

## PROPRIETES CHIMIQUES DES $\alpha$ -HYDROXYNITRONES CYCLIQUES: ACTION DU BOROHYDRURE DE SODIUM, DU CHLORURE DE BENZOYLE ET DE *p*-TOLUENE SULFONYLE. SYNTHESE PARTIELLE DE DERIVES DU PREGNANE FONCTIONNALISES SUR LE CARBONE-18

J. P. ALAZARD, H. DADOUN et X. LUSINCHI\*

Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS, 91190 Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 18 March 1980)

**Abstract**— Pregnane derivatives with different functions on C-18 and C-20 are obtained from the pyrrolic isomeric steroidal hydroxynitrones **2** and **3** by reaction with sodium borohydride and with acid chlorides. In particular, the benzylation of hydroxynitronone **3** leads to pregnane-18-al-20-one with the carbonyl group at C-20, protected as its oxime ester. This enables selective oxydation and reduction of the free aldehyde at C-18.

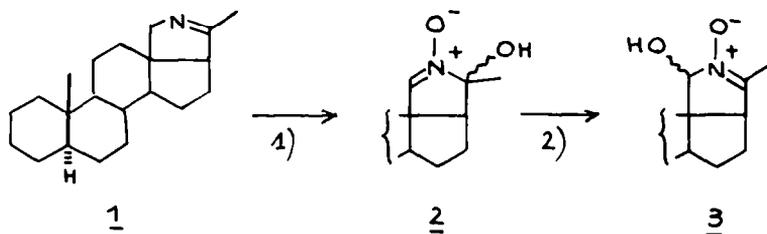
**Résumé**— L'action du borohydrure de sodium et des chlorures d'acide sur les hydroxynitrones pyrroliques stéroïdiques isomères **2** et **3**, permet d'accéder à des dérivés du pregnane diversément fonctionnalisés sur C-18 et C-20. En particulier, la benzylation de l'hydroxynitronone **3**, conduit à la pregnanal-18 one-20 avec le carbonyle en C-20, protégé sous forme d'ester d'oxime **20**, ce qui permet une oxydation et une réduction sélective de la fonction aldehyde libre en C-18.

L'oxydation par un peracide de l'imine pyrrolique stéroïdique **1**<sup>1</sup> conduit à l'hydroxynitronone **2** puis à l'hydroxynitronone **3** par isomérisation en milieu acide (Schéma 1).<sup>1,2</sup>

Ces hydroxy-nitrones qui correspondent à des dérivés de la (5 $\alpha$ )-prégnanal-18 one-20 peuvent être envisagées comme intermédiaires pour la préparation de dérivés de la prégnanone-20 diversément fonctionnalisés sur C-18.

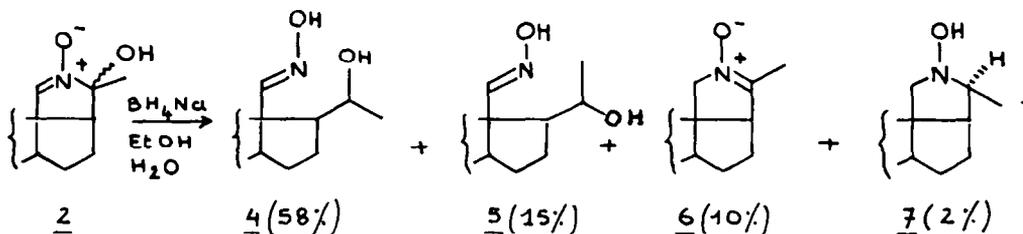
L'étude des propriétés chimiques de ces hydroxynitrones dont le comportement en milieu acide et alcalin a été précédemment décrit a été poursuivie par l'étude de leur réduction par le borohydrure de sodium et de leur réaction en présence d'un chlorure d'acide.

L'obtention, en particulier, dans de bonnes conditions, à partir de l'hydroxynitronone **3** de l'ester d'oxime-aldehyde **20** (Schéma 9) permet d'accéder facilement au pregnane substitué en 18 par une



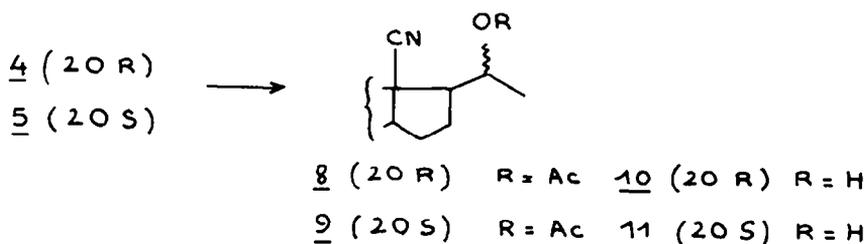
- 1) acide para-nitroperbenzoïque (2 équivalents)  
 2) acide p toluene-sulfonique hydraté, benzène

Schema 1.

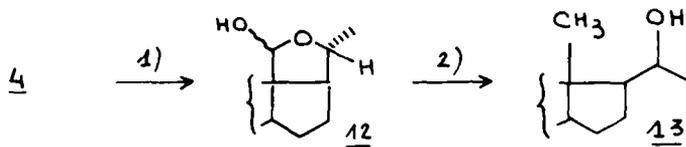


Schema 2.

\* Obtenue à partir de la conessine **16**.<sup>3</sup>



Schema 3.



- 1)  $\text{NO}_2\text{Na}$ ;  $\text{AcOH}$ ;  $\text{H}_2\text{O}$ ; temp. amb., 10 mn  
 2)  $\text{N}_2\text{H}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; glycolate de sodium

Schema 4.

fonction alcool ou une fonction acide. Cette voie offre une alternative à celle qui utilise un intermédiaire nitrile-18 préganone-20 antérieurement suivie pour une hémisynthèse à partir de la conessine **16** de l'hydroxy-18 progesterone.<sup>4</sup>

#### Action du borohydure de sodium sur les hydroxynitrones 2 et 3

Traitée par un excès de borohydure de sodium dans l'éthanol à 95°, l'hydroxynitronne **2** conduit à un mélange dont ont été isolés l'oxime-alcool (20R) **4** (58%), l'oxime-alcool (20S) **5** (15%), la nitronne **6** (10%) et l'hydroxylamine **7** (2%).

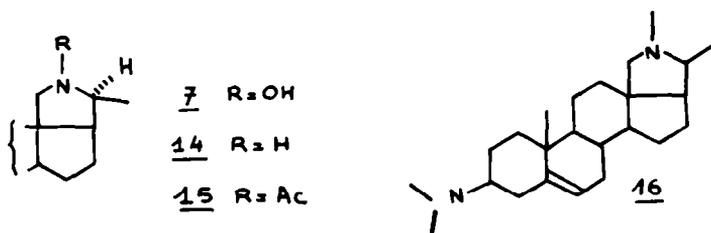
Les structures proposées, en accord avec les données analytiques et spectrales sont confirmées par les propriétés chimiques suivantes. L'action de l'anhydride acétique, à reflux, sur les oxime-alcools **4** et **5**, suivie d'hydrolyse alcaline, conduit au nitrile-esters et aux nitrile-alcools **8**, **9**, **10**, **11**, dont le dernier, seul connu, présente des caractéristiques analytiques et spectrales voisines de celles du produit décrit<sup>5</sup> (Schéma 3). Par action du nitrite de sodium en milieu acide,<sup>6</sup> suivie d'une réduction selon Wolff-Kishner, l'oxime-alcool **4** conduit successivement à l'hémiacétal **12** puis

au préganone (20R) **13** (Schéma 4). Ce dernier, connu,<sup>5</sup> a été identifié à un échantillon de référence préparé, par réduction, selon Wolff-Kishner de la (5 $\alpha$ ) préganone-20 $\beta$  one-3,<sup>7</sup> ce qui confirme la configuration en 20 des alcools et des esters obtenus.

La nitronne **6**, réduite par le borohydure de sodium, conduit à l'hydroxylamine **7** et cette dernière, oxydée à l'air en présence d'un sel cuivrique<sup>8</sup> redonne la nitronne **6** accompagnée d'un faible pourcentage de la nitronne **17** qui sera décrite plus loin (Schéma 6). Ces propriétés, jointes aux caractéristiques analytiques et spectrales de ces composés établissent sans ambiguïté leur structure.

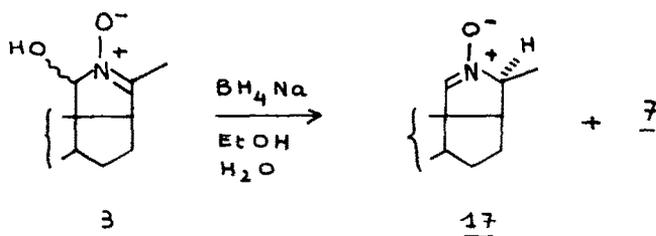
La réduction de la nitronne **6** est stéréospécifique et conduit à une seule hydroxylamine ayant la configuration H20 $\alpha$  (20S). Celle-ci a été établie par action du zinc en présence d'acide chlorhydrique sur l'hydroxylamine **7**, qui conduit à l'amine secondaire **14**, qui, après acétylation de l'azote, a été identifiée avec un échantillon de référence préparé à partir de la conessine **16** selon Cerny et Sorm.<sup>3</sup>

L'hydroxynitronne **3** réduite dans les mêmes conditions que l'hydroxynitronne **2** conduit à un mélange de la nitronne **17** et de l'hydroxylamine **7** (Schéma 6).

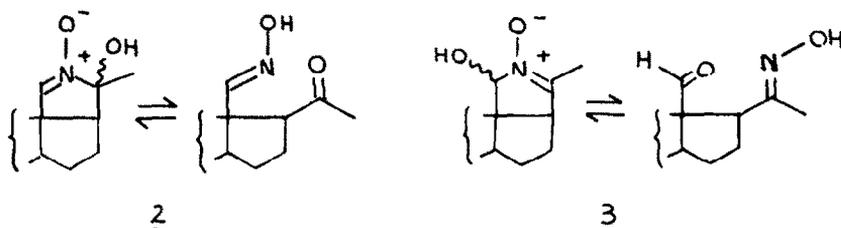


- 7  $\rightarrow$  14 Zn, AcOH, EtOH; 14  $\rightarrow$  15  $\text{Ac}_2\text{O}$ , MeOH;  
 16  $\rightarrow$  15 suite de réactions selon la référence (3)

Schema 5.



Schema 6.



Schema 7.

Une prolongation du temps de réduction permet d'obtenir la seule hydroxylamine 7 avec un rendement pratiquement quantitatif. En abaissant la température de la réaction à 2°C, il est possible de diminuer de façon significative la vitesse de réduction de la nitron 17 par rapport à celle de l'hydroxy-nitron 3 et d'élever de cette façon le rendement en nitron 17 (90%).

La différence de réactivité observée entre les hydroxy nitrones 2 et 3 peut s'interpréter à partir d'équilibres entre structure cyclisée et structure ouverte (Schéma 7).

Une étude précédente a montré que ces deux dérivés se présentent toujours sous une forme cyclique, en présence d'une base comme d'un acide. Cependant l'existence, en équilibre, d'une structure ouverte en faible concentration peut être raisonnablement envisagée et a pu être expérimentalement établie pour l'hydroxynitron 2.<sup>2</sup>

Le schéma 7 fait ressortir la présence de fonctions nitrones et carbonyles, réductibles par le borohydrure de sodium et de fonctions oximes non réductibles. Le carbone 18 d'un dérivé du prégnane étant plus encombré que le carbone 20<sup>b</sup> les fonctions réductibles les plus accessibles sont pour l'hydroxynitron 2 le carbonyle en 20 de la forme ouverte et pour l'hydroxynitron 3 la nitron en 20 de la forme cyclisée. D'autre part la vitesse d'une réaction dépendant de la concentration des réactifs, ce facteur est en faveur d'une réaction plus rapide des formes cyclisées, seules observables.

Pour l'hydroxy-nitron 3 ces deux facteurs stérique et de concentration convergent pour favoriser la réduction de la forme cyclisée. Ils divergent pour

l'hydroxynitron 2 qui réagit préférentiellement sous la forme ouverte, la moins encombrée, mais aussi pour une part sous la forme cyclisée, la plus concentrée.

#### Action du chlorure de benzoyle et du chlorure de toluène-*p*-sulfonyle sur les hydroxy-nitrones 2 et 3

Une étude préliminaire avait montré que l'action de l'oxychlorure de phosphore dans la pyridine sur l'hydroxy-nitron 2 conduisait quantitativement au céto-nitrile 19.<sup>1</sup>

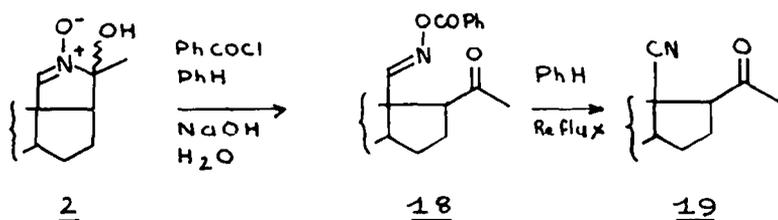
Dans les mêmes conditions, l'hydroxynitron 3 conduit à un mélange de produits qui n'ont pu être définis. Les études parues depuis concernant l'action des chlorures d'acide sur les nitrones<sup>9</sup> incitaient à réexaminer l'action de ces réactifs sur les hydroxynitrones 2 et 3. Le chlorure de benzoyle et le chlorure de toluène-*p*-sulfonyle ont été choisis en raison de leur différence de réactivité avec la fonction nitron, en relation avec la nature différente des groupes partants benzoyloxy ou toluène-*p*-sulfonyloxy.<sup>9c</sup>

Avec le chlorure de benzoyle en milieu alcalin hétérogène (agitation d'une solution benzénique du substrat au contact d'une solution aqueuse de soude) l'hydroxy-nitron 2 conduit à l'ester d'oxime 18 (Schéma 8). Ce dérivé est stable dans le milieu réactionnel, mais conduit partiellement au céto-nitrile 19 au cours de l'isolement. Il peut cependant être obtenu suffisamment pur pour que son spectre de masse et de RMN puisse être décrit. Chauffé dans le benzène il conduit quantitativement au céto-nitrile 19.

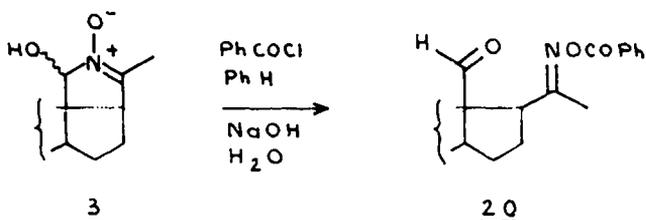
Un résultat analogue est obtenu si la benzoylation est effectuée dans un milieu hétérogène acide (agitation d'une solution benzénique au contact d'une solution aqueuse d'acide sulfurique) ainsi que dans le benzène seul. L'examen par RMN de la solution organique avant isolement, montre que, dans ces conditions, les seuls signaux observables correspondent à la structure ouverte 18.

Dans un milieu alcalin homogène (méthanol-potasse) à la température ambiante le dérivé 18 revient au produit de départ 2. La benzoylation en milieu

<sup>b</sup> La réduction s'effectuant perpendiculairement à la double liaison réduite, l'examen d'un modèle moléculaire fait ressortir pour une structure cyclique, un moindre encombrement de la face  $\alpha$  par rapport à la face  $\beta$  et pour l'attaque par la face  $\alpha$  une gêne stérique en 18 introduite par le carbone en 12. Dans la structure ouverte la conformation stable d'une aldoxime peut être considérée comme voisine de la structure cyclique.



Schema 8.



Schema 9.

alcalin hétérogène de l'hydroxynitrone isomère **3**, conduit à l'ester d'oxime-aldéhyde **20** (Schéma 9). La réaction est quantitative et le dérivé **20** est stable. En milieu alcalin homogène il retourne quantitativement au produit de départ, mais n'évolue pas après plusieurs jours de maintien dans les conditions de son obtention.

Si la benzylation est effectuée au contact d'une solution aqueuse acide la formation d'un mélange des esters d'oxime **18** et **20** est observée, qui, si la réaction est prolongée, conduit finalement au seul dérivé **18**. La réaction peut être suivie par RMN le milieu ne contenant que les structures ouvertes **18** et **20** qui peuvent être facilement distinguées. Une réaction analogue est observée dans le benzène seul avec formation après 48 heures d'un mélange dont le constituant principal est le dérivé **18**, accompagné du dérivé **20** et du céto-nitrile **19** en faibles quantités.

Avec le chlorure du p-toluène sulfonyle en milieu alcalin hétérogène l'hydroxy-nitrone **2** conduit au céto-

nitrile **19**. La réaction est lente et nécessite un excès de chlorure d'acide (2,2 équivalents). Dans les mêmes conditions et toujours avec un excès de réactif, l'hydroxy-nitrone **3** conduit à un dérivé aldéhydique ouvert analogue au dérivé **20** avec un groupement toluène-p-sulfonyle au lieu du groupement benzoyle. Ce produit est accompagné de nombreux produits secondaires à l'état de traces et n'a pu être purifié. Une chromatographie sur couche épaisse de silice conduit au céto-nitrile **19** (70%).

Après 20 h dans le benzène, en présence de 1,1 équivalents de chlorure de toluène-p-sulfonyle, suivi d'agitation avec une solution aqueuse alcaline les deux hydroxynitrones **2** et **3** conduisent quantitativement au céto-nitrile **19**. Ce dernier n'est que partiellement formé avant l'alcalinisation, le milieu contenant une structure toluène-p-sulfonylée décelable par RMN.

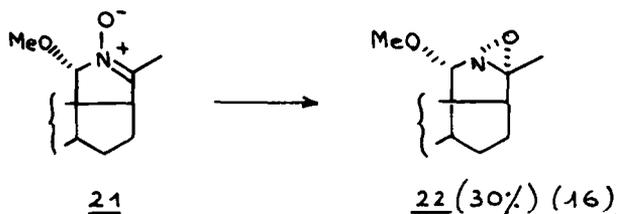


Schéma 10.

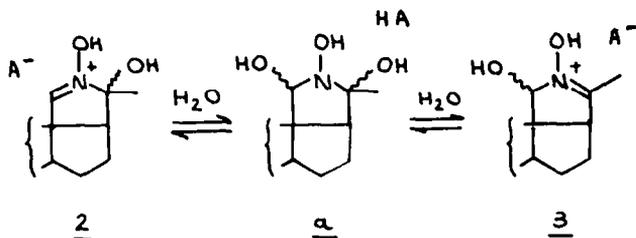


Schéma 11.

*Action du chlorure de benzoyle et du chlorure toluène-p-sulfonyle sur la nitrone méthoxylée 21*

La méthoxy-nitronne **21** connue,<sup>2</sup> réagit avec le chlorure de benzoyle, en milieu alcalin hétérogène pour conduire au cétio-ester d'oxime **18**.

Avec le chlorure de p-toluène sulfonyle un mélange de produits est obtenu dont a été isolé l'oxaziranne  $\alpha$  méthoxylé **22** (30%) (Schéma 10). Cette réaction a été précédemment décrite,<sup>2</sup> l'oxaziranne instable est obtenu avec un mauvais rendement. Il a été vérifié d'autre part par analyse sur couche mince que le mélange de produits obtenu ne contient pas le cétio-nitrile **19**.

En milieu homogène ( $\text{CHCl}_3$ ) le dérivé **21** réagit avec le chlorure de p-toluène sulfonyle pour conduire à un mélange dont aucun produit défini n'a pu être isolé. Le spectre de RMN du produit brut ne contient pas de signal pouvant être attribué à la présence d'un méthyle-**21**. Il est donc probable que cette position a été fonctionnalisée.

*Commentaires sur l'action des chlorures d'acide*

Une étude précédente<sup>2</sup> a permis d'établir qu'en milieu neutre ou alcalin à la température ambiante les hydroxynitrones **2** et **3** n'additionnent pas des nucléophiles tels que l'eau ou le méthanol. L'addition est par contre possible en présence d'un acide qui active la nitronne par protonation. Cette réaction est concrétisée par l'isomérisation en présence d'eau et

d'un acide, de l'hydroxynitronne **2** pour conduire à l'hydroxynitronne **3**, plus stable, selon le Schéma 11. Ces structures sont, par ailleurs, en équilibre avec les formes ouvertes oxime-carbonyle, mais seules les structures cyclisées sont observables par RMN.

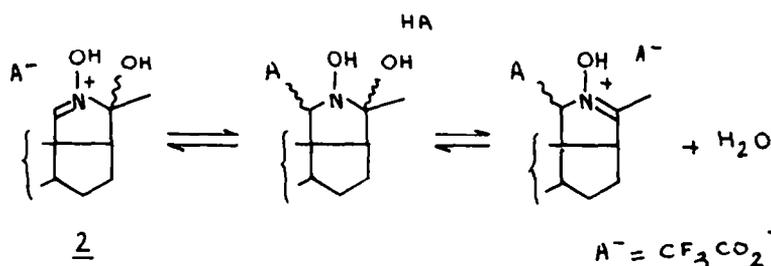
L'activation par protonation permet l'addition d'un nucléophile faible, tel que l'anion  $\text{CF}_3\text{CO}_2^-$ . Cette particularité permet d'observer l'isomérisation  $\mathbf{2} \rightleftharpoons \mathbf{3}$ , en l'absence d'eau ajoutée, une molécule d'eau pouvant être libérée selon le Schéma 12.

L'acylation de la fonction nitronne se traduit par la formation de structures ouvertes ester d'oxime-carbonyle (**18** et **20**; Schéma 13).

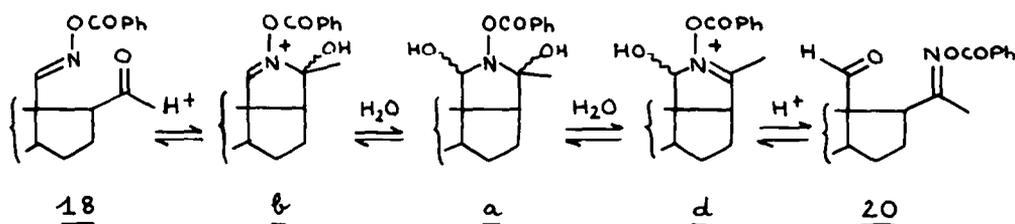
En présence d'un acide, l'observation de l'isomérisation  $\mathbf{20} \rightarrow \mathbf{18}$ , permet de conclure à la présence de formes cyclisées en équilibre (Schéma 13). La présence du seul dérivé **18**, après équilibration établit qu'il est plus stable que son isomère **20**. Le fait que ce dernier soit observé en début de réaction montre, par ailleurs, que l'ouverture de cycle est plus rapide que l'addition d'eau.

En présence d'une base alcaline, le fait que chaque hydroxynitronne conduite au dérivé ouvert correspondant, stable dans le milieu réactionnel, s'interprète par une ouverture de cycle plus rapide que l'addition d'eau, cette ouverture étant irréversible dans les limites de temps étudiées (plusieurs jours).

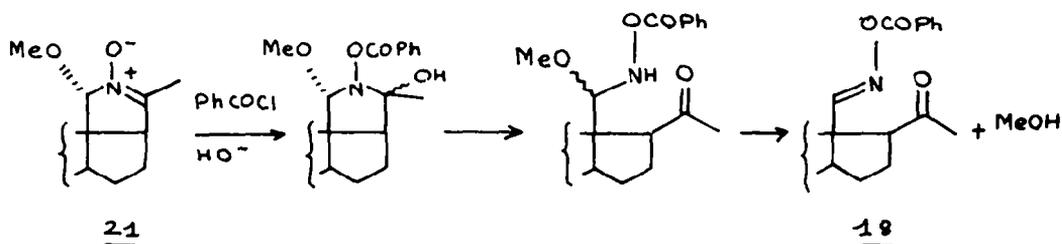
Une hypothèse selon laquelle, comme pour les hydroxynitrones, l'eau ne s'additionnerait pas sur les



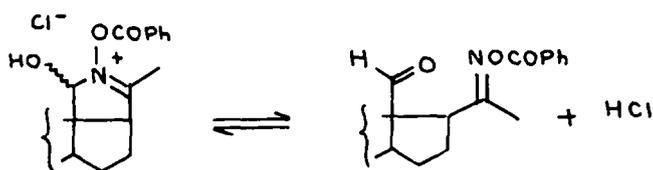
Schema 12.



Schema 13.



Schema 14.



Schema 15.

structures immoniums en milieu alcalin ne peut être retenue. L'acylation doit raisonnablement se traduire par une activation analogue à celle obtenue par protonation. Cette activation est expérimentalement constatée avec la méthoxy-nitrone **21** qui conduit à la benzoyloxime **18** en milieu alcalin (Schéma 14).

Il est à remarquer que l'isomérisation **20** → **18** (Schéma 13) est encore observée en l'absence d'acide et d'eau ajoutés au milieu. Cette particularité est due au fait que l'acylation rend disponible une molécule d'acide selon le Schéma 15, et que cette dernière peut intervenir dans une réaction analogue à celle décrite dans le Schéma 12 ce qui rend disponible une molécule d'eau. Les conditions permettant aux équilibres du Schéma 13 de s'établir sont donc réunies.

L'action du chlorure de toluène-p-sulfonyle est comparable à celle du chlorure de benzoyle. En milieu alcalin chaque hydroxynitrone conduit à la structure ouverte O-sulfonée correspondante, avec, pour l'ester d'oxime en **18**, une élimination rapide d'acide p-toluène sulfonique avec formation du céto-nitrile **19**. Ce nitrile est également obtenu à partir de l'hydroxy nitrone **3** après une action suffisamment prolongée du chlorure d'acide en milieu neutre suivie de passage en milieu alcalin. Une isomérisation analogue à l'isomérisation **20** → **18** (Schéma 13) a donc également lieu avec le chlorure de toluène-p-sulfonyle en l'absence d'eau et d'acide ajoutés.

La comparaison des hydroxy-nitrones **2** et **3** et de leur dérivés O-estérifiés permet de conclure: les hydroxy nitrones sont stables sous leur forme cyclisée, elles sont en équilibre avec les formes ouvertes en

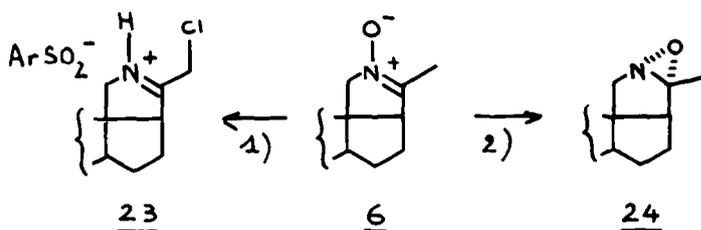
milieu acide comme en milieu alcalin, elles n'additionnent l'eau à la température ambiante qu'en présence d'un acide. Les structures N,O-estérifiées correspondantes sont ouvertes en milieu acide comme en milieu alcalin, elles ne sont en équilibre avec les structures cycliques qu'en présence d'un acide et elles additionnent l'eau en milieu acide comme en milieu alcalin.

Il est à remarquer que la formation d'un oxaziranne ou d'une imine fonctionnalisée en  $\alpha$ , obtenue par action du chlorure de p-toluène sulfonyle sur la nitrone **6** non hydroxylée en **18** (Schéma 16)<sup>9c</sup> n'est pas observée avec l'hydroxynitrone **3**.

La non formation de l'oxaziranne en milieu alcalin est en accord avec l'hypothèse faite précédemment, d'une ouverture de cycle plus rapide que l'addition d'eau et non réversible. Dans le cas contraire la formation de la structure pseudobasique correspondante se traduirait par la formation d'un oxaziranne, ce qui n'est pas observé (Schema 17).

L'oxaziranne est effectivement obtenu si l'hydroxyle en **18** est remplacé par un méthoxyle (Schéma 10).

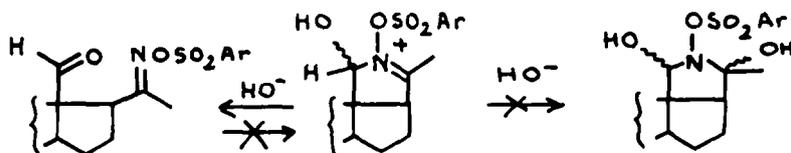
En présence d'un acide, les structures cycliques étant en équilibre avec les formes ouvertes, les raisons d'une non fonctionnalisation en **21** selon le schéma 16 paraissent plus difficiles à définir. Il ne semble pas que l'explication soit donnée par une évolution irréversible vers le céto-nitrile **19**, car cette évolution est moins rapide, plusieurs heures, que la fonctionnalisation en **21** de la nitrone **6**, quelques minutes.<sup>9c</sup> Il semble que la fonctionnalisation soit elle-même inhibée par la présence de l'hydroxyle en **18**. Le remplacement de



1)  $\text{ArSO}_2\text{Cl}$ , PhH    2)  $\text{ArSO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{NaCH}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$

Ar = p.tolyl

Schema 16.



Schema 17.

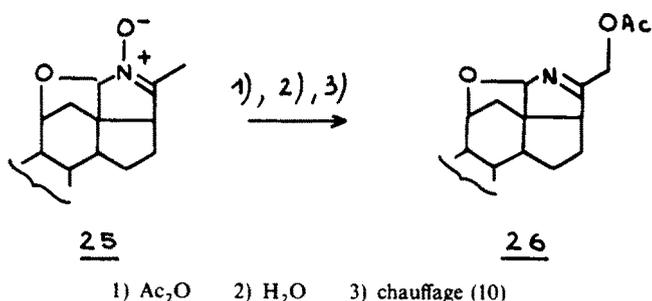


Schéma 18.

l'hydroxyle par un méthoxyle modifie effectivement le cours de la réaction, mais celle-ci n'a pas conduit à l'isolement d'un produit défini. Cependant il est à noter que Barton *et al.*<sup>10</sup> ont pu réaliser une telle fonctionnalisation avec la nitrone stéroïdique **25** dont la fonction éther est intégrée dans un cycle (Schéma 18).

#### Propriétés de l'ester d'oxime aldehyde **20**

Le Schéma 19 résume quelques réactions qui ont été effectuées à partir de ce dérivé.

L'oxydation de l'aldéhyde en **18** par une solution de permanganate de potassium dans un mélange d'acétone et d'eau conduit à l'ester d'oxime-acide **27** (89%) dont la fonction ester est hydrolysée par la potasse dans le méthanol.

Chauffé à reflux dans une solution aqueuse-méthanolique d' $\text{H}_2\text{SO}_4$  le dérivé **28** conduit à un mélange de l'hydroxy-lactone **29** et du dérivé O-méthyle correspondant **30**. La même réaction est observée, mais beaucoup plus lente à la température

ambiante. L'utilisation d'un mélange de tétrahydrofuranne et d'eau acide permet d'éviter la formation du dérivé méthoxylé, l'hydroxy-lactone **29** étant obtenue quantitativement.

L'hydroxy-lactone **29** a été préparée parallèlement à partir du cétonitrile **19** selon le Schéma 20. L'identité des produits obtenus confirme les structures proposées.

Dissous, à la température de  $0^\circ$ , dans l'acide sulfurique concentré, l'acide oxime **28** conduit à l'ester d'oxime cyclique **31** (73%).

Au contraire du dérivé **28** le dérivé **31** n'est pas hydrolysé en solution hydrométhanolique acide et reste pratiquement inchangé après 31 h de reflux dans ces conditions.

Le dérivé **31** réduit par le borohydrure de sodium conduit au dérivé hémiacétalique **33**, réduit à son tour par le même réactif mais beaucoup plus lentement avec formation de l'oxime alcool **32**. Ce même dérivé **32** a été obtenu par réduction de l'aldéhyde ester d'oxime **20**, la réduction s'accompagnant d'une hydrolyse de la fonction ester.

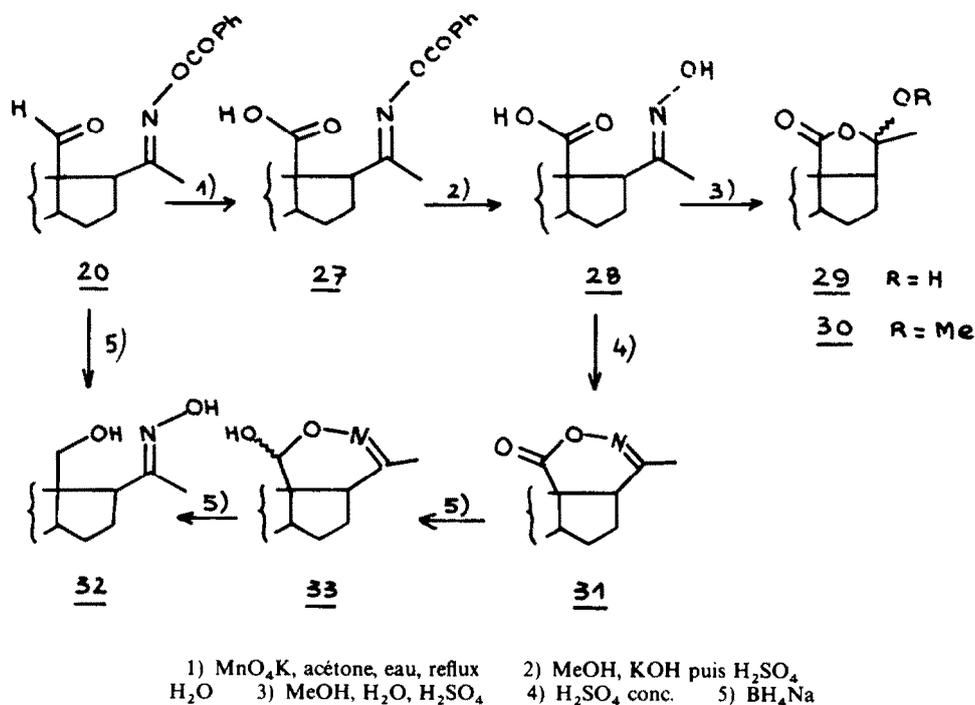


Schéma 19.

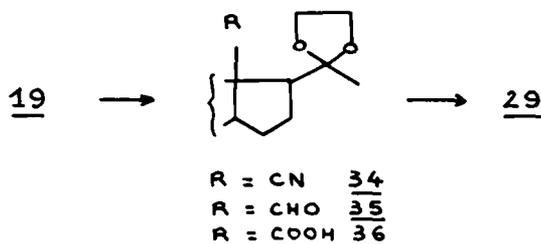


Schéma 20.

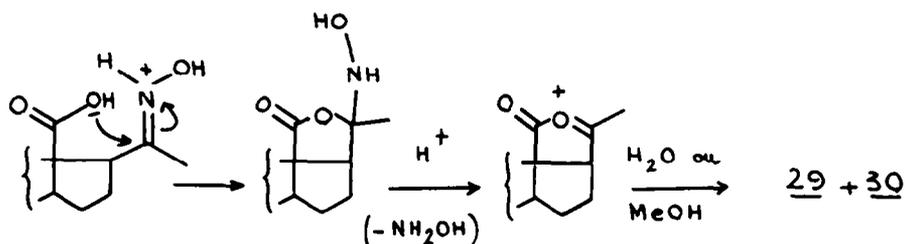


Schéma 21.

La résistance à l'hydrolyse de l'ester d'oxime cyclique **31** est remarquable et signifie que dans les conditions acides utilisées aucune addition d'eau ne s'est faite ni en 18 ni en 20. Il est donc vraisemblable que l'hydrolyse de la fonction oxime en 20 du dérivé **28** est assistée par la fonction acide en 18 (Schéma 21).

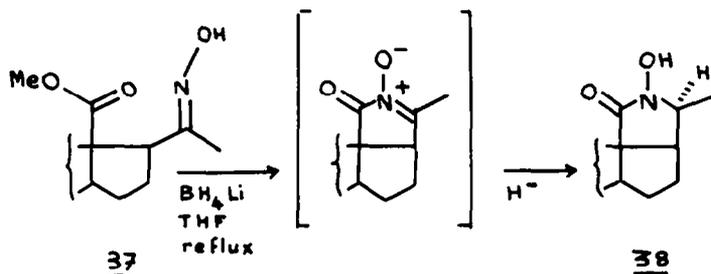
Il est à noter qu'en milieu acide aucune réaction de proximité entre la fonction oxime et la fonction acide n'est observée qui aurait pu conduire à une cétitrone cyclique. La formation d'une telle nitrone a été invoquée pour interpréter l'obtention d'un acide hydroxamique par action du borohydrure de lithium dans le tétrahydrofurane à reflux sur l'ester oxime **37**<sup>11</sup> (Schéma 22).

Une cyclisation est cependant observée dans l'acide sulfurique concentré qui conduit à un ester cyclique

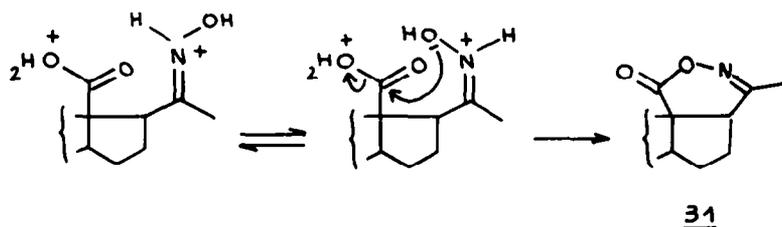
d'oxime **31**. Il s'agit vraisemblablement dans ce cas de la réaction intramoléculaire d'une structure doublement protonée sur le carbonyle et sur l'azote avec isomérisation de la fonction oxime (Schéma 23).

Une autre interprétation faisant intervenir une déviation de la transposition de Beckmann ne paraît pas devoir être retenue (Schéma 24). Le mécanisme de cette transposition est en effet concerté et les intermédiaires décelables correspondent à des produits transposés (nitrilium) ou fragmentés (carbocation).<sup>12</sup>

Si une cyclisation faisant intervenir l'azote de l'oxime n'est pas observée en milieu acide, le Schéma 22 montre qu'elle peut avoir lieu dans d'autres conditions. En fait en présence de cyclohexylcarbodiimide dans le dioxanne<sup>13</sup> l'oxime-acide **28** réagit, dès la température



Schema 22.



Schema 23.

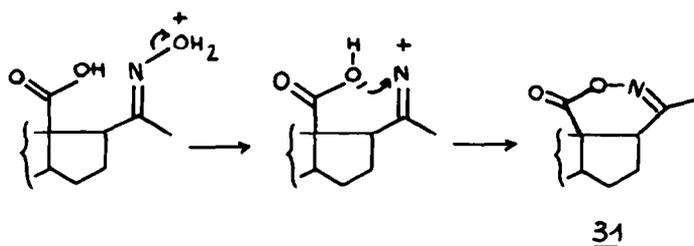


Schéma 24.

ambiante, mais il se forme un mélange de nombreux produits qui n'ont pu être identifiés. Un résultat analogue est obtenu dans un mélange de dioxanne et d'eau. Il est vraisemblable qu'une céto-nitronne est obtenue dans un premier temps qui évolue ensuite de façon complexe.<sup>14</sup> Une même interprétation permet de rendre compte de l'action de la potasse en milieu hydrométhanolique sur l'ester méthylé obtenu par action du diazométhane sur l'acide 27. Il se forme également un mélange de produits qui peuvent être attribués à l'évolution complexe d'une céto-nitronne intermédiairement formée, mais qui peut être piégée in situ par réduction selon le Schéma 22.

La réduction de l'ester d'oxime cyclique 31 par le borohydrure de sodium est en rapport avec les données récentes publiées par Ganem<sup>15</sup> sur la réduction de cette fonction qui réagit de façon générale avec les réducteurs nucléophiles par la fonction ester. La réduction très lente de l'hémiacétal formé 33 est vraisemblablement en rapport avec une faible concentration de la structure ouverte en équilibre, seule réductible.

La réduction de l'hémiacétal 33 et de l'aldéhyde 20 conduisent au même alcool-oxime 32 ayant l'hydroxyle de l'oxime en position trans par rapport au squelette stéroïde. Une isomérisation de l'oxime dans ce sens a pu être mise en évidence en laissant l'hémiacétal 33 dans les conditions alcalines de la réduction mais sans le réducteur. Une isomérisation très lente est observée qui conduit après 4 jours principalement à l'hydroxynitronne 3 (59%) accompagné de l'hydroxynitronne 2 (19%) et du produit de départ (17%).

La configuration de l'oxime en 20 s'est donc lentement isomérisée en milieu alcalin (Schéma 25).

En présence de borohydrure cette isomérisation est plus lente que la réduction du carbonyle en 20, la formation de produits résultant de la réduction de l'hydroxynitronne 3 (Schéma 6) n'étant pas observée.

En conclusion les hydroxynitrones stéroïdiques 2 et 3 facilement accessibles à partir de la pyroline 1, permettent d'accéder à des dérivés du prégnane substitués sur le carbone 18 par une fonction alcool, aldéhyde, acide ou nitrile tout en conservant une fonction carbonyle en 20. Par ailleurs l'hydroxynitronne 3 conduit par réduction à l'hydroxylamine cyclique 7 ou à la nitronne 17 (Schéma 6). La nitronne 6 obtenue avec un faible rendement à partir de l'hydroxynitronne 2 a pu être obtenue, par ailleurs, dans de bonnes conditions par isomérisation de l'oxaziranne 24 obtenu par oxydation de la pyroline 1.<sup>16</sup>

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris en tube capillaire et corrigés. Les spectres de masse (SM) sont exprimés en *m/e*. Les spectres IR effectués dans le Nujol, sont exprimés en nombre d'ondes ( $\text{cm}^{-1}$ ). Les pouvoirs rotatoires sont mesurés dans le chloroforme. Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  sont effectués dans le  $\text{CDCl}_3$  avec le TMS comme référence interne, les déplacements chimiques étant exprimés en  $\delta$  et les constantes de couplage en Hertz; les hydrogènes mobiles sont déterminés par deutériation. Les analyses élémentaires ont été déterminées dans le laboratoire de microanalyse du C.N.R.S. Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont effectuées sur plaque de gel de silice neutre et révélées par pulvérisation de réactif de Dragendorff puis d'acide sulfurique à 60% suivie de calcination. Les chromatographies sur couche épaisse (CCE) sont effectuées sur plaque de silice (Kieselgel G) en couche d'épaisseur moyenne de 1,5 mm et extraites par un mélange chlorure de méthylène:méthanol 9:1.

*Réduction de l'hydroxynitronne 2: hydroxyimino-18**(5 $\alpha$ ) pregnanol-(20R) 4. Hydroxyimino-18(5 $\alpha$ )**pregnanol-20(S) 5. N-Oxy- N-déméthyl(5 $\alpha$ )**conanine-20(N) 6. N-Hydroxy-N-déméthyl (5 $\alpha$ )-conanine 7.*

Une solution de 2,994 g (9 mmole) d'hydroxy-nitronne 2 dans 1 l. d'éthanol à 95 est additionnée de 3 g (79 mmole) de borohydrure de sodium. Après 5 h 30 min d'agitation à la température ambiante, l'éthanol est évaporé en partie (300 ml

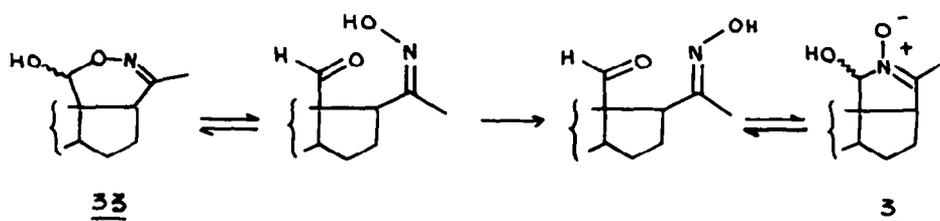


Schéma 25.

de volume résiduel). Le milieu dilué à l'eau extrait par un mélange d'éther et de chlorure de méthylène (9:1). Le résidu (3,16g) est chromatographié sur une colonne de silice. Elution: benzène-éther (98:2) 0,075 g mélange; 0,116 g mélange, la cristallisation dans le méthanol fournit 0,054 g (2%) de 7; 0,206 g mélange; 1,74 g, 4 (58%); 0,103 g mélange; benzène éther (1:1); 0,468 g, 5, (15%); chlorure de méthylène-méthanol (98:2), 6 (10%). 7: F 182-189 (méthanol) fusion sur plusieurs degrés due à une oxydation par l'air de l'hydroxylamine en nitroène au voisinage du point de fusion,  $[\alpha]_D^{20} + 49$  ( $c = 1,8$ ). Analyse:  $C_{21}H_{33}NO = 317,50$ , tr. % (Calc. %): C, 79,61 (79,44); H, 11,13 (11,11); N, 4,56 (4,41); O, 5,36 (5,04); SM 317 ( $M^+$ ). IR: 3,200-3,100 (OH); 1,240, 1,200, 1,050, 920, 800 (forte); RMN: 0,74 s (Me 19); 1,16 d, J = 6 (Me 21 et H-20); 2,46 et 3,21 2d = 10 (système AX,  $\Delta\delta = 0,75$ , CH<sub>2</sub> 18); 6,80 m (OH). 4: F 167° (acétone/hexane);  $[\alpha]_D^{20} + 34$  ( $c = 0,9$ ). Analyse:  $C_{21}H_{33}NO_2 = 333,50$ ; tr. % (Calc. %) C, 75,43 (75,63); H, 10,33 (10,58); N, 4,16 (4,20); O, 9,59 (9,60); SM 333 ( $M^+$ ). IR: 3,300 à 3,100 (OH), 1650 (C=N, faible), 1150, 1110, 1090, 950, 920. RMN: 0,73 s (Me 19); 1,11 d J = 6 (Me 21); 3,53 m (H 20); 7,35 s (H 18); 8,9 m (OH). 5: F 197-198 (acétone-hexane),  $[\alpha]_D^{20} + 25,2$  ( $c = 1,6$ ). Analyse:  $C_{21}H_{33}NO_2 = 333,50$ , tr. % (calc. %) C, 75,41 (75,63); H, 10,75 (10,58); N, 4,27 (4,20); O, 9,86 (9,60). SM: 333 ( $M^+$ ). IR: 3200 et 3100 (OH), 1650 (C=N, faible), 1,200, 1,100, 920, 800. RMN: 0,75 s (Me 19), 1,16 d J = 6 (Me 21); 3,93 m (H 20); 7,41 s (H 18). 6: F 197-198° (acétone),  $[\alpha]_D^{20} + 118,1^\circ$  ( $c = 1$ ). Analyse:  $C_{21}H_{33}NO = 315,48$  tr. % (Calc. %): C, 79,96 (79,94); H, 10,50 (10,54); N, 4,46 (4,44). SM 315 ( $M^+$ ). 299 (M-16), 298 (M-17), 271. U.V:  $\lambda_{max}$  232 nm ( $\epsilon$  9,100). IR: 1640 (nitroène), 1200. RMN: 0,76 s (Me 19); 2,01 s élargi (Me 21); 3,8 m à allure de singulet (CH<sub>2</sub> 18); 2,81 m (H 17) (l'allure des signaux correspondant au méthyle 21 et au méthylène 18 est due à des couplages homoallyliques qui ont été mis en évidence avec des dérivés de structure analogue.<sup>17</sup>

#### Nitrilo 18, acetoxy-20 (R) (5 $\alpha$ ) prégnane 8

Une suspension de 0,200 g d'oxime-alcool 4 dans 3 ml d'anhydride acétique est chauffée à 130 pendant 1 h 30 min. La solution obtenue est évaporée sous vide. Le résidu cristallin, trituré dans l'eau, essoré, lavé, séché sous vide et sur anhydride phosphorique fournit 0,203 g (94%) de dérivé 8. F 169-170 (méthanol),  $[\alpha]_D^{20} + 11$  ( $c = 2,4$ ). Analyse:  $C_{23}H_{35}NO_2 = 357,52$  tr. % (calc. %) C, 77,21 (77,26); H 9,48 (9,87); N 3,67 (3,92); O 9,21 (8,95). SM: 357 ( $M^+$ ) 297 (M-60). IR: 2,200 (C≡N), 1720 (CH<sub>3</sub>-CO), 1240, 1100, 1080, 1050, 1030, 950, 900, 850.

#### Nitrilo 18, (5 $\alpha$ ) prégnanol-20 (R) 10

Une solution de 0,350 g de 8 dans 5 ml de méthanol et 2 ml de potasse aqueuse 5N est portée à reflux pendant 2 h. Le milieu, dilué avec de l'eau, fournit 0,300 g (97%) de 10, cristallisé, qui est isolé par essorage. F 160-161 (acétone-hexane),  $[\alpha]_D^{20} + 2,1$  ( $c = 1,9$ ). Analyse:  $C_{21}H_{33}NO = 315,48$ , tr. % (calc. %) C, 79,85 (79,94); H 10,47 (10,54); N 4,47 (4,44). SM = 315° ( $M^+$ ). IR: 3500 à 3300 (large, OH), 2,210 (C≡N), 1300, 1100, 1090, 1050, 940, 860. RMN: 0,80 s (Me 19); 1,18 d J = 6 (Me 21); 1,7 s (OH 20); 4,0 m (H 20).

#### Nitrilo 18 acetoxy-20 (S) (5 $\alpha$ ) prégnane 9

Le mode opératoire décrit pour le dérivé 8 (0,200 g de 4, 3 ml d'anhydride acétique) fournit 0,200 g (94%) de 9. F 103 (méthanol),  $[\alpha]_D^{20} + 15$  ( $c = 1,03$ ). Analyse:  $C_{23}H_{35}NO_2 = 357,52$  tr. % (calc. %) C, 77,42 (77,26); H 9,60 (9,87); N 3,92 (3,92); O 8,96 (8,95). SM: 357 ( $M^+$ ), 297 (M-60). IR: 2,200 (C≡N), 1730 (CH<sub>3</sub>-CO), 1230, 1090, 1050 et 1030, 960, 880.

#### Nitrilo 18 (5 $\alpha$ ) prégnanol-20 (S) 11

Le mode opératoire décrit pour le dérivé 10 (0,350 g de 8) fournit 0,297 g (97%) de 11. F 130-132 (acétone-hexane),  $[\alpha]_D^{20} + 25$  ( $c = 1,1$ ). Analyse:  $C_{21}H_{33}NO = 315,48$  tr. % (calc. %) C, 79,87 (79,94); H 10,68 (10,54); N 4,20 (4,44); O 5,49 (5,07). SM: 315 ( $M^+$ ). IR: 3450 à 3300 (large, OH), 2200

(C≡N), 1280, 1190, 1080, 1070, 1050, 940, 860. RMN: 0,80 s (Me 19); 1,28 d, J = 6 (Me 21); 4,0 m (H 20).

#### Hydroxy-18 (R + S), oxido-20 (R), 18 (R + S) (5 $\alpha$ ) prégnane 12, hémiacétal du (5 $\alpha$ ) prégnanol-18 ol-20 (R)

Une solution de 0,300 g de 4 dans 20 ml d'acide acétique est additionnée goutte à goutte de 10 ml d'une solution de nitrite de sodium dans l'eau (5%). Après 10 mn d'agitation à la température ambiante le milieu dilué à l'eau fournit 0,283 g (98%) de 12 cristallisé, qui est isolé par essorage. Le produit n'est pas homogène à la CCM (2 taches de R<sub>f</sub> voisins). F 155-159,  $[\alpha]_D^{20} 30-31^\circ$  après stabilisation. ( $C = 1,9$  et 2,8). Le pouvoir rotatoire d'une solution, mesuré immédiatement est plus élevé (40-45) et évolue pendant environ 1 h 30 pour se stabiliser (mutarotation). Analyse:  $C_{21}H_{33}O_2 = 318,48$  tr. % (calc. %) C 79,03 (79,19); H 10,67 (10,76); O 10,38 (10,05). SM: 318 ( $M^+$ ), 300 (M-18), 272, 257, 243. IR: 3,330 (forte, OH), 1290, 1140, 1160, 1100, 1000, 950, 910, 870. RMN: 0,72 s (faible), 0,79 s (forte) (2CH<sub>3</sub> à C-19); 1,25 d J = 6,5 (fort) 1,29 d J = 6,5 faible (2 Me 21); 2,04 signal (OH); 4 m (H 20); 5,2 m (H-18). Tous les signaux s'affinent après deutériation, le signal à 2,04 disparaissant, le multiplet à 5,2 reste cependant complexe. Le point de fusion est peu net et le pouvoir rotatoire variable au cours du temps sont significatifs de deux structures épimères en équilibre. L'IR ne présente pas de bande carbonyle.

#### (5 $\alpha$ )-Prégnanol-20 (R) 13

Une solution de 0,200 g de 12 dans 2 ml d'éthanol absolu est additionnée de 1 ml d'hydrate d'hydrazine, puis portée à reflux pendant 1,5 h. L'éthanol est évaporé sous vide et le résidu est additionné d'une solution de glycolate de sodium (0,4 g de sodium dans 7 ml de glycol), de 1 ml d'hydrate d'hydrazine. Après 20 min à reflux le milieu refroidi et extrait à l'éther fournit 0,192 g de dérivé 13. F 142-143 (acétone),  $[\alpha]_D^{20} + 5$  ( $c = 2,6$ ) Litt<sup>5</sup> F 142-143  $[\alpha]_D^{20} + 5$ .

Les spectres IR du dérivé 13 et d'un échantillon de référence 7 sont identiques.

#### Réduction par le zinc de la N-hydroxy N-déméthyl (5 $\alpha$ ) conanine 7 N-acétyl-N-déméthyl (5 $\alpha$ ) conanine 15

Une solution de 0,150 g de 7 (0,47 mmole) dans 5 ml d'éthanol est additionnée de 10 ml d'acide acétique, puis de 2 g de farine de zinc. Le mélange est porté à reflux durant 18 h. Après filtration et lavage du zinc par une solution aqueuse d'acide acétique, le filtrat alcalinisé par l'ammoniaque et extrait à l'éther fournit 0,137 g d'une laque incolore. Celle-ci est dissoute dans 0,5 ml de méthanol additionnée de 0,2 ml d'anhydride acétique. Après 18 h à la température ambiante le milieu, dilué à l'eau est extrait à l'éther. Après lavage avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique, puis de carbonate de sodium, puis à l'eau, sont obtenus 0,148 g de dérivé 15. F 121 (acétone),  $[\alpha]_D^{20} = +56$  ( $c = 1,4$ ). Analyse:  $C_{23}H_{35}NO_2 = 359,59$ , tr. % (calc. %) C 76,64 (76,83); H 10,59 (10,37); N 3,97 (3,90); O 8,80 (8,90). IR: 1695 (CO-CH<sub>3</sub>), 1220, 1100, 950, 920, 850. Le dérivé 15 a été identifié (PF, PF mélange,  $[\alpha]_D$ , IR) à un échantillon obtenu par acétylation de la N-déméthylconanine préparée selon Cerny et Sorm à partir de la conessine.<sup>3</sup>

#### Réduction de l'hydroxynitrone 3, N-oxo N-déméthyl (5 $\alpha$ ) conamine 18 (N) 17

Une solution de 0,782 g (2,35 mmole) d'hydroxynitrone 3 dans 100 ml d'éthanol à 95 est additionnée de 0,8 g de borohydrure de sodium (~ 35 eq) et agitée pendant 1,25 h à la température ambiante. Le milieu est dilué à l'eau puis extrait à l'éther. Après traitement on recueille 0,770 g de produit brut qui est chromatographié sur silice. Elution: benzène, 0,201 g, 7 (26%); benzène-chlorure de méthylène (9:1), 0,031 g mélange; chlorure de méthylène, 0,377 g, 17, (51%). F 182-183,  $[\alpha]_D^{20} = -9,84$  ( $c = 2$ ). Analyse:  $C_{21}H_{33}NO = 315,48$  tr. % (calc. %) C, 79,83 (79,94); H 10,67 (10,54); N 4,28 (4,44); O 4,95 (5,07). SM 315 ( $M^+$ ) 300 (M-15), 298 (M-17), 270, 242 UV (EtOH):  $\lambda_{max}$  239 nm,  $\epsilon$  10,700. IR 1,580

(forte, nitrone), 1300, 1200, 1080, 950, 800. (dans  $\text{CCl}_4$ ): 1 590, 1450 (nitrone), 1300, 1100, 1050, 930. RMN: 0,77 s (Me 19); 1,38 dJ = 7 ( $\text{CH}_3$  21); 4,4 m signal à allure de quintuplet (H 17 couplé au méthyle 21 et à l'H 18); 6,80 d, J = 2,5 (H 18).

Si le temps de réaction est prolongé la réduction en hydroxylamine 7 est totale (analyse par CCM). A partir de 3 g d'hydroxy nitrone 3 sont obtenus après cristallisation dans le méthanol, 2,65 g d'hydroxylamine pure (93,6%). Les eaux mères évaporées à sec (0,160 g) contiennent les nitrones 6 et 17 provenant d'une autoxydation de l'hydroxylamine 7. Si la réduction est effectuée à la température du bain de glace pendant 5 h, le produit brut obtenu correspond principalement à la nitrone 17. Une chromatographie sur colonne sèche de silice fournit par élution au benzène: 5% d'hydroxylamine 7, 89,5% de nitrone 17, 4% d'hydroxynitronne 3.

#### Action du chlorure de benzoyle sur l'hydroxy-nitronne

2 *O*-benzoyloximino-18 (5x) prégnanone-20. 18.

-Nitrile 18 prégnanone-20, 19

Dans le benzène en présence d'une solution aqueuse acide. Une solution de 0,150 g (0,45 mmole) de 2 dans 7,5 ml de benzène deutérié est agitée au contact de 7,5 ml d'une solution aqueuse d'acide sulfurique 2N et additionnée de 0,06 ml de chlorure de benzoyle (0,5 mmole; 1:1 eq). Le spectre de RMN de la solution benzénique effectué après 30 mn correspond à l'ester d'oxime carbonyle 18 (0,78 s Me 19; 1,97 s Me 21; 7,77 s H 18; protons aromatiques de 6,93, 7,2 et 7,83-8,1. Le spectre de RMN ne contient pas de signaux correspondant au cetonitrile 19 dont l'absence est vérifiée par CCM. Aucun changement du spectre de RMN n'est décelé après 20 h. La solution benzénique est décantée et agitée pendant 2,25 h au contact de 10 ml d'une solution aqueuse de soude (5 g/100 ml). Le spectre de RMN établit qu'aucune modification n'est intervenue. La solution, lavée et séchée, est évaporée à sec. Le résidu, 0,18 g, correspond au dérivé 18 (91%), contenant des traces de nitrile 19 (s à 1,80 Me 21). Pour  $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_3 = 435,58$ . SM: 435 ( $\text{M}^+$  faible), 313 (M-122, perte de  $\text{C}_6\text{H}_5$ , COOH). RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,78 s (Me 19); 2,28 s (Me 21); 7,96 s (H 18); de 7,4 à 7,9 et de 8,2 à 8,5 massif (H aromatiques). RMN ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ): 0,78 s (Me 19); 1,96 s (Me 21); 7,76 s (H 18).

Une solution benzenique du dérivé 18 brut est chauffée à reflux pendant 5 h. Le résidu après évaporation du benzène (0,187 g) est chromatographique sur couche épaisse de silice neutre (élimination de l'acide benzoïque). L'élution (hexane-ether 1/1) et l'extraction ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH, 98/2) fournissent 0,138 g (97%) de cetonitrile, 19. F 142,  $[\alpha]_D^{20} + 20$  (c = 1,7). Analyse:  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO} = 317,47$  tr. % (calc. %) C 80,61 (80,45); H 10,02 (9,96); N 4,39 (4,46); O 5,25 (5,10). SM 313 ( $\text{M}^+$ ). IR: 2,212 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1706 ( $\text{C}=\text{O}$ ). RMN: 0,81 s (Me 19); 2,16 s (Me 21); dans  $\text{C}_6\text{D}_6$ : 0,75 s (Me 19); 1,78 s (Me 21).

Ces résultats établissent la présence de la seule forme ouverte 18 en présence d'un acide et la stabilité de cette structure dans un milieu hétérogène acide ou alcalin. Le produit brut contenant des traces de nitrile traité à la température ambiante pendant 1 h par une solution de potasse dans le méthanol (8 g/100 ml) conduit à l'hydroxynitronne 2 contenant des traces de nitrile 19.

Dans le benzène seul et en présence d'une solution aqueuse alcaline. Le produit brut obtenu par action de 1,1 eq. de chlorure de benzoyle est identique à celui obtenu en présence d'une solution aqueuse acide et correspond au dérivé 18 contenant une petite quantité de ceto-nitrile 19. Avant isolement le spectre de RMN du milieu ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ) montre la présence du seul dérivé ouvert 18 et l'absence du ceto-nitrile 19.

#### Action du chlorure de *p*-toluène sulfonyl sur l'hydroxynitronne 2

Dans le chloroforme en présence d'une solution aqueuse alcaline. Une solution de 0,112 g (0,34 mmole) de 2 dans 20 ml de chloroforme est additionnée de 0,071 g de chlorure de *p*-toluène-sulfonyl (0,37 mmole, 1,1 eq) est agitée au contact d'une solution aqueuse de soude (5 g/100 ml). La réaction est

suivie par CCM qui ne révèle que la présence de deux dérivés, le produit de départ et le ceto-nitrile 19. Le milieu qui n'évolue plus après 17 h contient toujours les deux produits. Du chlorure de *p*-toluène sulfonyl est ajouté (1,1 eq). Après 73 h la CCM ne révèle plus qu'une trace du produit de départ. Le produit brut isolé correspond au ceto-nitrile 19 (94%) contenant une trace d'hydroxy-nitronne 2 (RMN et CCM).

Dans le benzène seul, avec 1,1 eq. de chlorure de *p*-toluène sulfonyl après 23 h, la RMN du produit brut correspond à un mélange qui contient le ceto-nitrile 19 (0,75 s Me 19; 1,78 s Me 21), et une structure *p*-toluène sulfonée. La réaction est poursuivie 47 h sans variation significative du spectre de RMN. Le milieu agité pendant 24 h au contact d'une solution aqueuse de soude (5 g/100 ml) conduit au ceto-nitrile 19 (rendement quantitatif).

#### Action du chlorure de benzoyle sur l'hydroxy-nitronne 3.

*O*-benzoyl-oximino-20 (5x) prégnanal-18, 20

Dans le benzène en présence d'une solution aqueuse alcaline. Une solution de 0,550 g (1,66 mmole) de 3 dans 100 ml de benzène est agitée au contact de 100 ml d'une solution aqueuse de soude (5 g/100 ml) et additionnée de 0,46 ml de chlorure de benzoyle (0,556 g, 3,95 mmole, 2,37 eq). Après 18 h le milieu dilué par un mélange éther-chlorure de méthylène (9:1), lavé, séché et évaporé à sec fournit 0,737 g (quantitatif) de 20. F 156 (acetone)  $[\alpha]_D^{20} + 46$  (c = 1,08). Analyse:  $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_3 = 435,58$  tr. % (calc. %) C 77,05 (77,20); H 8,51 (8,56); N 3,47 (3,22); O 10,95 (11,02). SM: 435 ( $\text{M}^+$ ), 420 (M-15), 314, 296, 285 (M-150), 270, 244, 229, 105 (pic de base). IR: 1730 (benzoyle), 1700 (H-C=O), 1625 (C=N), 1,265, 1080, 1065, 1020, 905, 705. RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,71 s (Me 19); 2,03 s (Me 21); de 2,5 à 2,9 massif (H 17 et 12); de 7,4 à 7,7 m (3H aromatiques); de 8 à 8,3 m (2H aromatiques); 9,96 s (H-C=O). RMN ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ): 0,60 s (Me 19); 1,57 s (Me 21); 10,0 s (H-C=O). La réaction effectuée en présence d'un excès de chlorure d'acide conduit à un excellent rendement. Un contrôle par CCM montre qu'après 5 min de réaction le produit de départ a pratiquement entièrement réagi. Il est cependant nécessaire de prolonger le temps de réaction jusqu'à destruction du chlorure de benzoyle. Le procédé qui consiste à éliminer le chlorure de benzoyle en excès par complexation avec la pyridine et lavage à l'eau n'est pas applicable dans ce cas. Si la pyridine est ajoutée au milieu en présence de chlorure de benzoyle le produit isolé est l'oxime benzoylée en 18, 18, bien que le produit effectivement présent avant l'addition de la pyridine soit l'oxime benzoylée en 20, 20, (contrôle par RMN). Le dérivé 20 est stable en milieu hétérogène alcalin (benzène,  $\text{H}_2\text{O}$  NaOH) pendant plusieurs jours.<sup>6</sup> En milieu alcalin homogène (20: 0,104 g, solution de potasse dans le méthanol 8 g/100 ml, 1 h à la température ambiante) il conduit quantitativement à l'hydroxy-nitronne 3.

Dans le benzène en présence d'une solution aqueuse acide. Une solution de 0,150 g d'hydroxy-nitronne 3 dans 7 ml de  $\text{C}_6\text{D}_6$  est additionnée de 0,070 g (1,1 eq) de chlorure de benzoyle et agitée au contact d'une solution aqueuse d'acide sulfurique 1 N. Le spectre de RMN de la phase organique établit la présence des deux esters d'oxime 20 (0,60 s Me 19; 1,57 s Me 21; 10,0 s H-C=O) et 18 (0,78 s Me 19; 1,96 s Me 21; 7,76 s H 18) le premier disparaissant progressivement au dépend du second. Après 7 jours le milieu ne contient pratiquement que l'ester d'oxime 18 et le ceto-nitrile 19 est absent. Après dilution à l'éther, lavage avec une solution alcaline, séchage et évaporation le produit brut correspond au dérivé 18 accompagné d'une petite quantité de ceto-nitrile 19 et conduit quantitativement à ce dernier par chauffage dans le benzène. Un comportement analogue est observé dans le benzène seul. Après 48 h de réaction en présence de 1,1 eq de chlorure de benzoyle le produit brut isolé contient comme produit principal l'ester d'oxime 18 accompagné de petites quantités de l'ester d'oxime 20 et du ceto-nitrile 19.

#### Action du chlorure de *p*-toluène sulfonyl sur l'hydroxy-nitronne 3

Dans le benzène en présence d'une solution aqueuse alcaline. Une solution de 0,165 g de 3 (0,5 mmole) dans 30 ml

de benzène est agitée au contact d'une solution aqueuse de soude (5 g/100 ml) et additionnée de 0,286 g de chlorure de p-toluène sulfonyle (1,5 mmole, 3 éq). Après 42 h à la température ambiante le milieu, dilué à l'éther, lavé, séché et évaporé conduit à un produit brut (0,256 g) constitué d'un produit principal accompagné de nombreux produits secondaires à l'état de traces (analyse par CCM). Le spectre de RMN du produit brut correspond à celui du produit principal, dérivé de même structure que l'ester d'oxime **20** un groupement p-toluène sulfonyle remplaçant le groupement benzoyle: 0,70 s (Me 19); 1,88 s (Me 21); 2,42 s (Me du groupement p-toluène sulfonyle); 9,50 s (H-C=O). Un essai de purification du produit brut par ccc (elution  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH, 95/5) a conduit à l'isolement de 0,106 g (70%) de ceto-nitrile **19**.

*Dans le benzène seul.* L'action de 1,1 éq de chlorure de p-toluène sulfonyle conduit à un mélange dont le spectre de RMN évolue dans le temps pour se stabiliser après 17 h. Le spectre contient alors les signaux caractéristiques du ceto-nitrile **19** (dans  $\text{C}_6\text{D}_6$ : 0,75 s Me 19; 1,75 s Me 21) et des signaux attribuables à une structure O-toluène sulfonée et à de l'acide p-toluène sulfonique. Agité au contact d'une solution aqueuse de soude (5 g/100 ml) pendant 24 h ce mélange conduit quantitativement au ceto-nitrile **19**.

#### Action du chlorure de benzoyle sur la méthoxy-nitronne **21**

Une solution de 0,227 g (0,65 mmol) de **21** dans 10 ml de benzène est additionnée de 0,01 g de chlorure de benzoyle (0,71 mmole, 1,1 éq). Après 4 h d'agitation le produit brut récupéré correspond à l'ester d'oxime **18** (RMN). Chauffé à reflux pendant 2 h 30 dans 20 ml de benzène ce produit conduit à 0,197 g (97%) de ceto-nitrile **19**. Dans le benzène en présence de 1,1 éq de chlorure de benzoyle et de triéthylamine la méthoxy-nitronne **21** réagit pour conduire à un mélange complexe dont aucun composé défini n'a pu être isolé.

#### Action du chlorure de p-toluène sulfonyle sur la méthoxy-nitronne **21**

*Dans le chlorure de méthylène en présence d'une solution aqueuse alcaline.* Cette réaction précédemment décrite,<sup>2</sup> conduit à un mélange dont est isolé par ccc l'oxaziranne **22** (30%). L'absence du ceto-nitrile **19** est constatée.

*Dans le chlorure de méthylène seul.* L'action de 1,1 éq de chlorure de p-toluène sulfonyle pendant 3 h conduit à un mélange de huit produits (analyse par CCM) qui n'ont pu être séparés. Le spectre de RMN du produit brut après lavage alcalin ne contient pas de signaux pouvant être attribués à un méthyle **21** ou à un groupement OMe.

#### Benzoyloximino-20 (5 $\alpha$ ) prégnanoïque 18, 28

Une solution de 0,664 g de benzoyloxime-aldehyde **20** (1,53 mmole) dans 100 ml d'acétone est portée à reflux et additionnée en deux fois d'une solution aqueuse de  $\text{MnO}_4\text{K}$  (5,2 g/l), 50 ml puis 100 ml après 1 h. Le reflux est arrêté après 2 h et la solution laissée à la température ambiante pendant 16 h. Le précipité d'oxyde de manganèse est essoré et lavé avec de l'acétone à chaud. Le filtrate évaporé à sec laisse un résidu qui est agité en présence d'un mélange éther-chlorure de méthylène (95/5) et d'une solution aqueuse d'acide sulfurique (15%). La phase organique, après traitement, laisse 0,612 g (89%) de dérivé **27**. F 235-237 dec.  $[\alpha]_D^{20} + 4$  ( $c = 0,22$ ). Analyse:  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO}_4 = 451,58$ ; tr. % (calc. %): C 74,16 (74,47); H 8,26 (8,40); N 2,86 (3,10). IR: 3,180 (large, OH), 1,745 et 1,715 (carbonyles), 1625, 1605, 1590 (bandes faibles-oxime aromatique), 1255, 1245 (forte, ester), 1085, 1070, 1030, 705. RMN: 0,66 s (Me 19); 2,0 s (Me 21); 8,66 massif (H acide); 7,2 à 7,6 m, 7,8 à 8,1 m (H aromatiques).

Le spectre de masse a été effectué sur l'ester méthylique obtenu par action du diazométhane: pour  $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{N} = 465,61$ ; SM 465 ( $\text{M}^+$ ) (faible), 434 (M- $\text{CH}_3\text{O}$ ), 343 (M-PhCOOH).

#### Oximino-20 (5 $\alpha$ ) prégnanoïque 18, 28

Une solution de 0,204 g (0,45 mmole) du benzoyloxime acide **27** dans 20 ml de méthanol est additionnée de 10 ml d'une solution de potasse dans le méthanol (8 g/100 ml). Après 2 h 30 min d'agitation à la température ambiante le milieu, refroidi à 0°, est additionné d'une solution aqueuse d'acide sulfurique à 10% jusqu'à pH acide. Après élimination du méthanol sous vide, une extraction au chlorure de méthylène fournit 0,193 g (92%) de dérivé **28**. F: 210-230 dec  $[\alpha]_D^{20} + 96$  ( $c = 0,37$ ). Analyse:  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_3 = 347,48$  tr. % (calc. %) 72,51 (72,58), H 9,42 (9,57), N 3,75 (4,03); O 13,52 (13,81). SM = 347 ( $\text{M}^+$ ) 330 (M-OH), 329 (M- $\text{H}_2\text{O}$ ). UV (EtOH, 95%)  $\lambda_{\text{max}}$  255 nm ( $\epsilon$  256). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3,260 (OH), 1690 (-COOH), 1655 (C=N). RMN  $^1\text{H}$ : 0,68 s (Me 19); 1,98 (Me 21); 11,0 (OH). RMN  $^{13}\text{C}$ : 158,0 ( $\text{C}_{20}$ ); 178,9 ( $\text{C}_{18}$ ).

#### Hydrolyse acide de l'oximino-20 (5 $\alpha$ ) prégnanoïque 18, 28

Une suspension de 0,140 g de **28** dans 80 ml de méthanol, additionnée de 40 ml d'une solution aqueuse d'acide sulfurique (2N) est chauffée à reflux pendant 3 h. Le milieu analysé par CCM et RMN contient uniquement l'hydroxylactone **29** et le dérivé méthoxylé **30** décrits ci-après. Après 67 h dans un mélange tétrahydrofurane eau-acide sulfurique (15/9, 0,75 N) l'hydroxylactone **29** est obtenue quantitativement.

#### Ethylene dioxy-20, 20 nitrile-18 (5 $\alpha$ ) pregnane 34

Une solution de 1,86 g (5,95 mmole) de ceto-nitrile **19** dans 5 ml de glycol est additionnée de 125 ml de benzène anhydre et de 0,250 g de monohydrate de l'acide p-toluènesulfonique. Après 4 h distillation du benzène, dont le volume initial est maintenu par addition de benzène anhydre, le milieu est concentré puis agité en présence d'éther et d'une solution aqueuse de carbonate de sodium (10 g/100 ml). La phase étherée fournit 2,05 g (97%) de dérivé **34**. F 121-122° (Ethanol aqueux),  $[\alpha]_D^{20} + 23$  ( $c = 1,6$ ). Analyse:  $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_2 = 357,52$ , tr. % (calc. %): C 77,56 (77,26); H 9,81 (9,87); N 3,74 (3,92); O 8,89 (8,95). IR: 2,200 (nitrile), 1250, 1150, 1100, 990, 880.

#### Ethylenedioxy-20, 20 (5 $\alpha$ ) pregnanal-18 35

Une solution de 2,2 g (57 mmole) d'aluminohydru de lithium dans 150 ml d'éther anhydre est versée dans une solution de 2,05 g (5,7 mmole) de nitrile-dioxolanne **34** dans 150 ml d'éther anhydre. Après 4 h à la température ambiante sous azote sec le milieu, traité par 300 ml de potasse aqueuse 1 N et extrait à l'éther, fournit 2,011 g de produit brut. Une chromatographie sur alumine hydratée à 6% fournit 1,581 g (elution à l'hexane-benzène, 1/1) de dérivé **35** (76%). F 162 (Méthanol),  $[\alpha]_D^{20} + 51$  ( $c = 1,03$ ). Analyse:  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3 = 360,52$ , tr. % (calc. %) C 76,88 (76,62); H 10,13 (10,07); O 13,23 (13,31). SM: 360 ( $\text{M}^+$ ). IR 1710 (C=O), 1250, 1150, 1050, 960, 880.

#### Ethylenedioxy-20, 20 (5 $\alpha$ ) prégnanoïque -18, 36

Une solution de 0,300 g d'aldehyde dioxolanne **35** dans 30 ml de benzène anhydre, est agitée énergiquement en présence de 2 g d'oxyde d'argent, à la température ambiante, pendant 90 h. Le mélange est filtré sur célite et le filtrat dilué à l'éther (200 ml) lavé plusieurs fois avec une solution aqueuse de cyanure de sodium, puis à l'eau. La phase étherée fournit 0,237 g (70%) de dérivé **36**. F 194° (méthanol),  $[\alpha]_D^{20} + 62$  ( $c = 1,4$ ). Analyse:  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3 = 332,47$ , tr. % (calc. %): C 75,79 (75,86) H 9,72 (9,70); O 14,49 (14,44). SM:  $\text{M}^+ = 332$ . IR: 3590-3570 (OH), 1680 (C=O), 1380, 1370, 1290, 1260, 1130, 950.

#### Oxydo-18, 20 $\xi$ , prégnanone-18, ol-20 $\xi$ , 29

Une solution de 0,054 g de l'acide-dioxolanne **36** dans 5 ml d'acide acétique et 5 ml d'eau est portée à reflux. Après 1 h 15 min, le milieu refroidi et extrait avec un mélange éther chlorure de méthylène (9/1) fournit 0,038 g (73%)

d'hydroxylactone **29**. F 193 (benzène),  $[\alpha]_D^{20} + 20$  ( $c = 1,1$ ). Analyse.  $C_{21}H_{32}O_3 = 332,47$ ; tr. % (calc. %): C 76,01 (75,86); H 9,66 (9,70); O 14,33 (14,44). SM: 332 ( $M^+$ ), 314 (M-18), 298, 243, 67, 55. IR: 3350 (OH), 1750 (lactone), 1200 900, 700. RMN: 0,85 s (Me 19); 1,60 s (Me 21); 4,6 m (OH).

*Oxydo-18,20 méthoxy-20 (R + S) (5 $\alpha$ ) pregnanone-18 30*

Une solution de 0,050 g (0,15 mmole) d'hydroxylactone **29**, dans 5 ml de méthanol, refroidi à 0 °C additionnée de 0,05 ml d'acide sulfurique concentré est agitée à la température ambiante. Après 12 h le milieu dilué à l'eau, alcalinisé avec de la soude à 5%, et extrait avec un mélange ether/chlorure de méthylène (9/1) fournit 0,043 g (88%) du mélange des deux épimères 20-méthoxylés **30** dont l'un est très largement majoritaire. F 137-138 (acétone),  $[\alpha]_D^{20} + 31,5$ . Analyse:  $C_{22}H_{34}O_3 = 346,49$  tr. % (calc. %) C 75,97 (76,26); H 10,03 (9,89); O 13,69 (13,85). SM: 346 ( $M^+$ ). IR: 1770 (C=O), 1280, 1200, 1110 (bandes C-O), 880, 740. RMN: 0,93 s (Me 19); 1,50 s (Me 21); 3,30 s (OMe), 3,43 s (faible, OMe d'un épimère en 20).

*Nor-18 (5 $\alpha$ ) androstano [17,13-d] méthyl-3' dihydro-4',5' oxo-6 [1,2] oxazine 31*

L'oxime-acide **28** est dissous dans de l'acide sulfurique concentré (10 ml) refroidi à 0 °C. Après 20 min le milieu versé sur de la glace, alcalinisé avec une solution de soude à 5% et extrait au chlorure de méthylène fournit 0,107 g (73%) de dérivé **31**. F 214 (acétone),  $[\alpha]_D^{20} = 12$  ( $c = 0,12$ ). Analyse:  $C_{21}H_{31}NO_2 = 329,46$  tr. % (calc. %) C 76,24 (76,55); H 9,31 (9,48); N 4,49 (4,25); O 9,56 (9,71). SM 329 ( $M^+$ ), 314, 301 (M-CO), 284 (pic de base, M-CO-OH). IR: 1750 (C=O), 1625 (C=N). RMN  $^1H$ : 0,83 s (Me 19); 2,07 (Me 21). RMN  $^{13}C$  163,9 ( $C_{20}$ ) 171,9 ( $C_{18}$ ).

*Nor-18 (5 $\alpha$ ) androstano [17,13-d] méthyl-3' dihydro-4',5' hydroxy 6' [1,2] oxazine, 33*

Une solution de 0,318 g (0,96 mmole) d'ester d'oxime cyclique **31** dans 150 ml d'éthanol à 95 °C est additionnée de 0,318 g (8,4 mmole) de borohydrure de sodium. Après 6 h d'agitation, le milieu dilué à l'eau et extrait à l'éther fournit 0,320 g d'un mélange qui séparé par cce (élution, chlorure de méthylène) fournit 0,197 g (59,5%) de dérivé **33** et 0,048 g de produit de départ **31**. **33**: F 208-210 (acétone),  $[\alpha]_D^{20} + 60$  ( $c = 0,18$ ). Analyse:  $C_{21}H_{33}NO_2 = 331,47$  tr. % (calc. %) C 75,94 (76,09); H 9,87 (10,03); N 4,37 (4,23); O 9,87 (9,65). SM: 331 ( $M^+$ ) IR: 3,400 (OH) 1622 (C=N). RMN: 0,80 s (Me 19); 2,0 s (Me 21) 4,3 signal (OH), 5,42 s (s'affine après deutériation (H-18)).

*Hydroxy-18 oximino-20 (5 $\alpha$ ) pregnane 32*

A partir de l'aldéhyde-ester d'oxime **20**. Une solution de 0,091 g de **20** dans 200 ml d'éthanol à 95 °C est additionnée de 0,096 g de borohydrure de sodium. Après 3 h d'agitation à la température ambiante, le milieu, après évaporation de l'éthanol sous vide est additionné d'eau. Une extraction au chlorure de méthylène fournit 0,070 g (100%) d'oxime-alcool **32**. F 229-231 (acétone),  $[\alpha]_D^{20} + 44$  ( $c = 0,05$ ). Analyse.  $C_{21}H_{35}NO_2 = 333,50$  tr. % (calc. %) C 75,50 (75,63); H 10,27 (10,58), N 4,22 (4,20); O 9,66 (9,60). SM: 334 ( $M^+$ ), 316 (M-18), 301 (M-33). IR: 3125 (OH), 1652 (faible, oxime), 1247, 1219, 1053, 1042, 1031, 985 (N-O). RMN: 0,78 s (Me 19); 1,88 s (Me 21); 3,53 s large (CH<sub>2</sub> 18).

A partir du dérivé hémiacétalique **33**. Une solution de 0,100 g de dérivé **33** dans 50 ml d'éthanol à 95 °C est additionnée de 0,100 g de borohydrure de sodium. Après 72 h d'agitation à la température ambiante, l'éthanol est évaporé sous vide et le milieu est additionné d'eau. L'extraction au chlorure de méthylène fournit 0,113 g d'un mélange de l'oxime-alcool **32** et de produit de départ **33** (environ à parties égales par examen de spectre de RMN). Une cristallisation dans l'acétone fournit 0,041 g d'oxime-alcool **32**. F 226-228,  $[\alpha]_D^{20} + 42$  ( $c = 0,13$ ). F mélange avec le dérivé précédent F 228-230.

*Isomérisation en milieu alcalin de l'hémiacétal 33*

Une solution de 0,095 g de dérivé **33** dans 35 ml de méthanol est additionnée de 15 ml d'une solution aqueuse de soude 3,3N. Après 106 h le méthanol est éliminé sous vide. Le milieu, dilué à l'eau est extrait au chlorure de méthylène. Le produit brut, 0,095 g fournit par cce (élution par un mélange méthanol/chlorure de méthylène 5/95) 0,056 g (59%) d'hydroxynitron **3**, 0,019 g (20%) d'hydroxynitron **2** et 0,016 g (17%) de produit de départ.

*Remerciements*—Nous remercions le Prof. D. H. R. Barton pour une lecture critique du manuscrit, ainsi que le Prof. A. Cave qui nous a aimablement confié un échantillon de (5 $\alpha$ ) prégnanol-20 (R).

## BIBLIOGRAPHIE

- X. Lusinchi, *Tetrahedron Letters* 172 (1967).
- H. Dadoun, J. P. Alazard, J. Parello et X. Lusinchi, *Tetrahedron* **34**, 2639 (1978).
- V. Cerny et F. Sorm, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **24**, 4015 (1959).
- M. Leboeuf, A. Cave, C. Conreur, X. Lusinchi et R. Goutarel, *Ann. Pharm. Fr.* **27**, 289 (1969).
- J. H. Hora, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **30**, 70 (1965).
- D. H. R. Barton, J. M. Beaton, L. E. Geller et M. M. Pechet, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4076 (1961).
- M. M. Janot, Q. Khuong-Huu, X. Lusinchi et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1669 (1960).
- R. Bonnett, R. F. C. Brown, W. M. Clark, I. O. Sutherland et A. Todd, *J. Chem. Soc.* 2116 (1959).
- N. J. A. Gutteridge, et J. R. M. Dales, *J. Chem. Soc. (C)*, 122 (1971); D. H. R. Barton, N. J. A. Gutteridge, R. H. Hesse et M. M. Pechet, *J. Org. Chem.* **34**, 1973 (1969); J. P. Alazard, B. Khemis et X. Lusinchi, *Tetrahedron* **31**, 1427 (1975).
- D. H. R. Barton, N. K. Basu, M. J. Day, R. H. Hesse, M. M. Pechet, et A. N. Starratt, *J. Chem. Soc. Perkin I* 2243 (1975).
- J. Einhorn, Thèse de Doctorat es Sciences (6 Mai 1977), Université de Paris-Sud, Série No, d'ordre 1841, p. 68.
- D. H. R. Barton et W. D. Ollis, *Comprehensive Organic Chemistry*, Tome II p. 394, Pergamon Press, Oxford (1970), et refs citées.
- N. J. Doorenbos et Mu Tsu Wu, *Chem. Ind.* 648 (1965).
- S. A. Hussain, H. A. Sharma, T. Perkins et D. Griller, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 289 (1979).
- B. Ganem, *Tetrahedron Letters* 1951 (1976).
- P. Milliet et X. Lusinchi, *Tetrahedron* **30**, 2885 (1974).
- G. Lukacs, G. Roblot, P. Milliet et X. Lusinchi, *C. R. Acad. Sci. Paris* **275**, série C, 291 (1972).