

ALCALOÏDES STEREOÏDIQUES—CLXXII¹

PHOTOCHEMIE D'AZIDO-STEROÏDES**†

A. PANCRAZI et Q. KHUONG-HUU*

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

(Received in France 12 September 1974; Received in the UK for publication 28 January 1975)

Résumé—La photolyse d'azides stéroïdiques conduit principalement à des produits provenant de migrations de groupes alkyles et d'hydrogène 1-2. La formation d'un cycle pyrrolidinique par cyclisation d'un nitrène intermédiaire sur un carbone en δ est observée dans le seul cas de l'azido-6 β pregnane-5 α . Les différents états excités de l'azide et du nitrène sont discutés.

Abstract—Photolysis of azido-steroids leads to alkyl migration and 1-2 hydrogen transfer products. Pyrrolidine formation through an intermediate nitrene occurred in the case of 6 β azido 5 α -pregnane. Different excited states of azide and nitrene are considered.

La photodécomposition d'azides aromatiques et aliphatiques a fait l'objet d'un grand nombre de travaux.² En particulier, le comportement de molécules aromatiques a été bien défini, et l'existence d'un intermédiaire nitrène, au cours de l'irradiation UV, a été démontrée.

Par contre, dans le cas d'azides non aromatiques, les résultats obtenus ont été souvent contradictoires³ et surtout en ce qui concerne la formation d'intermédiaire nitrène et la possibilité pour ce dernier de conduire par cyclisation à des systèmes pyrrolidiniques.

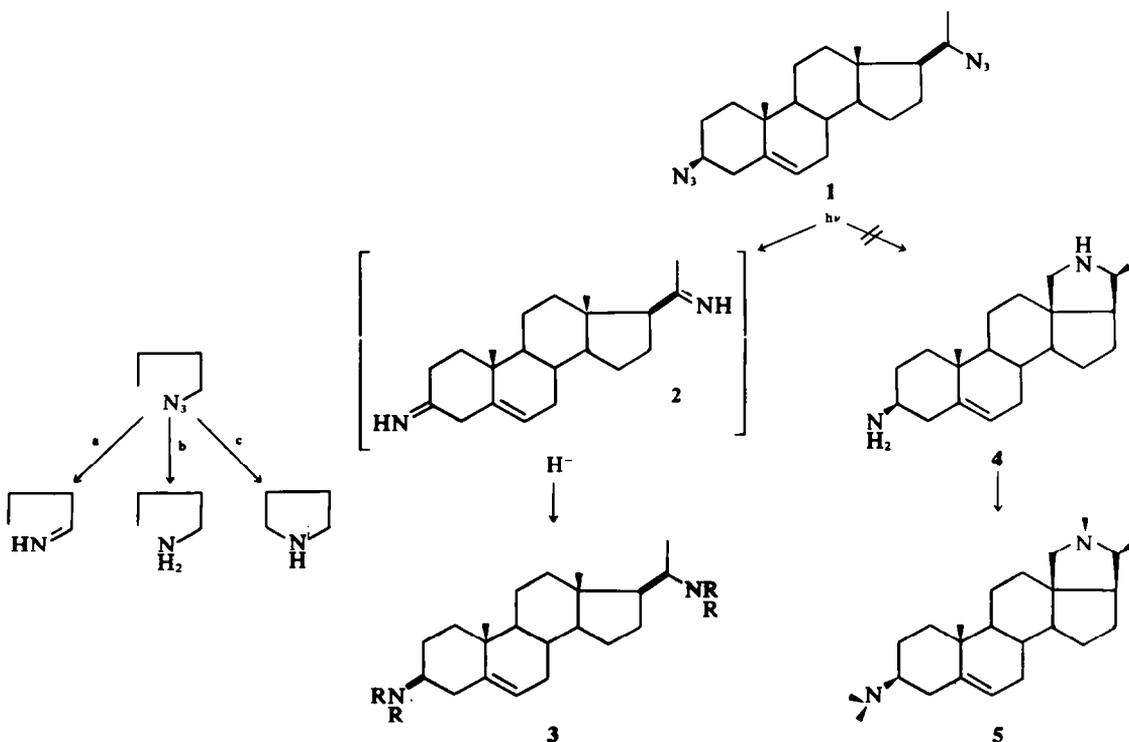
Dans de récents travaux⁴ nous avons pu montrer que la

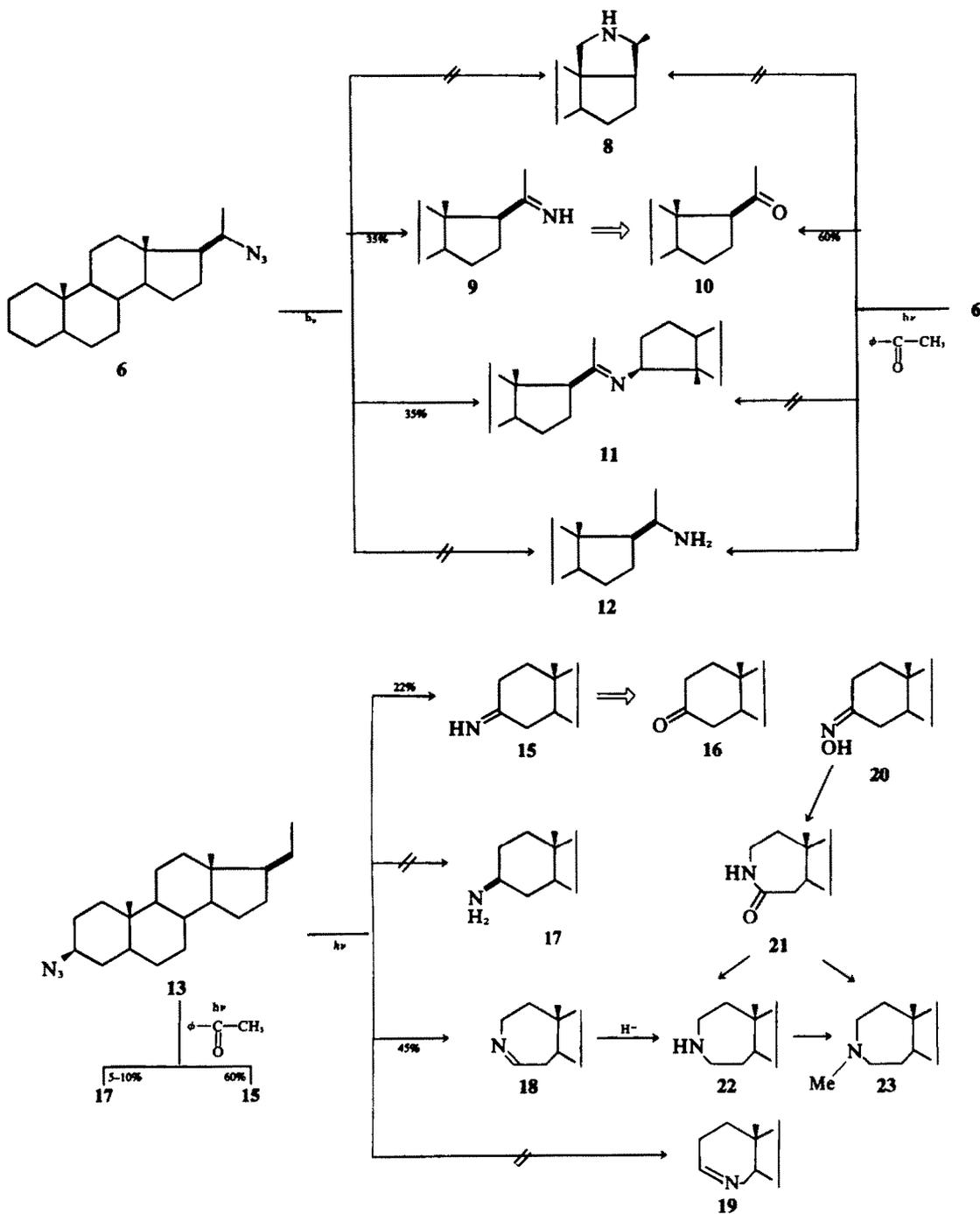
formation de conessine 5 par irradiation du diazide 1 n'avait pas lieu, et que des trois voies postulées par Barton et Morgan,⁵ seule la migration d'hydrogène 1-2 conduisant à l'imine 2 (Voie A) était observée. Dans le cas des azido(20S) 6, ou (20R) pregnane-5 α 7,^{4,6} l'irradiation conduit à l'imine 9 (migration d'hydrogène 1-2) et principalement à une base de Schiff bis-stéroïdique 11 (35%); la formation d'amine primaire 12 (5 à 10%) n'a lieu que lors de l'irradiation photosensibilisée par l'acétophénone.

En ce qui concerne les azides alicycliques comme les azido-3 β et 3 α pregnane-5 α , 13 et 14 la photochimie directe conduit principalement (45%) à un dérivé peu stable 18 réduit en aza-2-, A-homo pregnane-5 α 22 dont la synthèse partielle a été réalisée.

**5^e Communication.

†Partie de la Thèse de Doctorat es Sciences de A. Pancrazi, Orsay (30 Oct. 1973).





Le seul dérivé secondaire obtenu lors de l'irradiation de l'azide **13** est la pregnanone-3 **16**, aucune trace de l'amine **17** n'est décelée, résultats comparables en tous points à ceux obtenus lors de l'irradiation en présence d'un inhibiteur d'état triplet comme le *cis*-pipérylène.⁷

La photosensibilisation par l'acétophénone⁸ inhibe totalement la formation du dérivé aza **18**, le produit majoritaire (60%) est la cétone **16** accompagnée de trace d'amine primaire **17**.

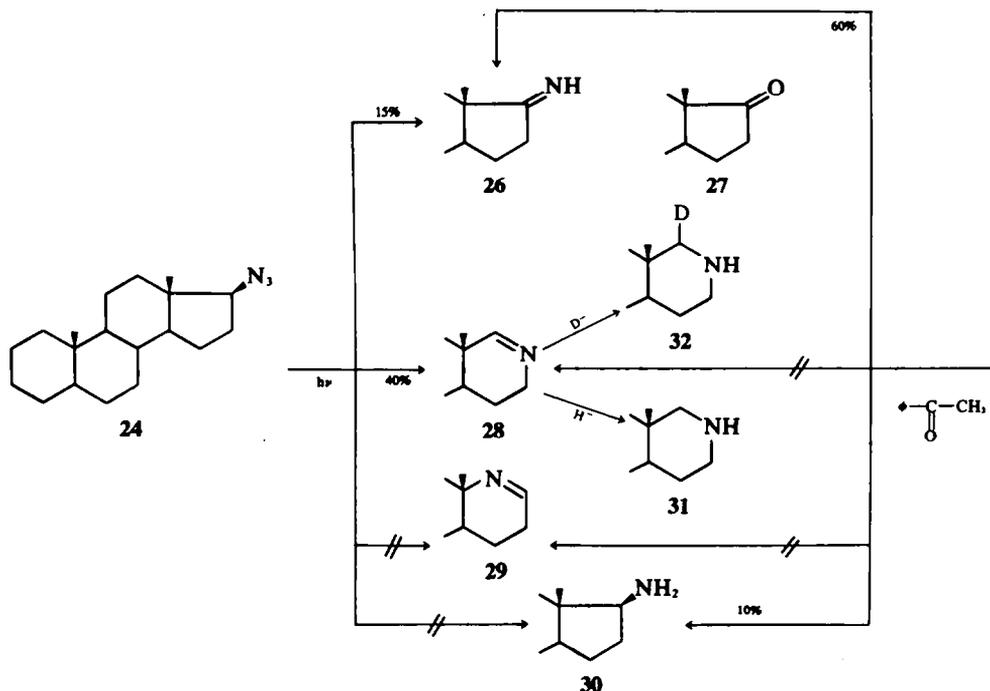
Les résultats de l'irradiation directe des deux stéréoisomères azido- 17β et 17α androstane-5 α , **24** et **25** font ressortir le même comportement du chromophore azide que lors de la photochimie de **13** et **14**.

En effet, les dérivés obtenus lors de l'irradiation directe

de **24** et **25** ont été identifiés à l'aza- 16α , D-homo androstène- 16α **28** (40%) et à l'androstanone- 17 **27** (15%); l'amine secondaire **31** a été identifiée par comparaison avec un échantillon de synthèse, obtenu par réduction de l'aza- 16α dioxo- $16,17$ androstane-5 α , **34**, résultant du réarrangement de Beckmann de l'oximo- 16 oxo- 17 androstane-5 α , **33**.⁹

De la même façon que précédemment, seule l'irradiation photosensibilisée conduit à l'amine primaire **30** (10%).

Il est à remarquer que lorsque l'irradiation directe est conduite sous barbotage d'oxygène, elle conduit à 5% de l'aza- 16α D-homo androstane-5 α , **35**, la lactame isomère **37** étant obtenue par transposition, ou photoréarrangement,¹¹ de Beckmann,¹⁰ de l'oxime **36**; la



méthode photochimique, bien que non préparative apparaît donc être la seule susceptible de conduire à une lactame du type 35.

Les résultats exposés précédemment sont en accord avec les prévisions de Barton et Morgan⁵ en ce qui concerne la migration d'hydrogène 1-2 (formation d'imine et de cétone), et l'abstraction d'hydrogène du solvant conduisant à l'amine primaire, du moins lors des irradiations photosensibilisées.

A partir des azido-(20S) et (20R) pregnane-5 α , 6 et 7, la cyclisation en pyrrolidine n'a pas été observée, cependant il a paru important de vérifier si elle pouvait avoir lieu dans le cas d'azido-6 β stéroïdes qui présentent une géométrie favorable à cette cyclisation.

L'irradiation de l'azido-6 β cyclo-3 α , 5 α prégnane 38 a été effectuée et le dérivé principal isolé (30%), identifié comme étant l'aza-6 α , B-homo cyclo-3 α , 5 α prégnène-5, 42.¹² La synthèse partielle de l'amine secondaire 45 n'a pu être réalisée, les transpositions de Beckmann de l'oximo-6, 48 et de l'oximo-7, 55 conduisant respectivement aux lactames 49 et 56.

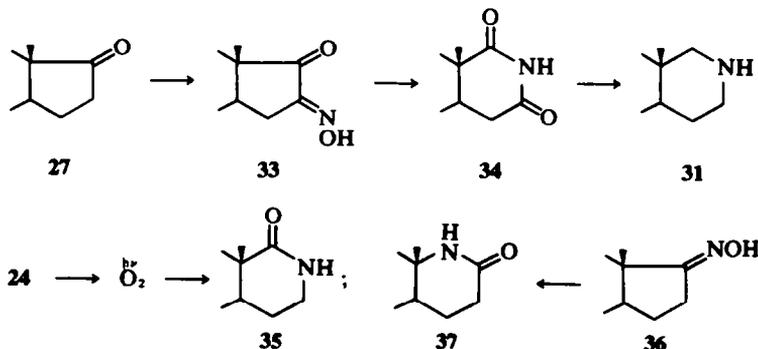
De la même façon que pour 38, l'azido-6 β pregnane-5 α , 58, a été irradié ainsi que l'épimère 6 α , 59 et les produits de réaction ont été identifiés à l'aza-6 α B-homo prégnène-6, 65 (25%), à l'aza-5 α B-homo prégnène-5 α , 63 (35%) et à la prégnanone-6, 62 (25%).¹³

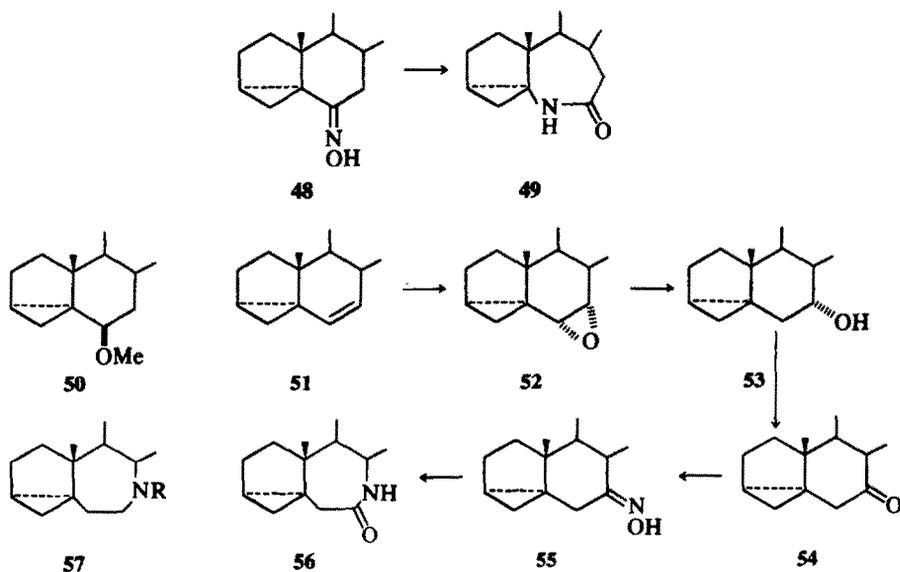
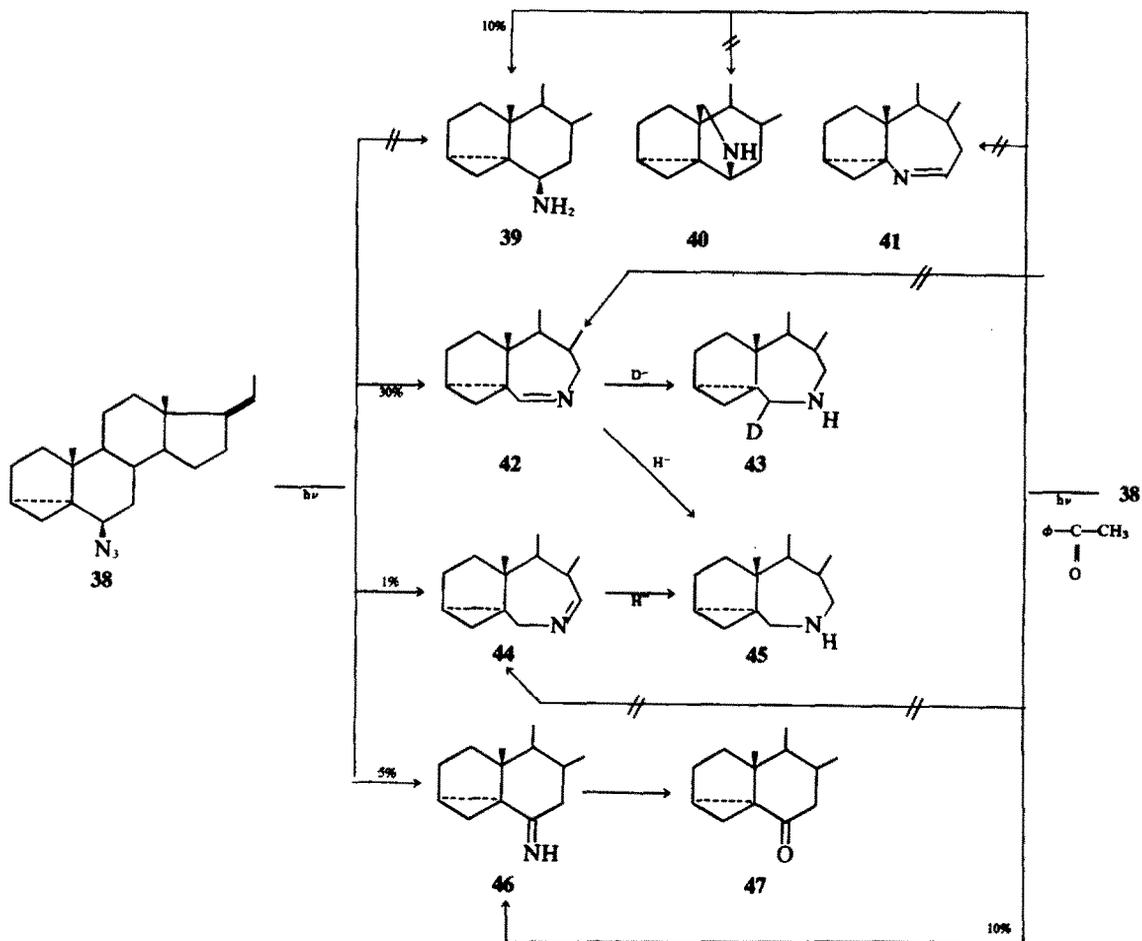
Cependant, dans le cas de l'isomère azido-6 β , 58 on isole 6% d'un dérivé polaire 67, inexistant après irradiation de l'azido-6 α , 59 et dont la structure a été démontrée comme étant celle de l'imino-6, 19 pregnane-5 α .¹³

Par conséquent, la formation du dérivé 67 par photochimie directe de l'azido-6 β confirme l'hypothèse émise par Barton et Morgan⁵ en ce qui concerne la possibilité d'une cyclisation en pyrrolidine, du moins en série stéroïdique.

DISCUSSION DES RÉSULTATS

Les travaux de Lewis et Saunders¹⁴ ont permis de situer le niveau d'énergie triplet des azides à environ 75-80 kcal/mole; cependant, certains photosensibilisateurs d'énergie triplet inférieure à 75 kcal/mole comme l'acétophénone ($E_T = 74$ kcal/mole) sont beaucoup plus efficaces vis-à-vis des azides qu'ils ne devraient l'être,¹⁵ or si les azides possèdent à leur état fondamental un enchaînement linéaire de leurs trois atomes d'azote, il a été montré par Roberts¹⁶ qu'au premier état excité l'azide possède une forme courbée plus stable d'environ 5 kcal/mole que la forme linéaire, et ceci explique l'efficacité de l'acétophénone. L'utilisation d'un tel photosensibilisateur a permis dans tous les cas étudiés d'inhiber totalement la formation de dérivé aza, à partir d'azides





alicycliques, et de la base de Schiff 11, à partir des azido-(20R) et (20S) pregnane-5 α , 6 et 7. La désactivation de l'état triplet des azides par le cis pipérylène n'a modifié en rien la nature et le rendement des produits finaux obtenus par voie directe.

Donc, en accord avec les résultats de Lewis et

Saunders,¹⁴ on peut admettre que le transfert intersystème $S_1 \rightarrow T_1$ est inefficace au cours de l'irradiation directe; celle-ci porte l'azide à un état excité singulet et conduit d'une part à la formation de dérivé aza par migration d'alkyle, et d'imine, par migration d'hydrogène 1-2 d'autre part.

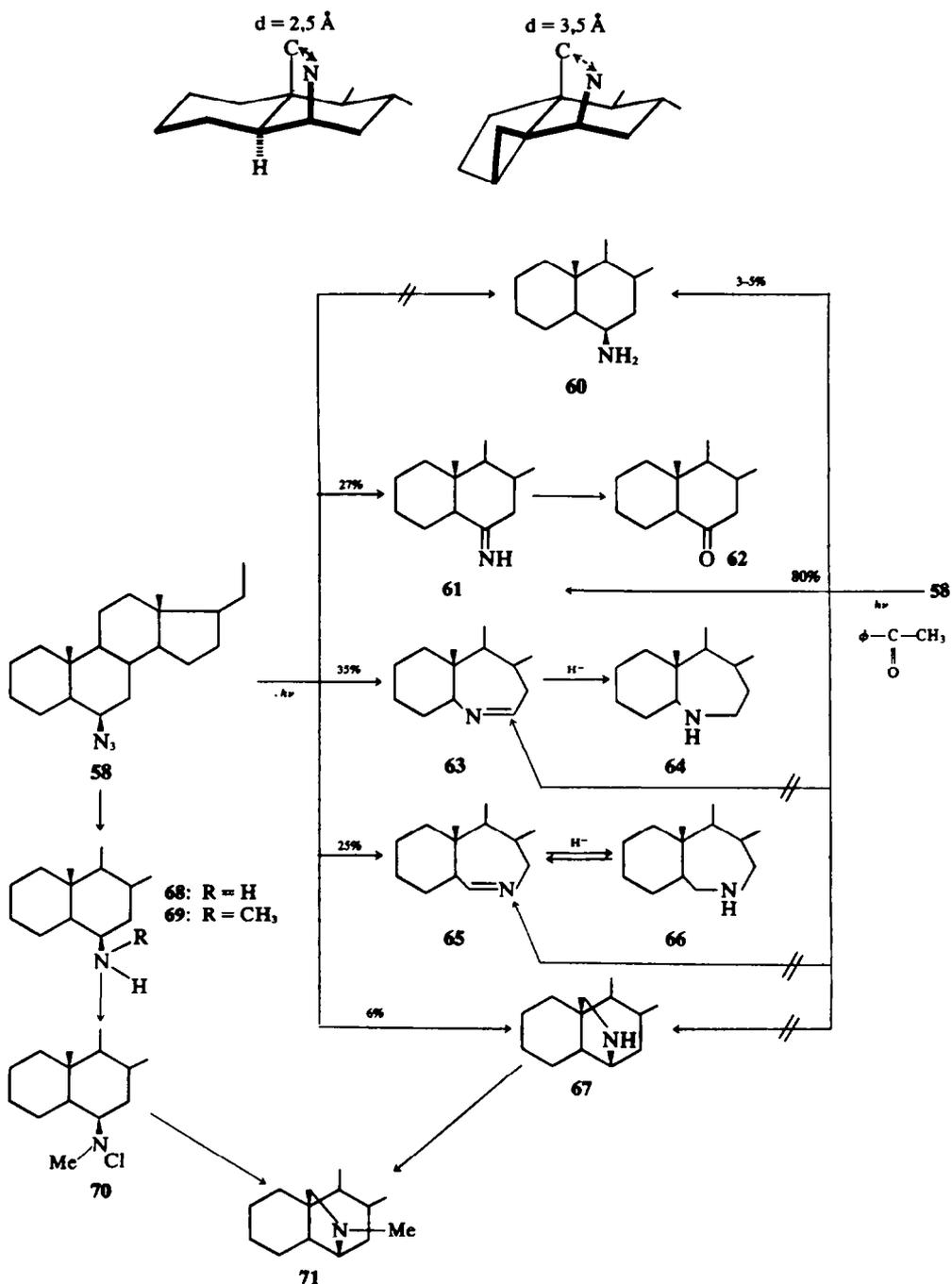
Les réactions photosensibilisées mettent en jeu un état excité triplet de l'azide qui se dissocie en nitrene triplet, la formation d'amine primaire est en effet généralement admise² comme provenant du nitrene intermédiaire.

Par contre, le problème de la formation d'un nitrene à partir de l'azide singulet fait l'objet de nombreuses controverses; la plupart des travaux effectués sur les azides aliphatiques¹⁷ ont permis à leurs auteurs de conclure que les vitesses de migration étaient identiques pour les groupes alkyles et hydrogène, et donc à la formation intermédiaire de nitrene. Or il apparaît dans tous nos résultats une très grande différence entre les vitesses de migration, à tel point que hormis l'azido-6 β pregnane-5 α , **58** tous les azides que nous avons étudiés ne

conduisent qu'à un seul dérivé aza, majoritaire par rapport à l'imine.

En conséquence, il semble peu vraisemblable que le nitrene soit l'intermédiaire réactif en photochimie directe, exception sera faite pour l'azido-6 β pregnane-5 α , **58**, qui conduit à une cyclisation en pyrrolidine, vraisemblablement par l'intermédiaire d'un nitrene singulet.

On peut remarquer que dans le cas de l'azido-6 β cyclo-3 α ,5 α pregnane **38** cette cyclisation n'a pas lieu, et ceci peut être en partie expliqué par des considérations stériques; en effet, pour l'azido-6 β pregnane-5 α , **58**, la distance séparant l'azote situé en 6 β et le carbone du méthyle 18 est de 2.5 Å, alors qu'elle est de 3.5 Å dans le cas de l'azido-6 β cyclo-3 α ,5 α pregnane **38**.



CONCLUSIONS

Des résultats précédemment exposés il apparaît que l'irradiation directe des azides fait intervenir un état singulet de l'azide excité qui conduit à la formation de dérivés aza et d'imines.

La formation d'un cycle pyrrolidinique par l'irradiation de l'azido-6 β pregnane-5 α met en jeu la formation intermédiaire de nitrène singulet, mais ne constitue pas le phénomène essentiel en irradiation directe. Par contre, l'irradiation photosensibilisée, qui fait intervenir un état triplet de l'azide conduit vraisemblablement au nitrène triplet responsable de la formation d'amine primaire et d'imine.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion, non corrigés, sont pris en tubes capillaires avec un appareil Buchi. Les pouvoirs rotatoires ont été effectués (CHCl₃, RP, 0.5% ethanol, 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 des spectrographes Varian A-60, T-60, (en solution dans le chloroforme deutérié, sauf exception signalée); le tétraméthylsilane étant pris comme zéro de référence, les déplacements chimiques (δ) sont évalués en ppm, les constantes de couplage en Hz. Les spectres de masse ont été enregistrés sur spectrographes Atlas CH₄ ou AEI 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. Les chromatographies sur colonne sont réalisées avec de l'alumine standard, activité II-III, ou silice Mallinckrodt CC4 (sauf exception signalée).

Les irradiations directes ont été réalisées dans le cyclohexane, dans un tube de Vycor ($\lambda > 2540$ Å) et sous barbotage d'azote, par une lampe haute pression SP 500 Philips; les réactions de photosensibilisation sont effectuées dans le cyclohexane, dans un tube de Pyrex de 3 mm ($\lambda > 3660$ Å) avec des concentrations de 0.3 mole/l. d'acétophénone et 0.12 mole/l. d'azide. Les réactions de "quenching" sont effectuées en tube vycor avec des concentrations de 0.3 mole/l. de cis pipérylène et 0.12 mole/l. d'azide.

Azido-3 α pregnane-5 α 14

L'hydroxy-3 β pregnane-5 α (17.5 g) en solution dans 45 cm³ de pyridine est additionné de 15 g de chlorure de tosyloyle et abandonné à température ambiante pendant 48 h. Le tosyloxy-3 β pregnane-5 α (25 g) est précipité par l'eau et séché sur P₂O₅. 9 g du tosyloxy-3 β pregnane-5 α sont additionnés à une solution de 12 g de NaN₃ dans 300 cm³ d'HMPT et portés à 90°C pendant 1 h. Après extraction et purification l'azido-3 α pregnane-5 α est cristallisé dans l'acétone. F, 104.5°; $[\alpha]_D + 17^\circ$; RMN: s, 0.58 (CH₃18), s, 0.80 (CH₃19), m, 3.88 (H-3 β); UV: λ_{max} 217 nm, $\epsilon = 300$, λ_{max} 286 nm, $\epsilon = 40$.

Azido-3 β pregnane-5 α 13

9 g du tosyloxy-3 β pregnane-5 α sont additionnés à une solution de 13 g de NaOBz dans 250 cm³ d'HMPT et portés à 150°C pendant 2 h. Le benzoyloxy-3 α est traité par 4 g d'aluminohydrure de lithium dans 400 cm³ d'éther. Après 12 h de contact, l'extraction conduit à 6 g d'un résidu dont la purification permet d'isoler 3.7 g d'hydroxy-3 α pregnane-5 α . F 186°; $[\alpha]_D + 14^\circ$; RMN: s, 0.56 (CH₃18), s, 0.79 (CH₃19), m, 4.0 (H-3 β). A 1 g d'hydroxy-3 α pregnane-5 α en solution dans 200 cm³ de pyridine est ajouté 1 g de chlorure de tosyloyle. Après 48 h le tosyloxy-3 α est précipité par l'eau et séché sur P₂O₅. A une solution de 40 g de NaN₃ dans 250 cm³ d'HMPT sont additionnés 15 g de tosyloxy-3 α pregnane-5 α ; après 8 h de contact à 25°C, l'extraction conduit à 11 g de résidu purifié sur silice et recristallisé dans l'acétone. F 78°; $[\alpha]_D + 22^\circ$; RMN: s, 0.55 (CH₃18), s, 0.81 (CH₃19), m, 3.2 (H-3 α); UV: λ_{max} 215 nm, $\epsilon = 430$, λ_{max} 286, $\epsilon = 40$.

Aza-2a oxo-3, A-homo pregnane-5 α 21

La cétone 16 (2.3 g) (RMN: s, 0.6 (CH₃18), s, 1.03 (CH₃19)) obtenue par oxydation de Jones de l'hydroxy-3 β pregnane-5 α , est dissoute dans 60 cm³ d'une solution méthanolique d'acétate d'hydroxylamine (2.4 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 4.2 g d'acétate de sodium) et portée à reflux pendant 5 h. L'extraction conduit à l'oxime 20 (1.7 g), qui placée en solution à -5°C dans 30 cm³ de chlorure de thionyle, est versée goutte à goutte sur 100 cm³ de potasse 4 N à 80°C.¹⁸ La purification conduit à 1 g de 21. F 293-295°; $[\alpha]_D + 0.5^\circ$; RMN: s, 0.58 (CH₃18), s, 0.93 (CH₃19), m, 2.7 (2H).

Aza-2a A-homo pregnane-5 α 22

La lactame 21 (1.7 g) en solution dans 1 l de mélange dioxane/CH₂Cl₂ (1/1) est réduite en 12 h à reflux du solvant par 3 g de LiAlH₄; on isole 970 mg de 22 purifié par sublimation. F 96°; $[\alpha]_D + 4^\circ$; RMN: s, 0.55 (CH₃18), s, 0.81 (CH₃19), m de 2.5 à 3.0 (6H).

N-méthyl aza-2a A-homo pregnane-5 α 23

La purification du résidu brut précédent conduit également à 260 mg; $[\alpha]_D + 1.5^\circ$ (sublimé); RMN: s, 0.56 (CH₃18), s, 0.83 (CH₃19), s, 2.34 (N-CH₃), m de 2.2 à 3.0 (6H).

Photochimie de l'azido-3 β pregnane-5 α et de l'azido-3 α pregnane-5 α 14

(a) *Voie directe.* L'azido-3 β , pregnane-5 α , 13 (1 g) (ou 3 α , 14) en solution dans 50 cm³ de cyclohexane est irradié pendant 2 h 30. Après évaporation du solvant, le résidu obtenu (900 mg) est purifié sur CCM; on peut isoler 23 mg de l'azide 13 de départ (2%), 220 mg (22% de cétone 16 et 450 mg (45%) d'un dérivé aza peu stable 18 dont la réduction par BH₄⁻Na⁺ dans le méthanol conduit à l'amine secondaire 22.

(b) *Voie photosensibilisée.* L'azide 13 (100 mg) en solution dans 25 cm³ de cyclohexane est irradié en présence d'acétophénone pendant 1 h; l'analyse des produits formés montre la présence de 60% de cétone 16 et de 10% d'amino-3 β pregnane-5 α , 17;^{19a} l'irradiation photosensibilisée de l'isomère 3 α , 14, conduit également à 60% de 16 et 10% d'amino-3 α pregnane-5 α .^{19b}

(c) *En présence de cis-pipérylène.* L'azide 3 β , 13 (100 mg) en solution dans 25 cm³ de cyclohexane est irradié en présence de cis-pipérylène pendant 1 h; les dérivés obtenus sont identiques à ceux obtenus au cours de l'irradiation directe et avec les mêmes rendements respectifs.

Photochimie de l'azido-17 α androstane-5 α 25

(a) *Voie directe.* L'azide 25 (20) (1 g) en solution dans 25 cm³ de cyclohexane est irradié pendant 2 h. Le résidu obtenu (900 mg) après évaporation sous vide est purifié sur CCM. On peut isoler 120 mg (15%) d'azide de départ 25, 130 mg (15%) de la cétone-17 27 et 370 mg (40%) de l'aza-16a D-homo androstène-16a, 28. F 94°; $[\alpha]_D + 97^\circ$; RMN: s, 0.89 (CH₃18), s, 0.78 (CH₃19), m, 3.7 (CH₂16), t, 7.4 (H-17) (J₁ = J₂ = 2.5 Hz); SM: M⁺ 273; UV: λ_{max} 260 nm $\epsilon = 116$, $\Delta\epsilon = +2.29$. L'azide 24 (1 g) en solution dans 50 cm³ de cyclohexane est irradié pendant 2 h. Après purification du résidu brut, on isole 57 mg d'azide 24 (5%), 86 mg (7%) de cétone-17, 27 et 520 mg (50%) du dérivé 28.

Aza-16a D-homo androstane-5 α 31. L'aza 28 (54 mg) en solution dans 10 cm³ de méthanol est réduit en 2 h par 50 mg de BH₄Na: $[\alpha]_D + 9^\circ$; RMN: s, 0.91 (CH₃18), s, 0.77 (CH₃19); CH₂17, système AB, A à 2.22, B à 2.57 (J_{AB} = 12 Hz), m de 2.1 à 3.25 (CH₂16); SM: M⁺ 275, M-15, m/e 57 (8%), 44 (33%) 43 (13%).

Aza-16a D-homo androstane-17d, 32. L'aza 28 (40 mg) en solution dans 10 cm³ de CH₃OD à 5% de D₂O est réduit par 40 mg de BD₄Na en 2 h: RMN: s, 0.91 (CH₃18), s, 0.77 (CH₃19), s, 2.52 (H-17)⁴, m, 2.57 (CH₂16); SM: M⁺ 276, m/e 58 (7%), 45 (10%), 44 (6%).

(b) *Voie photosensibilisée.* L'azide-17 α , 25 (1 g) en solution dans 50 cm³ de cyclohexane est irradié en présence d'acétophénone pendant 2 h; la purification du résidu brut conduit à 100 mg (12%) d'azide 17 α , 25, 600 mg (65%) de cétone 27 et 120 mg (13%) d'amino-17 α androstane-5 α .²⁰ L'azide-17 β , 24, traité dans les mêmes conditions conduit à 15% d'azide de départ, 60% de cétone 27 et 10% d'amino-17 β , 30.⁴

(c) *Sous barbotage d'oxygène.* L'azide-17 β , **24** (1 g) (ou **17a**, **25**) en solution dans 50 cm³ de cyclohexane est irradié pendant 2 h sous barbotage d'oxygène. La purification conduit à 300 mg (33%) d'azide de départ, 105 mg (10%) de **28** et 51 mg (5%) d'aza-16a oxo-17 D-homo androstane-5 α , **35**. F 271-2°; RMN: s, 1-13 (CH₃18), s, 0-77 (CH₃19), m, 3-3 (CH₂16), m, 3-3 (CH₂16); SM: M⁺ 289, M-15, M-43, M-45, M-57, M-71, M-71-15, m/e 44 (7%).

Cyclo-3 α ,5 α méthoxy-6 β prégnane **50**

A une solution de 12 g de tosyloxy-3 β prégnane-5 dans 350 cm³ de méthanol sont ajoutés 22 g d'acétate de potassium dans 170 cm³ de méthanol. Après un reflux de 1 h, l'extraction laisse un résidu pesant 8-3 g dont la purification conduit à 5 g de **50**: [α]_D+42°; RMN: s, 0-63 (CH₃18), s, 1-03 (CH₃19), t, 2-7 (H-6 α) (J = 3 Hz), s, 3-32 (O-CH₃).

Cyclo-3 α ,5 α prégnane-6 **51**

Le méthoxy-6 β , **50** (13-2 g) en solution dans 800 cm³ de xylène et 66 g d'alumine est porté à reflux pendant 24 h.²¹ Le résidu obtenu (11-5 g) est purifié par recristallisation dans l'acétone. F 109°; [α]_D+48; RMN: s, 0-63 (CH₃18), s, 0-98 (CH₃19), 2H partie AB d'un système ABX, A à 5-16, B à 5-54 (J_{AB} = 10 Hz, J_{AX} = 2-5 Hz, J_{BX} = 1-5 Hz); UV: λ_{\max} 210 nm, ϵ = 680; λ_{\max} 266 nm, ϵ = 20, $\Delta\epsilon_{210}$ = -5-85, $\Delta\epsilon_{330}$ = -0-9.

Cyclo-3 α ,5 α époxy-6 α ,7 α prégnane **52**

A 137 mg d'acide p-nitroperbenzoïque dans 15 cm³ d'éther, on additionne 177 mg de **51** en solution dans 20 cm³ d'éther. Après 8 h de contact, l'extraction conduit à 140 mg de **52**. F 141-2°; [α]_D+8°; RMN: s, 0-63 (CH₃18), s, 0-88 (CH₃19), 2H système AB, A à 2-76, B à 3-17 (J_{AB} = 5 Hz, J_{BX} = 2 Hz).

Cyclo-3 α ,5 α hydroxy-7 α prégnane **53**

L'époxyde **52** (180 mg) en solution dans 25 cm³ d'éther est réduit en 1 h. par 200 mg de LiAlH₄. Après purification, on isole 100 mg de **53** recristallisé du méthanol: F 86°; [α]_D+46°; RMN: s, 0-58 (CH₃18), s, 0-91 (CH₃19), m, 3-75 (H-7 β).

Cyclo-3 α ,5 α prégnanone-7, **54**

81 mg de l'alcool **53** sont oxydés par 0-2 cm³ de réactif de Jones dans 5 cm³ d'acétone en 10 min. Le résidu (80 mg) est recristallisé dans l'acétone. F 124-5°; [α]_D-5°; RMN: s, 0-6 (CH₃18), s, 1-7 (CH₃19), H, partie A d'un système AB à 2-91 (J_{AB} = 13 Hz); UV: λ_{\max} 219 nm, ϵ = 23, $\Delta\epsilon_{220}$ = -0-57.

Cyclo-3 α ,5 α oximo-7 prégnane **55**

1-1 g de cétone **54** est dissous dans 30 cm³ d'une solution méthanolique d'acétate d'hydroxylamine et porté à reflux 2 h. Le résidu brut (1 g) est recristallisé dans le méthanol. F 117°; [α]_D-88°; RMN: s, 0-58 (CH₃18), s, 1-07 (CH₃19), 2H système AB, A à 2-1, B à 2-8 (J_{AB} = 13-5 Hz), m, 7-8 (H).

Cyclo-3 α ,5 α aza-7 α oxo-7 B-homo prégnane **56**

L'oxime **55** (500 mg) en solution à -5°C dans 5 cm³ de chlorure de thionyle est additionné à une solution de potasse 4N (100 cm³) à 90°C.²² L'extraction conduit à 468 mg recristallisé de l'éther. F 173°; [α]_D+65°; RMN: s, 0-61 (CH₃18), s, 1-08 (CH₃19), système AX, A à 1-64, B à 3-15 (J_{AX} = 15 Hz) (CH₂6), sextuplet, 3-29 (H-8 β) (J₁ = J₂ = 9 Hz, J₃ = 4-5 Hz), m, 5-26 (H); UV: λ_{\max} 203 nm, ϵ = 470, λ_{\max} 230 nm, ϵ = 20, $\Delta\epsilon$ = 203 = +6-42, $\Delta\epsilon_{230}$ = +0-82.

Cyclo-3 α ,5 α aza-7 α B-homo prégnane **57**

La lactame **56** (250 mg) en solution dans l'éther (30 cm³) est réduite par 300 mg de LiAlH₄ en 12 h. L'extraction laisse un résidu (196 mg) non cristallisable: [α]_D+89°; RMN: s, 0-59 (CH₃18), s, 1-01 (CH₃19), m, de 2 à 3 (5H); SM: M⁺ 301, M-15 (15%). La réduction de **56** par LiAlD₄ conduit au cyclo-3 α ,5 α aza-7 α B-homo prégnane-7 δ : RMN: s, 0-6 (CH₃18), s, 1-04 (CH₃19), t, 2-53 (H-8 β) (J₁ = J₂ = 9 Hz).

Photochimie de l'azido-6 β cyclo-3 α ,5 α prégnane **38**.¹²

(a) *Voie directe.* L'azide **6 β** , **38**¹² (1-5 g) en solution dans 50 cm³ de cyclohexane est irradié pendant 1 h. La purification des produits bruts permet d'isoler 680 mg (45%) de l'azide de départ,

80 mg (5%) de cétone **47** et 450 mg (30%) de l'aza-6 α cyclo-3 α ,5 α B-homo prégnane-6, **42**.

(b) *Voie photosensibilisée.* L'azide **6 β** , **38** (100 mg) en solution dans 25 cm³ de cyclohexane est irradié en présence d'acétophénone pendant 2 h. L'examen des produits formés montre la présence de 10% de cétone **47** et 10% d'amine primaire **39**.

Cyclo-3 α ,5 α oximo-6 prégnane **48**

La cétone **47** (200 mg) dans 15 cm³ d'une solution méthanolique d'acétate d'hydroxylamine est portée à reflux 30 min. Après extraction et purification, on isole 194 mg de **48**: RMN: s, 0-6 (CH₃18), s, 0-93 (CH₃19), 1H partie A d'un système AX à 3-3 (J_{AX} = 11 Hz), m, 7-9 (H).

Cyclo-3 α ,5 α aza-5 α oxo-6 B-homo prégnane **49**

150 mg de l'oxime **48** en solution à -5°C dans 6 cm³ de chlorure de thionyle sont versés sur 40 cm³ de potasse 4N à 90°C.²² Le résidu obtenu après extraction est purifié par chromatographie: RMN: s, 0-61 (CH₃18), s, 1-02 (CH₃19), m, 2-3 (CH₂7), m, 5-9 (H); SM: M⁺ 315, M-15, M-29, m/e 205, 151, 149.

Azido-6 α prégnane-5 α **59**

500 mg d'hydroxy-6 β prégnane-5 α en solution dans 2 cm³ de pyridine sont additionnés de 300 mg de chlorure de mésyle. Après 30 min l'extraction conduit à 600 mg de résidu qui sont additionnés à une solution de 500 mg de NaN₃ dans 25 cm³ d'HMPPT; après 48 h à 25°C, l'extraction et la purification conduisent à 50 mg d'azido-6 α , **59**; [α]_D+60°; RMN: s, 0-56 (CH₃18), s, 0-81 (CH₃19), m, 3 (H-6 β); UV: λ_{\max} 220 nm, ϵ = 400, λ_{\max} 290 nm, ϵ = 40, $\Delta\epsilon_{292}$ = +0-135.

Photochimie de l'azido-6 β prégnane-5 α **58**¹³

(a) *Voie directe.* L'azide **6 β** , **58**,¹³ (1 g) en solution dans 50 cm³ de cyclohexane est irradié pendant 1 h 30. La purification conduit à 77 mg (8%) d'azide de départ, 265 mg (27%) de cétone **62**, 247 mg (25%) de l'aza **65**, 342 mg (35%) de l'aza **63** et 56 mg (6%) de l'imino-6,19 prégnane-5 α , **67**. L'azide-6 α , **59** (30 mg) en solution dans 10 cm³ de cyclohexane est irradié pendant 30 min. L'examen des produits formés révèle une parfaite analogie avec ceux obtenus à partir de **58**, à l'exception de l'imino-6,19 prégnane-5 α , **67** qui n'est pas observé dans le résidu brut de photochimie.

Aza-6 α B-homo prégnane-5 α **66**. 82 mg de l'aza **65** en solution dans 25 cm³ d'éthanol sont réduits en 2 h par 100 mg de BH₄Na. Le résidu brut est purifié par sublimation: F 79°; [α]_D+5°; RMN: s, 0-58 (CH₃18), s, 0-88 (CH₃19), m, de 2-4 à 3-2 (4H); SM: M⁺ 303 (1%), M-15, m/e 178, 164, 152 (3%), 138 (3%), 41 (6%).

Aza-5 α B-homo prégnane-5 α **64**. 157 mg de l'aza **63** en solution dans 25 cm³ d'éthanol sont réduits en 2 h par 200 mg de BH₄Na. Le résidu brut est purifié par sublimation: F 81°; [α]_D+47°; RMN: s, 0-58 (CH₃18), s, 0-83 (CH₃19), Dd, 2-46 (H-5 α) (J₁ = 10 Hz, J₂ = 5 Hz), m, de 2-6 à 3-2 (2H); SM: M⁺ 303 (7%), M-15, M-29, M-43, M-57, M-69, m/e 124 (18%).

(b) *Voie photosensibilisée.* L'azide-6 β , **58** (100 mg) en solution dans 25 cm³ de cyclohexane et en présence d'acétophénone est irradié pendant 20 min. L'analyse des produits formés montre la présence de 70 à 80% de cétone **62** et de 3 à 5% d'amine primaire **60**.

Remerciements—Nous remercions Monsieur le Prof. M.-M. Janot et Monsieur le Docteur R. Goutarel pour l'intérêt qu'ils ont porté à ces recherches.

BIBLIOGRAPHIE

- Alcaloïdes stéroïdiques—CLXXI: C. Monneret, P. Choay et Q. Khuong-Huu, *Tetrahedron* **31**, 575 (1975).
- Lwowski, *The Chemistry of the Azido Group*, Ed. S. Patai, Academic Press, New York 1971.
- E. Wassermann, G. Smolinsky et W. A. Yager, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 3166 (1964); R. M. Moriarty et M. Rahman, *Tetrahedron* **21**, 2877 (1965); W. H. Saunders Jr et E. A. Caress, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 861 (1964); D. H. R. Barton et A. N. Starratt, *J. Chem. Soc.* **2444** (1965).

- ⁴A. Pancrazi, Q. Khuong-Huu et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4446, (1970).
- ⁵D. H. R. Barton et L. R. Morgan, *J. Chem. Soc.* 624 (1962).
- ⁶Q. Khuong-Huu et A. Pancrazi, *Tetrahedron Letters* 4221 (1968).
- ⁷R. L. Frank et E. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 69, 2313 (1974); A. A. Lamola et G. S. Hammond, *J. Chem. Phys.* 43, 2129 (1965).
- ⁸W. G. Herkstroeter, A. A. Lamola et G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 4537 (1964).
- ⁹P. Longevialle, résultats non publiés.
- ¹⁰C. W. Shoppee et R. K. Killirk, *J. Chem. Soc.* 1513 (1970).
- ¹¹H. Sugimoto et T. Uchida, *Tetrahedron Letters* 2293 (1973).
- ¹²Q. Khuong-Huu et A. Pancrazi, *Tetrahedron Letters* 37 (1971).
- ¹³A. Pancrazi, Q. Khuong-Huu et R. Goutarel, *Tetrahedron Letters* 5015 (1972).
- ¹⁴F. D. Lewis et W. H. Saunders, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 7033 (1966).
- ¹⁵W. G. Herkstroeter et G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 4769 (1966); G. S. Hammond, J. Saltiel, A. A. Lamola, N. J. Turro, J. S. Bradshaw, D. O. Cowan, R. C. Connsell, V. Vogt et C. Dalton, *Ibid.* 86, 3197 (1964).
- ¹⁶J. D. Roberts, *Chem. Ber.* 94, 273 (1961).
- ¹⁷F. D. Lewis et W. H. Saunders, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 645 (1967); F. D. Lewis et J. C. Dalton, *Ibid.* 91, 5260 (1969).
- ¹⁸C. W. Shoppee et G. Krueger, *J. Chem. Soc.* 3641 (1961).
- ^{19a}C. W. Shoppee, D. E. Evans, H. C. Richards et G. H. R. Summers, *J. Chem. Soc.* 1649 (1956); ^{19b}M. -M. Janot, Q. Khuong-Huu et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1640 (1960).
- ²⁰M. Davis et E. W. Parnell, *J. Chem. Soc. (C)*, 1698 (1966).
- ²¹B. Riegel, G. P. Hager et B. L. Zenitz, *J. Am. Chem. Soc.* 68, 2562 (1946).
- ²²C. W. Shoppee, M. I. Akhtar et R. E. Lack, *J. Chem. Soc.* 3392, (1964).
- ²³M. S. Ahmad Shafullah et M. Mushfiq, *Tetrahedron Letters* 2739 (1970).