

ALCALOÏDES STÉROÏDIQUES—CLXVIII¹

ACTION DU CHLORURE DE BENZOÏLE ET DU CHLORURE DE p-TOLUÈNESULFONYLE SUR UNE NITRONE HÉTÉROCYCLIQUE STÉROÏDIQUE²

J.-P. ALAZARD, B. KHEMIS et X. LUSINCHI*

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

(Received in France 18 June 1974; received in the UK for publication 23 December 1974)

Résumé—En fonction du chlorure d'acide utilisé (chlorure de benzoyle ou chlorure de p-toluènesulfonyle) et des conditions réactionnelles, la nitrone stéroïdique 7, N-oxy N-déméthyl 5 α -conénine-20(N), conduit à un ester d'hydroxylamine α hydroxylé, à une amine α substituée, ou à un oxazirane. Les résultats obtenus apportent des précisions complémentaires concernant l'action des chlorures d'acide sur les nitrones.

Abstract—The steroidal nitrone 7, N-oxy-N-demethyl-5 α -20(N)-conenine, leads to an α -hydroxyl ester of hydroxylamine, to an α -substituted imine, or to an oxazirane, depending on the acid chloride used (benzoyl chloride or p-toluenesulfonyl chloride), and also on reaction conditions. These results offer additional information about the reaction of nitrones with acid chlorides.

L'introduction d'une fonction en α d'une imine peut être effectuée à partir de la nitrone correspondante. Développant une étude initiale de Todd *et al.*³ Gutteridge et Dales⁴ ont montré que l'action d'une mole de chlorure de benzoyle sur la nitrone 1 conduit à l'imine α benzoyleoxylée 2 (Schéma 1). Cette dernière est obtenue soit en présence d'une solution aqueuse de soude, soit dans le toluène en présence de triméthylamine, soit dans le chloroforme en l'absence de base. Des résultats analogues sont obtenus avec l'anhydride acétique.^{3b}

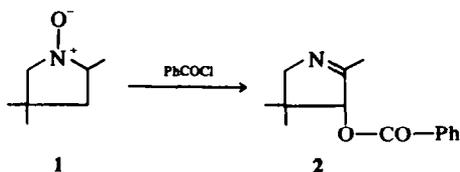


Schéma 1

nitrone 7 n'est pas mobile, le méthyle 21 étant seul deutériable.⁵

La nitrone 7 est accessible à partir de l'hétérocycle pyrrolidinique correspondant⁷ qui se rencontre dans certains stéroïdes aminés naturels tels que la conessine⁸ ou qui peut être synthétisé par cyclisation radicalaire de la chloramine dérivée d'un amino-20 prégnane.⁹ L'application à l'imine 10 de méthodes connues¹⁰ permet d'envisager ce composé comme un intermédiaire éventuel pour la synthèse partielle de stéroïdes 18-20-21 substitués apparentés à l'aldostérone.

L'étude des particularités de l'action des chlorures d'acides sur la nitrone 7, apportant des données complémentaires concernant ce type de réaction, fait l'objet du présent mémoire.

Action du chlorure de benzoyle, dans les conditions de Schotten-Baumann, sur la nitrone 7, N-oxy N-déméthyl (5 α) conénine-20(N).

Une solution de la nitrone 7 dans un solvant non miscible à l'eau (benzène ou chloroforme) agitée en présence d'une solution alcaline aqueuse, et traitée par une mole ou un excès de chlorure de benzoyle, ne réagit pas comme la nitrone 1 étudiée par Gutteridge et Dales.^{3a} Le produit obtenu correspond à un mélange des deux

Le mécanisme admis pour ce type de réaction (Schéma 2) correspond à celui proposé par Pachter pour l'action du chlorure de benzoyle (Y = PhCO, X = Cl) sur le N-oxyde de quinaldine¹ et qui a été confirmé par l'ensemble des travaux ultérieurs concernant l'action des chlorures et anhydrides d'acide sur les N-oxydes aromatiques;⁵ formation d'un sel d'immonium 4, en équilibre avec une forme anhydrobase 5, laquelle se transpose en imine α substituée 6.

Appliquée à la nitrone stéroïdique 7, cette réaction pouvait éventuellement conduire à une imine fonctionnalisée en 21, 10. Des deux anhydrobases possibles, 8 et 9, la formation de celle dont la double liaison serait en 17-20, 9, à la jonction de deux cycles accolés à cinq éléments, paraît improbable. Il est à noter que l'hydrogène en 17 de l'imine correspondant à la

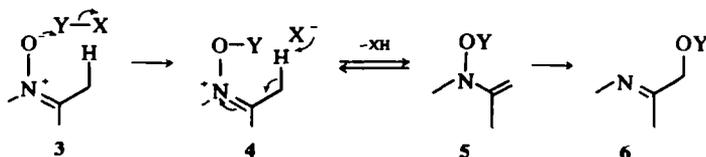
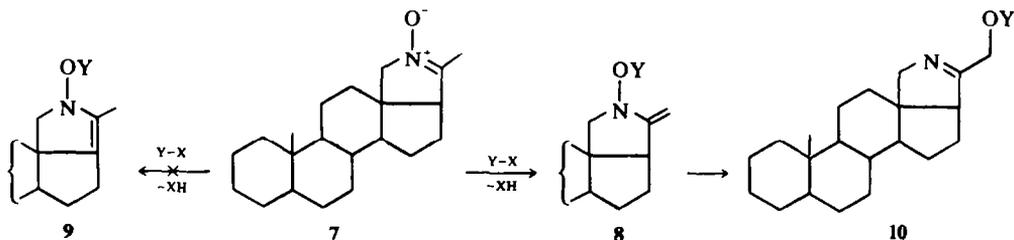


Schéma 2

*Ce travail a fait l'objet de la thèse de Doctorat de 3e Cycle de B. Khemis soutenue le 3 décembre 1973 à l'Université de Paris-Sud, Centre d'Orsay.

[†]Le chlorhydrate de l'imine est obtenu dans ce dernier cas. En présence d'une base, le produit effectivement isolé, résulte de l'action d'une deuxième mole de chlorure d'acide sur le dérivé 2.^{3a}

[‡]Note préliminaire.¹¹



structures pseudobasiques épimères **16** (a et b, Schéma 4). Le chauffage d'une solution de ces épimères dans un solvant neutre tel que le benzène ou le chloroforme s'est traduit soit par la formation pratiquement quantitative de l'imine 21-benzoyloxylée attendue **10** soit par une décomposition conduisant à un mélange complexe non analysable, sans que les conditions qui orientent ces réactions aient pu être précisées.

La structure de l'imine benzoyloxylée **10** est établie par les données analytiques décrites dans la partie expérimentale (en particulier le pic à *m/e* 284 observé en spectrométrie de masse peut être attribué à la perte du groupement CH₂-O-CO-C₆H₅) et est confirmée par les transformations chimiques décrites dans le Schéma 3. La réduction par le borohydrure de sodium dans l'éthanol conduit à un mélange de l'amide-alcool **12** et de l'amino-alcool **13**. Ce dernier méthylé selon Escheiler-Clarke conduit à l'amino-alcool **14** (Schéma 3).

Les dérivés **13** et **14** ont pu être identifiés avec ceux obtenus à partir de l'énamine **15**¹² par hydroboration oxydative suivie d'une déméthylation selon von Braun du dérivé **14** préalablement O-acétylé.¹³ Un seul des épimères possibles en **20** est isolé auquel peut être attribuée la configuration H-20(α) en accord avec un moindre encombrement de la face α de l'hétérocycle (les deux cycles à cinq éléments accolés définissent une face exo, α, et une face endo, β). L'aminoester **11**, intermédiairement formé n'a pu être isolé. Il conduit pour une part, par solvolysé à l'amino-alcool **13** et subit pour une autre part une transposition intramoléculaire le groupement acyle passant de la fonction alcool sur la fonction amine.¹⁴ La résonance magnétique du proton a mis en évidence une inéquivalence des protons en 21 de l'amide-alcool **12** qui ne se retrouve pas dans l'amino-alcool **14** et qui est vraisemblablement due à la présence d'une liaison

hydrogène intramoléculaire pour le premier dérivé (Partie Expérimentale).

La structure des épimères pseudobasiques **16** résulte de l'examen des équilibres décrits dans le Schéma 4 et du spectre de RMN de leur solution dans le deutériobenzène (Fig. 1).

En se fondant sur le mécanisme proposé pour les N-oxydes aromatiques, on peut interpréter la formation de l'imine benzoyloxylée **10** par le Schéma 4: attaque nucléophile du chlorure d'acide par l'oxygène de la nitronne conduisant à une structure immonium **17** (Cl⁻), formation de l'anhydrobase **18** par prise d'un proton en 21 et isomérisation de l'anhydrobase conduisant à l'imine α-benzoyloxylée **10**.

L'examen par CCM, en cours de réaction, de la phase organique contenant la nitronne et le chlorure d'acide, agitée au contact de la solution alcaline aqueuse, montre que la nitronne disparaît rapidement du milieu sans que cependant la formation d'une trace de l'imine benzoyloxylée **10** soit obtenue dans ces conditions. L'examen en RMN de la phase organique (la réaction est alors effectuée dans le deutériobenzène) confirme l'absence de l'imine **10** et la disparition de la nitronne de départ. Le spectre obtenu (Fig. 1) ne contient pas de signaux pouvant être attribués à la structure immonium **17** ou anhydrobase **18**.

Ces données suggèrent la formation de la structure pseudobasique résultant de l'addition en 20 de l'anion hydroxyle sur l'immonium **17**, deux configurations épimères **16** (a+b) étant possibles (la formation des pseudobases résultant de l'addition de l'anion chlorure paraît peu probable dans les conditions alcalines utilisées).

Le spectre de RMN est compatible avec cette hypothèse: deux singulets d'intensité inégales (δ = 1.40 et

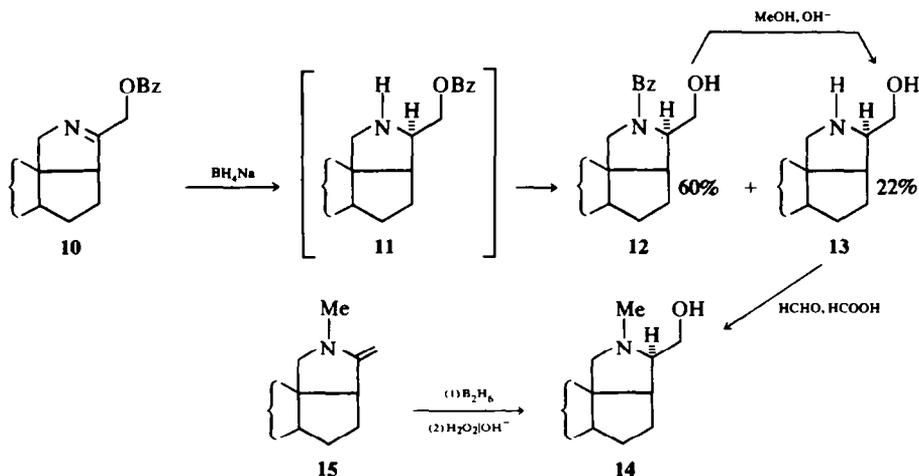


Schéma 3

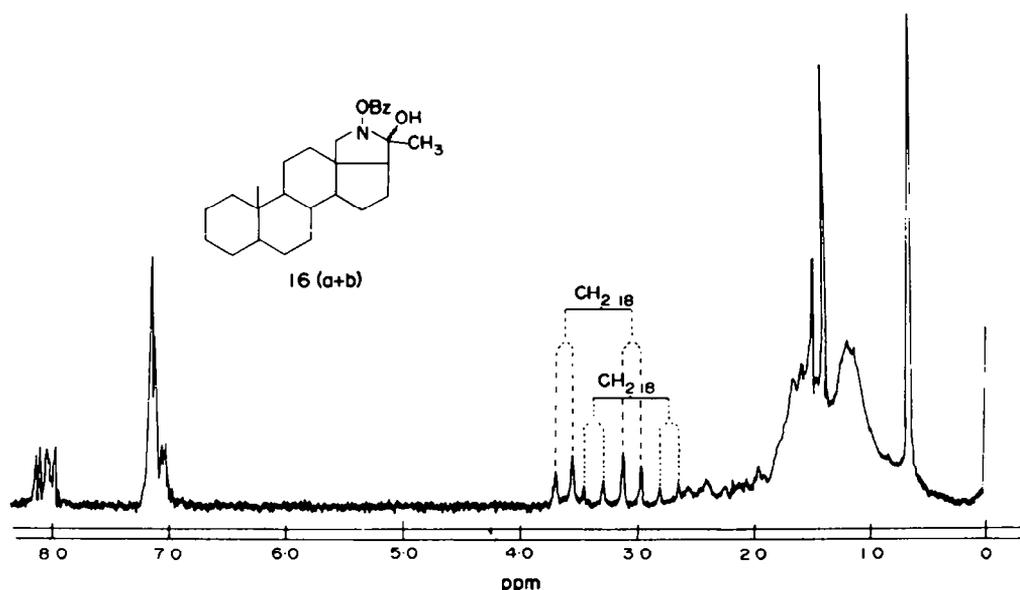
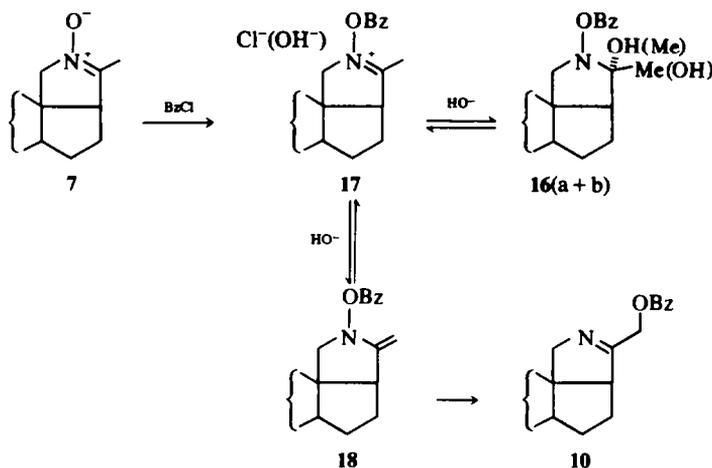


Fig. 1.

$\delta = 1.49$) attribuables à deux méthyles 21 rattachés à un carbone 20 entièrement substitué et portant des hétéroatomes; deux systèmes AM imbriqués ($\delta = 2.73$, $\delta = 3.37$, $J = 9.5$ Hz et $\delta = 3.05$, $\delta = 3.64$, $J = 9.5$ Hz) attribuables à deux méthylènes 18. L'inéquivalence relativement importante des protons du méthylène 18 est en accord avec une configuration tétraédrique de l'azote.¹⁵ La présence de deux structures pseudo-basiques épimères (proportions relatives 3/2) paraît donc établie. Une incertitude subsiste quant à la nature du substituant en 20, la RMN n'ayant pu mettre en évidence la présence d'un proton mobile. L'instabilité de ces composés rend difficile une étude plus poussée de leur structure.

Influence de l'acidité sur la formation de l'imine benzoyloxylée 10.

Par agitation prolongée de la solution benzénique des pseudobases 16 au contact d'une solution aqueuse alcaline, celles-ci retournent lentement (7 jours) et quantitativement à la nitrone de départ, sans qu'aucune formation de l'imine benzoyloxylée 10 ne soit observée. Ce retour peut être attribué à une hydrolyse alcaline de la

fonction ester de l'immonium 17 ou des pseudobases 16. Si les conditions sont forcées par chauffage de la solution organique des pseudobases 16 simplement décantée et non lavée, celles-ci se décomposent conduisant à un mélange complexe.

En fonction de ces résultats, l'intervention éventuelle d'un acide permettant le passage à l'imine α -acyloxylée était à vérifier. Effectivement, cette dernière est obtenue régulièrement si la solution benzénique des pseudobases 16 est agitée à la température ambiante au contact d'une solution aqueuse normale d'acide sulfurique. Il est à noter que dans ces conditions l'imine obtenue est accompagnée de traces de plusieurs produits secondaires et de nitrone de départ décelables par ccm mais qui n'affectent pas l'homogénéité du spectre de RMN du produit brut de la réaction qui correspond au dérivé 10. Il n'est pas nécessaire que les épimères 16 soient préalablement formés en milieu alcalin, la nitrone pouvant être transformée directement en imine benzoyloxylée par addition de chlorure de benzoyle à sa solution benzénique agitée au contact de la solution aqueuse d'acide sulfurique. La réaction est également obtenue au contact de l'eau seule mais dans ce cas la proportion des produits

secondaires, observée seulement à l'état de traces en présence d'un acide, devient plus importante.

A l'examen du Schéma 4, l'intervention d'un acide peut être prévue au dernier stade de la réaction: passage de l'anhydrobase **18** à l'imine α benzoyloxylée **10**. Cette réaction, qui peut être comparée à une transposition allylique, est généralement considérée comme un réarrangement s'effectuant par l'intermédiaire d'une paire d'ions (Schéma 5).⁵

Il est concevable qu'un acide favorise l'hétérolyse de la liaison N-O par fixation d'un proton sur l'oxygène augmentant le pouvoir partant du groupement O-Y (Schéma 6, O-Y = O-COPh).

Il est donc vraisemblable qu'en milieu alcalin, les pseudobases **16** sont en équilibre, par l'intermédiaire de la forme immonium, avec l'anhydrobase **18** (Schéma 4) l'isomérisation de cette dernière en imine étant seule inhibée. S'il en est ainsi, en présence d'eau lourde, du deutérium doit être introduit en 21. Cette incorporation a été évaluée par spectrométrie de masse sur la nitrone obtenue après contact prolongé avec la solution alcaline. L'action d'une mole de chlorure de benzoyle sur une solution benzénique de la nitrone **7** agitée au contact d'une solution alcaline d'eau lourde conduit après 7 jours de réaction à l'isolement de la nitrone deutériée sur le méthyle 21 (0D: 2.3%, 1D: 2.2%, 2D: 10.5%, 3D: 85%). En l'absence de chlorure de benzoyle dans les mêmes conditions et au bout du même temps la nitrone **7** n'a incorporé que 1% de trois deutériums sur le méthyle 21 (0D: 65%, 1D: 28%, 2D: 6%, 3D: 1%, après 7 jours)*. La présence d'une mole de benzoate de sodium dans le milieu est sans influence sur la deutériation. La forte incorporation observée en présence de chlorure de benzoyle s'effectue donc par l'intermédiaire de l'anhydrobase **18** et confirme l'existence d'un équilibre entre cette dernière, l'immonium **17** et les pseudobases **16**.

Si la transposition de l'anhydrobase en imine α benzoyloxylée est complètement inhibée au contact d'une solution alcaline, elle reste lente (plusieurs jours) au contact d'une solution acide, la formation des pseudobases restant très rapide (quelques minutes). Ces résultats sont donc différents de ceux observés avec les N-oxydes aromatiques, pour lesquels l'étape lente correspond à la formation de l'anhydrobase. C'est ce qui ressort d'une étude de Traynellis et Pacini^{5a} concernant l'action de l'anhydride acétique sur le N-oxyde de la 2-benzyl pyridine qui conduit à l'acétoxy benzyl-2 pyridine.

Action du chlorure de benzoyle dans un solvant neutre

L'addition d'un équivalent de chlorure de benzoyle à une solution chloroformique ou benzénique de la nitrone **7** ne conduit pas, après un temps prolongé d'action (21 jours dans le benzène, 16 jours dans le chloroforme) à la formation du chlorhydrate de l'imine benzoyloxylée **10**.^{3a} L'absence en RMN de signaux correspondant à ce chlorhydrate a pu être vérifiée dans le chloroforme dans lequel ce sel est soluble et aucune précipitation n'a été observée dans le benzène solvant dans lequel il est insoluble. L'alcalinisation de ces solutions s'est traduite dans le chloroforme par une décomposition conduisant à un mélange complexe dont 27% de nitrone ont pu être isolés et dans le benzène par la formation d'un mélange dont les constituants principaux sont la nitrone **7** (31%) et l'imine benzoyloxylée **10** (22%). La solution benzénique traitée dans les mêmes conditions après seulement 30 min de réaction conduit aux pseudobases **16**; chauffée, elle conduit à un mélange complexe. Bien que difficilement compréhensibles en ce qui concerne les réactions de longue durée, ces résultats semblent en rapport avec la faible basicité de l'anion chlorure car il suffit d'ajouter au milieu un équivalent de triéthylamine pour obtenir quantitativement l'imine benzoyloxylée **10**. L'amine tertiaire mobilise donc le proton en 21 et le sel de l'amine formée est suffisamment acide pour catalyser la transposition. Il faut cependant noter que la nature du solvant influe sur le cours de cette dernière réaction. Dans le tétrahydrofurane et dans l'acétonitrile, une proportion importante de produits secondaires rappelant celle observée lors du chauffage des structures pseudobasiques ou immonium accompagne la formation de l'imine.

Action de l'anhydride acétique

Aucune des conditions utilisées n'a permis d'obtenir l'imine α acétoxylée analogue à l'imine benzoyloxylée **10**. Dans les conditions de Schotten-Baumann précédemment décrites pour la benzylation, la nitrone est récupérée. Cependant, dans le benzène anhydre, la nitrone réagit, le spectre de RMN du produit brut correspond à un mélange qui ne contient plus la nitrone de départ. Cette dernière se reforme par agitation avec une solution alcaline. Ce retour est également obtenu partiellement en présence d'une mole de triéthylamine ou par agitation de la solution benzénique au contact d'une solution acide, il se forme en même temps plusieurs produits de décomposition. Dans l'anhydride acétique à reflux, on observe également un mélange complexe. La nitrone réagit donc vraisemblablement avec l'anhydride acétique mais les dérivés N-acétoxylés obtenus retournent rapidement au produit de

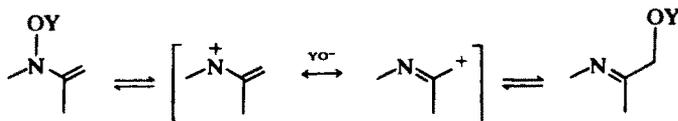


Schéma 5

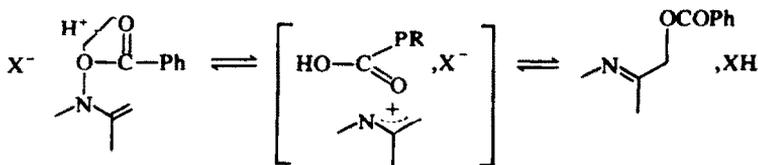


Schéma 6

*Cf. en appendice quelques remarques concernant la deutériation de la nitrone **7**.

départ par solvolyse ou se décomposent plus ou moins complètement.

Action du chlorure de *p*-toluènesulfonyl

En plaçant sur l'oxygène de la nitrone un groupement plus électroattracteur que le benzoyl, on pouvait s'attendre à une plus grande mobilité des hydrogènes en 21 et à une hétérolyse plus facile de la liaison N-O de l'anhydrobase permettant d'observer une transposition de cette dernière en milieu alcalin.

En fait, dans ce dernier milieu, la transposition n'est pas observée. Une solution benzénique de la nitrone 7, agitée au contact d'une solution aqueuse de soude, et additionnée d'un excès de chlorure de *p*-toluènesulfonyl (3.5 moles), conduit à l'oxaziranne de configuration α 21^{17,78} seul produit décelable de la réaction (Schéma 7).

L'examen du spectre de RMN de l'oxaziranne obtenu montre qu'il ne contient pas de quantité décelable de son épimère β . Les deux oxazirannes sont connus et ont été obtenus par isomérisation photochimique de la nitrone 7.¹⁷ L'obtention du seul oxaziranne α peut s'interpréter par une haute stéréosélectivité de l'attaque de l'hydroxyle sur l'immonium en accord avec les observations faites pour les attaques nucléophiles des structures insaturées en 20.¹⁶ Ce résultat doit cependant être concilié avec la formation des deux épimères 16 observée lors de l'attaque de l'immonium 17 par l'hydroxyle (Schéma 4). La proportion relative de ces deux épimères (2:3) ne reflète vraisemblablement pas la stéréosélectivité de l'attaque en 20, mais la stabilité relative des deux épimères. L'attaque de l'ion hydroxyle, tout en restant, comme pour la tosylation, très stéréo-sélective, ne serait cependant pas rigoureusement stéréospécifique permettant ainsi l'équilibration. L'intervention, dans cette équilibration, de la forme ouverte benzoylamino-18 céto-20 paraît peu probable, la nitrone récupérée après benzylation en milieu alcalin deutériant ne contenant pas de deutérium en 17. Il est réciproquement vraisemblable que l'action du chlorure de *p*-toluène sulfonyl conduit à la formation d'un faible pourcentage d'oxaziranne β , non décelable par les moyens analytiques mis en oeuvre. L'hypothèse selon laquelle la formation du seul oxaziranne α résulterait

d'une cyclisation plus rapide du dérivé pseudobasique 20a hydroxylé est peu vraisemblable. Un tel résultat exigerait une équilibration par l'intermédiaire de l'immonium qui devrait s'accompagner d'une certaine équilibration avec l'anhydrobase. Cependant, en présence d'eau lourde, aucune incorporation de deutérium en 21 sur l'oxaziranne n'est observée. L'hypothèse la plus probable reste donc une attaque très stéréosélective mais non rigoureusement stéréospécifique de l'immonium par l'ion hydroxyle, plus rapide que la prise du proton en 21, suivie d'une cyclisation en oxaziranne elle-même plus rapide que le retour vers l'immonium.

Le passage par voie chimique d'une nitrone à l'oxaziranne correspondant ne semble pas avoir été décrit. La formation d'un oxaziranne comme intermédiaire non isolé, au cours d'une transposition de type Beckmann obtenue par action du chlorure de *p*-toluènesulfonyl en milieu alcalin sur un N-oxyde de 1,2 polyméthylène benzimidazole a été supposée.¹⁸ Il est à remarquer d'autre part que l'obtention d'un oxaziranne par action d'une hydroxylamine O-sulfonée sur un carbonyle s'effectue par un intermédiaire analogue au dérivé pseudobasique 20.¹⁹

Dans un solvant neutre (benzène ou chloroforme) l'action d'une mole de chlorure de *p*-toluènesulfonyl sur la nitrone 7 conduit au *p*-toluènesulfonate de l'imine chlorée 22 puis à l'imine chlorée 23 par action d'une base (Schéma 8).

Cette dernière a pu être comparée à un échantillon de référence préparé par halogénéation de l'imine de même structure que la nitrone (23, H au lieu de Cl).*

Une réaction effectuée dans le benzène au contact d'une solution aqueuse, se traduit par la formation d'un mélange du *p*-toluènesulfonate 22 et de l'oxaziranne 21. Contrairement à ce qui avait été observé avec le chlorure de benzoyl en présence d'une mole de triéthylamine, l'action du chlorure de *p*-toluènesulfonyl conduit à un mélange complexe ne contenant pas l'imine chlorée 23. Il en est de même pour un essai effectué dans la pyridine en présence d'une mole de réactif. Dans ces dernières conditions, Barton *et al.*²⁰ ont obtenu sur une nitrone stéroïdique en 3 une transposition analogue à celle de Beckmann. Le mélange complexe obtenu dans la pyridine ne contient pas de tels produits de réarrangement qui sont connus (N-acétyl azétidine résultant de la migration de la liaison C₁₇-C₂₀¹⁷ N-méthyl lactame résultant de la migration du méthyle 21.²¹

* Cette halogénéation sera décrite ultérieurement (A. Picot et X. Lusinchi).

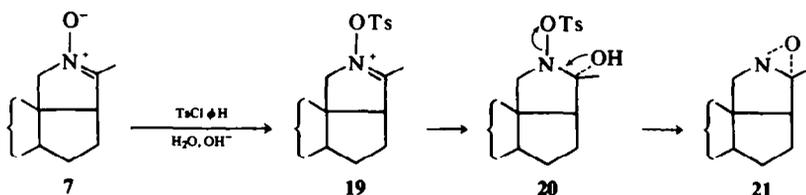


Schéma 7

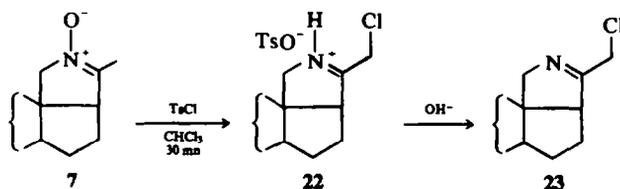


Schéma 8

DISCUSSION

Les différentes orientations de l'action d'un halogénure d'acide (Y-X) sur une nitrone sont résumées dans le Schéma 9. Trois de ces réactions conduisant à e, f, ou g ont été observées avec la nitrone 7; la transposition a → h analogue d'une transposition de Beckmann décrite par Barton *et al.*²⁰ n'a pas été obtenue avec ce substrat.

Les particularités observées avec la nitrone 7 ont permis de mettre en relief l'intervention des bases et des acides dont les effets sont eux-mêmes dépendants du pouvoir électro-attracteur du groupement fixé sur l'azote. Avec un groupement faiblement électro-attracteur (Ph-CO-O). La seule présence d'une base très faible ($X^- = Cl^-$) ne permet pas une orientation sélective de la réaction, la présence d'une base forte ($X^- = OH^-$) ne permet pas à l'anhydrobase c de se transposer. Cette transposition n'est obtenue que si les possibilités de catalyse à la fois basique et acide sont suffisantes. Avec un groupe à pouvoir partant élevé fixé sur l'azote (TsO), en milieu alcalin, une réaction intramoléculaire de la structure pseudobasique d (X OH) l'emporte sur la transposition de l'anhydrobase vraisemblablement sous l'effet conjugué d'une catalyse basique favorisant l'attaque intramoléculaire conduisant à l'oxaziranne et d'un défaut de catalyse acide ne favorisant pas l'hétérolyse de la liaison N-O de l'anhydrobase. Dans un solvant neutre la mobilité accrue des hydrogènes en α permet l'établissement de l'équilibre avec l'anhydrobase qui évolue vers l'imine α substituée.

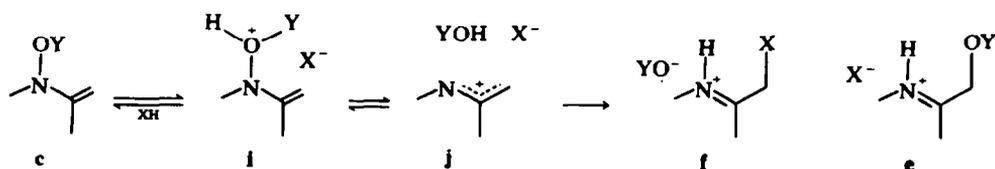
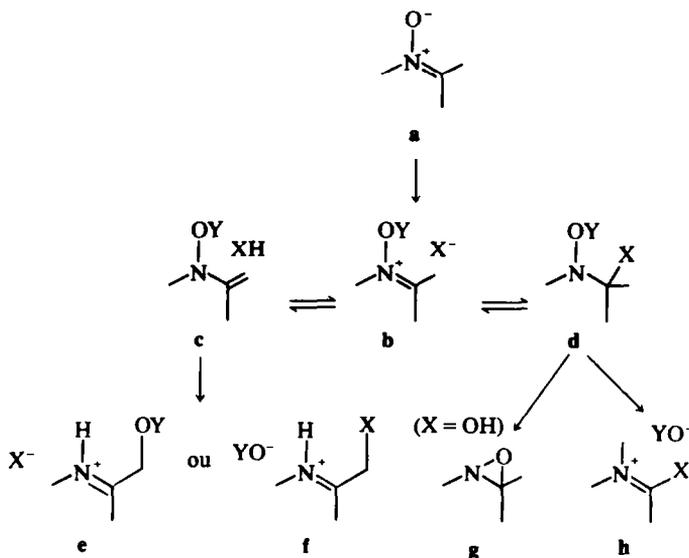
C'est la nature même de cette dernière réaction qui a le plus retenu l'attention des auteurs qui ont étudié le comportement des N-oxydes aromatiques.³ Des diverses hypothèses, réarrangement cyclique, réarrangement d'une paire de radicaux ou d'une paire d'ions, c'est la dernière qui a été retenue (Schéma 5), les caractéristiques

généralement rattachées à la formation d'un carbocation ayant pu être mises en évidence.^{5c-f} La catalyse acide observée avec la nitrone 7 paraît également en faveur de la nature hétérolytique du réarrangement dans le cas d'une nitrone cyclique non aromatique.

Cependant le schéma simple du réarrangement dans une paire d'ions ne rend pas compte de l'ensemble des faits observés et en particulier des deux évolutions possibles de l'anhydrobase c décrites dans le Schéma 9. Il doit également être concilié avec l'intervention d'une catalyse acide. Si c'est la forme protonée de l'anhydrobase qui entre en réaction, son hétérolyse conduit à un partenaire électrophile pour deux partenaires nucléophiles et il est concevable que ce soit finalement le plus nucléophile qui se retrouve sur le carbone (Schéma 10). Les résultats observés avec la nitrone 7 seraient en accord avec un ordre de nucléophilie $PhCOOH > Cl^- > TsO^-$ qui paraît raisonnable.

D'autres mécanismes peuvent être envisagés. La formation du dérivé f peut s'interpréter par une réaction de type S_N2' de l'intermédiaire I du Schéma 10. Il ne semble pas cependant que dans les conditions où cette réaction est effectivement observée (Y = Ts, $X^- = Cl^-$) les conditions d'une S_N2' soient réunies. Ces dernières seraient selon une revue récente de Bordwell,²² un pouvoir électro-attracteur faible du groupement substitué et un pouvoir nucléophile fort du réactif substituant. Ce n'est pas le cas pour le groupement p-toluènesulfonyle et l'anion Cl^- .

L'hypothèse d'un réarrangement du groupe fixé primitivement sur l'azote suivi d'une substitution nucléophile a récemment été envisagée par Parham *et al.*²³ La réaction effectuée avec le chlorure de p-toluènesulfonyle conduisant en milieu alcalin à un oxaziranne et en



présence d'une amine tertiaire à un mélange complexe, il n'a pas été possible d'obtenir l'ester *p*-toluènesulfonique de structure analogue à celle du dérivé chloré **23** (TsO au lieu de Cl) qui aurait permis de vérifier l'hypothèse de Parham dans le cas de la nitrone **7**. Cependant l'imine chlorée **23** elle-même, ne réagit pas par solvolysse en milieu acide. Elle est récupérée après reflux par exemple dans du méthanol chlorhydrique. La substitution du chlore par un méthoxyle ne peut être obtenue que par action du méthanolate de sodium dans le méthanol. Cette difficulté à la solvolysse en milieu acide peut être attribuée au caractère dipolaire de la fonction imine donnant un caractère positif au carbone en α qui ne peut qu'être accentué par protonation à l'azote. Il semble donc peu probable qu'un ester *p*-toluènesulfonique formé dans un premier temps puisse être ensuite substitué par l'anion Cl⁻ provenant de la protonation de la fonction imine par ClH. Une telle interprétation supposerait par ailleurs un réarrangement de l'intermédiaire *c* avec migration du groupement OY plus rapide que la protonation, ce qui paraît peu probable dans ce cas. Il est cependant concevable que dans certains cas favorables, le réarrangement de l'anhydrobase puisse, en présence d'un acide, être plus rapide que sa protonation. Ce pourrait être le cas pour certaines anhydrobases particulièrement instables dérivées de N-oxydes aromatiques. L'action dans un solvant neutre du chlorure de *p*-toluènesulfonyle sur le N-oxyde d'un benzopyridophane étudiée par Parham *et al.*²³ conduit au sulfonate et non au dérivé chloré. On peut remarquer que les conditions nécessaires à cette réaction (100°, 44 h) sont très différentes de celles du Schéma 8 (température ambiante, 30 min) et pourrait traduire une formation particulièrement lente de l'anhydrobase. Les mêmes auteurs ont établi que la deutériation d'un benzopyridophane de structure analogue à celle du N-oxyde dont ils ont étudié la benzoylation et la tosylation ne se deutère en milieu acide que lentement et dans des conditions forcées.²⁴

En attendant les développements annoncés par Parham *et al.* et d'autres études concernant l'action des chlorures d'acides sur les nitrones, le Schéma 10 doit être considéré comme une hypothèse rendant compte de façon unitaire des faits observés avec la nitrone **7**.

Si cette hypothèse est exacte, l'intermédiaire *j* (Schéma 10) comprenant un partenaire électrophile pour deux nucléophiles se comporterait comme une association dans laquelle les réactions seraient plus rapides qu'avec un nucléophile externe. Si en effet la réaction décrite dans le Schéma 8 est effectuée en présence d'un excès d'acide benzoïque, le même dérivé **23** est obtenu. L'acide benzoïque ne peut donc intervenir comme partenaire nucléophile car, selon le Schéma 6, c'est alors le dérivé benzoyloxylylé qui aurait dû se former.

Du point de vue de la synthèse en série stéroïde, il faut remarquer que l'introduction d'un halogène ou d'un groupement benzoyloxylylé sur le carbone 21 peut être effectuée avec un rendement pratiquement quantitatif, ouvrant des voies de synthèses de dérivés du prégnane 18-, 20-, ou 21-substitués. Cependant ces hauts rendements ne peuvent être obtenus que dans des conditions très précises quant aux réactifs et aux solvants. Il ressort de l'étude précédente qu'en dehors de ces conditions, des mélanges complexes sont obtenus.

Deutériation de la nitrone **7**

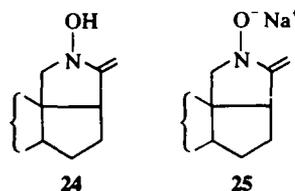
Dans un milieu homogène neutre (MeOD + D₂O), l'incorporation de deutérium sur le méthyle 21 est

négligeable (OD: 93%, 1D: 3.5%, 2D: 3.5%). En milieu hétérogène (solution benzénique agitée avec de l'eau lourde) cette incorporation est nulle. En milieu homogène alcalin (MeOD + D₂O + NaOD), l'incorporation de trois deutériums sur le méthyle 21 est presque quantitative (1D: 1%, 2D: 6.5%, 3D: 92.5%). L'absence de pic en spectrométrie de masse correspondant à l'incorporation de quatre deutériums, jointe à la conservation en RMN du signal correspondant au proton en 17, établit que l'incorporation a lieu uniquement sur le méthyle 21. Ce résultat est en accord avec la difficulté de placer une double liaison entre les carbones 20 et 17. Cette incorporation en milieu homogène alcalin est très rapide (disparition du signal en RMN correspondant au méthyle 21 après un quart d'heure de contact).

En milieu hétérogène alcalin (solution benzénique agitée au contact d'une solution de soude deutérée dans l'eau lourde) la nitrone **7** ne se deutère que très lentement (OD: 65%, 1D: 28%, 2D: 6%, 3D: 1%, après 7 jours). Cette particularité permet de manipuler la solution benzénique de la nitrone trideutérée en présence d'une solution aqueuse alcaline sans perte appréciable de deutérium.

Au contraire du milieu hétérogène alcalin, en milieu hétérogène acide (solution benzénique agitée au contact d'une solution de D₂SO₄ dans D₂O), l'incorporation est plus rapide (OD: 2.5%, 1D: 8.5%, 2D: 26.5%, 3D: 62% après 2 h; OD: 0.5%, 1D: 1%, 2D: 16%, 3D: 82% après 48 h).

Cette deutériation en milieu acide est à rapprocher de celle effectuée en présence d'une mole de chlorure de benzoyle et s'oppose à la deutériation négligeable obtenue en milieu hétérogène alcalin. Cette différence est vraisemblablement due à la structure covalente des anhydrobases **18** et **24** dans les premiers cas, qui permet à ces dernières de se former dans la phase organique, alors qu'en milieu alcalin la formation d'un sel de l'anhydrobase **25** serait inhibée en raison de son insolubilité à la fois dans la phase organique et dans la phase aqueuse.



PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris en tube capillaire et corrigés. Les spectres IR sont effectués dans le nujol (sauf indication contraire). Les déplacements chimiques des spectres de RMN sont mesurés par rapport au TMS et exprimés en ppm, les constantes de couplage étant exprimées en Hz. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés dans le chloroforme à 0.5% d'éthanol. Sauf indication contraire, les produits obtenus sont extraits dans un solvant organique qui est décanté, lavé à l'eau puis à l'eau saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de sodium et évaporé à sec sous pression réduite. Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont effectuées sur plaque de gel de silice neutre et révélées, soit par calcination, après pulvérisation d'une solution éthérée d'acide sulfurique, soit par pulvérisation de réactif de Dragendorff. Les chromatographies sur couche épaisse (CCE) sont effectuées sur des plaques de silice (Kieselgel G). Les plaques sont révélées à l'UV après pulvérisation d'une solution méthanolique de morin. L'extraction est effectuée par une solution de CH₂Cl₂: MeOH (94:6). Les analyses ont été effectuées dans le Laboratoire de Microanalyse du CNRS.

Action du chlorure de benzoyle sur la N-oxo N-déméthyl (5a) conénine-(20)N, (nitronne 7) en milieu hétérogène. Benzoyloxy-21 N-déméthyl (5a) conénine-20(N) 10

A une solution fortement agitée de 0.980 g de nitronne 7 (3.1 mmole) dans 60 ml de benzène (ou de CHCl_3) sont ajoutés successivement 60 ml d'une solution aqueuse de soude (5 g%) et 0.85 ml (7.1 mmole) de chlorure de benzoyle. Un contrôle par ccm du surnageant après 5 min indique la présence d'un produit peu polaire, correspondant aux épimères 16a et 16b et des traces de produit de départ (élution $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:99). Un nouveau contrôle effectué après 2 hr 30 n'indique aucun changement. Après addition de pyridine (1 ml) puis agitation pendant 20 min, la phase organique est extraite par un mélange éther-chlorure de méthylène (9:1) et lavée successivement avec une solution d'acide chlorhydrique 0.1 N puis de soude 0.1 N. Après traitement est isolé 1.35 g d'un mélange constitué principalement des épimères 16 accompagnés d'une trace d'imine 21 benzoyloxylée 10. Ce mélange dissout dans le benzène ou le chloroforme (20 ml) et chauffé à reflux pendant 3 h, conduit à 1.35 g d'imine benzoyloxylée 10 pratiquement unitache à la CCM. Ce produit, amorphe, qui n'a pu être cristallisé et se décompose par sublimation, a été purifié par CCE (élution $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, 99:1; récupéré 1.08 g, 81%). $[\alpha]_D^{20} = +10^\circ$ ($c = 1.83$). Pour $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{N}$ $n = 419.58$; masse: m/e 419 (M^+), 375 ($-\text{CO}_2$), 314 ($-\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$), 297 ($-\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$), 284 ($-\text{CH}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$), 105 (pic de base, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$). IR (CHCl_3): 1725 ($\text{C}=\text{O}$), 1660 et 1650 ($\text{C}=\text{N}$, bande double), 1600, 1585, 1315, 1270 ($\text{O}=\text{C}-\text{O}$), 1180, 1115, 1070, 1030, 710 cm^{-1} . RMN (CDCl_3): 0.75 s (CH_3 , 19); 2.5 à 2.8 massif (H, 17); 3.6 massif à allure de singulet (2 protons, $\Delta\nu_{1/2} = 6$ Hz, CH_2 , 18); 5.03 massif à allure singulet (2 protons, $\Delta\nu_{1/2} = 4$ Hz, CH_2 , 21, ce signal diminue d'intensité par deutériation); 7.3 à 7.6 m, 7.9 à 8.2 m (3 et 2 protons aromatiques du groupement benzoyloxy). L'allure des signaux correspondant aux méthylènes en 18 et en 21 est due à des couplages homoallyliques qui ont été mis en évidence pour des composés de structure analogue.²⁵ La transformation des épimères 16 en imine 10 n'est pas toujours reproductible, et le chauffage des premiers dans un solvant neutre peut conduire à un mélange complexe. Dans ce cas, le produit obtenu après action du chlorure de benzoyle et traitement ne contient pas de trace d'imine 10. Un essai d'isomérisation effectué dans le méthanol a conduit à un mélange de l'imine 10 (majoritaire) et de nitronne de départ.

Mélange de la N-benzoyloxy-N-déméthyl hydroxy-20a (5a) conanine et de la N-benzoyloxy N-déméthyl hydroxy-20b (5a) conanine (épimères 16a et 16b)

A une solution fortement agitée de 0.055 g (0.17 mmole) de nitronne 7 dans 1 ml de benzène deutérié sont ajoutés 1 ml d'une solution aqueuse de soude (5 g%) et 22 μl (0.19 mmole) de chlorure de benzoyle. Après 20 min d'agitation, la phase organique est décantée. Spectre de RMN (Fig. 1): 0.66 s (deux CH_3 19 confondus); 1.40 s (CH_2 21 de l'épimère majoritaire); 1.49 s (CH_2 21 de l'épimère minoritaire); 2.73 et 3.37 système AB J = 9.5 Hz (CH_2 18 de l'épimère minoritaire); 3.05 et 3.64 système AB J = 9.5 Hz (CH_2 18 de l'épimère majoritaire); de 7 à 7.3 m (3H aromatiques); de 7.9 à 8.2 (2H aromatiques). La deutériation ne permet pas de mettre en évidence la présence d'un hydrogène mobile; la seule modification observée sur le spectre est une diminution d'intensité des signaux correspondant aux méthyles 21 due à l'équilibre avec la structure anhydrobase 18. Spectre de masse (après évaporation du solvant): ($\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{N} = 437.60$): pas de pic moléculaire en impact électronique ni en ionisation chimique.

Une solution benzénique des épimères 16 (a + b) est préparée dans les conditions précédentes à partir de 0.021 g de nitronne 7. Si l'agitation au contact de la solution alcaline est poursuivie, les épimères 16 retournent lentement à la nitronne de départ (analyse par CCM). Après 7 jours, la phase benzénique décantée et traitée fournit 0.021 g (100%) de nitronne 7. La nitronne 7 est également obtenue par agitation de la solution benzénique des épimères 16 en présence de silicagel. La solution benzénique des épimères simplement décantée de la phase alcaline et chauffée à reflux conduit à un mélange complexe ne contenant ni la nitronne de départ 7, ni l'imine 10 ni les épimères 16 (nombreuses taches à la CCM). La solution benzénique des épimères 16 agitée avec une solution aqueuse d'acide sulfurique (1:25 N) conduit après 5 jours

à l'imine benzoyloxylée 10 qui, brute, ne contient que des traces de nitronne de départ et de produits secondaires décelables par CCM. Des résultats analogues sont obtenus si l'action du chlorure de benzoyle est effectuée sur une solution benzénique de la nitronne 7 (1 éq.) agitée au contact d'une solution d'acide sulfurique 2 N. Après 15 min seuls les épimères pseudo-basiques 16 sont décelables par CCM avec une trace de nitronne 7. L'agitation étant poursuivie l'imine benzoyloxylée 10 apparaît progressivement. Après 5 jours cette dernière est majoritaire. Après 8 jours, l'imine 10 est isolée après traitement (95%) et ne contient que des traces de nitronne 7 et de produits secondaires.

Action du chlorure de benzoyle en milieu homogène sur la N-oxo N-déméthyl (5a) conénine-20(N) (nitronne 7)

Dans le benzène: Une solution de 0.090 g (0.29 mmole) de nitronne 7 dans 0.6 ml de benzène deutérié est additionnée de 0.047 g de chlorure de benzoyle à 98% (0.33 mmole). Après 30 min, le spectre de RMN est effectué: 0.6 singulets confondus (méthyles 19); 2.1 et 4.05 massifs à allure de singulet d'aspect analogue à ceux correspondant au méthyle 21 et au méthylène 18 de la nitronne 7 (2.02; 3.72), donc déplacés vers les champs faibles; entre 3 et 4 massifs non résolus; 6.05 et 6.40 signaux de faible intensité; de 6.73 à 7.50 (3H aromatiques); de 7.76 à 8.43 (2H aromatiques).

Cette solution benzénique chauffée à reflux conduit à un mélange complexe. Agitée avec une solution de soude à 5% elle conduit aux épimères 16 (contrôle par RMN). Agitée en présence de silicagel pendant 50 h, elle conduit à la nitronne 7 (90% de récupération après filtration et lavage du silica gel avec un mélange chlorure de méthylène-méthanol, 94:6).

Abandonnée pendant 21 jours à l'abri de l'air et de l'humidité, cette solution paraît stable. Aucun précipité n'est observé et son spectre de RMN ne subit que de légères altérations dans la zone correspondant aux massifs non résolus entre $\delta = 3$ et $\delta = 4$ et aux signaux de faible intensité à $\delta = 6.05$ et $\delta = 6.40$. Cependant cette solution alcalinisée et extraite de la façon habituelle conduit à un mélange dans lequel on décèle par RMN la nitronne 7 et l'imine benzoyloxylée 10 qui peuvent être isolées par CCE (élution méthanol-chlorure de méthylène, 2:98) avec des rendements de 31% et 22%.

Dans le deutériochloroforme: Après 16 jours de contact le spectre de RMN de la solution ne présente pas le signal à $\delta = 5.45$ caractéristique du chlorhydrate de l'imine benzoyloxylée 10. Ce chlorhydrate a été obtenu par acidification avec du méthanol chlorhydrique d'une solution dans l'éther de l'imine 10 et évaporation à sec. (RMN (CDCl_3): 0.73 s (CH_3 , 19); de 2.90 à 3.23 massif (H 17); 3.78 s élargi (CH_2 , 18); 5.45 s élargi (CH_2 , 21); de 7.33 à 7.73 m et de 8.05 à 8.33 m (3 et 2 protons aromatiques du groupement benzoyloxy)). La solution chloroformique alcalinisée et traitée de la façon habituelle conduit à un mélange complexe ne contenant pas l'imine 10 et dont 27% de nitronne 7 ont pu être isolés par CCE (élution: méthanol: chlorure de méthylène, 2:98).

Dans le benzène en présence de triéthylamine. A une solution de 0.027 g (0.08 mmole) de nitronne 7 dans 10 ml de benzène sont ajoutés 0.12 ml (0.09 mmole) de triéthylamine et 95 μl (0.09 mmole) d'une solution molaire de chlorure de benzoyle dans le benzène. La réaction est suivie par CCM. La disparition de la nitronne est observée dès le premier contrôle qui révèle la présence d'une tache moins polaire due vraisemblablement à la formation sur la plaque de produits pseudobasiques résultant de l'action sur la forme immonium 17 de l'eau contenue dans la silice ou du méthanol présent dans le milieu éluant. Cette tache disparaît lentement au cours du temps aux dépens d'une tache de R_f intermédiaire correspondant à l'imine benzoyloxylée 10. Après 4 jours, temps nécessaire pour la disparition de la tache la plus polaire, le milieu est dilué par un mélange éther-chlorure de méthylène (9:1) et fournit après traitement 0.037 g (100%) d'imine 10 pratiquement unitache à la CCM. Si la réaction est effectuée dans le THF ou dans l'acétonitrile, l'imine 10 est accompagnée de produits secondaires en quantité non négligeable (CCM et RMN).

Deutériation de la N-oxo N-déméthyl (5a) conénine-20(N) (nitronne 7)

Le pourcentage d'incorporation de deutérium est mesuré sur le pic moléculaire (pic de base) du spectre de masse de la nitronne 7

deutériée. La faible intensité du pic M-1 permet une bonne évaluation. L'incorporation est nulle par agitation prolongée (52 h) d'une solution benzénique de la nitrone avec de l'eau lourde. Elle est très faible (OD: 93%, 1D: 3.5%, 2D: 3.5%, 3D: 0%) après 6 jours dans un mélange MeOD + D₂O (5:1).

Deutériation en milieu alcalin. 0-100 g de nitrone 7 sont dissous dans 5 ml de MeOD et additionnés de 0-25 ml de NaOD dans D₂O (0-288 g de Na dans 10 ml de D₂O). Après 5 h 15 le milieu est additionné de benzène et lavé avec de l'eau ordinaire jusqu'à neutralité. Le benzène, séché sur sulfate de sodium, est évaporé sous vide. Sont récupérés 0-081 g de nitrone trideutériée (OD: 0%, 1D: 1%, 2D: 6.5%, 3D: 92.5%, 4D: 0%). RMN (CDCl₃): absence de pic correspondant au méthyle 21 ($\delta = 2$), présence du massif correspondant à l'H 17 ($\delta = 2.5$ à 3). Remarques: un contrôle par RMN montre que le signal correspondant au méthyle 21 a disparu après 15 min de réaction. Après 10 jours de conservation, le marquage de la nitrone trideutériée n'a pas varié. L'incorporation par agitation d'une solution benzénique de la nitrone au contact d'une solution de NaOD dans D₂O (≈ 1.25 N) est très lente (OD: 65%, 1D: 28%, 2D: 6%, 3D: 1% après 7 jours). Il en est de même en présence d'une mole de benzoate de sodium.

Deutériation en milieu acide hétérogène. Une solution de 0-019 g de nitrone 7 dans 1 ml de benzène est agitée au contact de 1 ml d'une solution de D₂SO₄ dans D₂O (≈ 1 N). Après 2 h d'agitation, la phase benzénique décantée est lavée avec une solution aqueuse de soude à 5% et la nitrone est récupérée après traitement. Incorporation: OD: 2.5%, 1D: 8.5%, 2D: 26.5%, 3D: 62.5%. L'incorporation après 48 h est de: OD: 0.5%, 1D: 1%, 2D: 16.5%, 3D: 82%.

Benzoylation de la N-oxy N-déméthyl (5 α) conénine-20(N) (nitrone 7) en milieu deutériant

Une solution de 0-020 g (0-07 mmole) de nitrone 7 dans 10 ml de benzène est agitée en présence d'une solution de soude deutériée dans l'eau lourde (5%) et additionnée de 65 μ l (0-07 mmole) d'une solution molaire de chlorure de benzoyle dans le benzène. Après 7 jours, la phase benzénique diluée avec du benzène, décantée et traitée fournit 0-040 g de résidu qui, traité par CCE, conduit à 0-020 g de nitrone 7 deutériée; incorporation: OD: 2.3%, 1D: 2.2%, 2D: 10.5%, 3D: 85%.

Réduction de la benzoxyloxy-21 N-déméthyl (5 α) conénine-20(N) 10. Hydroxy-21 N-benzoyl N-déméthyl (5 α) conanine 12 et hydroxy-21 N-benzoyl N-déméthyl (5 α) conanine, 20 α d.

Une solution de 0-242 g (0-58 mmole) d'imine 10 dans 32 ml d'éthanol à 95° est additionnée de 0-242 g de BH₃Na (Un essai parallèle est effectué avec du BD₃Na). Après 3 h 30, le milieu est dilué avec de l'eau saturée de chlorure de sodium et extrait avec un mélange éther-chlorure de méthylène (9:1). On obtient après traitement 0-214 g d'un mélange qui est séparé par chromatographie sur alumine (standard). Des éluations successives par de l'hexane, du benzène et de l'éther permettent d'éliminer des traces de produits secondaires (0-030 g au total). L'élué par un mélange éther-méthanol (99:1) conduit à 0-145 g d'amido-alcool 12 (60%) homogène à la CCM. Un échantillon pour analyse est obtenu par cristallisation dans un mélange acétone-éther. F: 201°, (α)_D = +81.8° (c = 0.99). Calculé pour C₂₈H₃₉NO₂ (421.60): C, 79.76; H, 9.32; N, 3.32; O, 7.59. Trouvé: C, 79.78; H, 9.17; N, 3.34; O, 7.59%. Masse: m/e 421 faible (M⁺), 403 (M-18), 390 pic de base (M-31, perte de CH₂O), 105 (PhCO⁺). Pour le dérivé 20 α d l'incorporation est mesurée sur le pic M-31: OD: 14%; 1D: 86%. IR: 3410 (OH), 1620 (C=O), 1580, 1050, 770 cm⁻¹. RMN (C₆D₆): 0-33 s (CH₃, 19); de 1-8 à 1-9 massif (H, 17); 3-11 s (CH₂, 18); de 3-8 à 4-3 massif dont l'allure se modifie après deutériation (CH₂, 21); de 4-2 à 4-6 massif (H, 20); de 5-6 à 5-8 massif disparaissant après deutériation (OH); de 7 à 7.25 m (3H, aromatiques); de 7-35 à 7-65 m (2H aromatiques). Le fait que le signal correspondant au méthylène 21 ne soit pas un doublet après deutériation traduit l'inéquivalence de ces protons. Cette dernière est mise en évidence sur le spectre du produit 20 α d après deutériation de l'hydroxyle. Le signal correspondant au CH₂ 21 correspond alors à un système AB, δ 3-86 et 4-1 J = 12 Hz. Une dernière fraction éluée au méthanol correspond à l'amino-alcool 13 décrit ci-dessous.

Hydroxy-21 (5 α) conanine 14

Une solution de 0-154 g (0-37 mmole) d'amido-alcool 12 dans 8 ml de méthanol est additionnée de 3 ml d'une solution aqueuse de soude (1 N). Après 4 h de reflux, la solution concentrée puis extraite par un mélange éther-chlorure de méthylène (9:1) fournit après traitement 0-115 g d'amino-alcool 13 (homogène à la CCM; masse: M⁺ 317). Ce produit n'a pu être cristallisé et se décompose par sublimation. Une solution de 0-042 g (0-13 mmole) de l'amino-alcool 13 dans 3 ml d'acide formique est additionnée de 3 ml de formol à 40%. Après 3 h 30 de reflux, le milieu est alcalinisé par de la lessive de soude, concentré et extrait avec un mélange éther-chlorure de méthylène (9:1). Après traitement sont obtenus 0-032 g (75%) d'hydroxy-21 (5 α) conanine qui est cristallisée dans l'acétone (F 164°) et identifiée à un échantillon préparé selon le Schéma 3 (F 160°; F mélangé 159°, IR identique).¹³

Action du chlorure de p-toluènesulfonyl sur la N-oxy N-déméthyl (5 α) conénine-20(N) (nitrone 7)

Dans les conditions de Schotten-Baumann. Une solution de 0-196 g de nitrone 7 (0-62 mmole) dans 5 ml de benzène est agitée en présence de 15 ml d'une solution aqueuse de soude à 5%, puis additionnée de 0-416 g (2-18 mmole) de chlorure de tosylo. Après 10 min il ne reste dans le milieu qu'une faible quantité de nitrone de départ (CCM). Après 2 h, la phase organique est diluée par un mélange éther-chlorure de méthylène (9:1). Après traitement, on obtient 0-420 g d'un produit brut dont le spectre de RMN ne présente que les pics correspondant à l'oxaziranne 23 et au chlorure de tosylo en excès. Le produit brut purifié par CCE (élution: chlorure de méthylène-méthanol, 99:1) fournit 0-160 g d'oxydo-20 α (N) N-déméthyl (5 α) conanine (oxaziranne 21), identifié à un échantillon de référence.^{7b} Les signaux correspondant à l'oxaziranne épimère 20 β (N) ne sont pas décelables dans le spectre de RMN du produit brut. Les signaux caractéristiques du spectre de RMN dans C₆D₆ du mélange des oxazirannes épimères obtenu par photoisomérisation de la nitrone 7, non décrits dans la note préliminaire¹⁷ sont les suivants: 0-62 et 0-63 deux s (Me 19 des deux épimères); 1-58 s (Me 21 confondus des deux épimères); 2-62 et 3-21, 2d, J = 15 (système AB correspondant au méthylène 21 de l'épimère α); 2-72 et 3-19, 2 d, J = 15 (système AB correspondant au méthylène 21 de l'épimère β). Dans des conditions réactionnelles analogues mais en présence d'une solution de soude deutériée dans l'eau lourde, l'oxaziranne obtenu n'a pas incorporé de deutérium sur le méthyle 21 (contrôle par RMN et par masse). La réaction effectuée dans un mélange de THF et d'eau (0-026 g de nitrone 7, 4 ml de THF, 2 ml de solution aqueuse de soude à 2.5 g/l, 0-056 g de chlorure de tosylo) conduit après 4 h de réaction à 0-048 g d'un produit brut analogue au précédent donnant après purification par CCE 0-019 g (73% d'oxaziranne 23.

Dans le chloroforme: (p-méthylbenzènesulfonate de la chloro-21 N-déméthyl (5 α) conénine-20(N) 22. Une solution de 0-064 g (0-2 mmole) de nitrone 7 dans 10 ml de chloroforme est additionnée de 0-040 g (0-21 mmole) de chlorure de tosylo. Après 30 min le solvant est distillé sous vide. Le résidu (0-104 g) correspond au p-toluènesulfonate de l'imine 21-chlorée 22. Masse: m/e 335 et 333 (M⁺ de l'imine chlorée), 298 (M-Cl), 172 (TsOH). RMN (CDCl₃): 0-7 s (Me, 19); 2-35 s (Me de TsO⁻); de 3-01 à 3-4 massif (H, 17); 3-75 signal à allure de singulet (CH₂, 18), 4-78 signal à allure de singulet (CH₂, 21); 7-1 d, J = 9 Hz (2H, aromatiques); 7-9 d, J = 8 Hz (2H, aromatiques). Ce sel n'a pu être cristallisé. Sa solution (0-104 g) dans 100 ml d'un mélange éther-chlorure de méthylène (9:1) agitée avec une solution aqueuse de soude 0-1 N conduit à 0-067 g (100%) d'imine chlorée 23 identifiée à un échantillon obtenu par monochloration de la N-déméthyl (5 α) conénine-20(N) et qui sera décrit ultérieurement. La réaction effectuée dans les mêmes conditions mais en présence de 10 μ l d'acide benzoïque conduit encore après alcalinisation à un produit brut dont le spectre de RMN et la CCM correspondent à l'imine chlorée 23¹³ exempte d'imine benzoxyloxyée 10. La réaction effectuée pendant 5 h dans le chloroforme en présence d'un μ l de triéthylamine conduit à un mélange complexe ne contenant pas l'imine chlorée 23.¹³ Cette dernière reste cependant inchangée après un contact de 5 h dans un mélange chloroforme-triéthylamine (1 μ l). Un essai effectué dans la pyridine à la

température ambiante (0-12 mmole de nitrone 7, 0-13 mmole de chlorure de tosylo, 2 ml de pyridine) conduit à un mélange complexe ne contenant ni la nitrone de départ, ni l'imine chlorée 23, ni aucun produit pouvant résulter d'une transposition de type Beckmann. L'imine chlorée 24 (0-072 g) réagit avec une solution méthanolique de méthanolate de sodium (8 ml de méthanol ayant réagi avec 0-044 g de sodium). Après 2 h de reflux le milieu dilué avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et extrait par du chlorure de méthylène fournit après traitement 0-049 g (100%) de méthoxy-21 N-déméthyl (5 α) conénine-20(N) homogène à la CCM. Ce dérivé est instable et n'a pu être caractérisé complètement. IR: 1620 (C=N), 1110, 950, 750 cm^{-1} . RMN (CDCl_3): 0-75 s (Me, 19); 3-38 s (OMe, 21); de 3-4 à 3-6 massif (CH_2 , 18), de 4 à 4-2 massif (CH_2 , 21). Chauffée à reflux dans le méthanol pendant 48 h l'imine chlorée 23 se décompose, conduisant à un mélange complexe duquel 13 mg (23%) d'imine de départ ont pu être récupérés par CCE. Dans les mêmes conditions mais en présence d'acide chlorhydrique (0-2 N), l'imine 23 est plus stable (91% de produit de départ récupéré après 48 h de reflux).

Remerciements—Nous tenons à remercier le Prof. M.-M. Janot et le Dr R. Goutarel pour tout l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail, ainsi que le Dr Z. Welvart qui a accepté de lire et de critiquer notre manuscrit. Nos remerciements vont également au rapporteur de ce mémoire, dont les remarques pertinentes, nous ont permis une rédaction plus compréhensible.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹A. Picot et X. Lusinchi, Alcaloïdes stéroïdiques CLXVIII, *Tetrahedron Letters*.
- ²P. Bonnet, R. F. C. Brown, V. M. Clark, I. D. Sutherland et A. Todd, *J. Chem. Soc.* 2094 (1959).
- ³N. J. A. Gutteridge et J. R. M. Dales, *J. Chem. Soc. (C)*, 122 (1971); ³D. H. R. Barton, N. J. A. Gutteridge, R. H. Hesse et M. M. Pechet, *J. Org. Chem.* 34, 1973 (1969).
- ⁴I. J. Pachter, *J. Am. Chem. Soc.* 75, 3026 (1953).
- ⁵Traynellis, P. L. Pacini, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 4917 (1964); ⁵Traynellis, A. I. Gallager, *Ibid.* 85, 5720 (1965); ⁶T. Cohen et J. H. Fager, *Ibid.* 87, 5701 (1965); ⁶T. Cohen et G. L. Deets, *Ibid.* 89, 3939 (1967); ⁷T. Cohen et G. L. Deets, *Ibid.* 94, 932 (1972); ⁸R. Bodalski et A. R. Katritzky, *Tetrahedron* 23, 257 (1968); ⁹F. F. Boyle et R. A. Y. Jones, *J. Chem. Soc. Perkin I* 170 (1973); ¹⁰J. F. Voza, *J. Org. Chem.* 27, 3856 (1962).
- ¹¹G. Lukacs, A. Picot, L. Cloarec, A. Kornprobst, L. Allais et X. Lusinchi, *Tetrahedron* 27, 3215 (1971).
- ¹²V. Cerny et F. Sorm, *Coll. Czech. Chem. Comm.* 24, 4015 (1959); ¹³X. Lusinchi, *Tetrahedron Letters* 177 (1967); ¹⁴P. Milliet et X. Lusinchi, *Ibid.* 3763 (1971).
- ¹⁵R. Goutarel, *Les alcaloïdes stéroïdiques des Apocynacées*, Hermann, Paris, p. 211 (1964).
- ¹⁶M. Leboeuf, A. Cavé, C. Conreur, X. Lusinchi et R. Goutarel, *Ann. Pharm. Fr.* 27, 289 (1969); et références citées.
- ¹⁷J.-P. Alazard, B. Khemis et X. Lusinchi, *Tetrahedron Letters* 4795 (1972).
- ¹⁸H. Favre et B. Marinier, *Can. J. Chem.* 36, 429 (1958); ¹⁹A. Kasal, V. Cerny et F. Sorm, *Coll. Czech. Chem. Comm.* 27, 2898 (1962).
- ²⁰A. Picot et X. Lusinchi, résultats non publiés.
- ²¹S. Winstein et R. Boschan, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 4669 (1950); ²²L. H. Welsh, *J. Org. Chem.* 32, 119 (1967).
- ²³J.-P. Jeannot, Thèse de 3^{ème} Cycle, Orsay, 30 Octobre 1969; ²⁴J.-P. Jeannot, X. Lusinchi, J. Parello et D. Z. Simon, *Tetrahedron Letters* 235 (1971); ²⁵J. Parello et F. Picot, *Ibid.* 5083 (1968).
- ²⁶P. Milliet, A. Picot et X. Lusinchi, *Ibid.* 1195 (1971).
- ²⁷J. Parello, R. Beugelmans, P. Milliet et X. Lusinchi, *Ibid.* 5087 (1968).
- ²⁸R. Fielden, O. Meth-Cohn et H. Suschitzky, *Chem. Comm.* 1618 (1970); ²⁹R. Fielden, O. Meth-Cohn et H. Suschitzky, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 705 (1973).
- ³⁰E. Schmitz et D. Murawski, *Chem. Ber.* 98, 2516 (1965).
- ³¹D. H. R. Barton, M. J. Day, R. H. Hesse et M. M. Pechet, *Chem. Comm.* 945 (1971).
- ³²A. Cavé, C. Kan-Fan, P. Potier, J. Le Men et M.-M. Janot, *Tetrahedron* 23, 464 (1967).
- ³³F. G. Bordwell, *Accounts Chem. Res.* 3, 281 (1970).
- ³⁴W. E. Parham, K. B. Sloan, K. R. Reddy et P. E. Obson, *J. Org. Chem.* 38, 927 (1973).
- ³⁵W. E. Parham et P. E. Obson, *Tetrahedron Letters*, 4783 (1973).
- ³⁶G. Lukacs, G. Roblot, P. Milliet et X. Lusinchi, *C.R. Acad. Sci. Paris (C)*, 275, 291 (1972).