

ALCALOÏDES STÉROÏDIQUES—XC*

SYNTHÈSE ET ÉTUDE EN SPECTROMÉTRIE DE MASSE DES HYDROXY-1-AMINO-3(5 α) PRÉGNANE DIASTÉRÉOISOMÈRES

P. LONGEVIALLE

Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91, Gif s/Yvette, France

(Received in France 29 January 1969; Received in UK for publication 24 February 1969)

Résumé—La synthèse des diastéréoisomères hydroxy-1-amino-3(5 α) pregnane est décrite et leur fragmentation en spectrométrie de masse étudiée. La présence d'un groupement hydroxyle en position 1 amène une intensification des ions "a" des amino-3 stéroïdes (comportant les carbones 1, 2 et 3). Cet effet est maximum dans le cas des amines primaires.

Des expériences de deutériation ont permis d'établir que les isomères comportant un hydroxyle α (axial) subissent, en partie, un réarrangement en "aldéhyde" avant de se fragmenter.

Abstract—The synthesis of the hydroxy-1-amino-3(5 α) pregnane diastereoisomers and their fragmentation under electron impact has been described. The presence of an OH group in the position 1 enhances the production of ions "a" of the amino-3 steroids (carbons No. 1, 2 and 3). This effect is particularly important in the case of the primary amines.

Deuteration experiments establish that the molecular ion of isomers bearing an axial OH group, rearrange into an "aldehyde" before fragmentation.

LA SPECTROMÉTRIE de masse des amines stéroïdiques est maintenant assez bien connue,¹⁻³ en particulier celle des dérivés du prégnane, naturels ou de synthèse, comportant une fonction amine dans les positions 3 ou 20.⁴

L'introduction de substituants dans le voisinage de la fonction amine entraîne des modifications intéressantes dans la fragmentation de ces molécules sous l'impact électronique.

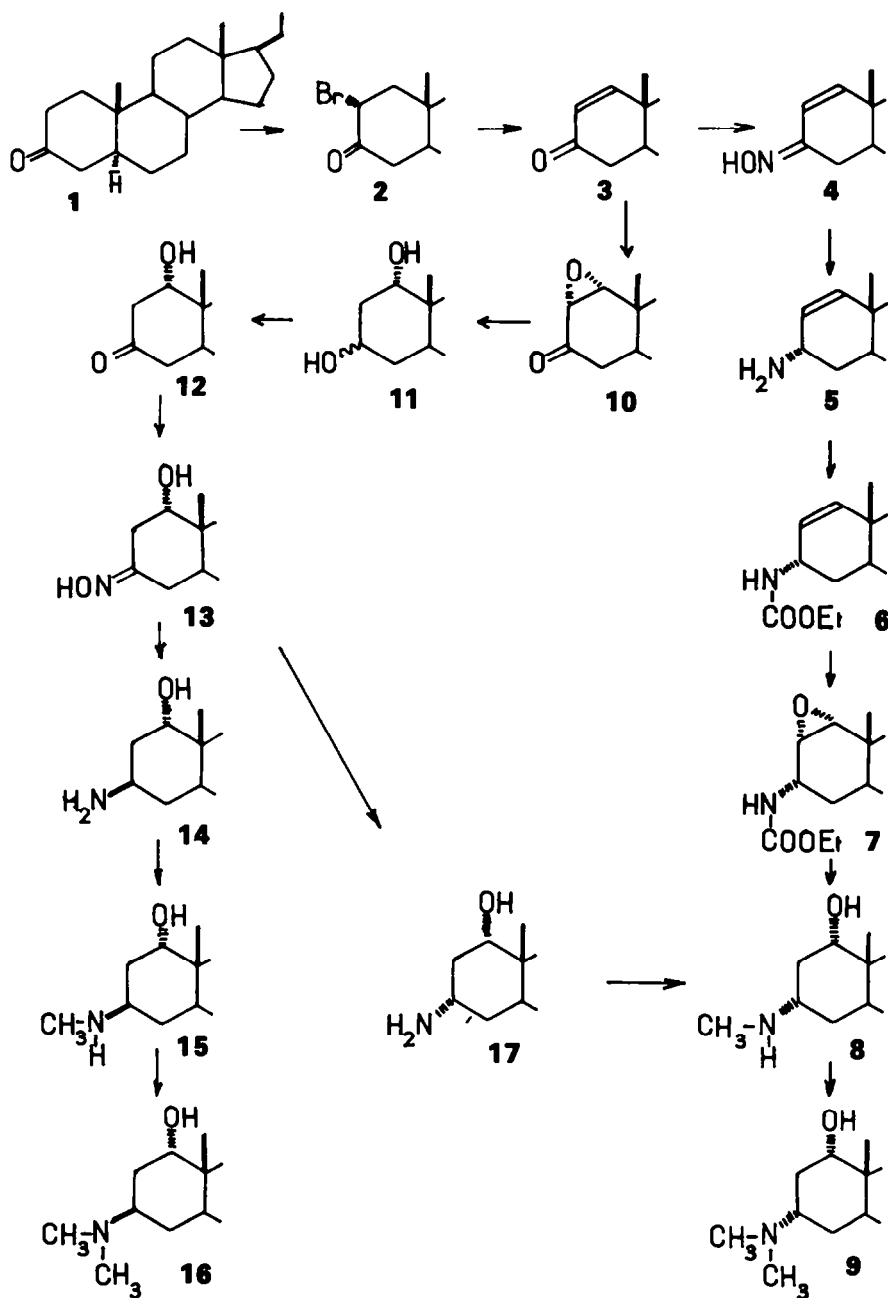
Faisant suite à l'étude des dérivés du (5 α) prégnane aminés en 3 et hydroxylés dans les positions 2^{5,6} et 4,⁶ le problème de l'introduction d'un hydroxyle en position 1 dans un amino-3 stéroïde est abordé ici, suivi de l'étude de la spectrométrie de masse des amino-alcools obtenus.

Synthèse des Hydroxy-1-Amino-3 (5 α) Pregnane

(1) *Isomères à hydroxyle axial 1 α* . La (5 α) prégnaneone-3, 1 (cf. Tableau 1) est d'abord bromée suivant une méthode déjà décrite.^{5,7} Un bref reflux dans le diméthylformamide de la monobromocétone, 2, obtenue, en présence de carbonate et de bromure de lithium, permet d'obtenir la (5 α) prégnène-1-one-3, 3, dont la structure est confirmée par spectrométries IR, UV et de RMN (cf. partie expérimentale). Le traitement de cette cétone conjuguée, 3, par le chlorhydrate d'hydroxylamine dans le méthanol a permis d'obtenir l'oxime correspondante 4 qui a été réduite dans les

* Alcaloïdes stéroïdiques LXXXIX—C. Benezra et X. Lusinchi *Canad. J. Chem.*, sous presse.

TABLEAU 1



conditions décrites par Joška et Šorm⁸ par le zinc dans le mélange acide acétique/éthanol. Cette méthode a permis d'obtenir, sous forme d'acétate, l'amine primaire **5**. Le traitement de **5** par le chloroformiate d'éthyle conduit à l'uréthane correspondant, **6**, qui, après époxydation de la double liaison par l'acide *p*-nitroperbenzoïque a été réduit par LiAlH_4 dans le tétrahydrofurane, donnant un isomère hydroxy-1 méthyl-amino-3 (5α) prégnane **8**, dont la stéréochimie sera maintenant discutée.

On sait que les époxydes sont ouverts par les agents nucléophiles de façon à conduire à des dérivés substitués *trans* diaxiaux.⁹ En particulier, la réduction d'un époxyde par LiAlH_4 conduit à un dérivé hydroxylé axial. On observe, d'autre part, que le produit obtenu **8** est hydroxylé en 1 et non en 2. En effet, l'amine tertiaire correspondante **9** n'est identique à aucun des β -aminoalcools hydroxy-2 diméthyl-amino-3(5α) prégnane tous connus.⁶ On peut donc affirmer que l'hydroxyle du dérivé **8** est axial et en position 1 (cela démontre, en même temps, la configuration α de l'époxyde **7** qui n'a pas été isolé).

D'autre part, le spectre IR du dérivé **8** fait en solution diluée dans le tétrachlorure de carbone, montre une très forte liaison H entre l'hydrogène hydroxylique et l'atome d'azote (bande OH lié à 3306 cm^{-1} , très faible bande OH libre à 3630 cm^{-1} — $\Delta\nu = 324\text{ cm}^{-1}$). La même propriété est présentée par l'amine tertiaire correspondante **9** (bande OH liée à 3280 cm^{-1}). Cette liaison H ne pouvant s'établir qu'entre deux substituants *cis*, la configuration 3α (axial) du groupement amine se trouve ainsi établie. Une confirmation de la stéréochimie des produits **8** et **9** sera apportée plus loin.

Il est à noter que l'époxydation du dérivé **6**, dont la stéréochimie est désormais connue, s'est faite en prédominance du côté α .

On remarque, d'autre part, que contrairement à l'oxime du dérivé céto-3 Δ_4 de Joška et Šorm,⁸ qui était réduite dans les mêmes conditions en amino- 3β Δ_4 ,¹⁰ l'oxime **4** est réduite stéréosélectivement en amino- 3α Δ_1 .

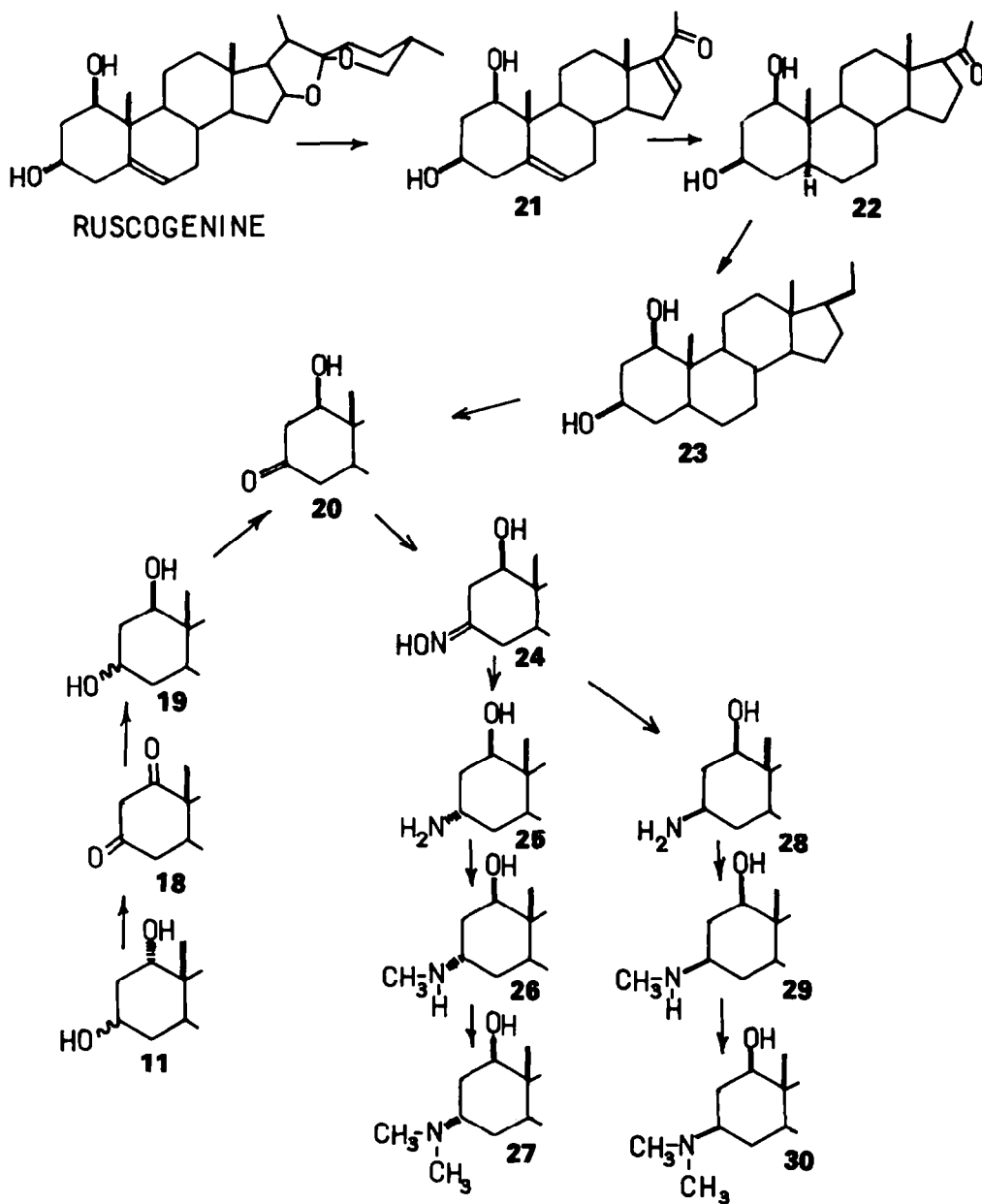
La cétone conjuguée **3** est facilement époxydée en milieu alcalin par l'eau oxygénée. La réduction de l'époxycétone, **10**, dans l'éther conduit à un mélange **11** des deux dihydroxy- 1α , $3\zeta(5\alpha)$ prégnane. L'oxydation sélective de ces diols par l'oxygène en présence de platine dans l'acétate d'éthyle¹⁶ conduit, avec un bon rendement, à l'hydroxy- 1α céto-3 (5α) prégnane, **12**. L'oxime **13** de cette cétone, réduite par le sodium dans l'éthanol à reflux, a fourni l'hydroxy- 1α amino- 3β (5α) prégnane **14** de façon stéréosélective. Les dérivés mono- et diméthylés à l'azote, **15** et **16**, ont été préparés par réduction par LiAlH_4 des uréthanes des amines primaire et secondaire, **14** et **15**.

L'oxime **13**, hydrogénée en présence de platine conduit à un mélange d'amines primaire d'où l'on a isolé, par chromatographie préparative sur plaques de silice, le principal composant, l'hydroxy- 1α amino- 3α (5α) prégnane, **17**. La monométhylamine correspondante s'est révélée identique au produit **8** obtenu précédemment. Ce résultat confirme donc la stéréochimie des composés **8** et **9**.

La réduction de l'oxime **13** par LiAlH_4 conduit à un mélange à parties sensiblement égales des deux amines épimères en **3**, **14** et **17**; elle ne présente donc pas la stéréospecificité observée dans la réduction des hydroxy-1 céto-3 stéroïdes dans les mêmes conditions.¹¹

(2) *Isomères à hydroxyle équatorial* 1β . Il est assez difficile d'obtenir par synthèse des dérivés comportant un hydroxyle en position 1β (équatorial). Une méthode pro-

TABLEAU 2



metteuse était l'hydrogénation du dérivé céto-1 dans l'acide acétique en présence de platine.^{12, 13} Dans un essai, le mélange de diols 11 a été oxydé par CrO_3 dans l'acétone, en β -dicétone, 18 (cf. Tableau 2). Celle-ci, hydrogénée dans l'acide acétique, en présence de platine, a conduit à un mélange d'alcools 19 qui, soumis à l'oxydation sélective par l'oxygène en présence de platine, dans l'acétate d'éthyle,¹⁶ donne un mélange d'où l'on peut isoler le produit principal, 20, différent du céto 12 précédemment obtenu.

Bien que cette voie se soit révélée possible, une méthode plus simple a été suivie dans la synthèse des dérivés à hydroxyle 1 β .

La ruscogénine, extraite de *Ruscus aculeatus* L. (Liliacées), par Lapin et Sannié,¹⁴ comporte, en position 1, un hydroxyle de configuration β . Son produit de dégradation selon Marker¹⁵ est le dihydroxy-1 β , 3 β céto-20 prégnadiène-5, 16, 21 (cf. Tableau 2). L'hydrogénation de 21, en présence de charbon palladié, conduit à un dérivé tétrahydrogéné 22 qui est réduit selon Wolff-Kishner-Huang-Minlon en dihydroxy-1 β , 3 β (5 α) prégnane, 23. Ce diol, oxydé sélectivement par l'oxygène en présence de platine dans l'acétate d'éthyle,¹⁶ conduit au céto 20 identique à celui décrit plus haut. La stéréochimie de ce produit est ainsi démontrée. L'oxime correspondante 24, hydrogénée en présence de platine dans l'acide acétique conduit à un mélange d'où l'on isole le composant principal hydroxy-1 β amino-3 α (5 α) prégnane, 25, à partir duquel on obtient, par la technique de réduction des uréthanes, 26 et 27.

D'autre part, l'oxime 24, réduite par le sodium dans l'éthanol à reflux, donne principalement le quatrième diastéréoisomère, l'hydroxy-1 β amino-3 β (5 α) prégnane 28, à partir duquel on prépare 29 et 30.

Spectrométrie de masse des hydroxy-1 amino-3 prégnane-5 α

Rappelons, tout d'abord, qu'un amino-3 stéroïde sans autre substituant sur les cycles A et B comporte dans son spectre de masse deux pics principaux a et b, dont le mécanisme de formation est bien établi.^{1, 17} Les ions a sont formés par rupture initiale en 3, 4, réarrangement d'un hydrogène de la position 2 et fragmentation en 1, 10. Les ions b sont formés par un mécanisme semblable déclenché par une rupture initiale en 2, 3 et impliquant le réarrangement successif de deux hydrogènes des positions 4 et 6 (Fig. 1).

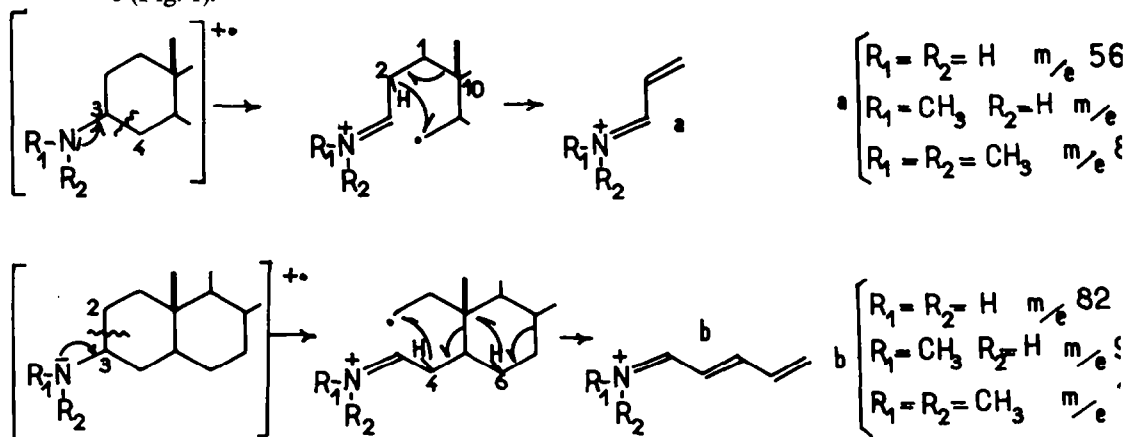


FIG. 1.

Il a été montré au cours de précédents travaux que l'introduction d'un OH en position 2 amenait une très grande prédominance des ions b en facilitant la rupture initiale en 2, 3^{5,6} et que l'introduction d'un OH en position 4 amenait une très grande prédominance des ions a (en facilitant la rupture initiale en 3, 4 (Fig. 2).⁶

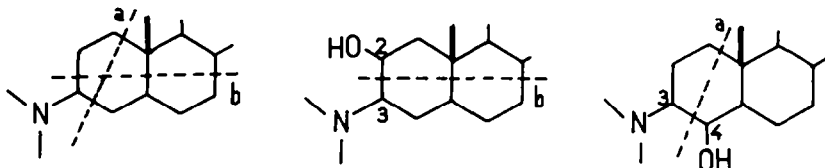


FIG. 2.

On observe, tout d'abord, dans le cas des dérivés hydroxylés en position 1, un renforcement des ions a aux dépens des ions b. Cet effet est particulièrement fort dans le cas des amines primaires et secondaires; il est faible encore que notable dans le cas des amines tertiaires (comparer le spectre de la Fig. 4 à ceux des amines de même classe hydroxylées en 1 Fig. 10). Ce fait est probablement explicable par une participation de l'hydroxyle à la stabilisation de la charge (Fig. 3).

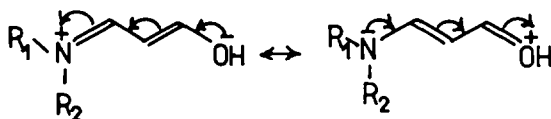


FIG. 3

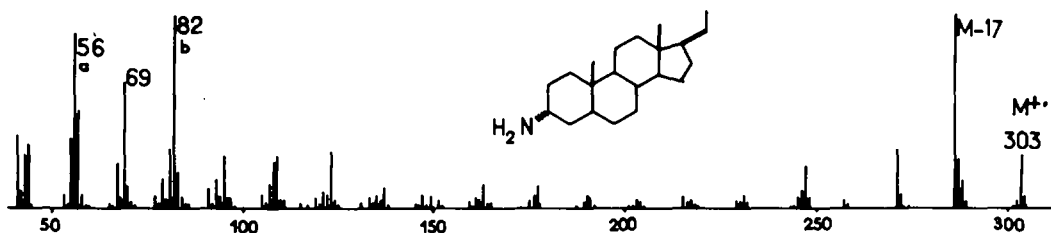


FIG. 4.

L'importance de cet effet croît en sens inverse de la classe de l'amine; la différence de stabilité entre les ions a des amines primaires hydroxylées et non hydroxylées en 1 est certainement beaucoup plus grande qu'entre celle des ions a des amines tertiaires correspondantes. Autrement dit, la participation de l'hydroxyle semble d'autant plus efficace que la classe de l'amine est faible.

On peut aussi observer la perte fréquente d'une molécule d'amine à partir de l'ion moléculaire. Cette fragmentation est particulièrement importante dans le cas des dérivés à hydroxyle β et amine α , 25, 26 et 27. Les spectres de ces derniers dérivés

comportent aussi des pics intenses à m/e 18, m/e 32 et m/e 46, représentant les molécules d'amine protonées, NH_4^+ , H_3NCH_3^+ et $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2^+$.

Cependant, le phénomène le plus important est la présence, dans le spectre de certains dérivés hydroxylés en position 1, d'un pic à M-43.¹⁸ Ainsi, le spectre de l'-hydroxy-1 α diméthylamino-3 α (5 α) prégnane, 9, comporte un pic particulièrement intense à m/e 304 (pic métastable à m/e 266.3, 347 \rightarrow 304). La mesure de ce pic en haute résolution ($\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N} = 304, 3004$. Trouvé 304, 3006) montre qu'il représente la perte de $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$. Il s'agit donc, de toute évidence, de la perte des carbones 1 et 2 et de l'oxygène, avec réarrangement d'un hydrogène.

L'intérêt de ce phénomène est encore accru par le fait que le pic M-43 n'est présent de façon significative que dans les spectres des isomères comportant un hydroxyle axial 8, 9, 17, 14, 15, 16. Il est très faible ou absent dans les spectres des isomères comportant un hydroxyle équatorial 25 à 30. Cette fragmentation est observée dans les trois classes d'amines.*

La deutériation de l'hydroxyle permet de montrer que l'hydrogène réarrangé est l'hydrogène hydroxylique; les ions M-43 retiennent, en effet, la totalité du deutérium incorporé dans la molécule. On peut démontrer que le phénomène initial est un réarrangement en une forme "aldéhydrique" (Fig. 5) qui peut se fragmenter soit selon 1 en produisant les ions M-43, soit selon 2 en donnant des ions de masse 100, isobares des ions découlant de la rupture initiale en 3, 4 par le mécanisme classique.

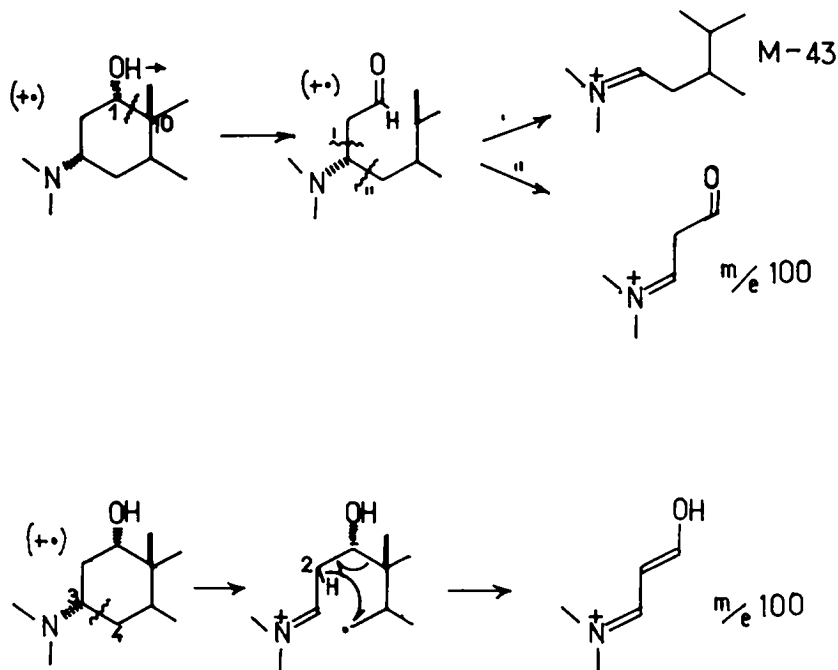


FIG. 5.

* La configuration du groupement aminé ne semble pas exercer d'influence notable sur cette fragmentation. Dans un but de simplification, les spectres des isomères à groupement amine équatorial n'ont pas été reproduits; on trouvera les principales données les concernant dans la partie expérimentale.

Un moyen de distinguer ces deux séries d'ions m/e 100 est la deutériation de l'hydroxyle. En effet, dans le premier cas, ces ions ne conservent pas le deutérium, dans le deuxième cas, ils doivent le retenir.

Or, la deutériation montre que les ions m/e 100 ne retiennent que 58% du deutérium incorporé dans la molécule. Ceci veut dire que 58% de ces ions sont formés après rupture initiale en 3, 4 et que 42% sont formés après le réarrangement moléculaire en "aldéhyde".

On objectera que la rupture initiale en 3,4 pourrait être suivie, du moins partiellement, du réarrangement de l'H hydroxylique et conduire aussi à des ions m/e 100 que la deutériation ne permettrait plus de distinguer des ions m/e 100 formés après le réarrangement; ces deux séries d'ions étant produites par des mécanismes différents, mais impliquant alors le réarrangement du même hydrogène (Fig. 6).

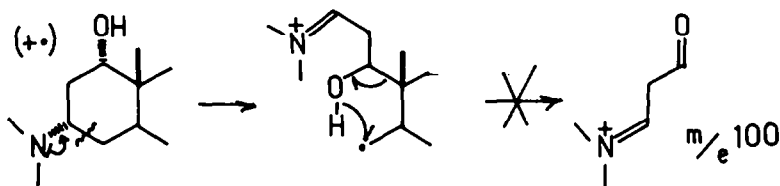


FIG. 6.

Il est possible de lever cette objection de la façon suivante: le spectre du dérivé 27 ne présente pas de pic M-43; or la deutériation de l'hydroxyle montre que les ions m/e 100, dans ce cas, retiennent la totalité du deutérium incorporé. Si l'on admet, ce qui semble raisonnable, que la stéréochimie de l'hydroxyle ne joue qu'un très faible rôle après la rupture initiale en 3,4 et que les deux isomères OH α ou OH β se comportent alors de façons identiques ou très voisines cette observation démontre que l'hydrogène réarrangé après la rupture initiale en 3,4 est, dans tous les cas, un hydrogène de la position 2¹⁷ et que l'hydrogène hydroxylique n'intervient que dans le réarrangement en "aldéhyde".

L'ensemble de ces faits montre qu'il s'agit ici d'un nouveau cas de réarrangement moléculaire avant fragmentation.²¹

Ce réarrangement dépend, de façon très claire, de la stéréochimie de la molécule; il semble nécessiter la présence dans un cycle d'un substituant axial (ici un hydroxyle)

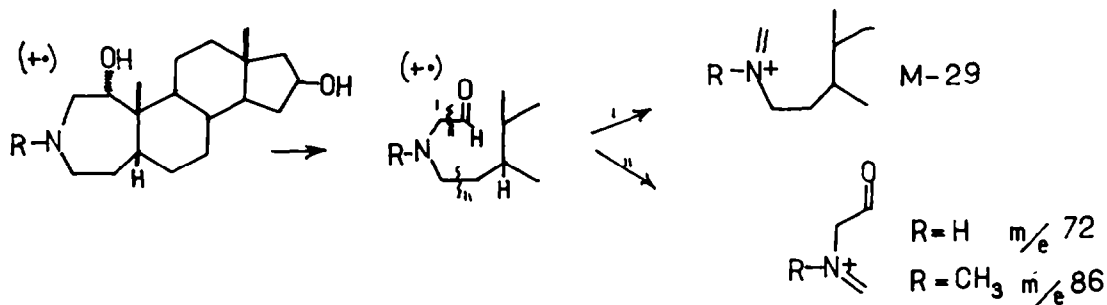


FIG. 7.

en α d'un carbone tétrasubstitué. Des recherches en cours doivent permettre de mieux préciser les conditions de la mise en jeu de ce mécanisme.

On peut trouver d'autres exemples de ce même phénomène: Habermehl et Spiteller¹⁹ ont publié les spectres des samanol, samandiol et N-méthylsamandiol. Ces trois spectres comportent un pic très important à M-29, non commenté par ces auteurs et représentant la perte du radical CHO dont on peut donner l'interprétation schématisée sur la Fig. 7.

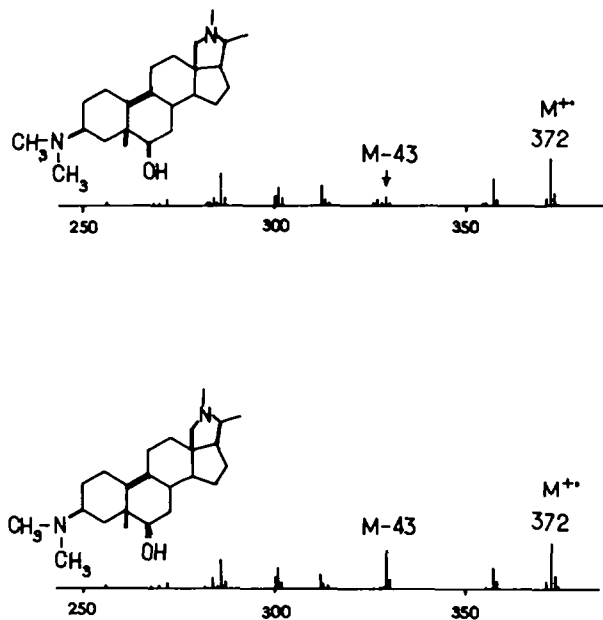


FIG. 8.

La comparaison des spectres de deux épimères en 6 dérivés de l'alloconessine (Fig. 8)²⁰ montre qu'ils ne diffèrent que par l'intensité du pic m/e 329 (M-43). L'isomère qui subit la perte de C_2H_3O de façon beaucoup plus importante est celui dont l'hydroxyle a une configuration α lui permettant de prendre une conformation quasi trans diaxiale avec le méthyle angulaire en 5 (Fig. 9).

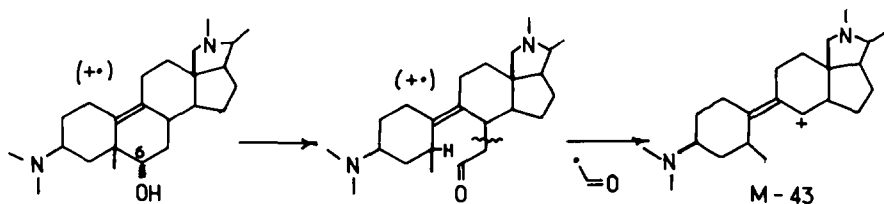


FIG. 9.

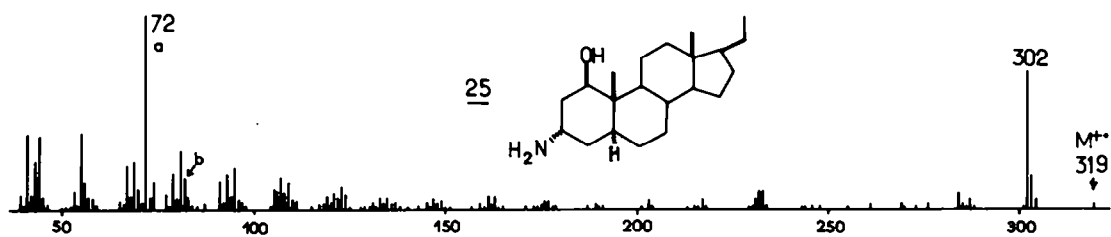
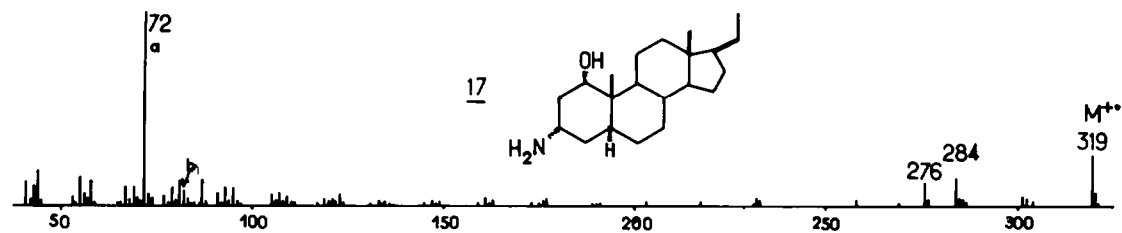


FIG. 10.

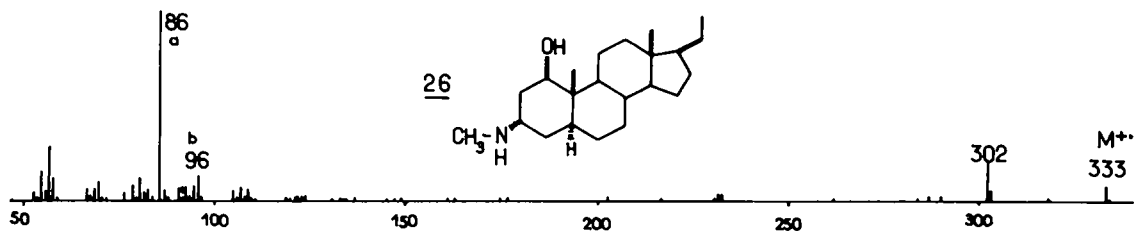
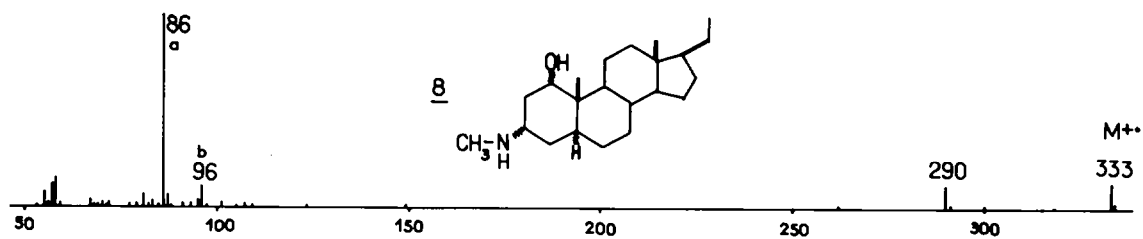


FIG. 11.

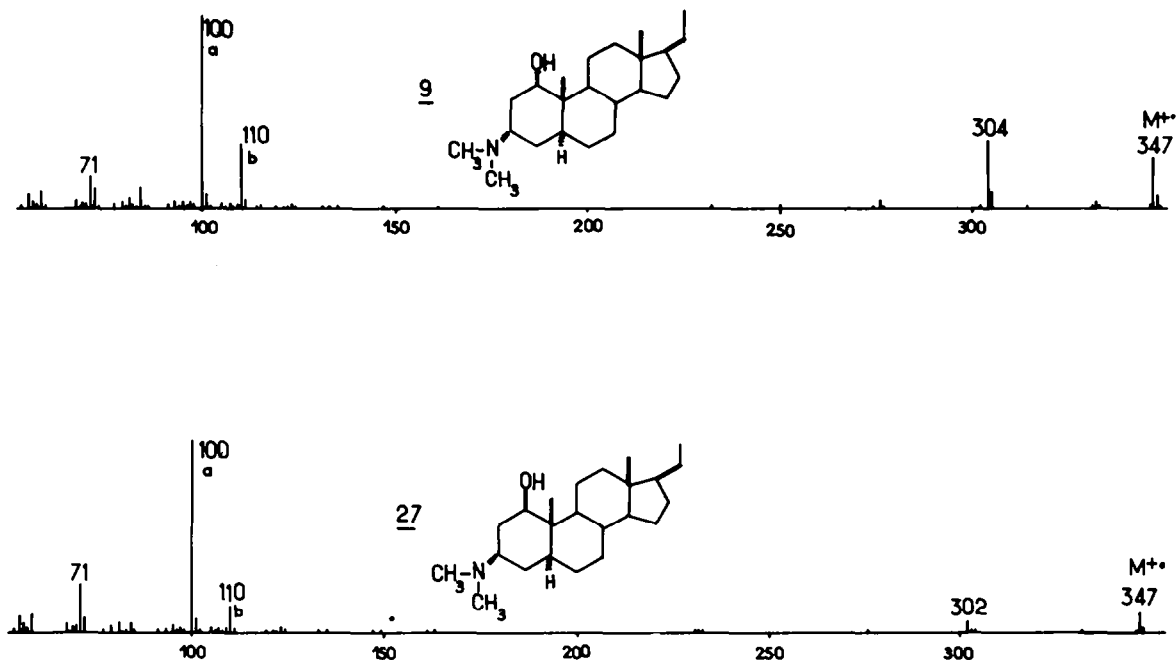


FIG. 12.

Il est évident que ce réarrangement, probablement très général, est rendu observable dans ces quelques exemples par la présence d'un groupement stabilisateur de la charge (azote, double liaison, etc. . .), pouvant induire la perte d'un radical, après le réarrangement.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés en tube capillaire. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés au moyen du Quick-polarimètre Jouan-Roussel pour la raie D du sodium et en solution chloroformique sous une épaisseur de 1 cm. Les spectres de RMN ont été enregistrés par Mme Alais sur le spectromètre Varian A-60, en solution dans le deutériochloroforme, le tétraméthylsilane étant pris comme référence 0. Les déplacements chimiques des signaux sont en ppm (δ). Les microanalyses ont été effectuées par le laboratoire de microanalyse du C.N.R.S. Les spectres IR ont été exécutés en pastilles de KBr, à l'aide d'un appareil Unicam SP 100 équipé de prismes et réseaux. Les fréquences des bandes sont données en cm^{-1} . L'étude des liaisons hydrogène a été faite par Chabaud sur le même appareil à des dilutions de l'ordre de 0.005 mole/litre et sous une épaisseur de 2 cm. Les chromatoplaques préparatives ont été préparées avec du Kieselgel G Merck et une solution N/20 de soude. Les spectres de masse ont été obtenus à l'aide de l'appareil AEI MS-9 par introduction directe dans la source d'ions et à la température minimum de sublimation. Energie d'ionisation: 70 eV. Les déterminations en haute résolution ont été faites en utilisant le perfluorokérosène comme étalon, l'appareil étant réglé pour une résolution de 20.000. Les intensités des pics sont notées en % du pic de base (chiffres entre parenthèses).

(5a) Prénène-1-one-3, 3

Carbonate de Li (2 g) et 1 g de bromure de lithium sont mis en suspension dans 10 ml de DMF. On élimine l'eau par distillation azeotropique avec une petite quantité de benzène. 2.25 g de bromo. 2, sont ajoutés et on porte rapidement au reflux pendant 20 minutes. On reprend par de l'eau et traite par le

chlorure de méthylène. La phase organique est lavée avec une solution d'acide acétique puis une solution diluée de soude et, enfin, plusieurs fois, avec de l'eau distillée. On obtient ainsi, après séchage sur SO_4Na_2 anhydre, filtration et évaporation du solvant, 1.75 g de produit cristallin presque pur en chromatographie sur couche mince. Après chromatographie sur colonne d'alumine (élution par l'éther de pétrole), on recueille 1.20 g de produit **3** qui cristallise dans le méthanol aqueux. $F = 95^\circ$; $[\alpha]_D + 56^\circ$ ($c = 1.3$). (Analyse, $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}$: calc. C, 83.94; H, 10.73; tr. C, 83.63; H, 10.80%; Spectre IR: bandes cétone conjuguée à 1695 et 1610; UV: 227 m μ (ϵ 9500); RMN: singulets à 0.6 (CH_3 18), 1.02 (CH_3 19), 2 doublets (protons oléfiniques) à 7.25–7.07 et 5.9–5.72 ($J = 10$ c/s).

Oxime 4. 0.63 g de **3** sont dissous dans le méthanol en présence de 1.50 g d'acétate de sodium et 2.25 g de chlorhydrate d'hydroxylamine. On porte à reflux 3 heures. Après extraction par CH_2Cl_2 , on obtient 0.62 g d'oxime qui cristallise dans le méthanol. $F = 230^\circ$; $[\alpha]_D + 104$ ($c = 1$). (Analyse, $\text{C}_2\text{H}_{33}\text{ON}$: Calc. C, 79.94; H, 10.54; N, 4.44. Tr. C, 79.64; H, 10.49; N, 4.40%; Spectre UV: 235 m μ (ϵ 16,340); RMN: singulets à 0.57 (CH_3 18), 0.86 (CH_3 19); 2 doublets (protons oléfiniques) à 6.49, 6.32 et 6.03–5.86 ($J = 10$ c/s) deux massifs centrés sur 2.93 et 2.65 (protons en 4).

Amino-3 α (5 α) prégnène-1, 5

2.54 g de **4** sont dissous dans le mélange acide acétique 230 ml, éthanol 110 ml, poussière de zinc 46 g et le mélange est porté à reflux pendant 2 h et demie. Le mélange est ensuite filtré et évaporé presque à sec; il est alors repris par une solution diluée de soude et épuisé par du chlorure de méthylène. Ce dernier, après traitement habituel, laisse un résidu de 2.47 g que l'on dissout dans le mélange éther/éthanol 50%. On ajoute une quantité suffisante d'acide acétique jusqu'à pH acide et on évapore à sec. L'acétate obtenu est recristallisé dans le mélange méthanol/éther. Ce produit est très difficile à purifier parfaitement.¹⁰ $F = 165^\circ$; $[\alpha]_D - 57^\circ$ ($c = 1.1$). (Analyse, $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{N}$: Calc. C, 76.40; H, 10.87; N, 3.87. Tr. C, 75.31; H, 11.10; N, 3.89%; Spectre de RMN: singulets à 0.58 (CH_3 18), 0.82 (CH_3 19); proton oléfinique en 2: massif à allure de quadruplet centré sur 5.58 (couplage avec H en 1: 10 c/s—couplage avec H en 3: 4 c/s); proton oléfinique en 1: massif à allure de doublet 6.11 et 6.28 ($J = 10$ c/s).

Hydroxy-1 α méthylamino-3 α (5 α) prégnane, 8

1.1 g de la base de **5** (obtenue après alcalinisation par la soude d'une solution dans le chlorure de méthylène) sont mis en solution dans 35 ml de CH_2Cl_2 . On ajoute en 1 minute 1.1 ml de chloroformate d'éthyle (10° ; agitation magnétique). La solution est agitée 20 minutes, alcalinisée par addition de 20 ml de lessive de soude au $\frac{1}{2}$, agitée encore quelques minutes puis diluée à l'eau et épuisée par CH_2Cl_2 , d'où l'on isole, après traitement habituel, 1.3 g d'uréthane **6**. L'uréthane est dissous dans une petite quantité de CH_2Cl_2 , séché sur carbonate de sodium. On ajoute cette solution, en quelques minutes et goutte à goutte, à une solution agitée de 0.8 g d'acide p-nitroperbenzoïque dans 200 ml du même solvant (température ordinaire). On agite le mélange 5 h après quoi on traite par une solution de soude diluée, puis par l'eau. Après traitement habituel, on obtient 1.34 g d'uréthane époxyde **7** brut. Ce produit est dissous dans le tétrahydrofurane en présence de LiAlH_4 . On porte à reflux 2 h. Après extraction par l'éther, on obtient 0.8 g de produit brut qu'on fait recristalliser dans l'acétone; $F = 156^\circ$; $[\alpha]_D + 61^\circ$ ($c = 1.1$). (Analyse, $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{ON}$: Calc. C, 79.22; H, 11.79; N, 4.20. Tr. C, 78.86; H, 11.79; N, 4.16%; Spectre IR: bandes à 3200 et 3320 (NH, OH); RMN: singulets à 0.56 (CH_3 18), 0.75 (CH_3 19), 2.4 (N— CH_3).

Hydroxy-1 α diméthylamino-3 α (5 α) prégnane, 9

Obtenu par réduction de l'uréthane de **8** par LiAlH_4 dans le tétrahydrofurane (cf. technique de préparation de **8**), cristallise dans l'acétone, $F = 94^\circ$; $[\alpha]_D + 66^\circ$ ($c = 0.9$). (Analyse, Calc. C, 79.47; H, 11.89; N, 4.03. Tr. C, 79.21; H, 12.17; N, 4.09%; Spectre IR: bande OH vers 3350; RMN: singulets à 0.56 (CH_3 18); 0.78 (CH_3 19); 2.28 (—N(CH_3)₂).

Epoxy-1 α ,2 α (5 α) prégnaneone-3, 10

3.6 g de **3** sont dissous dans 150 ml de dioxanne (préalablement distillé sur LiAlH_4) avec 40 ml de solution normale de soude et 13 ml d'eau oxygénée à 110 volumes. Le mélange est agité une heure à la température ordinaire, puis laissé au repos 17 h. On dilue par l'eau et épuise par CH_2Cl_2 ; après traitement habituel, la phase organique laisse un résidu de 3.20 g monotache en chromatoplaque, de **10**, que l'on purifie par cristallisation dans le mélange chlorure de méthylène/méthanol. $F = 162^\circ$; $[\alpha]_D + 118^\circ$ ($c = 1$). (Analyse, Calc. C, 79.70; H, 10.19. Tr. C, 79.66; H, 10.17%; Spectre IR: bande CO à 1735; RMN: singulets à 0.63 (CH_3 18); 0.91 (CH_3 19); deux doublets (protons du cycle époxydique) à 3.56–3.50 et 3.25–3.19 ($J = 4$ c/s).

Hydroxy-1 α (5 α) prégane one-3, 12

3.20 g de **10** sont réduits par un excès de LiAlH_4 dans 250 ml d'éther anhydre (reflux 2 h). Après extraction par l'éther et traitement habituel, on retire 3 g du mélange des diols **11** (2 taches sur chromatoplaque; bandes OH en IR et absence de bande CO). Ce mélange est mis dans 150 ml d'acétate d'éthyle et 4.50 g de PtO_2 préalablement réduits en atmosphère d'hydrogène. Après aération de l'appareil, on introduit de l'oxygène et on agite à température ordinaire. Après 17 h, la réaction est complète (chromatoplaque: une seule tache). Le mélange est filtré et la solution évaporée à sec. Le produit est recristallisé dans l'acétone. $F = 225^\circ$; $[\alpha]_D + 33^\circ$ ($c = 1.1$). (Analyse, Calc. C, 79.19; H, 10.76. Tr. C, 79.21; H, 10.72%; Spectre IR: bande OH à 3465; bande CO à 1720; RMN: singulets à 0.6 (CH_3 , 18); 1.03 (CH_3 , 19). L'oxime **13** de cette cétone est préparée selon la technique habituelle (cf. préparation de **4**).

Hydroxy-1 α amino-3 β (5 α) prégane, 14

1.3 g d'oxime **13** sont dissous dans 150 ml d'éthanol. On porte à reflux et ajoute par petites portions 13 g de sodium en 6 h. La solution est refroidie, diluée par l'eau, épuisée par CH_2Cl_2 . Le résidu est chromatographié sur colonne d'alumine. On élue avec le mélange benzène/ CH_2Cl_2 5% une fraction non colorée que l'on purifie par sublimation et recristallisations dans l'éther, $F = 130^\circ$; $[\alpha]_D + 32^\circ$ ($c = 0.95$). (Analyse, Calc. C, 78.94; H, 11.67; N, 4.38. Tr. C, 78.72; H, 11.62; N, 4.54%; Spectre IR: bandes OH et NH à 3420 et 1590; RMN: singulets à 0.57 (CH_3 , 18); 0.78 (CH_3 , 19); Spectre de masse: M^+ 319 (18), 301 (20), 276 (32), 82 (23), 72 (100), 69 (50).

Hydroxy-1 α méthylamino-3 β (5 α) prégane, 15

Préparé par réduction de l'uréthane dérivée de l'amine primaire **14** (cf. préparation de **8**), cristallise dans le méthanol, $F = 192^\circ$; $[\alpha]_D + 26^\circ$ ($c = 0.95$). Analyse, Calc. C, 79.22; H, 11.79; N, 4.20. Tr. C, 79.28; H, 11.76; N, 4.24%; Spectre IR: bandes OH, NH à 3480 et 3180; RMN: singulets à 0.57 (CH_3 , 18); 0.78 (CH_3 , 19); 2.42 (N— CH_3); masse: M^+ 333 (10), 290 (13), 96 (30), 86 (100).

Hydroxy-1 α diméthylamino-3 β (5 α) prégane, 16

Préparé par réduction de l'uréthane dérivée de l'amine secondaire **15** (cf. préparation de **8**), cristallise dans l'éther, $F = 145^\circ$; $[\alpha]_D + 25^\circ$ ($c = 1.2$). (Analyse, Calc. C, 79.47; H, 11.89; N, 4.03. Tr. C, 78.96; H, 11.62; N, 4.27%; Spectre IR: bande OH à 3200; RMN: singulets à 0.56 (CH_3 , 18); 0.77 (CH_3 , 19); 2.27 (N(CH_3)₂); masse: M^+ 347 (20), 304 (5), 110 (47), 100 (100), 71 (29).

Hydroxy-1 α amino-3 α (5 α) prégane, 17

1.4 g d'oxime **13** sont réduits par l'hydrogène, en solution dans l'acide acétique, en présence de platine (PtO_2 : 1.5 g). On agite magnétiquement en atmosphère réductrice pendant 2 h. La solution est filtrée, évaporée à sec, reprise par l'eau alcaline (soude) et CH_2Cl_2 . Après décantation et traitement habituel de la phase organique, on obtient un résidu cristallin (chromatoplaque: une tache importante accompagnée de taches plus petites). Par chromatographie sur plaques préparatives de silice, on sépare le produit principal **17** que l'on purifie par sublimation et recristallisation dans l'éther, $F = 140^\circ$; $[\alpha]_D + 50^\circ$ ($c = 1.1$). (Analyse, Calc. C, 78.94; H, 11.67; N, 4.38. Tr. C, 79.38; H, 11.85; N, 4.66%; Spectre IR: bandes OH, NH à 3350, 3150 et 1600; RMN: singulets à 0.54 (CH_3 , 18); 0.73 (CH_3 , 19). La méthylation de **17** selon la technique de réduction de l'uréthane conduit au produit **8**.

Dihydroxy-1 β , 3 β (5 α) prégane one-20, 22

1.34 g de **21** sont dissous dans 60 ml d'éthanol. La solution est agitée en atmosphère d'hydrogène en présence de 1 g de charbon palladié (10%). Après 4 h d'agitation, la solution est filtrée sur une petite colonne d'alumine et évaporée à sec. Le produit est purifié par recristallisations dans l'acétone, $F = 204^\circ$; $[\alpha]_D + 77^\circ$ ($c = 1$). Analyse, Calc. C, 75.40; H, 10.25. Tr. C, 75.21; H, 10.32%; Spectre IR: bandes OH à 3450, CO à 1695; RMN: singulets à 0.60 (CH_3 , 18); 0.83 (CH_3 , 19); 2.09 (COCH_3).

Dihydroxy-1 β , 3 β (5 α) prégane, 23

1.14 g de **22** sont dissous dans 30 ml de glycol éthylénique avec 30 ml d'hydrate d'hydrazine et 3 g de potasse en pastilles. On porte à reflux 1 h. On enlève alors le réfrigérant jusqu'à la température d'ébullition: 195° . On reouet alors le réfrigérant et laisse à reflux 15 h. Le mélange est refroidi, repris par l'eau, et épuisé par CH_2Cl_2 . Après traitement habituel de la phase organique, on obtient 0.8 g du produit **23** que l'on purifie par cristallisations dans le méthanol, $F = 185^\circ$, $[\alpha]_D - 5^\circ$ (éthanol 1%). Analyse, Calc. C, 74.51; H, 11.32. Tr. C, 74.66; H, 11.21%; Spectre IR: bande OH vers 3350; RMN: singulets à 0.58 (CH_3 , 18); 0.87 (CH_3 , 19).

Hydroxy-1 β (5 α) prégane one-3, 20

(1) *A partir de 23.* L'oxydation sélective de **23** par l'oxygène en présence de platine (cf. préparation de **12**) conduit à **20** identique au produit obtenu de la façon suivante:

(2) *Méthode synthétique.* 0.175 g du mélange d'alcools **11** sont oxydés par CrO_3 dans l'acétone (1.5 ml de réactif de Jones ajoutés goutte à la solution agitée de **11** à la température ordinaire, et en 10 minutes). Le mélange est dilué par l'eau et épuisé par l'éther qui, après traitement habituel, laisse 0.156 g de β dicétone, **18**. Celle-ci est dissoute dans l'acide acétique et agitée en atmosphère d'hydrogène pendant 1 h en présence de platine réduit (PtO_2 110 mg). Le mélange est filtré et évaporé à sec. Le mélange obtenu, **19**, est dissous dans l'acétate d'éthyle et agité à température ordinaire pendant 3 j. en présence de platine réduit (PtO_2 210 mg) en atmosphère d'oxygène. Le mélange est filtré, évaporé à sec, et chromatographié sur une colonne de Florosil. La fraction principale, éluée par le mélange benzène/ CH_2Cl_2 50% est recristallisée dans l'acétone, $F = 220^\circ$; $[\alpha]_D + 40^\circ$ ($c = 1.05$). (Analyse. Calc. C, 79.19; H, 10.76. Tr. C, 78.47, H, 10.91%); Spectre IR: bande OH à 3440; bande CO à 1700, RMN: singulets à 0.58 (CH_3 18); 1.02 (CH_3 19).

Hydroxy-1 β amino-3 α (5 α) prégane, 25

Ce produit a été obtenu par réduction de l'oxime **24** par l'hydrogène en présence de platine réduit (cf. préparation de **17**), cristallise dans l'éthanol, $F = 147^\circ$; $[\alpha]_D + 15^\circ$ ($c = 0.85$); Spectre IR: bandes OH, NH à 3200–1580; RMN: singulets à 0.55 (CH_3 18), 0.8 (CH_3 19).

Hydroxy-1 β méthylamino-3 α (5 α) prégane, 26

Obtenu par réduction de l'uréthane de **25** (cf. préparation de **8**); cristallise dans le méthanol, $F = 110^\circ$; $[\alpha]_D + 8^\circ$ ($c = 1.3$). Analyse: Calc. C, 79.22; H, 11.79; N, 4.20. Tr. C, 79.29; H, 11.57; N, 4.25%; Spectre IR: large bande NH, OH centrée vers 3400; RMN: singulets à 0.55 (CH_3 18); 0.82 (CH_3 19); 2.37 (N-CH_3).

Hydroxy-1 β diméthylamino-3 α (5 α) prégane, 27

Obtenu par réduction de l'uréthane de **26** (cf. préparation de **8**) cristallise dans le méthanol, $F = 103^\circ$; $[\alpha]_D + 2^\circ$ ($c = 0.7$). Analyse: Calc. C, 79.47; H, 11.89; N, 4.03. Tr. C, 79.21; H, 12.04; N, 3.94%; Spectre IR: bande OH à 3320; RMN: singulets à 0.55 (CH_3 18); 0.84 (CH_3 19); 2.23 ($\text{N(CH}_3)_2$).

Hydroxy-1 β amino-3 β (5 α) prégane, 28

Obtenu par réduction par le sodium dans l'éthanol à reflux de l'oxime **24** (cf. préparation de **14**); cristallise dans le méthanol, $F = 183^\circ$; $[\alpha]_D 0^\circ$ ($c \times 1.3$). Analyse: Calc. C, 78.94; H, 11.67; N, 4.38. Tr. C, 78.96; H, 11.86; N, 4.49%; Spectre IR: OH, NH à 3350 et 1590; RMN: singulets à 0.55 (CH_3 18); 0.83 (CH_3 19); 1.28 (NH_2) disparaît par deutériation; masse: M^+ 319 (10), 302 (4), 276 (5), 82 (6), 72 (100).

Hydroxy-1 β méthylamino-3 β (5 α) prégane, 29

Obtenu par réduction de l'uréthane de **28** (cf. préparation de **8**) cristallise dans le méthanol, $F = 192^\circ$; $[\alpha]_D 0^\circ$ ($c = 0.6$). Analyse: Calc. C, 79.22; H, 11.79; N, 4.20. Tr. C, 78.57; H, 11.81; N, 4.26%; Spectre IR: OH, NH à 3420, 1620; RMN: singulets à 0.55 (CH_3 18); 0.83 (CH_3 19); 2.40 (N-CH_3); masse: M^+ 333 (5), 302 (7), 290 (3), 96 (9), 86 (100).

Hydroxy-1 β diméthylamino-3 β (5 α) prégane, 30

Obtenu par réduction de l'uréthane de **29** (cf. préparation de **8**) cristallise dans le méthanol, $F = 179^\circ$; $[\alpha]_D 0^\circ$ ($c = 1$). Analyse: Calc. C, 79.47; H, 11.89; N, 4.03. Tr. C, 79.34; H, 11.95; N, 4.01%; Spectre IR: OH à 3250; RMN: singulets à 0.55 (CH_3 18); 0.81 (CH_3 19); 2.25 ($\text{N(CH}_3)_2$); masse: M^+ 347 (7), 302 (4), 110 (18), 100 (100), 71 (29).

Remerciements—Nous tenons à remercier M. le Docteur H. Lapin qui nous a fourni du dérivé **21** en quantité suffisante pour mener à bien ce travail, ainsi que M. le Docteur P. Devissaguet pour des échantillons des deux épimères dérivés de l'alloconessine.

Nous remercions M. le Docteur R. Goutarel pour des discussions et conseils concernant la partie chimique, ainsi que M. le Professeur M.-M. Janot pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ W. Vetter, P. Longevialle, F. Khuong-Huu-Laine et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1324 (1963).
- ² L. Dolejs, V. Hanuš, V. Černý et F. Šorm, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **28**, 1584 (1963).
- ³ Z. Pelah, D. H. Williams, H. Budzikiewicz et C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 574 (1965).
- ⁴ R. Goutarel, *Alcaloïdes stéroïdiques des Apocynacées*. Hermann, Paris (1964).
- ⁵ M.-M. Janot, P. Longevialle, R. Goutarel et C. Conreur, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2158 (1964).
- ⁶ P. Longevialle, *Thèse de Doctorat ès Sciences*. Paris (1965); P. Longevialle et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3225 (1965).
- ⁷ M.-M. Janot, X. Lusinchi et R. Goutarel, *Ibid.*, 2109 (1961).
- ⁸ J. Joška et F. Šorm, *Coll. Czech. chem. Comm.* **21**, 754 (1956).
- ⁹ E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal et G. A. Morrison, *Conformational Analysis*, pp. 102, 296. Interscience, New York (1965).
- ¹⁰ H. Kaufmann et D. K. Fukushima, *J. Org. Chem.* **32**, 1846 (1967).
- ¹¹ S. Julia, H. Linares et P. Simon, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2471 (1963).
- ¹² P. Striebel et C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **37**, 1094 (1954).
- ¹³ G. von Mutzenbecher, *Steroids* **5**, 429 (1965).
- ¹⁴ H. Lapin et C. Sannie, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1552 (1955); C. Sannie et H. Lapin, *Ibid.*, 1556 (1955); D. Burn, B. Ellis et V. Petrow, *J. Chem. Soc.* 795 (1958).
- ¹⁵ cf. L. F. Fieser et M. Fieser, *Steroids*, p. 547. Reinhold, New York (1959).
- ¹⁶ R. P. A. Sneeden et R. B. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 190 (1955).
- ¹⁷ Z. Pelah, M. A. Kielczewski, J. M. Wilson, M. Ohashi, H. Budzikiewicz et C. Djerassi, *Ibid.*, **85**, 2470 (1963).
- ¹⁸ P. Longevialle, *C.R. Acad. Sci., Paris* **265**, 1337 (1967).
- ¹⁹ G. Habermehl et G. Spiteller, *Liebigs. Ann.* **706**, 213 (1967).
- ²⁰ M.-M. Janot, P. Devissaguet, M. Païs, Q. Khuong-Huu, F. X. Jarreau et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4318 (1967).
- ²¹ A. L. Burlingame, C. Fenselau et W. J. Richter, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 3232 (1967).