

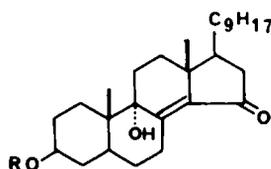
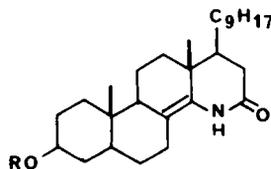
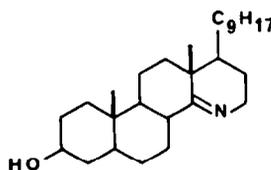
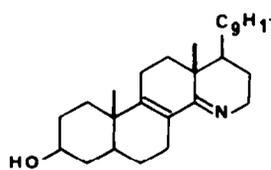
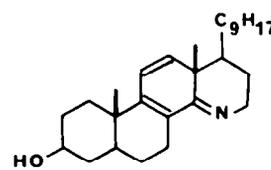
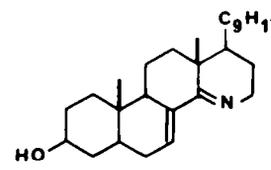
L'acétate et le benzoate de l'ergostadiène-8(14), 22 ol-3 β one-15 **6** et **7** ont été préparés dans un premier temps soit par oxydation⁴ du benzoate de l'ergostérol B₃ 5,⁵ soit par hydrogénolyse de l'acétate ou du benzoate de l'ergostadiène-8(14), 22 diol-3,9 one-15 **12**, **13**. Ces derniers dérivés ont été obtenus en appliquant à l'acétate et au benzoate de l'ergostérol B₁ **3** et **4**⁶ un procédé d'oxydation chromique décrit par Anastasia et coll.⁷

Le cycle aza-14(a) D-homo est obtenu par transposition de Beckmann de l'oxime en **15**. Une seule des oximes isomères possibles est obtenue avec un rendement pratiquement quantitatif. L'hydroxyle de cette oxime doit être situé en *trans* par rapport au carbone 14 en raison de l'encombrement créé par la proximité du méthylène en 7. La transposition de Beckmann doit donc se traduire par la migration de la liaison C₁₄-C₁₅ pour conduire à une lactame insaturée en α de l'azote.

La transposition de Beckmann est effectuée en deux étapes. Le tosylate de l'oxime est obtenu dans un premier temps par action du chlorure de toluène-*p* sulfonyle dans la pyridine, milieu dans lequel il est stable. Le tosylate est isolé et transposé, dans un deuxième temps, dans le méthanol en présence d'acide chlorhydrique avec addition ou non d'un co-solvant. Les lactames α -éthyléniques **14** et **15** ont été ainsi obtenues à partir des oximes de l'acétate et du benzoate de l'ergostadiène-8(14), 22 ol-3 β one-15, **8** et **9**. Seul le benzoate **15** a pu être entièrement caractérisé. Les caractéristiques spectrales du dérivé **15**, en accord avec la structure proposée, ne permettent pas de le distinguer sans ambiguïté de la lactame éthylénique isomère qui aurait résulté de la transposition de la liaison C₁₅-C₁₆. La structure de **15** est cependant confirmée par le fait qu'il est le seul des deux isomères à pouvoir conduire par réduction à l'imine **16**.

L'imine **16** est obtenue par réduction par l'alumino-hydrure de lithium de la lactame éthylénique **14**. Les données analytiques et spectrales sont en accord avec la structure proposée. En particulier le spectre IR présente à 1640 cm⁻¹ une bande caractéristique de la fonction imine et le spectre de RMN entre 3.10 et 4.08 ppm un massif intégrant pour 3 protons qui peut être attribué à la superposition d'un multiplet dû à l'hydrogène en 3 et d'un multiplet correspondant à un méthylène en α d'un azote. Les rendements de ces réactions sont les suivants: les oximes **8** et **9** sont obtenues quantitativement et peuvent être utilisées sans purification pour les réactions suivantes. La lactame éthylénique **15** est obtenue avec un rendement de 27% à partir de l'oxime **9** et l'imine **16** avec un rendement de 72% à partir de la lactame éthylénique **14**. L'imine **16** a été obtenue avec un rendement de 32% à partir de la cétone éthylénique **6** sans purification des intermédiaires.

La réduction par l'aluminohydrure de lithium d'une lactame éthylénique pour conduire à une imine a été décrite auparavant.⁸ Cette particularité est à rattacher au fait que la réduction de la fonction amide insaturée conduit à un anion azoté insaturé non réductible qui conduit à l'imine après hydrolyse au cours de l'isolement.⁹ L'imine éthylénique **17**, analogue de l'antibiotique naturel, a finalement été obtenue par déhydrogénation de l'imine **16** par action d'une quinone à haut potentiel d'oxydation. Avec 1.2 équivalent de dichloro-2, 3-dicyano-5,6-benzoquinone-1,4 (DDQ) dans le benzène au reflux un mélange est obtenu dont l'imine éthylénique **17** a été isolée avec un rendement de 14% par chromatographie sur couche épaisse. Ce produit instable n'a pu être obtenu pur à l'état cristallin. Ses caractéristiques sont voisines de celles du produit naturel dont il ne

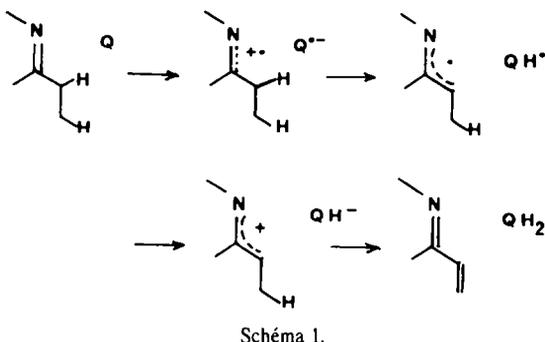
**12** R = CH₃CO**13** R = C₆H₅CO**14** R = CH₃CO**15** R = C₆H₅CO**16****17****18****19**

diffère que par la nature de la chaîne latérale. L'absorption UV est comparable λ_{\max} 242 nm (ϵ 14 250) pour λ_{\max} 238 nm (ϵ 12 300) avec le produit naturel. Pour les deux produits le pic moléculaire en spectrométrie de masse correspond au pic de base. Un chlorhydrate cristallisé de l'imine éthylénique 17 a pu être préparé dont le spectre UV présente un déplacement caractéristique du λ_{\max} . Un autre produit a été isolé sous forme de laque auquel a été attribué la structure 18. Ce dérivé, dont le spectre de masse montre qu'il contient une insaturation de plus que le dérivé 17, absorbe en UV à une plus grande longueur d'onde (λ_{\max} 300 nm). Son spectre de RMN présente à 6.1 ppm un système AB ($J = 5$) dont les signaux fins sont en accord avec la présence d'un système de protons éthyléniques en α en *cis* l'un de l'autre et isolés. Ce qui ne paraît compatible qu'avec un système C-8-C-9, C-11-C-12 insaturé. L'action du chloranile conduit aux deux mêmes produits.

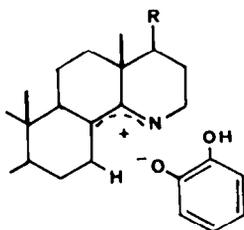
Les résultats sont différents avec l'o-chloranile qui conduit à l'imine insaturée isomère 19 (29%), le milieu ne contenant pas par ailleurs le dérivé 18. Le dérivé 19 a été obtenu cristallisé. Son spectre de RMN présente à 6.05 ppm un multiplet qui peut être attribué à la présence d'un hydrogène éthylénique en 7.

Il ne semble pas que la déshydrogénation d'une imine par une quinone à haut potentiel d'oxydation ait été décrite. Bien qu'en raison de leur instabilité et de leur isolement difficile les rendements en imine insaturée soient faibles, la régiosélectivité observée en fonction de la nature de la quinone reste un fait remarquable, cette régiosélectivité paraissant en rapport avec le caractère ortho ou para de la quinone.

L'action oxydante d'une quinone⁹ peut s'interpréter, le plus généralement, par des transferts successifs d'électrons et de protons,¹⁰ ce qui pour une imine conduit au Schéma 1.



On peut concevoir qu'avec une quinone ortho et un substrat cyclique dont la conformation est fixée une réaction dans une paire d'ion favorise la formation d'une imine insaturée *cis* (Schéma 2).



Une quinone para dans une paire d'ion conduira préférentiellement à l'imine insaturée-*trans*, cet enchaînement, le plus stable, pouvant être également obtenu en dehors d'une paire d'ion.

La suite des réactions précédemment décrites peut être appliquée à la synthèse de l'antibiotique A 25822 B 1 à partir d'un isomère de l'ergostérol qui posséderait la chaîne latérale du produit naturel (voir ref. 11).

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 (cm^{-1}). Les pouvoirs rotatoires sont mesurés dans le chloroforme. Les spectres de RMN ¹H sont effectués dans le deutérochloroforme avec le TMS comme référence interne, les déplacements chimiques étant exprimés en δ et les constantes de couplage en Hertz. Les analyses élémentaires ont été effectuées dans le Laboratoire de Microanalyse du C.N.R.S. Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont effectuées sur plaque de silice neutre et révélées par pulvérisation d'une solution aqueuse d'acide sulfurique (50%) 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 de l'éther saturé d'ammoniaque. Pour les produits isolés par extraction le solvant après traitement approprié est lavé à l'eau puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de sodium et évaporé à sec. Les rendements sont donnés pour des produits homogènes à la CCM.

Benzoate-3 et acétate-3 d'ergostadiène-8(14), 22 diol-3 β , 9 one-15, 12 et 13

Une solution de 7.0 g de benzoate d'ergostérol B₃ 4⁶ dans 100 ml d'éther et 200 ml d'acétone est additionnée progressivement, pendant 4 h, de 11.85 ml de réactif de Jones (anhydride chromique 5.4 g, acide sulfurique 4.6 ml complété à 20 ml avec de l'eau). Une extraction à l'éther fournit 7.5 g d'un mélange. Une chromatographie sur Kieselgel 60H (élution: chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 98/2) fournit 1.5 g de 13. F 231° (acétone), $[\alpha]_D + 97^\circ$ ($c = 1.0$). Analyse pour C₃₅H₄₈O₄ = 532.77. Tr (calc): C, 78.85 (78.91); H, 9.17 (9.08); O, 12.24 (12.01%). SM: 532 (M⁺), 410 (base-C₆H₅COOH). IR: 3380 (OH), 1720, 1280, (benzoyle), 1690, 1620 (cétone conjuguée). UV: λ_{\max} 232 nm (ϵ 21000), 255 nm (ϵ 17000). RMN: 3.95 d J = 15 (H7); 5.0m (large, H3 α); 5.20m (H éthyléniques en 22 et 23); de 7.27 à 8.15 2 massifs (protons aromatiques).

L'acétate 12 est préparé de la même façon à partir de 1 g d'acétate d'ergostérol B₃ 3⁴. Le produit brut (1.05 g) chromatographié fournit 0.426 g (39%) de 13. F 184° (ether-pentane), $[\alpha]_D + 105^\circ$ ($c = 1.0$). Analyse pour C₃₀H₄₆O₄ = 470.70. Tr (calc): C, 76.82 (76.55); H, 9.72 (9.85); O, 13.35 (13.60%). SM: 470 (M⁺), 452 (M-18), 410 (pic de base-perte d'acide acétique). IR = 3340 (large OH), 1720 et 1240 (acétyle), 1685 et 1615 (cétone conjuguée). UV: λ_{\max} 255 nm (ϵ 14000). RMN: 2.00s (CH₃CO); 3.92d J = 15 (H7 β); 4.70 m (H 3 α); 5.15 m (H 22 et 23).

Benzoate d'ergostadiène-8(14), 22 ol-3 β one-15, 7

(a) A partir du benzoate d'ergostérol B₃, 5⁵. Une suspension de 11.2 g (22.4 mM) dans 500 ml d'éther est additionnée en 5 mn à 0° de 76.3 ml d'une solution 0.59 N (45 mM) d'acide perchthalique. Après 5h30 d'agitation à 0°, l'insoluble (acide phtalique) est essoré et lavé à l'éther. Le filtrat est lavé avec une solution de soude (2%) puis une solution saturée de sulfate de sodium. Il se forme un précipité qui est essoré et séché (5.5 g). Le filtrat évaporé et séché laisse 6.8 g de résidu. Les deux produits sont traités respectivement par 5 et 10 ml d'acide chlorhydrique concentré dans 150 ml et 300 ml de méthanol, à reflux pendant 1 h. Après dilution à l'eau extraction à l'éther et lavage à la soude (5%) les produits obtenus réunis (10.2 g) cristallisés dans l'hexane-chlorure de méthylène fournissent 5.9 g (50%) de 7. F 174-175° (hexane-chlorure de méthylène) $[\alpha]_D + 66^\circ$ ($c = 1.0$). Tr (calc): C, 80.32 (80.35); H, 9.27 (9.36); O, 9.07 (9.29%). SM 516 (M⁺, pic de base). IR: 1710, 1270 (ester); 1700, 1620 (cétone conjuguée). UV: λ_{\max} 233 (ϵ 17,000), 260 (ϵ 17,000). RMN: 4.13 d

J = 12 (H7 β); 4.5m (H3 α); 5.20m (H22 et 23); 7.30 à 8.10 m (protons aromatiques).

(b) A partir du 3-benzoate d'ergostadiène-8(14), 22 diol-3 β , 9 one-15, 13. Une solution de 13 dans 50 ml d'acide acétique et 100 ml de méthanol est additionnée de 4 g de farine de zinc et portée à reflux pendant 2 h. Après une nouvelle addition de 4 g de zinc le reflux est poursuivi pendant 4 h. Le zinc est séparé par filtration. Le filtrat dilué à l'eau et extrait au chlorure de méthylène fournit 1.8 g d'un mélange (2 produits à la CCM). Une cristallisation dans l'hexane-éther fournit 1.13 g (64%) de 7, F 175° identique au produit obtenu par oxydation perphthalique du benzoate d'ergostérol B₃.

Acétate et benzoate de l'oximo-15 ergostadiène-8(14), 22 ol-3 β , 8 et 9

Une solution de 0.785 g (2 mM) d'acétate d'ergostadiène-8(14), 22 ol-3 β one-15, 6, 4 dans 1 ml de pyridine et 30 ml de méthanol est additionnée de 0.819 g (12 mM) de chlorhydrate d'hydroxylamine. Après 1 h de reflux une extraction à l'éther suivie d'une cristallisation dans l'acétate d'éthyle-hexane fournit 0.630 g (79%) de 8. F 192° (acétone-hexane), $[\alpha]_D^{20} - 4^\circ$ (C = 1.1). Tr (calc): C, 76.50, (76.71); H, 9.41 (10.09); N, 2.75 (2.98), O, 9.94 (10.22%). SM: 469 (M⁺). IR: 3390 (large, OH), 1710 et 1260 (ester). UV: λ_{max} 252 (ϵ = 12,000). RMN: 2.02s (CH₃CO); 3.65 d J = 12 (H7 β); 4.78m (H3 β); 5.26m (H 22 et 23); 7.68 (large, oxime).

De la même façon sont obtenus à partir de 4.9 g de benzoate d'ergostadiène-8(14), 22 ol-3 β one-15, 7, 3.0 g de benzoate 9, (62%) F 242° (chlorure de méthylène-méthanol) $[\alpha]_D^{20} + 69^\circ$ (c = 2.4). Tr (calc): C, 79.15 (79.05); H, 9.20 (9.29); N, 2.52 (2.63); O, 8.79 (9.03). SM: 531 (M⁺, base). IR: 3450 (OH), 1700, 1620, 1290. UV: λ_{max} 233 nm (ϵ 20,500), 253 nm (ϵ 14,500). RMN: 3.68 d J = 13 (H7 β); 5.00m (H3 α) 5.25m (H22 et 23); 7.40 et 8.03m (protons aromatiques).

Acétate et benzoate d'aza-14a D-homo ergostadiène-8(14) 22 ol-3 β one-15, 14 et 15.

Une solution de 0.998 g (2 mM) d'acétate d'oximo-15 ergostadiène-8(14), 22 ol-3 8 dans 10 ml de pyridine est additionnée de 0.800 g de chlorure de toluène-p sulfonyle (4 mM). Après 16 h d'agitation le milieu dilué à l'eau et extrait à l'éther fournit 1.0 g d'ester p-toluène sulfonique de l'oxime 10, homogène à la CCM. RMN: 2.0s (CH₃-CO); 2.4s (méthyle du groupe toluène-p sulfonyle); 3.4d J = 12 (H7 β); 4.33 à 4.86m (large, H3 α); 5.2m (H éthyléniques en 22 et 23); 7.3 et 7.83 2d J = 8 (système AB, protons aromatiques du groupe toluène-p-sulfonyle).

L'ester sulfonique 10 laissé 90 min dans un mélange de méthanol (50 ml) d'eau (5 ml) et d'acide chlorhydrique à 10% (1 ml) puis extrait à l'éther fournit 0.695 g d'un mélange. Une chromatographie sur Kieselgel G 60 (élution chlorure de méthylène-méthanol, 98/2) permet d'isoler 0.110 g de p-toluène sulfonate de méthyle contenant une petite quantité du produit de départ (identification par RMN) et 0.225 g (30%) de 14 sous forme d'une laque qui se décompose du cours des essais de cristallisation: IR (film): 3300 large (NH), 1725 et 1220 (acétyle) 1660 (amide). RMN: 2.0s (CH₃-CO); 4.65m (large, H3 α); 5.30m (H éthyléniques en 22 et 23); 7.53s large (NH).

Dans des conditions analogues 2.1 g de benzoate d'oximo-15 ergostadiène-8(14), 22 ol-3 9, fournit 2.59 g de toluène-p-sulfonate d'oxime 11, et 2.3 g de produit brut de transposition. Une cristallisation dans le chlorure de méthylène-hexane fournit 1.3 g de 15 (65%) contenant une trace d'un produit secondaire. F 202-203° (acétone), $[\alpha]_D^{20} + 131^\circ$ (c = 1.43). Tr (calc): 78.80 (79.05); H, 9.09 (9.29); H, 2.42 (2.63%). SM: 531 (M⁺). IR: 3225, 1715 (ester), 1650 (bande forte avec un décrochement à 1630, amide). RMN: 2.45 d J = 9 (non attribué); 4.98m (H3 α); 5.27m (H éthyléniques en 22 et 23); 7.35s (large, disparaissant par deutériation (NH)); 7.27 à 8.12 massif (protons aromatiques).

Aza-14a D-homo ergostadiène-14,22 ol-3 β 16

(a) A partir de l'acétate d'aza-14a D-homo ergostadiène-8(14) 22 ol-3 β one-15, 14. Une solution de 0.079 g de 14 (fraction de chromatographie homogène à la CCM) dans 5 ml de THF est additionnée sous azote de 0.080 g d'alumino-hydrure de lithium. Après 3 h de reflux le milieu versé dans la soude à 10% et extrait

à l'éther fournit 0.067 g d'un mélange. Une séparation par CCE (éluant: chlorure de méthylène, méthanol 4%, ammoniacque 0.4%) fournit 0.050 g (72%) de 16. F 132-133° (pentane), $[\alpha]_D^{20} - 8^\circ$ (C = 1.55). Tr (calc): C, 80.99 (81.29); H, 11.20 (11.45); O, 4.05 (3.87%). SM 413 (M⁺ pic de base). IR: 3320 (OH), 1640 (imine). RMN: 3.10 à 4.08m (H3 α et 2H en 15); 5.25m (H22 et 23).

(b) A partir de l'acétate d'oximo-15 ergostadiène-8(14), 22 ol-3 β 8. Une solution de 0.998 g (2 mM) de 8 dans 10 ml de pyridine est additionnée de 0.8 g de chlorure de toluène-p-sulfonyle (4 mM). Après 16 h le milieu versé dans l'eau glacée et extrait à l'éther fournit 1.32 g de toluène-p-sulfonate d'oxime 10. Ce produit est dissous dans 30 ml d'éthanol et 3 ml d'acide chlorhydrique N. Après 90 min le milieu dilué à l'eau et extrait à l'éther fournit 1.113 g de produit brut qui est dissous dans 50 ml de THF et additionné de 0.200 g d'alumino-hydrure de lithium. Après 2 h de reflux sous azote le milieu versé dans de la soude à 10% glacée et extrait à l'éther fournit 0.769 g d'un mélange. Une chromatographie sur alumine (élution: hexane-chlorure de méthylène) fournit 0.282 g (32%) de 16 identique au produit précédemment préparé.

Aza-14a D-homo ergostadiène-8, 14, 22 ol-3 β 17

Une solution de 0.142 g d'aza-14a D-homo ergostadiène-14, 22 ol-3 β 16 dans 10 ml de benzène est porté à reflux sous azote et additionné progressivement de 0.098 g de DDQ (1.2 éq) en solution dans 10 ml de benzène (2 h). Un goudron se dépose sur les parois. Le benzène est décanté et le goudron est trituré avec de la soude à 10%, en présence d'éther. Les solutions organiques réunies et lavées par de la soude à 10% fournissent un mélange (0.142 g), dont l'analyse par RMN et CCM montre qu'il ne contient pas l'isomère 19. Une séparation par CCE (éther-méthanol 5%, ammoniacque 0.5%) permet d'isoler 0.030 g (21%) de produit de départ, 0.032 g (23%) de 18 sous forme d'une laque. SM: 409 (M⁺), 394 (M 15, pic de base), 284 (M-125, perte de la chaîne latérale). IR: 3320 (OH), 1620 (bande large). UV: λ_{max} 300 nm (ϵ 2700). RMN: 3.37 à 4.0m (3H, H 3 α et méthylène 15); 5.30m (2H, H22 et 23); 6.00 et 6.18 2d J = 5 (système AB, 2H, H 11 et H 12) et 0.020 g (14%) de 17 sous forme de laque. SM: 411 (haute résolution) 411.3498 (M⁺ pic de base, calc 411.3501). UV: λ_{max} 242 nm (ϵ 14,250). IR: 3350 (OH), 1620 (imine conjuguée). RMN: 3.3 à 3.4 massif (3H, H3 α et méthylène en 15); 5.2m (2H, H22 et 23). Chlorhydrate: cristaux blancs, $[\alpha]_D^{20} - 74^\circ$ (c = 0.7). UV (éthanol): λ_{max} 243 et 280; (éthanol + HCl) λ_{max} 281 (ϵ 14,000).

Aza-14a D-homo ergostadiène-7,14 22-ol-3 β 19

Une solution de 0.208 g d'aza-14a D-homo ergostadiène-14, 22 ol-3 β 16 dans 10 ml de benzène anhydre est additionné de 0.130 g d'o-chloranil (1.05 éq). Après 30 min de reflux sous azote le milieu dilué par de l'éther et lavé avec de la lessive de soude puis de l'eau et évaporé fournit 0.220 g d'un mélange. Une séparation par CCE (élution: éther-méthanol 5%, ammoniacque 0.5%) permet d'isoler 0.032 g (15%) de produit de départ et 0.048 g (23%) de 19. F 140-141° (éther-pentane), $[\alpha]_D^{20} - 88^\circ$ (c = 1). Tr (calc): C, 81.01 (81.69); H, 10.96 (11.02%). SM (haute résolution) 411.3484 (M⁺ base, calc 411.3501), 286.2173 (perte de la chaîne latérale). IR: 3300 (OH), 1620 (imine conjuguée). UV: λ_{max} 235 (ϵ 6,500). RMN: 1.75m (OH); 3.25 à 3.87m (3H, H3 α et méthylène 15), 5.25m (H22 et 23); 6.05m (1H, H7).

BIBLIOGRAPHIE

- J. W. Chamberlin, M. O. Chaney, S. Chen, P. V. Demarco, N. D. Jones, et J. L. Ocolowitz, *J. Antibiotics* 27, 992 (1974).
- K. H. Michel, R. L. Hamill, S. H. Larsen, et R. H. Williams, *Ibid.* 28, 102 (1975).
- H. J. Hearn et S. L. Swanson, *J. Heterocyclic Chem.* 18, 207 (1981), et références citées.
- D. H. R. Barton et G. F. Laws, *J. Chem. Soc.* 52 (1954).
- D. H. R. Barton et C. J. W. Brooks, *Ibid.* 257 (1951).
- M. Fieser, W. E. Rosen et L. F. Fieser, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 5397 (1952).

- ⁷M. Anastasia, A. Fiecchi et A. Scala, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* 1821 (1979).
- ^{8a}T. L. Jacobs et R. B. Brownfield, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 4033 (1960); ^bN. J. Doorenbos et C. L. Huang, *J. Org. Chem.* **26**, 4548 (1961); ^cC. W. Shoppee, R. W. Killick et G. Krüger, *J. Chem. Soc.* 2275 (1962).
- ⁹P. Milliet, A. Picot et X. Lusinchi, *Tetrahedron Letters* 1195 (1971).
- ¹⁰H. D. Becker, *The Chemistry of Quinonoid Compounds* (Edited by S. Patai), p. 342. Wiley-Interscience, New York (1974).
- ¹¹D. H. R. Barton, J. E. T. Corrie, D. A. Widdowson, M. Bard et R. A. Woods, *J. Chem. Soc., Perkins Trans J* 1326 (1974).