

# ALCALOÏDES STEROÏDIQUES—CLXXIII<sup>a</sup>

## THERMOLYSE ET CATALYSE ACIDE D'AZIDO-STEROÏDES—6. COMPARAISON AVEC LES REACTIONS DE PHOTOLYSE

A. PANCRAZI et Q. KHUONG-HUU\*

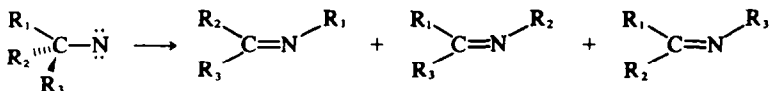
Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190-Gif-sur-Yvette, France

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

**Abstract**—Elimination of nitrogen concerted with migration of the alkyl group overlapping the p<sub>y</sub> orbital of the N<sub>α</sub> atom of the chromophore -N<sub>α</sub>=N<sub>β</sub>=N<sub>γ</sub>, is involved during photochemistry and thermolysis of steroidal azides. Acid catalysed decomposition was explained by alkyl migration to nitrogen, in a manner *anti* to N<sub>2</sub> elimination. Electronic and steric considerations support these different mechanisms.

**Résumé**—La photochimie et la thermolyse des azides stéroïdiques font intervenir une élimination d'azote, concertée avec la migration du groupe R qui possède le plus grand recouvrement avec l'orbitale p<sub>y</sub> de l'atome N<sub>α</sub> du chromophore -N<sub>α</sub>=N<sub>β</sub>=N<sub>γ</sub>. La décomposition acido-catalysée s'explique par une migration du groupe R sur l'atome N<sub>α</sub> de façon *anti* avec le départ d'azote. Ces différents mécanismes sont proposés sur la base de considérations électroniques et stériques du chromophore azide.

Dans un précédent travail,<sup>1</sup> il est apparu, que, dans la photolyse d'azides stéroïdiques, les vitesses de migration de groupes alkyles, ou d'hydrogène, sont très différentes entre elles, et dans la plupart des cas, un seul dérivé aza est obtenu; ces résultats ne sont pas en faveur de l'hypothèse d'un intermédiaire nitrène, ce dernier, de par sa symétrie axiale, devant induire toutes les migrations possibles de groupes alkyles et d'hydrogène.



L'étude de la décomposition des azides aliphatiques et alicycliques par voie thermique et par catalyse acide a donc été entreprise en parallèle avec les réactions de photolyse dans le but d'aborder les différents mécanismes possibles de migration des groupes alkyles et d'hydrogène.

A partir des azido-(20S) et (20R) pregnane-5α 1 et 2, la thermolyse conduit à la cétone 5, tandis que la

décomposition acido-catalysée permet d'obtenir la prégnanone-20 5 et l'amino-17β androstane-5α 7.

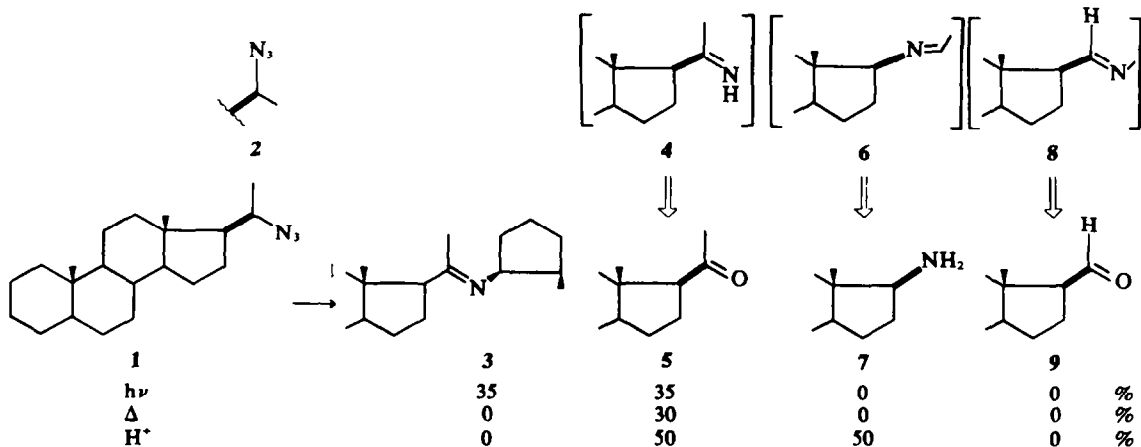
Pour les deux azido-3β et 3α pregnane-5α 10 et 11, la nature et le rendement des produits finaux ne varient pratiquement pas au cours des trois réactions effectuées, et il est remarquable de constater qu'en aucun cas l'aza-3α A-homo prégnène-3 15 n'est obtenu.

Dans le cas des azido-17α et 17β androstane-5α 17 et 16,

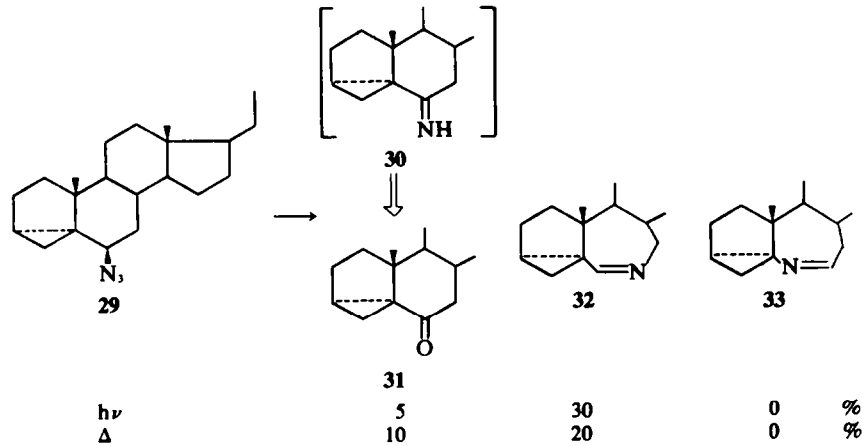
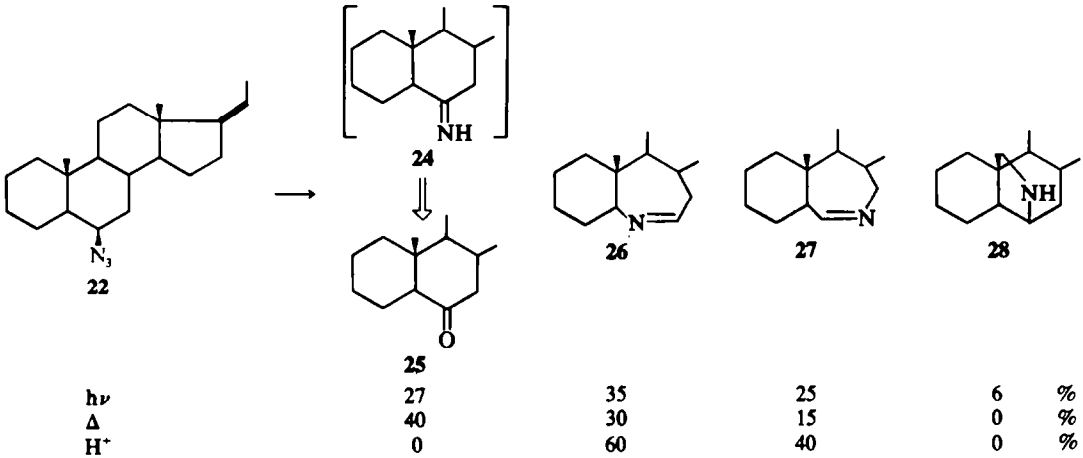
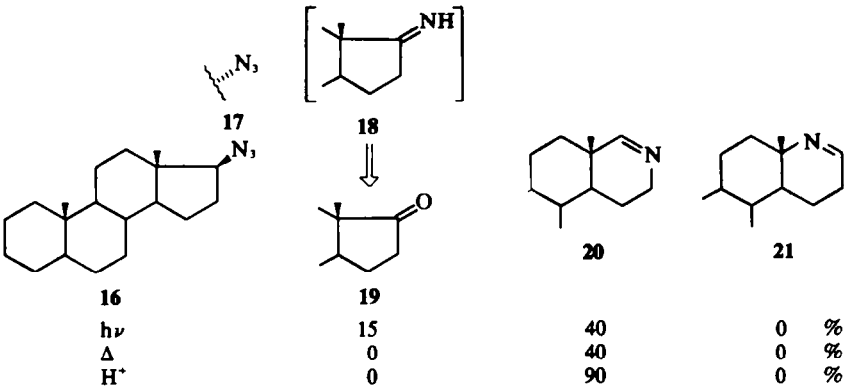
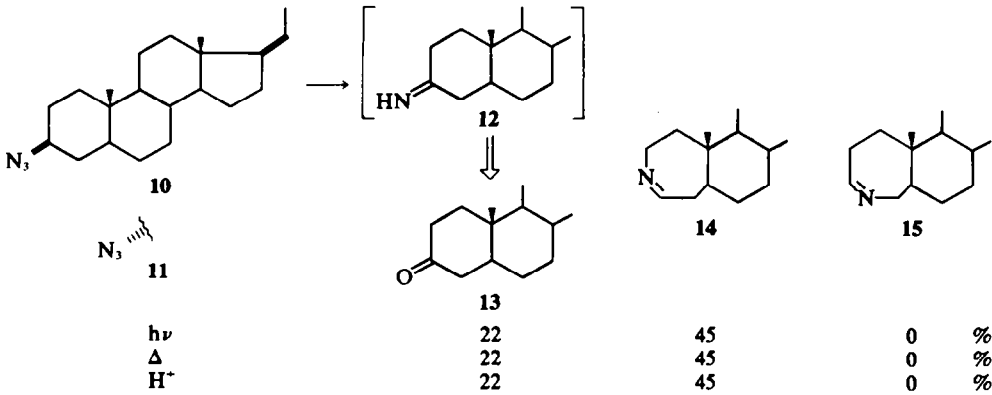
et azido-6β pregnane-5α 22, on n'observe pas, en catalyse acide les migrations d'hydrogène 1-2 conduisant aux imines 18 et 24, seuls sont obtenus les dérivés aza 20, 26 et 27 résultant de la migration de groupes alkyles.

### RESULTATS

Les résultats obtenus au cours des réactions de photolyse des différents azides permettent d'écarter l'hypothèse de l'existence d'un intermédiaire nitrène, par le fait qu'il a toujours été observé la migration d'un seul groupement alkyle, ainsi que la migration d'hydrogène,



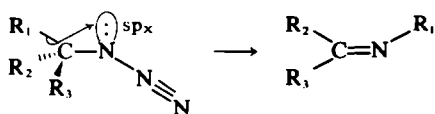
\*Partie de la Thèse de Doctorat ès Sciences de A. Pancrazi, Orsay (30 Oct. 1973).



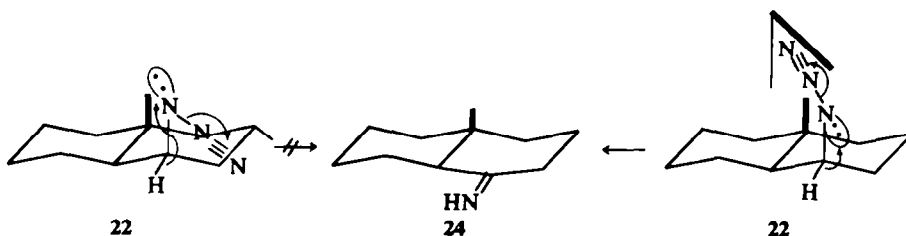
alors qu'un intermédiaire nitrene devrait conduire aux migrations d'hydrogène et des deux groupes alkyles. On doit donc envisager un processus (de migration concertée avec le départ d'azote, à partir de l'azide; pour ce faire, il convient tout d'abord de préciser la structure électronique de l'état excité de l'azide.

Closson et Gray<sup>2</sup> ont montré que le premier état excité singulet des azides (80–100 kcal/mole) est atteint avec la transition  $\pi_y \rightarrow \pi_y^*$  ( $\lambda = 290$  nm) et le second singulet par la transition  $sp_x \rightarrow \pi_y^*$  ( $\lambda = 215$  nm); par suite, l'irradiation par une lampe haute pression SP 500, à travers un tube de Vycor (0% de transmission à 210 nm) ne permet pas d'atteindre le deuxième singulet des azides.

Pourtant Moriarty et coll.<sup>3</sup> proposent un mécanisme faisant intervenir au préalable la transition  $sp_x \rightarrow \pi_y^*$ .

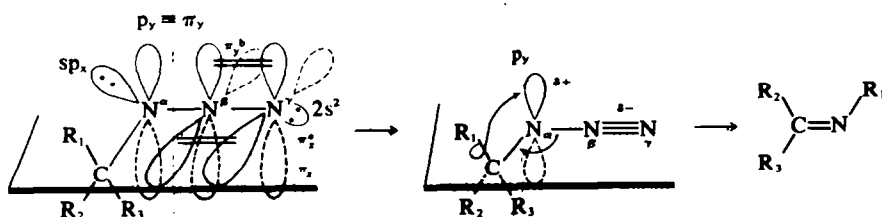


Dans ce schéma, la migration du groupe R doit se faire sur le doublet  $sp_x$  de l'azote et de façon *anti* par rapport au départ d'azote. Un tel mécanisme doit donc être régi par la conformation du chromophore azide; sur des modèles stéroïdiques, la présence de groupes méthyles très encombrants impose un enchaînement des trois atomes d'azote dirigé vers l'extérieur de la molécule; ceci entraîne donc une impossibilité pour l'hydrogène situé en  $\alpha$  de l'azide de migrer de façon *anti* avec le départ d'azote; or il se trouve que la formation d'imine par migration d'hydrogène 1-2 est toujours observée dans tous les cas que nous avons étudiés.

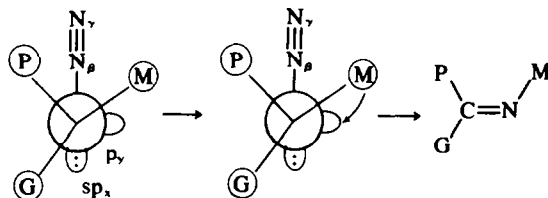


En conséquence, une transition de type  $sp_x \rightarrow \pi_y^*$  est à exclure et le mécanisme proposé par Moriarty<sup>3</sup> ne permet pas de rendre compte de la nature des produits obtenus par photochimie. La transition  $\pi_y \rightarrow \pi_y^*$  a donc été retenue et Abramovitch et Kyba<sup>4</sup> ont proposé un mécanisme nouveau.

Au cours de cette transition, un électron est envoyé de l'orbitale  $\pi_y$  dans l'orbitale  $\pi_y^*$ , ce qui entraîne un déficit électronique sur l'atome d'azote  $N_\alpha$ ; le substituant R qui possède le plus grand recouvrement avec l'orbitale  $p_y$ , devenue partiellement vacante, aura donc la plus grande probabilité, et la plus grande vitesse de migration sur l'azote  $N_\alpha$ , migration qui sera orthogonale à la liaison  $N_\alpha-N_\beta$ .



Comme précédemment, ce mécanisme doit faire intervenir la conformation du groupe azide; ces conditions imposent d'une part que le gros groupement (G) soit le plus éloigné possible de la liaison  $N_\beta \equiv N_\gamma$ , et que d'autre part, le groupement moyen (M) soit situé en vis à vis par rapport à l'orbitale  $p_y$ , le petit groupement ( $P=H$ ) s'est alors rapproché de la liaison  $N_\beta \equiv N_\gamma$ .



Ce raisonnement a été appliqué aux différents azides et a permis d'expliquer pour une bonne part les résultats obtenus au cours des différentes irradiations.

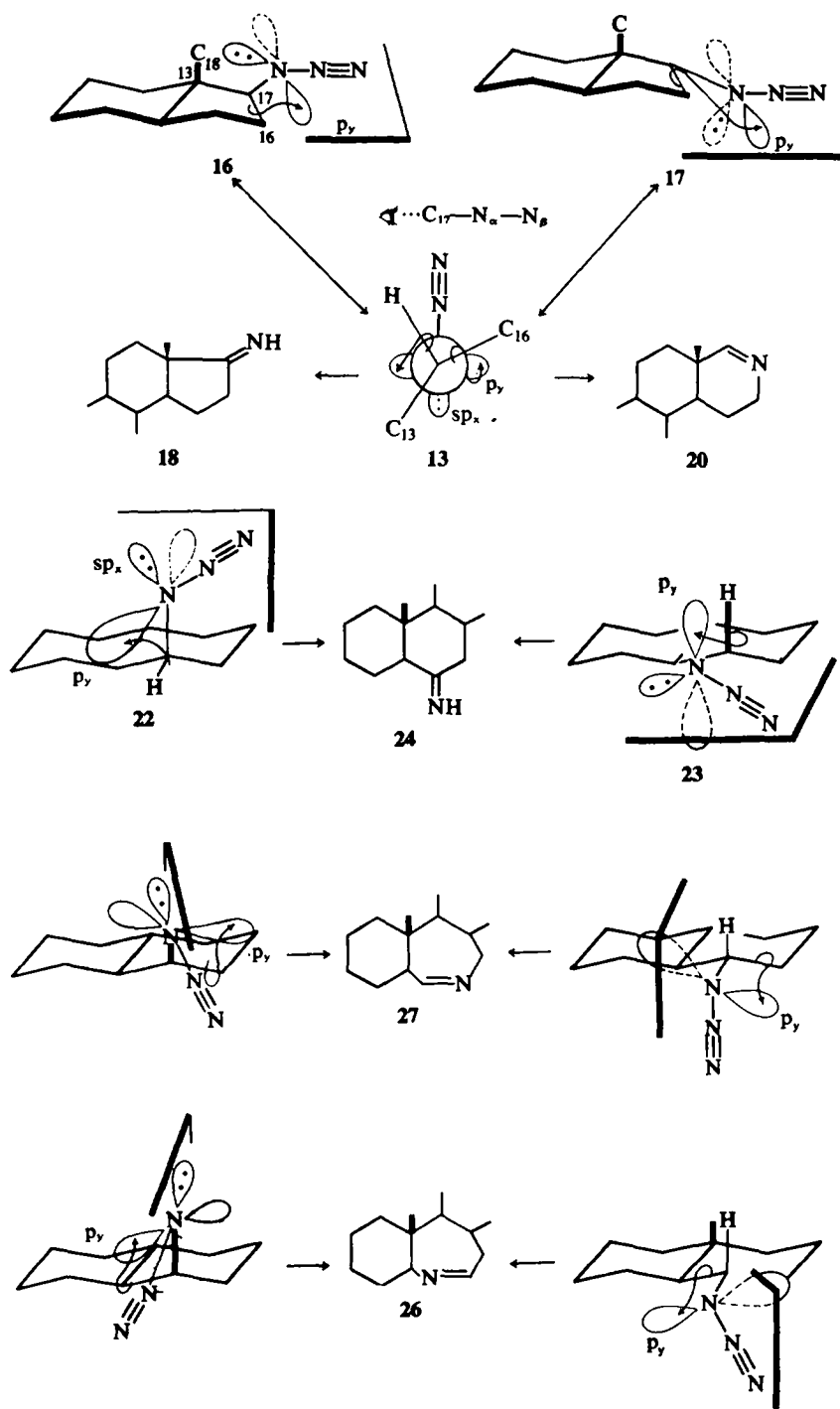
Pour les deux azides épimères en 17, 16 et 17, en plaçant le groupement  $N_\beta \equiv N_\gamma$ , à l'opposé du méthyle 18, on constate que seule la liaison C-16, C-17 possède un recouvrement maximum avec l'orbitale  $p_y$ . Les projections de Newman, le long de l'axe C-17,  $N_\alpha$ , font ressortir que les conformations privilégiées des deux azides 17 $\alpha$  et 17 $\beta$  sont semblables, ce qui se traduit par la formation en proportions égales de l'aza 20 (40%) et d'imine 18 (15%) dans l'irradiation des deux azides 17 $\alpha$  et 17 $\beta$ .

Appliqué aux azido-6 $\beta$  et 6 $\alpha$  pregnane-5 $\alpha$  22 et 23, ce mécanisme rend bien compte de la nature des produits obtenus et de leur rendement respectif; dans ce cas le chromophore azide peut adopter plusieurs conformations

possibles dont les plus favorisées conduisent aux dérivés aza 26 et 27 ainsi qu'à l'imine 24.

Pour les stéréoisomères (20S) et (20R) pregnane 1 et 2, la seule migration observée est celle de l'hydrogène 20 conduisant à l'imine 4; l'examen des modèles moléculaires fait ressortir que les conformations qui conduisent à la migration d'hydrogène 1-2 sont très favorables, cependant celles qui conduisent aux migrations du méthyle et du reste alkyle ne peuvent être complètement exclues pour des raisons stériques.

Le schéma d'Abramovitch rendant bien compte des produits finaux, il semblait que dans le cas des azido-3 $\beta$  et 3 $\alpha$  pregnane-5 $\alpha$  10 et 11, on puisse s'attendre à la formation des deux dérivés aza 14 et 15, puisque les



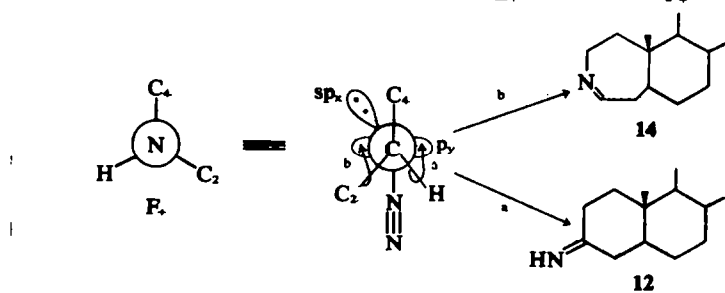
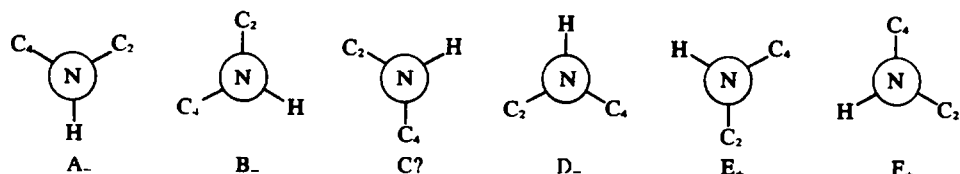
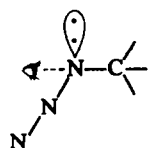
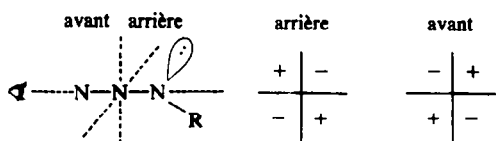
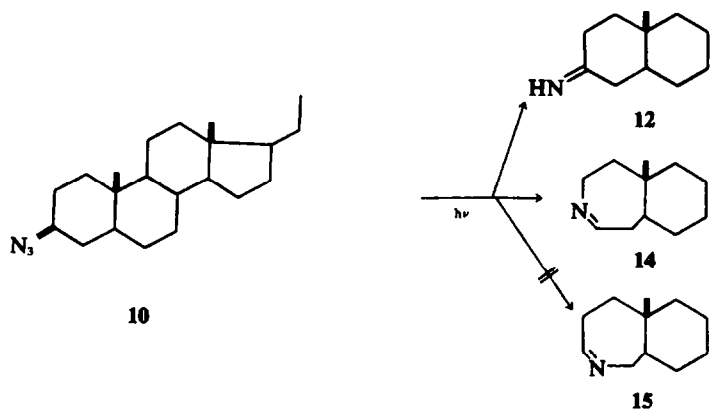
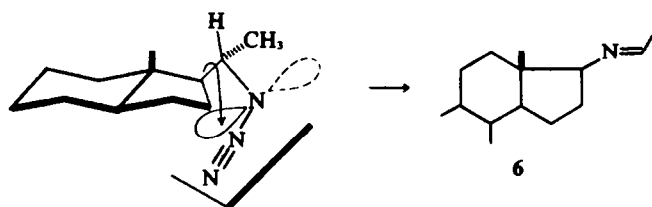
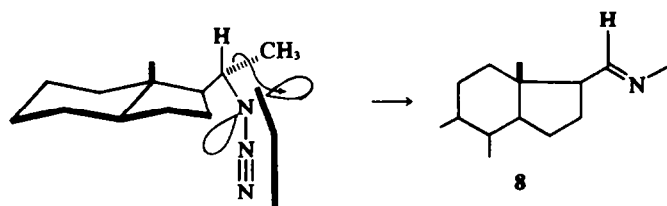
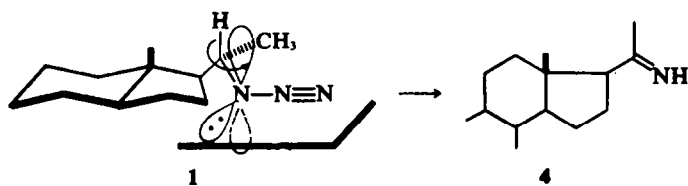
positions 2 et 4 du stéroïde sont parfaitement symétriques par rapport à l'axe C-3, C-10; or seul l'aza 14 est formé, accompagné de l'imine 12.

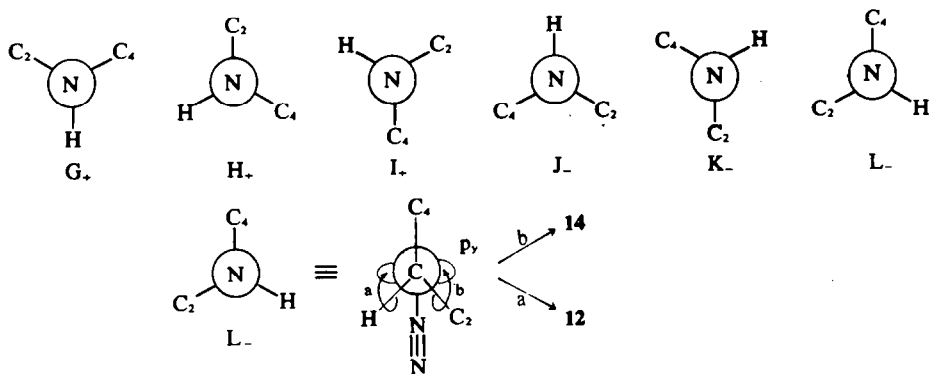
Cependant le problème des conformations du chromophore azide a été abordé par l'étude du dichroïsme circulaire, et la règle de l'octant proposée par Djerassi<sup>5</sup> tient compte effectivement de ces différentes conformations, permettant ainsi de définir les plus privilégiées d'entre elles.

Parmi les différentes conformations possibles de l'azido-3 $\alpha$  pregnane-5 $\alpha$  11 ( $\Delta\epsilon = +0.06$ ), les formes E et F présentent l'effet Cotton de la molécule et sont seules retenues; cependant, la conformation E impliquant une

position éclipsée de la liaison C-3, C-2 avec le chromophore azide est peu probable. Par conséquent, la forme F(+) seule retenue fait apparaître une probabilité de transposition maximum pour l'hydrogène 3 $\beta$  et la liaison C-2, C-3, ce qui conduit respectivement à la formation d'imine 12 et de l'aza-2a 14.

De la même façon, l'épimère 3 $\beta$  10 ( $\Delta\epsilon = -0.08$ ) possède les formes J, K et L à effets Cotton négatifs; la forme K qui présente la liaison C-2, C-3 éclipsée avec le chromophore azide sera peu probable; de même que la forme J dans laquelle l'azide se trouve en interaction 1-3 diaxiale avec les hydrogènes 2 $\beta$  et 4 $\beta$  et en interaction stérique avec le méthyle 19. La conformation L(-) retenue dans ce cas,





permet alors les seules migrations de l'hydrogène  $3\alpha$  et de la liaison C-2,C-3 conduisant à l'imine **12** et à l'aza **14** dans les mêmes proportions que pour l'azido- $3\alpha$  pregnane- $5\alpha$ .

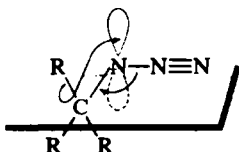
De plus, dans chacune des conformations F et L la probabilité pour l'hydrogène de se rapprocher de la liaison  $N_\beta-N_\gamma$  est supérieure à celle de la liaison C-2,C-3, ce qui entraîne pour cette dernière un recouvrement plus grand avec l'orbitale  $p_\gamma$ , d'où la formation majoritaire de l'aza-**2a** **14** (45%) par rapport à celle de l'imine **12** (22%).

L'étude du CD des azido-(20S) et (20R) pregnane- $5\alpha$  **1** et **2** a été entreprise, en fixant le méthyle **20** de façon opposée au méthyle **18**; cette condition imposée, on observe pour l'azide (20S) ( $\Delta\epsilon = +0.06$ ) que les conformations présentant l'effet Cotton positif sont celles qui favorisent uniquement la migration d'hydrogène **20**, à l'exclusion des migrations du méthyle **21** et du reste alkyle en **17**.

En conclusion, le mécanisme proposé par Abramovitch dans la photochimie des azides non aromatiques rend bien compte des migrations de groupes alkyles et d'hydrogène sur l'orbitale  $p_\gamma$ .

Pour les réactions de thermolyse, on observe en général la formation des mêmes produits qu'en irradiation directe mais dans des proportions différentes. De la même façon qu'en photochimie, l'existence d'un intermédiaire nitrène semble peu vraisemblable, et par conséquent le mécanisme proposé par Abramovitch peut être également appliqué à ces réactions de thermolyse; à savoir, migration sur l'orbitale  $p_\gamma$  du groupement R avec départ concerté d'une molécule d'azote.

La différence avec la photolyse réside très certainement dans la répartition des densités électroniques sur les différents atomes d'azote, de plus la possibilité de peupler



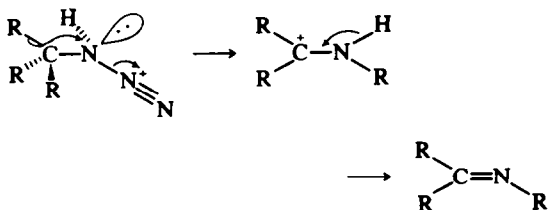
différemment les conformations du chromophore azide, par thermolyse, peut être la cause d'une variation sensible des rendements en produits finaux.

En catalyse acide, il a été montré par un calcul de densité de charge<sup>6</sup> que la protonation avait lieu sur le premier atome d'azote ( $N_\alpha$ ); le problème de l'existence d'un ion nitrénium, donc d'un mécanisme de décomposition non concerté, a été abordé par différents auteurs qui ont pu, dans certains cas, et en présence d'acides de Lewis, piéger cet ion nitrénium intermédiaire.<sup>7</sup>

Cependant, dans nos exemples, cet intermédiaire ne peut être envisagé, sa symétrie axiale devant induire toutes les

migrations de groupes alkyles et d'hydrogène, ce qui n'est pas observé.

Si l'on admet au contraire le principe d'une décomposition concertée, compte tenu que le groupe migrant doit être en position trans par rapport au départ de la molécule d'azote, l'interprétation des résultats est possible.



On peut alors constater que dans le cas des azido- $17\beta$ ,  $17\alpha$  et  $6\beta$  stéroïdes **16**, **17** et **22**, pour des raisons stériques, le groupement  $-N_\beta\equiv N_\gamma$  doit être situé le plus loin possible des méthyles **18** et **19**; par suite l'hydrogène situé sur le carbone en  $\alpha$  n'est pas trans par rapport au groupe  $-N_\beta\equiv N_\gamma$  et ne peut donc participer à une élimination concertée de ce dernier.

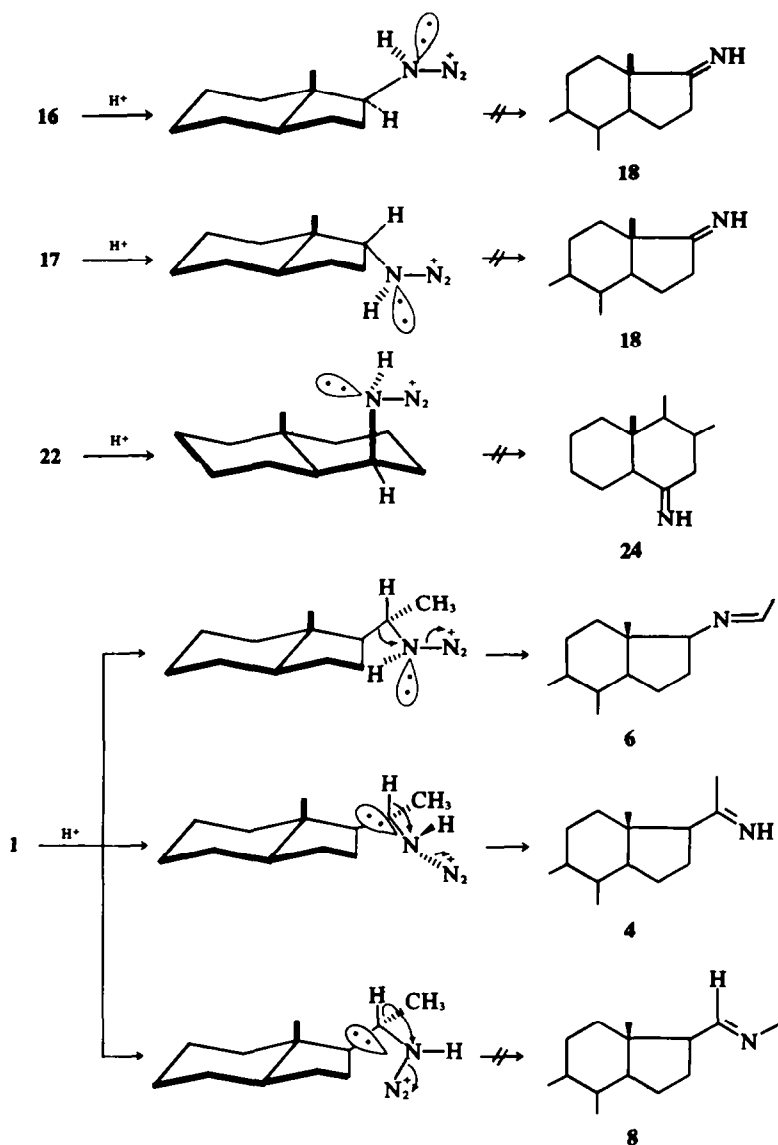
De plus, dans le cas des azides  $17\alpha$  et  $17\beta$  **17** et **16**, seule la liaison C-16,C-17 est convenablement orientée pour migrer sur l'azote  $N_\alpha$ . Il en est de même pour l'azide  $6\beta$  **22** dans lequel l'orientation des liaisons C-5,C-6 et C-6,C-7 permet la formation des dérivés aza **26** et **27**.

Ce mécanisme permet également de prévoir la formation des imines **4** et **6** dans le cas des azides (20S) et (20R) **1** et **2**, et la non-formation de l'imine **8** qui implique une conformation peu stable du chromophore azide en interaction stérique importante avec le reste du stéroïde.

Les conclusions sont donc en défaveur de l'existence d'un ion nitrénium, et le schéma d'une migration trans du groupe R sur l'azote  $N_\alpha$  avec départ concerté d'une molécule d'azote, assimilable à une substitution nucléophile intramoléculaire ( $SN_i$ ) rend bien compte de la nature et du rendement des produits finaux.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion, non corrigés, sont pris en tubes capillaires avec un appareil Buchi. Les pouvoirs rotatoires ont été effectués ( $CHCl_3$  contenant 0.5% ethanol,  $c = 1$ ) avec le polarimètre électronique de Perkin-Elmer, type 141 MC, à la température moyenne de  $20^\circ C$ . Les spectres IR ont été réalisés sur spectromètre Infracord Perkin-Elmer 257 (en suspension dans le Nujol). Les spectres de RMN ont été réalisés sur des spectrographes Varian: A-60, T-60, (en solution dans le chloroforme deutérié, sauf exception signalée); le tétraméthylsilane étant pris comme zéro de référence, les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont évalués en ppm, les



constantes de couplage en Hertz. Les spectres de masse ont été enregistrés sur spectrographes Atlas CH4 ou AEI MS 9; les pourcentages des différents ions sont exprimés en % de  $\Sigma_{100}$ . Les microanalyses ont été effectuées dans le Laboratoire de Microanalyse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette et donnent des pourcentages corrects. Les chromatographies en couche mince ont été réalisées à l'aide de silice Kieselgel G Merck, neutres ou alcalinisées par de la soude 0.5 N. Les chromatographies sur colonne sont réalisées avec de l'alumine standard, activité II-III, ou silice Mallinckrodt c-c-4 (sauf exception signalée). Les réactions de thermolyse des différents azides sont effectuées soit sans solvant sur bain métallique à 230°C, soit en solution dans le n-hexadécane à 280°C, pendant 15 min. Les réactions acido-catalysées sont conduites sur l'azide en solution dans le chloroforme à -5°C par action de l'acide sulfurique concentré. (La purification des produits de réaction est effectuée par chromatographie sur CCM).

Pour les constantes physiques et les données spectrales des produits étudiés dans cet article, se reporter à ref. 1.

#### Décomposition de l'azido-(20S) pregnane-5 $\alpha$ 1 (ou de l'azido-(20R) pregnane-5 $\alpha$ 2)

(a) *Voie thermique.* L'azide 1 (ou 2) (100 mg) en solution dans 2 cm<sup>3</sup> de n-hexadécane est porté à 270°C pendant 2 hr. La purification par CCM conduit à 30 mg de prégnanone-20 5 et 30 mg de céto-17 androstane-5 $\alpha$ .

(b) *Catalyse acide.* L'azide 1 (ou 2) (1 g) en solution dans 10 cm<sup>3</sup> de chloroforme est traité par 10 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique. Après extraction et purification, on isole 460 mg de prégnanone-20 5 et 450 mg d'amino-17 $\beta$  androstane-5 $\alpha$  7.

#### Thermolyse et transposition acido-catalysée de l'azido-3 $\beta$ pregnane-5 $\alpha$ 10

La thermolyse et la transposition sulfurique de l'azide 10 ou de l'azide 11 conduisent à 22% de prégnanone-3 13 et 45% de l'aza 14 de la même façon qu'en irradiation directe.

#### Décomposition de l'azido-17 $\beta$ androstane-5 $\alpha$ 16 (ou de l'azido-17 $\alpha$ 17)

(a) *Voie thermique.* La thermolyse de 100 mg d'azide 16 (ou 17) sur bain métallique pendant 20 min conduit à 40 mg d'aza-16a D-homo androstène-16a 20. Les 60% restant sont constitués de l'azide de départ.

(b) *Catalyse acide.* L'azide-17 $\beta$  16 (1 g) (ou 17 $\alpha$  17) en solution dans 15 cm<sup>3</sup> de chloroforme, est traité par 10 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique. L'extraction conduit à 850 mg de l'aza-16a D-homo androstène-16a 20.

#### Thermolyse de l'azido-6 $\beta$ cyclo-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ pregnane 29

La thermolyse de 100 mg d'azide 29 sur bain métallique pendant 10 min conduit à 20% d'aza-6a cyclo-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$  B-homo prégnène-6 32 et 10% de céto-6 cyclo-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$  pregnane 31.

**Décomposition de l'azido-6 $\beta$  pregnane-5 $\alpha$  22**

(a) *Voie thermique.* La thermolyse de 100 mg d'azide 22 sur bain métallique pendant 15 min conduit à 40% de cétio-6 pregnane-5 $\alpha$  25, 30% d'aza-5a B-homo prégnène-5a 26 et 15% d'aza-6a B-homo prégnène-6 27.

(b) *Catalyse acide.* L'azide-6 $\beta$  22 (100 mg) en solution dans 15 cm<sup>3</sup> de chloroforme est traité par 1 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique pendant 15 min. Après extraction et purification, on isole 60% d'aza-5a B-homo prégnène-5a 26 et 40% d'aza-6a B-homo prégnène-6 27.

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

**BIBLIOGRAPHIE**

- <sup>1</sup>Alcaloides stéroïdiques—CLXXII. A. Pancrazi et Q. Khuong-Huu, *Tetrahedron*, sous presse.
- <sup>2</sup>W. D. Closson et H. B. Gray, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 290 (1963).
- <sup>3</sup>R. M. Moriarty et R. C. Reardon, *Tetrahedron* **26**, 1379 (1970).
- <sup>4</sup>R. A. Abramovitch et E. P. Kyba, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1537 (1971).
- <sup>5</sup>C. Djerassi, A. Moscovitz, K. Ponsold et G. Steiner, *Ibid.* **89**, 347 (1967).
- <sup>6</sup>A. Treinin, *The Chemistry of the azido group*, Ed. S. Patai, Academic Press, New York (1971).
- <sup>7</sup>J. Coubeau, E. Allenstein et A. Schmidt, *Chem. Ber.* **97**, 884 (1964); R. Kreher et J. Jager, *Angew. Chem. Ed. Int.* **4**, 952 (1965).