

RECHERCHES SUR LES HETEROSTEROIDES—II

DETERMINATION DE LA CONFIGURATION DE DIAZA-8,13 OESTRONES*

G. REDEUILH et C. VIEL

Centre d'Etudes et de Recherches de Chimie Organique Appliquée, C.N.R.S., 2 à 8, rue Henry Dunant, 94 320-Thiais, France

(Received in France 12 June 1974; Received in the UK for publication 20 January 1975)

Résumé—Les résultats IR, RMN et de l'oxydation mercurique montrent que les diaza-8,13 oestrones obtenues par différentes voies de synthèse, ainsi que leur squelette dérivé présentent une configuration relative *cis* des hydrogènes en 9 et 14, identique à celle de l'oestrone. Une nouvelle voie de synthèse des dérivés de ce type est également rapportée qui utilise la cyclisation réductrice des imides.

Abstract—The results of IR, NMR and oxidation by mercuric acetate show that 8,13-diazaestrones obtained through different syntheses have *cis* hydrogen atoms in positions 9 and 14, similar to estrone. We also report a new synthetic approach to derivatives of this type by reductive cyclisation of corresponding imides.

Dans un précédent mémoire¹ nous avons rapporté deux voies de synthèse pour la diméthoxy-2,3 diaza-8,13 oestratriène-1,3,5 (10) one-17 1, dont nous avons obtenu le squelette correspondant 2 par réduction du carbonyle lactamique par l'hydruure de lithium et d'aluminium.

Notre travail nous a conduits à déterminer la configuration des diazastéroïdes que nous avons obtenus. Ces hétérostéroïdes peuvent, en effet présenter deux configurations 3 et 4, et pour chacune d'elles, plusieurs conformations peuvent également exister par suite de l'inversion du doublet de l'azote et des possibilités de déformation de l'ensemble azadécalinique de la molécule.

Nous avons abordé le problème par voie chimique et par IR et RMN. Avant d'exposer nos propres résultats, il convient de signaler que des dérivés du même type ont fait l'objet d'une étude cristallographique,² et que les résultats obtenus démontrent l'orientation *cis* des deux hydrogènes portés par les carbones 9 et 14; la configuration ainsi déterminée étant par conséquent identique à celle de l'oestrone et de ses dérivés.

Notre étude repose sur la détermination de la configuration relative de chacun des deux protons portés

par les carbones 9 et 14 par rapport au doublet libre de l'atome d'azote 8, et cette détermination conduit tout naturellement à la connaissance de la configuration relative de ces deux hydrogènes l'un par rapport à l'autre.

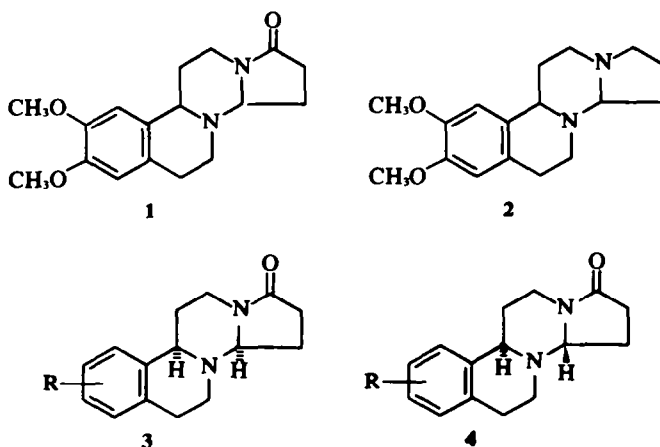
Il est important de souligner que l'ensemble lactamique C₁₂-N(C₁₄)-C₁₇=O de la diaza-oestrone 1 est plan, et qu'en conséquence il ne peut exister de jonction *cis* ou *trans* pour les cycles C et D de ces stéroïdes.

Détermination de la configuration autour du carbone 9 et jonction des cycles B et C

L'examen des spectres infrarouges des deux dérivés 1 et 2 dans la région de vibration de valence des liaisons CH montre la présence de bandes de Bohlmann^{3,4} entre 2600 et 2860 cm⁻¹ (Fig. 1). Il a été démontré,³⁻⁶ que la présence de ces bandes caractérise un enchaînement comprenant au minimum deux hydrogènes portés chacun par un carbone en α d'un atome d'azote, ces deux hydrogènes étant en *trans*-diaxial par rapport au doublet libre de l'hétéroatome.

Des deux configurations B/C-*trans* et B/C-*cis*, plusieurs conformations étant possibles pour cette dernière, seule la première configuration possède l'enchaînement caractéristique défini ci-dessus.

En conséquence, la présence des bandes de Bohlmann



*Partie de la thèse de Doctorat d'Université de G. Redeuilh, Paris, 12 Avril 1974.

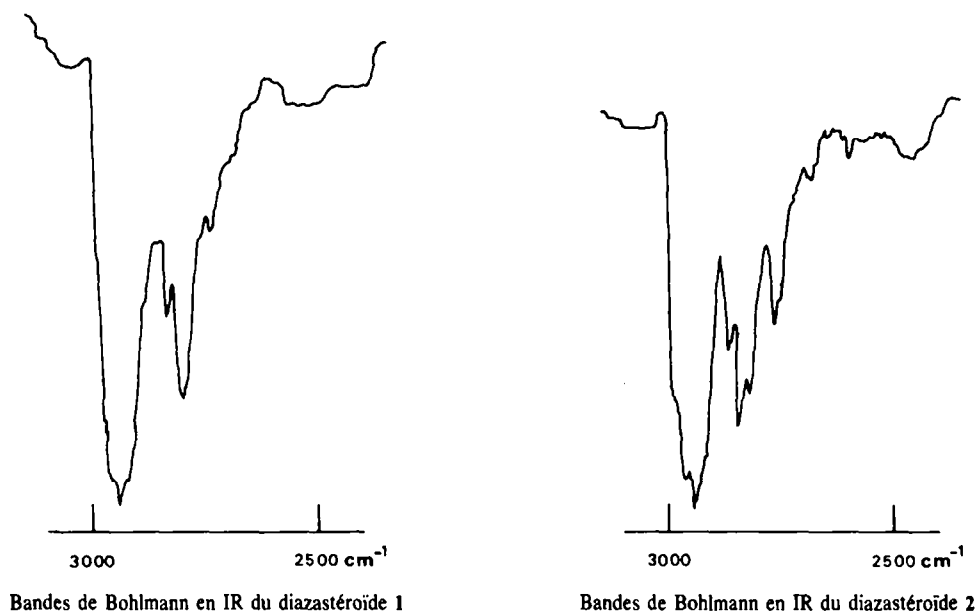


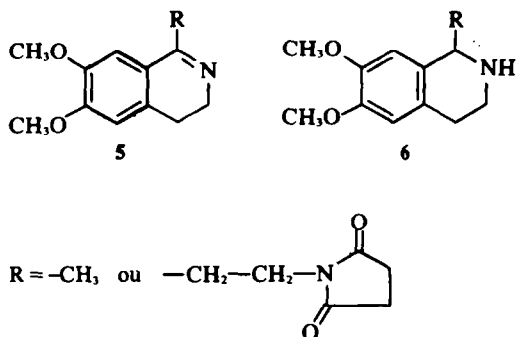
Fig. 1.

que nous observons implique que l'hydrogène en 9 soit bien en *trans* diaxial par rapport au doublet de l'azote 8, et par conséquent qu'il y a jonction *trans* des cycles B et C.

De plus, nous avons bien constaté la disparition de ces bandes dans les spectres infrarouges de l'iodométhylate et du bromhydrate du diazastéroïde 1. L'IR de l'éther méthylique de la méthoxy-2 diaza-8,13 oestrone 1 présente une bande d'élongation du carbonyle à 1680 cm^{-1} , fréquence beaucoup plus basse que celle observée généralement pour les lactames pentacycliques de structure rigide, ce phénomène ayant déjà été observé par Kessar et collaborateurs⁷ pour le spectre infrarouge de l'aza-13 noréquilénine.

Le spectre RMN de 1 présente un singulet à 3 ppm correspondant aux 3 protons de son groupe $\text{N}-\text{CH}_3$. Le fait de n'obtenir qu'un singulet indique la présence d'un seul couple de diastéréoisomères, et la valeur du déplacement chimique est en accord avec celle généralement observée pour les iodométhylates des systèmes azadécaliniques et benzoazadécaliniques à jonction *trans*.⁸⁻¹⁰

RMN de l'éther méthylique de la méthoxy-2 diaza-oestrone 1 (Figure 2a); on peut regrouper tous les protons en quatre séries distinctes. (a) deux singulets, situés respectivement à 6.72 et à 6.80 ppm, correspondant chacun à un proton aromatique. Par comparaison avec ces deux mêmes protons dans les dihydro et tétrahydro-isoquinoléines 5 et 6, nous avons attribué ces deux protons, respectivement à 6.80 ppm pour le proton en 1 et à 6.72 ppm pour le proton en 4, portés l'un et l'autre par l'ensemble stéroïdique 1. (b) un singulet situé à 3.86 ppm et correspondant aux 6 protons des deux méthoxyles; (c) un massif difficilement dépouillable qui correspond à 12 protons méthyléniques; (d) deux multiplets centrés sur les valeurs moyennes de 4.34 et 4.05 ppm correspondant à 2 protons. Nous avons attribué ces multiplets respectivement, le premier, à 4.34 ppm à l'hydrogène équatorial porté par le carbone 12, le second, à 4.05 ppm, au seul proton présent sur le carbone 14. Pour l'attribution du multiplet à 4.34 ppm au proton équatorial porté par le carbone 12, nous nous sommes basés sur des résultats



précédemment rapportés concernant le déplacement des protons en α d'un azote amidique, en fonction de l'effet d'anisotropie magnétique présenté par un groupement lactame ou amide de configuration fixée.¹¹⁻¹⁴ Ces résultats montrent que le proton H_A situé dans le plan de la fonction amide, et en *cis* par rapport au carbonyle amidique (Fig 3), subit le plus fort effet paramagnétique et de ce fait, se trouve le plus déplacé vers les champs faibles. Les valeurs du déplacement chimique observées pour ce proton s'échelonnent entre 3.48 et 5.65 ppm¹⁴ selon la valeur de l'angle dièdre défini par ce proton et le plan moyen du groupe amide ou lactame. A l'inverse, le proton H_B situé dans un plan perpendiculaire au groupement amidique (Fig 3), subit l'effet diamagnétique et sort pour des champs plus forts.¹⁴

En ce qui nous concerne, la valeur de l'angle dièdre défini par le proton équatorial porté par le carbone 12 et le plan du groupe lactame est voisine de 15° , ainsi que nous l'avons déterminée en effectuant sa mesure d'après la projection réalisée à partir des modèles moléculaires Dreiding de la molécule azastéroïdique considérée (Fig 4).

En conséquence, nous pouvons attribuer le multiplet à 4.34 ppm au proton équatorial porté par le carbone 12. Par ailleurs, au niveau de ce multiplet, il est possible de déterminer la valeur du couplage géminé H axial-H équatorial en C_{12} , qui est de 13.5 cps, valeur en accord avec les données de la littérature.^{11,14} Le second multiplet

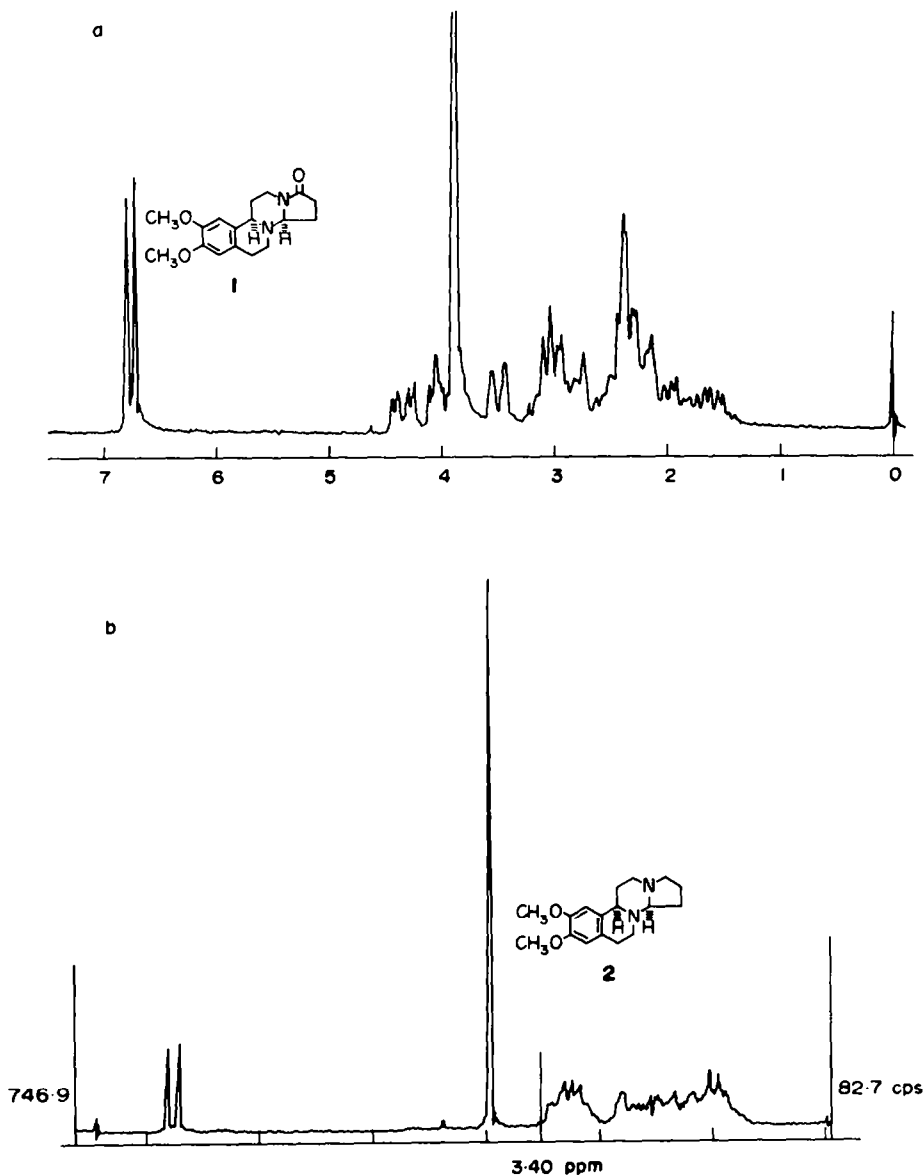


Fig. 2.

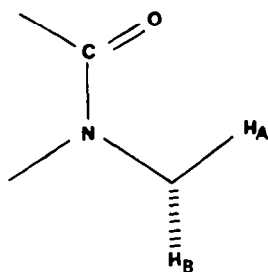


Fig. 3.

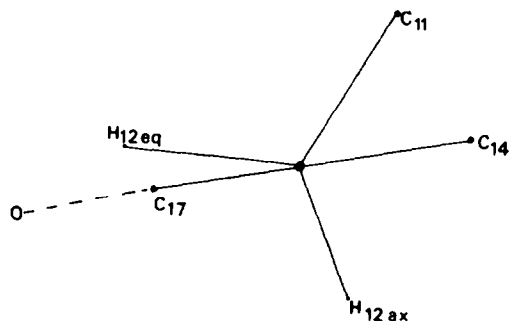


Fig. 4.

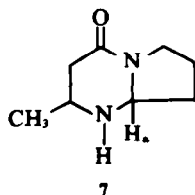
à 4.05 ppm a été attribué au proton C_{14} adjacent à chacun des deux atomes d'azote de la molécule.

Le Berre et Renault¹⁵ ayant étudié le dérivé 7, reportent les valeurs de 4.05 ppm (sans solvant) et de 4.30 ppm (D_2O) pour le seul proton H_A de cette molécule qui présente le même environnement que le proton C_{14} que nous considérons dans notre dérivé 1.

Comme on n'observe pas de signal correspondant à

l'hydrogène porté par le carbone 9 au-delà de 3.8 ppm, et ainsi qu'il ressort des données de la littérature,^{6,10,16-22} on peut conclure à une jonction *trans* des cycles B et C dans l'hétérostéroïde étudié.

Tentative d'épimérisation de l'éther méthyle de la méthoxy-2 diaza-8,13 oestrone 1 en milieu acide. Nous n'avons jamais constaté d'épimérisation, et avons tou-



jours récupéré inchangé l'hétérostéroïde de départ en utilisant le mélange acide acétique-anhydride acétique 10/60 comme milieu d'isomérisation, dans les conditions rapportées par Shamma et Richey⁹ pour l'épimérisation d'alcaloïdes du type de la yohimbine et de l'hétéroyohimbine.

En conclusion de ce premier volet de notre étude, il résulte que les hétérostéroïdes de la série de la diaza-8,13 oestratriène-1,3,5 (10) one-17 que nous avons synthétisés^{1,23} possèdent une jonction *trans* de leurs cycles B et C, et que de plus, l'hydrogène autour du carbone 9 est en *trans* diaxial par rapport au doublet libre de l'azote 8.

Détermination de la configuration relative des deux hydrogènes portés par les carbones 9 et 14, et jonction des cycles C et D du squelette dérivé 2

RMN du diméthoxy-2,3 diaza-8,13 oestratriène-1,3,5 (10), 2 (Fig. 2b); on n'observe pas de signaux au-delà de 3-40 ppm, à l'exception d'un singulet à 3-85 ppm pour les deux méthoxyles et de deux singulets à 6-62 et 6-71 ppm pour les deux protons aromatiques du noyau A.

Chivers, Crabb et Williams ont étudié^{6,21} le déplacement chimique des protons méthyléniques de l'enchaînement

$\text{N-CH}_2\text{-N}$ d'un ensemble octahydroimidazolopyridinique, en fonction de la position de chacun des deux doublets libres des deux hétéroatomes. Leurs résultats montrent que lorsqu'un des protons du CH_2 est en *cis* par rapport aux deux doublets libres ou en *cis* par rapport à l'un et en *trans* par rapport à l'autre, on observe dans les deux cas un signal respectivement situé vers 3-86 ppm dans le premier cas, vers 3-67 ppm dans le second. Par contre, lorsque le proton est en *trans* par rapport à chacun des deux doublets, on observe un déplacement du signal vers 3-41 ppm. Or, le spectre de notre dérivé 2 ne montrant pas de signal méthylénique au-delà de 3-40 ppm vers les champs faibles, on est en droit de conclure que l'hydrogène porté par le carbone 14 est en *trans* par rapport à chacun des doublets des azotes 8 et 13 de la molécule.

Comme nous avons précédemment démontré que l'hydrogène porté par le carbone 9 est en *trans* diaxial par rapport au doublet de l'azote 8, il en découle que les deux hydrogènes 9 et 14 possèdent une configuration relative *cis* l'un par rapport à l'autre. De plus, nous pouvons également assigner une jonction *trans* pour les cycles C et D du squelette hétérostéroïdique 2.

Comme pour la diaza-oestrone correspondante 1, l'oxydation mercurique de 2 selon Leonard¹⁴⁻²⁶ (Fig. 5), s'effectue très rapidement, et avec d'excellents rende-

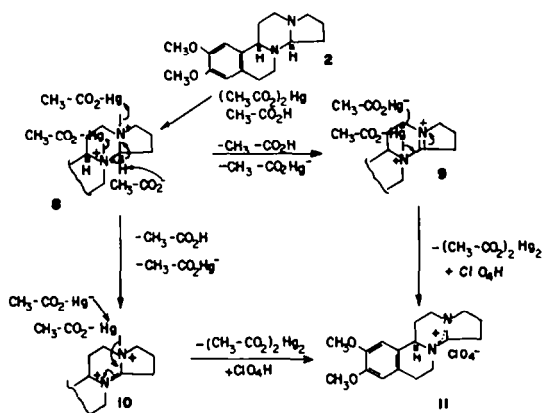


Fig. 5.

ments, et par ailleurs, l'hydrogénation catalytique des sels d'énammonium formés redonne les stéroïdes 1 et 2. Les résultats microanalytiques montrent que l'oxydation mercurique de 2 conduit à un seul sel d'immonium et que par conséquent, l'oxydation s'est effectuée soit à la jonction B/C, au niveau du carbone 9, soit à la jonction C/D, au niveau du carbone 14.

Le spectre ultraviolet du sel d'immonium obtenu, enregistré en solution aqueuse, présente un maximum d'absorption à 282 nm. Comme ce maximum correspond à celui d'un sel de tétrahydroisoquinoléinium (en solution aqueuse, λ_{max} vers 285 nm²⁷) et non à celui d'un sel de dihydro-3,4 isoquinoléinium (en solution aqueuse, λ_{max} vers 310 et 360 nm²⁷), nous pouvons en conclure que l'oxydation s'est effectuée à la jonction des cycles C et D, c'est-à-dire aux dépens de l'hydrogène 14.

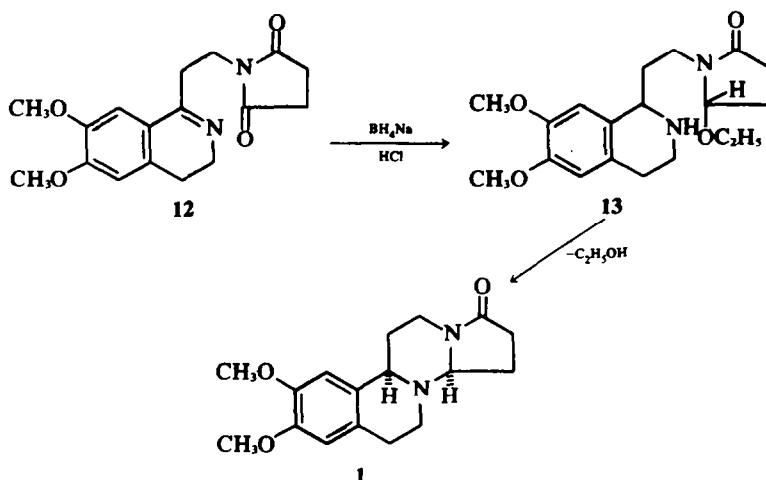
On peut expliquer ce résultat en considérant que les deux atomes d'azote basiques réagissent chacun dans un premier temps avec deux molécules d'acétate mercurique pour conduire au sel 8 dont le proton porté par le carbone 14 est rendu ainsi fortement acide. Par conséquent, il est possible d'envisager deux possibilités d'élimination avec formation des structures 9 et 10, chacune d'elles conduisant au même ion amino-immonium 11 lors de l'ultime étape de la réaction d'oxydation.*

Ces résultats confirment la stéréochimie que nous avons attribuée pour le système polycyclique diaza-8,13 oestratriène-1,3,5 (10) possédant ou non un carbonyle lactamique en 17.

Obtention de la diméthoxy-2,3 diaza-8,13 9 α , 14 α -oestratriène-1,3,5 (10)one-17 1 par cyclisation réductrice d'un imide selon Huisman²⁸

Il nous a paru intéressant de connaître les possibilités d'extension de cette nouvelle réaction à la synthèse des diaza-8,13 oestrone et par ailleurs d'étudier la stéréochimie des dérivés obtenus par cette voie. En effet, la différence de cette synthèse avec les deux que nous avons rapportées précédemment¹ réside dans le fait que les deux centres d'asymétrie de la molécule hétérostéroïdique au niveau des carbones 9 et 14 apparaissent en deux temps et non plus simultanément. C'est ainsi que la β -(éthoxy-2 oxo-5 pyrrolidino) éthyl-1 diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine 13 résultant de l'hydrogénation de la β -succinimidoéthyl-1 diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine 12 par le borohydrure de sodium en milieu hydroalcoolique à pH 8-10, conduit à l'éther méthylique de la méthoxy-2 diaza-8,13 oestrone 1 par chauffage pendant 24 h dans du benzène

*Selon l'opinion du rapporteur de cette note, une interprétation classique faisant intervenir l'action de l'acétate mercurique sur un seul des deux azotes, l'étape d'élimination étant orientée selon la règle de Saytzeff, peut également rendre compte des résultats obtenus.



contenant une quantité catalytique d'acide p-toluène sulfonique.

Nous avons établi que le diazastéroïde que nous avons obtenu par cette voie possède la même stéréochimie que celui préparé par l'une ou l'autre des deux voies de synthèse que nous avons rapportées précédemment.¹

Conclusions

De notre étude, il ressort que les diaza-8,13 stéroïdes de la série de l'oestrone que nous avons synthétisés^{1,23} possèdent une jonction *trans* de leurs cycles B et C, une jonction identique des cycles C et D dans les dérivés polycycliques correspondants dépourvus de fonction lactame en C₁₇, et une configuration relative *cis* des deux hydrogènes portés par les carbones 9 et 14.

Des résultats obtenus, il résulte que la configuration relative du système hétérostéroïdique est la même, 3, que celle de l'oestrone et de ses dérivés dont les hydrogènes 9 et 14 possèdent la même orientation.

Une configuration identique a été attribuée à l'éléocarpidine,²⁹ alcaloïde indolique possédant le même ensemble diazadécalinique que nos molécules, et à la diméthoxy-2,3 oestratriène-1,3,5 (10) one-12, synthétisée récemment.³⁰

Il ressort que la configuration dite "naturelle" est celle qui présente le maximum de stabilité pour les diaza-8,13 oestrones envisagées. Les résultats de notre étude stéréochimique fixent sans ambiguïté la configuration de ces composés en solution, celle-ci étant identique à celle obtenue pour le cristal par examen aux rayons X.² Ces résultats montrent de plus qu'en solution, les molécules considérées possèdent une grande rigidité conformationnelle.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion indiqués sont, soit des points de fusion instantanée pris sur banc Kofler préalablement étalonné (F_K) ou sur bloc Maquenne (F_M), soit des points de fusion lente pris en capillaire sur appareil Buchi-Tottoli (F_T). Les hydrogénations sous faibles pressions ont été réalisées dans un appareil de Parr. Les spectres infrarouges ont été enregistrés, soit sur un spectromètre à réseaux Perkin-Elmer modèle 457, soit sur appareil Beckman IR 5A. Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés sur des solutions dans le chloroforme deutérié (sauf spécification contraire), avec le tétraméthylsilane comme référence interne, soit sur un appareil Varian A 60 et Jéol A 60, soit sur un appareil Varian HA 100. Les chromatographies en couches minces (CCM) ont été réalisées sur gel de silice G. Merck, selon Stahl), l'élution ayant lieu sur une longueur de 10 cm. Les

éluant seront précisés dans chaque cas, les R_F étant donnés à titre indicatif. Dans chaque cas, après séchage, une solution méthanolique de sulfate de berbérine à 5 g/l a été pulvérisée. La révélation de la plaque est ensuite effectuée sous une lampe UV Rotax, Paris-Labo, type UV 57. Les microanalyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. Les analyses centésimales pour les différents éléments des composés préparés sont conformes à $\pm 0.4\%$ près, aux pourcentages requis par la théorie.

Ether méthylique de la méthoxy-2 diaza-8,13 oestrone 1

(a) *Par cyclisation réductrice de 12 sur oxyde de platine.* Selon le mode opératoire précédemment rapporté.¹ (b) *Par cyclisation de 12 par le borohydrure de sodium.* On dissout 948 mg (3×10^{-3} mole) de β -succinimidoéthyl-1 diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoline 12 dans un mélange de 90 cm³ EtOH et 10 cm³ H₂O. On ajoute 2 g de NaBH₄, on refroidit le mélange réactionnel à 0°, puis on ajoute HCl-6N jusqu'à pH 8-9. On maintient à 0° pendant 2 h, puis abandonne une nuit à température ambiante. On concentre la solution sous pression réduite et l'on dissout le résidu obtenu dans un minimum d'eau glacée. On extrait au CHCl₃, sèche la phase organique sur Na₂SO₄, puis évapore le solvant sous pression réduite. L'huile obtenue est dissoute dans 100 cm³ de benzène anhydre. On ajoute 90 mg d'acide p-toluène sulfonique et l'on porte à ébullition pendant 24 h sous courant d'azote. Après refroidissement du mélange réactionnel, on ajoute 200 cm³ d'eau glacée, décante la phase organique, puis lave successivement avec une solution de NaHCO₃, puis avec une solution saturée de NaCl. On sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous pression réduite. On obtient une huile difficilement cristallisable que l'on purifie par chromatographie sur 20 g d'alumine Merck d'activité II-III, selon Brockmann. On élue avec une solution à 5% de MeOH dans CHCl₃, donnant 444 mg de diazastéroïde (49%). On recristallise dans l'acétone: $F_T = 170^\circ$; $F_K = 170^\circ$; CCM, $R_f = 0.5$ (15% MeOH dans CHCl₃), tache unique avec les échantillons précédemment obtenus; IR (CHCl₃), 1670 cm⁻¹ (C=O lactame), 2600 à 2860 cm⁻¹ (bandes de Bohlmann), 2910 à 2995 cm⁻¹ (C-H); $C_{17}H_{22}N_2O_3$ (302); calculé: C, 67.61; H, 7.34; N, 9.28; O, 15.89; trouvé: C, 67.49; H, 7.21; N, 9.28; O, 15.80%.

Iodométhylate de 1

On dissout 604 mg (2×10^{-3} mole) de diazastéroïde 1 dans 15 cm³ EtOH absolu. On ajoute 570 mg de CH₃I. On chauffe à 50-60° pendant 2 h; l'iodométhylate précipite. Après refroidissement du mélange réactionnel à température ambiante, on filtre le précipité sur buchner et le lave à l'éthanol absolu. Le filtrat, abandonné au réfrigérateur, fournit, de nouveau, une certaine quantité d'iodométhylate que l'on lave également avec un peu d'éthanol absolu. Après recristallisation dans EtOH à 50%, on obtient 730 mg (82%) de sel; $F_M = 260-262^\circ$. Malgré un séchage à 80°, au pistolet, sous vide pendant 48 h, l'iodométhylate cristallise avec une molécule d'eau et on ne peut le rendre anhydre; $C_{18}H_{23}N_2O_3I + H_2O$ (462); calculé: C, 46.79; H, 5.89; N, 6.06; O,

13-85; I, 27-47; trouvé: C, 46-67; H, 5-80; N, 6-16; O, 13-75; I, 27-24%.

Diméthoxy-2,3 diaza-8,13 9 α , 14 α oestratriène-1,3,5 (10) 2

On ajoute une solution de 1.81 g (6×10^{-3} mole) de diazastéroïde 1 dans 200 cm³ de THF anhydre, à une suspension de 2 g de LiAlH₄ dans 100 cm³ de THF anhydre. Pendant l'addition, on refroidit extérieurement le ballon réactionnel par un bain de glace. L'addition terminée, on chauffe au reflux pendant 66 h. Après refroidissement du mélange réactionnel, on ajoute avec précaution 15 cm³ d'eau glacée, on abandonne 30 mn à température ambiante en maintenant une vive agitation, puis on porte à ébullition pendant 1 h. On filtre sur laine de verre le mélange réactionnel bouillant, et on lave le précipité minéral au THF bouillant. On chasse le solvant sous pression réduite et on obtient une huile que l'on purifie par chromatographie sur une colonne de 30 g d'alumine d'activité II-III, selon Brockmann. On élue avec CHCl₃. Après recristallisation dans l'éther anhydre; $l_r = 54$ g (89%); $F_T = 126-127^\circ$; $F_K = 125^\circ$; $F = 123-124^\circ$; CCM, $R_f = 0.42$ (méthanol); IR (CHCl₃) = pas de bande carbonyle; 2600 cm⁻¹ à 2860 cm⁻¹ (bandes de Bohlmann), 2910 cm⁻¹ à 2990 cm⁻¹ (C-H); C₁₇H₂₂N₂O₂ (288); calculé: C, 70-89; H, 8-40; N, 9-73; O, 11-11; trouvé: C, 70-88, 70-95; H, 8-48; N, 10-00; O, 11-19, 11-37%.

Oxydation de 1 par l'acétate mercurique

On dissout 1.9 g (6×10^{-3} mole) d'acétate mercurique dans 20 cm³ d'une solution aqueuse d'acide acétique à 5%. On ajoute 906 mg (3×10^{-3} mole) de diazastéroïde 1, puis on chauffe au bain-marie à 60-70° pendant 30 min. La solution brune est ensuite refroidie et l'abondant précipité d'acétate mercurique est filtré et lavé avec un minimum d'eau glacée. On verse le filtrat dans 200 cm³ EtOH, puis on ajoute ClO₄H à 70% jusqu'à formation d'un précipité très fin. On concentre sous pression réduite, ajoute de nouveau 100 cm³ EtOH, puis chasse le solvant sous vide partiel. Le perchlorate obtenu est utilisé immédiatement sans autre purification, après dissolution dans 500 cm³ MeOH.

Réduction du perchlorate précédemment obtenu

On ajoute 100 mg d'oxyde de platine d'Adams à la solution méthanolique du perchlorate précédent. On porte dans un appareil de Parr sous une pression de 3.5 bars d'hydrogène et on abandonne 3 h à température ambiante avec agitation constante. On filtre le catalyseur, le lave soigneusement au méthanol, puis chasse le solvant sous pression réduite. On obtient une huile que l'on dissout dans 100 cm³ H₂O et l'on basifie la solution obtenue en refroidissant le mélange réactionnel. On extrait au CHCl₃, lave soigneusement à l'eau, puis sèche sur Na₂SO₄. On évapore le solvant et reprend le précipité dans l'acétone. On porte à ébullition avec un peu de noir animal jusqu'à décoloration de la solution. On filtre et obtient 512 mg (56%) de diazastéroïde 1 présentant toutes les caractéristiques physiques de la méthoxy-2 diaza-8,13 oestrone 1 préparée selon les voies de synthèse décrites précédemment.¹

Oxydation de 2 par l'acétate mercurique

On ajoute 432 mg (1.5×10^{-3} mole) de 2 à une solution de 957 mg (3×10^{-3} mole) d'acétate mercurique dissous dans 15 cm³ d'une solution aqueuse d'acide acétique à 5%. On chauffe au bain-marie à 70° pendant 30 min. On refroidit le mélange réactionnel et l'on filtre le précipité d'acétate mercurique formé qu'on lave avec un minimum d'eau glacée. Au filtrat, on ajoute une solution de ClO₄H à 70% jusqu'à formation d'un précipité blanc. On essore et l'on recristallise le perchlorate dans EtOH; 452 mg (82%); $F_T = 202^\circ$; $F_K = 201-202^\circ$; $F = 201^\circ$; IR = 1660 cm⁻¹ (immonium N = C-N); UV (eau), $\lambda_{max} = 282$ nm, $\log \epsilon = 4.6$; C₁₇H₂₃N₂O₄Cl (386.5); calculé: C, 52-82; H, 6-00; N, 7-25; O, 24-84; Cl, 9-17; trouvé: C, 52-62; H, 5-87; N, 7-39; O, 24-73; Cl, 9-21%.

Réduction du perchlorate précédemment obtenu

On dissout 200 mg de perchlorate précédemment préparé dans 250 cm³ MeOH à 95° et ajoute 20 mg d'oxyde de platine d'Adams. On porte ces réactifs dans un appareil de Parr sous une pression initiale d'hydrogène de 3.5 bars. On abandonne 3 h à température ambiante avec agitation constante. On filtre le catalyseur, le lave abondamment au MeOH, puis on chasse le solvant sous pression

réduite. On dissout le précipité dans 100 cm³ H₂O, basifie, extrait au CHCl₃, lave à H₂O, sèche sur Na₂SO₄. On évapore le solvant sous pression réduite et on obtient 131 mg (89%) d'un composé présentant toutes les caractéristiques physiques de 2 dérivant de la réduction du diazastéroïde correspondant 1 par LiAlH₄.¹

Essai d'épimérisation de 1

Sous courant d'azote, on chauffe au reflux pendant 24 h une solution de 500 mg de diazastéroïde 1 dans 60 cm³ d'anhydride acétique et 10 cm³ d'acide acétique pur cristallisable. Après refroidissement, on verse le mélange réactionnel dans 100 cm³ d'eau glacée et l'on basifie la solution par NH₄OH. On extrait au CHCl₃, lave soigneusement à H₂O et sèche sur Na₂SO₄. On évapore le solvant sous pression réduite: l'huile obtenue est chromatographiée sur 25 g d'alumine d'activité II-III, selon Brockmann. On élue avec une solution à 5% MeOH dans CHCl₃, et on obtient ainsi 409 mg de diazastéroïde présentant les mêmes caractéristiques physiques que le diazastéroïde 1 préparé précédemment.

Remerciements—Nous remercions Mme C. Izard pour certaines discussions concernant le mécanisme de l'oxydation mercurique du dérivé 2.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹G. Redeuilh et C. Viel, *Bull. Soc. Chim.* 3115 (1969).
- ²J. H. Burkhalter, H. N. Abramson, J. G. McConnell, R. J. Thill, A. J. Olson, J. C. Hanson et C. E. Nordman, *Chem. Commun.* 1274 (1968).
- ³F. Bohlmann, *Angew. Chem.* 69, 641 (1957).
- ⁴F. Bohlmann, *Ber.* 91, 2157 (1958).
- ⁵E. Wenkert et D. K. Roychaudhuri, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 1613 (1958).
- ⁶P. J. Chivers, T. A. Crabb et R. O. Williams, *Tetrahedron* 24, 6625 (1958).
- ⁷S. V. Kessar, M. Singh, V. K. Ahuja et A. K. Lumb, *J. Chem. Soc. (C)* 262 (1971).
- ⁸T. M. Moynehan, K. Schofield, R. A. Y. Jones et A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc.* 2637 (1962).
- ⁹M. Shamma et J. M. Richey, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 2507 (1963).
- ¹⁰T. A. Crabb, R. F. Newton et D. Jackson, *Chem. Rev.* 71, 109 (1971).
- ¹¹F. Bohlmann et D. Schumann, *Tetrahedron Letters* 2435 (1965).
- ¹²H. Paulsen et K. Todt, *Angew. Chem., Internat. Edit.* 5, 899 (1966).
- ¹³T. H. Siddall et W. E. Stewart, *J. Mol. Spectr.* 24, 290 (1967).
- ¹⁴R. Cahill et T. A. Crabb, *Organic Magnetic Resonance* 4, 283 (1972).
- ¹⁵A. Le Berre et C. Renault, *Bull. Soc. Chim.* 3139 (1969).
- ¹⁶M. Uskokovic, H. Bruderer, C. von Planta, T. Williams et A. Brossi, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 3364 (1964).
- ¹⁷E. Wenkert, B. Wickberg et G. L. Leicht, *Ibid.* 83, 5037 (1961).
- ¹⁸G. Jones et J. Wood, *Tetrahedron* 21, 2529 (1965).
- ¹⁹A. I. Meyers et J. C. Sircar, *Ibid.* 23, 785 (1967).
- ²⁰N. S. Bhacca, A. I. Meyers et A. H. Reine, *Tetrahedron Letters* 2293 (1968).
- ²¹P. J. Chivers, T. A. Crabb et R. O. Williams, *Tetrahedron* 24, 4411 (1968).
- ²²L. M. Trefonas, R. L. R. Towns et J. N. Brown, *J. Heterocyclic Chem.* 8, 279 (1971).
- ²³M. Hocquaux, B. Marçot, G. Redeuilh et C. Viel, à paraître.
- ²⁴N. J. Leonard, A. S. Hay, R. W. Fulmer et V. W. Gash, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 439 (1955).
- ²⁵N. J. Leonard, W. J. Middleton, P. D. Thomas et D. Choudhury, *J. Org. Chem.* 21, 344 (1956).
- ²⁶N. J. Leonard et D. Choudhury, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 371 (1958).
- ²⁷L. Láng, *Absorption Spectra in the Ultraviolet and Visible Region*, Akadémiai Kiado, Budapest, (1965).
- ²⁸J. C. Hubert, W. Steege, W. N. Speckamp et H. O. Huisman, *Synthetic Commun.* 1, 103 (1971).
- ²⁹G. W. Gribble, *J. Org. Chem.* 35, 1944 (1970).
- ³⁰K. Matoba, K. Isomura, M. Nagata, T. Yamazaki et R. N. Castle, *J. Heterocyclic Chem.* 9, 1359 (1972).