3.5 (d, J = 5, H-1 β), 5.8 (m, H-2 et H-3); SM: M^+ 327, M-42, M-42-15; analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2$ (C₁H₂N) et à 210 mg de l'azido-3a (5a) prégnène-1 14; $F = 82^\circ$ (éther-méthanol); $[\alpha]_{\text{D}} + 153^\circ$ ($c = 0.6$); IR: ν à 2100 et 1660 cm^{-1} ; RMN: 0.57 (s, CH_2 -18), 0.9 (s, CH_2 -19), 4.0 (m, H-3 β), système AB dédoublé 5.46 et 6.1 ($J_{\text{AB}} = 10$, J₂ = 2, H-2 et H-3); SM: M^+ 327, M-42, M-42-15; analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2$ (C₁H₂N).

Amino-1a (5a) prégnène-2 13a obtenu par réduction de l'azide 13; $F = 91^\circ$ (éther-méthanol); $[\alpha]_{\text{D}} + 146^\circ$ ($c = 1.5$); IR: ν à 3310 et 1615 cm^{-1} ; RMN: 0.57 (s, CH_2 -18), 0.77 (s, CH_2 -19), 2.93 (d, J = 4, H-1 β), 5.67 (m, H-2 et H-3); SM: M^+ 301, M-15, M-17-15; analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}$ (C₁H₂N).

Amino-3a (5a) prégnène-1 14a obtenu par réduction de l'azide 14; $F = 165^\circ$ (éther-méthanol); $[\alpha]_{\text{D}} - 57^\circ$ ($c = 1.1$); IR: ν à 3310 et 1615 cm^{-1} ; RMN: 0.57 (s, CH_2 -18), 0.77 (s, CH_2 -19), 3.3 (m, H-3 β), 6.0 (m, H-1 et H-2); SM: M^+ 301, M-15, M-17-15; analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}$ (C₁H₂N).

(b) Tableau 2. 140 mg (0.46 mmole) de l'alcool 10 dans 15 cm^3 d'une solution benzénique de N_2H (1.25 M) sont traités par 0.06 cm^3 de $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (0.47 mmole), pendant 5 min à 20°; l'analyse du brut de réaction révèle la présence de 80% d'azido-1a (5a) prégnène-2 13 (104 mg) et 20% d'azido-3a (5a) prégnène-1 14 (29 mg).

Traitement du (5a) prégnène-2 α -1 β 11 par $\text{N}_2\text{H}/\text{BF}_3\text{-OEt}_2$

(d) Tableau 2. 910 mg (3 mmoles) de 11 dans 15 cm^3 d'une solution chloroformique de N_2H (1250 mmoles/l) sont traités par 0.06 cm^3 de $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (0.47 mmole) pendant 1 h à -20° . Après extraction la purification du brut de réaction (930 mg) conduit à 50 mg de l'alcool 11 de départ (5%), 680 mg de l'azido-1a (5a) prégnène-2 13 (75%) et 175 mg de l'azido-3a (5a) prégnène-1 14 (20%).

(e) Tableau 2. 150 mg de l'alcool 11 traités comme 10 (b, Tableau 2) conduisent à 80% de l'azido-1a (5a) prégnène-2 13 (105 mg) et 20% de l'azido-3a (5a) prégnène-2 14 (25 mg).

Traitement du (5 α) prégénène-1 ol-3 β 12 par $N_3H/BF_3 \cdot OEt_2$

(g) **Tableau 2.** 906 mg (3 mmoles) de 12 traités comme 10 et 11 (a et d, **Tableau 2**) conduisent à 23 mg de l'azido-3 α (5 α) prégénène-1 14 (3%), 590 mg de l'alcool 12 de départ (70%) et 240 mg de (5 α) prégénadiène-1,3 17 (27%).

Traitement de l'azido-1 α (5 α) prégénène-2 13

Par $N_3H/BF_3 \cdot OEt_2$ (j) **Tableau 2.** 150 mg (0.46 mmole) de 13 dans 15 cm³ d'une solution benzénique de N_3H (1250 mmoles/l) sont traités par 0.06 cm³ (0.47 mmole) à 20°. L'analyse CCM révèle que l'équilibre thermodynamique est atteint après 5 min de contact et qui correspond à 80% d'azido-1 α 13 (102 mg) et ~20% de l'acido-3 α 14 (30 mg).

Par $BF_3 \cdot OEt_2$, seul (k) **Tableau 2.** 150 mg de 13 dans 15 cm³ de benzène sont traités par 0.06 cm³ de $BF_3 \cdot OEt_2$ pendant 30 min à 20°. L'analyse RMN du brut de réaction révèle la formation d'environ 5% de l'azido-3 α (5 α) prégénène-1 14 et la présence d'environ 95% de l'azido-1 α 13 de départ.

Traitement de l'azido-3 α (5 α) prégénène-1 14

Par $N_3H/BF_3 \cdot OEt_2$ (l) **Tableau 2.** 150 mg de l'azide 14 (0.46 mmole) traités comme pour l'azide 13 (j, **Tableau 2**), conduisent à l'équilibre thermodynamique [13]/[14] ~ 80/20 après 45 min de contact.

Par $BF_3 \cdot OEt_2$ (m) **Tableau 2.** 150 mg de l'azide 14 (0.46 mmole) traités comme pour 13 (k, **Tableau 2**), conduisent à 5% d'azido-1 α 13 et 95% d'azide de départ 14.

Prégénadiène-2,4 15 obtenu selon la méthode de Dauben *et al.*²⁴ F = 92-97° (cyclohexane-éthanol); [α]_D +25°; UV: λ_{max} 264 et 273 nm (EtOH); RMN: 0.63 (s, CH₂-18), 0.97 (s, CH₂-19), 5.3 à 6.16 (m, 3H, H-2, H-3, H-4); SM: M⁺ 284, M-15; analyse: C₂₁H₃₂ (C₇H).

Prégénadiène-3,5 16 obtenu selon Chang et Wood,²⁵ F = 70-75° (cyclohexane-éthanol); [α]_D -113° (c = 1.1); UV: λ_{max} 228 et 234 nm (EtOH); RMN: 0.63 (s, CH₂-18), 0.97 (s, CH₂-19), 5.3 à 6.16 (m, 3H, H-3, H-4 et H-6); analyse: C₂₁H₃₂ (C₇H).

(5 α) **prégénadiène-1,3 17** obtenu selon Herz *et al.*,²⁶ F = 64° (cyclohexane-EtOH); [α]_D +56° (c = 1.13); UV: λ_{max} 264 nm (EtOH); RMN: 0.57 (s, CH₂-18), 0.8 (s, CH₂-19), 5.27 à 6.27 (m, 4H, H-1, H-2, H-3 et H-4); analyse: C₂₁H₃₂ (C₇H).

Traitement des prégénadiène-2,4 15 et prégénadiène-3,5 16 par $N_3H/BF_3 \cdot OEt_2$

(n) **Tableau 2.** 300 mg (1.1 mmole) du diène 15 dans 15 cm³ d'une solution benzénique de N_3H (1250 mmoles/l) sont traités par 0.06 cm³ de $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.47 mmole); la réaction qui est suivie par CCM est stoppée après 2 h; la purification du résidu brut permet d'isoler 26 mg du mélange des azido-3 α et -3 β prégénène-4 8 et 9 (10%) et 75 mg du diène 15 de départ (25%).

(q) **Tableau 2.** 305 mg du diène 16 (1.1 mmole) traités comme pour 15 ne conduisent qu'à des traces d'azido-3 α et -3 β prégénène-4 8 et 9 (6 à 7 mg), le diène 16 de départ peu réactif étant récupéré à ~95% de rendement (283 mg) après 4 h de réaction.

Traitement du (5 α) prégénadiène-1,3 17 par $N_3H/BF_3 \cdot OEt_2$

(s) **Tableau 2.** 304 mg (1.1 mmole) du diène-1,3 17 dans 15 cm³ d'une solution benzénique de N_3H (1250 mmoles/l) sont traités par 0.06 cm³ de $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.47 mmole) pendant 4 h à 20°. Après extraction, la purification sur CCM conduit à 87 mg du diène-1,3 17 de départ (30%) et 138 mg de l'azido-4 α (5 α) prégénène-2 18; F = 60-62° (acétone); [α]_D -8° (c = 1.1); IR: ν à 2100 et 1650 cm⁻¹; RMN: 0.57 (s, CH₂-18), 0.83 (s, CH₂-19), 3.3 à 3.7 (m, H-4 β), 5.5 à 6.2 (m, 2H, H-2 et H-3); SM: M⁺ 327, M-28, M-43, *m/e* 258.

Amino-4 α (5 α) prégénène-2 18a obtenu par réduction de l'azide 18; F = 130° (sublimé); [α]_D -11; IR: ν à 3400 et 1640 cm⁻¹; RMN: 0.57 (s, CH₂-18), 0.83 (s, CH₂-19), 2.9 (m, H-4 β), 5.68 (m, H₁ et H₂); SM: M⁺ 301, M-15, *m/e* 247, 232, 205 et 69; analyse: C₂₁H₃₃N (C₇HN).

Remerciements—Les auteurs tiennent à remercier Mme. J. Seyden-Penne, Directeur de Recherche au C.N.R.S., pour ses nombreuses suggestions et l'aide qu'elle leur a apporté dans l'interprétation des mécanismes.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹H. Wolff, *Organic Reactions*, Vol. 3, p. 327, New York (1946); ²A. Pancrazi, I. Kabore et Q. Khuong-Huu, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 162 (1977); A. Astier, A. Pancrazi et Q. Khuong-Huu, *Ibid.* 1581 (1976).
- ³S. H. Schroeter et E. L. Eliel, *J. Org. Chem.* 30, 1 (1965); A. Yasuda, H. Yamamoto et H. Nosaki, *Tetrahedron Letters* 2621 (1976).
- ⁴P. Chautemps et J. L. Pierre, *Tetrahedron* 32, 549 (1976).
- ⁵L. I. Krimen et D. J. Cota, *Organic Reactions*, Vol. 17, p. 213, Wiley, New York (1969).
- ⁶C. Marazano et P. Longevialle, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1307 (1975); C. Marazano, Thèse 3ème cycle, Orsay (1973).
- ⁷G. Ricart, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2607 (1974); ⁸L. Perello, M. Rouillard, M. Decouzon et M. Azzaro, *Tetrahedron Letters* 131 (1974).
- ⁹C. W. Shoppee, J. K. Hummer, R. E. Lack, P. Ram et S. K. Roy, *Tetrahedron (suppl.)* 7, 22, 315 (1966).
- ¹⁰R. Chaabouni, A. Laurent et B. Marquet, *Tetrahedron Letters* 757 (1976).
- ¹¹H. Loibner et E. Zbiral, *Helv. Chim. Acta.* 59, 2100 (1976).
- ¹²B. Delpéch, Thèse d'Etat ès Sciences, Orsay (1977). B. Delpéch et Q. Khuong-Huu, résultats non publiés. Les auteurs ont montré que l'amidomercuration-démércuration des prégénène-2 et prégénène-3 conduit par l'intermédiaire d'un cation allylique 2-4 à l'acétamido-4 β prégénène-2, aucune trace de dérivé acétamido-4 α prégénène-2 n'est isolée.
- ¹³H. Kaufmann et D. K. Fukushima, *J. Org. Chem.* 32, 1846 (1967).
- ¹⁴M. Cunningham et K. H. Overton, *J. Chem. Soc. Perkin I* 2458 (1974).
- ¹⁵C. K. Ingold, *Proc. Chem. Soc.* 279 (1957); E. D. Hughes, C. K. Ingold, S. F. Mok, S. Patai et Y. Pocker, *J. Chem. Soc.* 1265 (1957).
- ¹⁶C. Reichardt, *Effets de solvants en chimie organique*, p. 17, Flammarion, Paris (1969).
- ¹⁷R. A. Snoonen, *Accounts Chem. Res.* 6, 46 (1973); S. Winstein, E. Clippinger, A. H. Fainberg, R. Heck et G. C. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 885 (1961); S. Winstein, R. Baker et S. Smith, *Ibid.* 86, 2072 (1964).
- ¹⁸M. E. Croese et E. S. Smeisman, *J. Org. Chem.* 41, 169 (1976); G. A. Olah, *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Vol. 1, p. 406, Interscience, New York (1963).
- ¹⁹F. Guibé et G. Bram, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 933 (1973).
- ²⁰J. N. Roitman et D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 2225 (1971); *Ibid.* 93, 2231 (1971); S. M. Wong, H. P. Fisher et D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 2235 (1971); D. J. Cram et J. M. Cram, *Intra. Sci. Chem. Rept.* 7, 1 (1973).
- ²¹E. J. Corey et R. A. Snoonen, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 6269 (1956); H. L. Goering et R. R. Josephson, *Ibid.* 84, 2779 (1962); H. L. Goering et D. L. Towns, *Ibid.* 85, 2295 (1963).
- ²²M. Chérest et M. Felkin, *Tetrahedron Letters* 2205 (1968).
- ²³J. Huet, Y. Maroni-Barnaud, Nguyen Trong Anh et J. Seyden-Penne, *Tetrahedron Letters* 159 (1976).
- ²⁴J. Almy, D. C. Garwood et D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 4321 (1970); D. A. Jaeger et D. J. Cram, *Ibid.* 93, 5153 (1973); J. Almy et D. J. Cram, *Ibid.* 91, 4459 (1969).
- ²⁵Comme précédemment pour les prégénène-4 ol-3 α et -3 β 5 et 6, les prégénène-1 ol-3 β 12 et prégénène-2 ol-1 α et -1 β 10 et 11 ne subissent pas d'épimérisation par traitement avec $BF_3 \cdot OEt_2$, seul, et la formation des azido-1 α prégénène-2 13 et azido-3 α prégénène-1 14 ne peut être expliquée par rétention de configuration à partir des alcools correspondants.
- ²⁶R. B. Turner, W. R. Meador et R. E. Winkler, *J. Am. Chem. Soc.* 79, 4122 (1957); R. Bucourt et D. Hainaut, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1366 (1965).
- ²⁷A. Pancrazi et Q. Khuong-Huu, *Tetrahedron* 30, 2337 (1974); ²⁸Q. Khuong-Huu, A. Pancrazi et I. Kabore, *Ibid.* 30, 2579 (1974).
- ²⁹F. G. Bordwell et G. A. Pagani, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 123 (1975); F. G. Bordwell et T. G. Mecca, *Ibid.* 97, 127 (1975); F. G. Bordwell, P. F. Wiley et T. G. Mecca, *Ibid.* 97, 132 (1975).
- ³⁰Fieser et Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, p. 446, Wiley, New York (1967).

- ²⁸S. Schroeter et E. L. Eliel, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 2066 (1964).
- ²⁹R. W. Jeanloz, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 2281 (1950).
- ³⁰C. W. Shoppee, B. D. Agashe et G. H. R. Summers, *J. Chem. Soc.* 3107 (1957).
- ³¹P. Longevialle, *Tetrahedron* **25**, 3035 (1969).
- ³²P. S. Wharton et D. H. Bohlen, *J. Org. Chem.* **26**, 3615 (1961);
- ³³C. Striebel et C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **37**, 1094 (1954).
- ³⁴R. E. Counsel et P. D. Klimstra, *J. Med. Pharm. Chem.* **5**, 477 (1962).
- ³⁵W. C. Damben et J. A. Ross, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 6521 (1959); W. C. Damben, M. E. Lorber, N. D. Viotmeyer, R. H. Shapiro, J. H. Duncan et K. Tomer, *Ibid.* **90**, 4762 (1968).
- ³⁶F. C. Chang et N. F. Wood, *Steroids* **4**, 55 (1964).
- ³⁷J. E. Herz, E. Gonzalez et B. Mandel, *Austral. J. Chem.* **23**, 2686 (1968).