

## ALCALOIDES STEROIDIQUES—LCXXV<sup>1</sup>

### STEREOCHIMIE DE L'EPOXYDATION D'OLEFINES CENTREES SUR C-10 DANS LA SERIE ABEO-9(10→19) HYDROXYMETHYLENE-4α DIMETHYL-4β,14α (5α) PREGNANE<sup>2</sup>

M. BÉNÉCHIE et F. KHUONG-HUU\*

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

(Received in France 12 June 1975; received in the UK for publication 20 October 1975)

**Résumé**—La stéréochimie de l'époxydation d'oléfines intéressant le carbone 10 dans la série abeo 9 (10→19) hydroxyméthylène-4α diméthyl-4β,14α (5α) prégnane a été étudiée. Au cours de ce travail, la structure de la N-isobutyrylbuxaline F a été définitivement établie et des dérivés du cyclo-9α,19 hydroxyméthylène-4α diméthyl-4β,14α (5α, 10α) prégnane ont été préparés.

**Abstract**—The stereochemistry of the epoxidation of olefins at C-10 in the 9-(10→19)-abeo-4α-hydroxymethylene-4β-14α-dimethyl-5α-pregnane series has been studied. The structure of N-isobutyrylbuxaline F was definitely established and 9α,10-cyclo-4α-hydroxymethylene-4β,14α-dimethyl-5α-10α-pregnane derivatives were prepared.

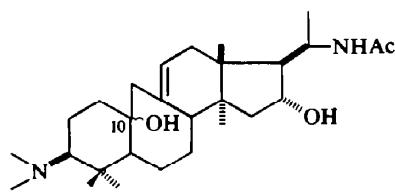
Au cours d'un précédent travail<sup>3</sup> nous avions obtenu les alcools tertiaires épimères en 10 (1) par irradiation directe, dans un mélange acide acétique-eau, du *N*-acétyle buxamino 2. Dans le but de déterminer les configurations respectives de ces alcools, nous avons été amenés à étudier la stéréochimie de l'époxydation d'oléfines intéressant le carbone 10, dans la série abeo-9(10→19) hydroxyméthylène-4α diméthyl-4β,14α (5α) prégnane.<sup>†</sup> Dans les dérivés de cette série, la présence d'un hydroxyle en 29 doit permettre d'établir la stéréochimie d'une fonction en 10, au moyen de réactions de voisinage. Lors de ce travail, la structure de la *N*-isobutyryl-buxaline F,<sup>7</sup> 3, a été définitivement établie et des dérivés du cyclo-9α,19

hydroxyméthylène-4α diméthyl-4β,14α prégnane-5α,10α ont pu être préparés (les dérivés cyclopropaniques triterpéniques naturels, cycloarténol, alcaloïdes des *Buxus* ont une stéréochimie cyclo-9β, 19).

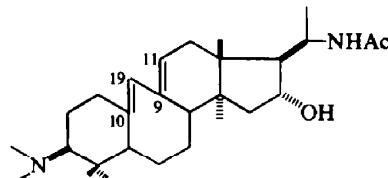
L'oléfine Δ-1,<sup>10</sup> 5a,<sup>8</sup> obtenue par thermolyse de la *N*-iso-butyrylcycloxbuxidine F, 4a,<sup>7</sup> traitée par la *N*-bromoacétamide (NBA) en présence d'acide perchlorique<sup>9</sup> conduit, après extraction en milieu alcalin à l'époxyde 1β, 10β 6a, la bromhydrine intermédiaire n'étant pas isolable. Cet époxyde 6a, en présence d'éthérate de trifluorure de bore ou d'hydrure de sodium s'isomérise en éther-alcool 7a par une réaction intramoléculaire impliquant une inversion du cycle A. Le dérivé 7a conduit, par acétylation, au diacétate 7b.

Par action de la NBA en milieu acide perchlorique, suivie d'une extraction en milieu alcalin, l'oléfine 5b, dérivé O-méthyl-29 de 5a, fournit l'époxyde 6b. Celui-ci traité par du méthanolate de sodium, conduit au dérivé cyclopropanique 8a par une réaction de type S<sub>N</sub> intramoléculaire<sup>10</sup> (Schéma 1). Ce compose 8a présente une forte liaison

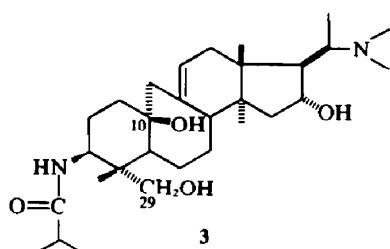
<sup>†</sup>La configuration 4β avait été attribuée au groupement hydroxyméthylène des alcaloïdes des *Buxus* d'après les données de RMN <sup>1</sup>H.<sup>4</sup> Une étude en RMN <sup>13</sup>C a conduit à proposer la stéréochimie 4α pour ce groupement.<sup>5</sup> Ce résultat a été confirmé par une étude cristallochimique aux rayons X de 5a, qui a permis, par ailleurs, de préciser la configuration H-9a de ce dérivé.<sup>6</sup>



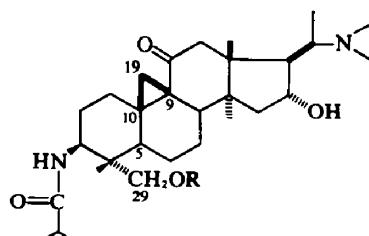
1



2

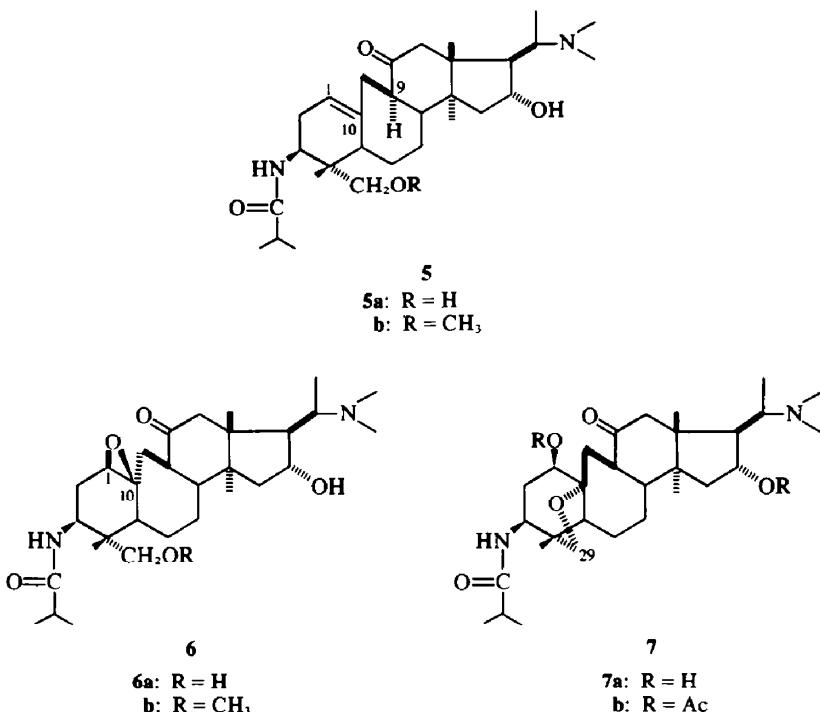


3



4

4a: R = H  
b: R = CH<sub>3</sub>,



hydrogène entre l'hydroxyle en  $1\beta$  et le carbonyle en 11, due à la proximité de ces deux groupements, ce qui se traduit par un déplacement de la fréquence d'absorption IR du C=O<sup>11</sup> (**8a**:  $\nu_{C=O}$  1660 cm<sup>-1</sup>, **1a**:  $\nu_{C=O}$  1680 cm<sup>-1</sup>). En RMN, le signal de l'OH en  $1\beta$  apparaît sous forme de doublet ( $J = 3$  Hz) à 4.96 ppm; ce déplacement chimique observé à champ plus faible pour l'OH en 1 que pour l'OH en 16 ne varie pas avec la concentration.<sup>12</sup>

$1\beta,10\beta$  de l'époxyde **6**, lequel résulte donc d'une attaque de la NBA par la face  $\alpha$  de la molécule.

L'oxydation chromique de **8a** conduit au mélange des cétones **9**  $\Delta - 17Z$  et **10**  $\Delta - 17E$ .<sup>14</sup>

D'autre part, l'époxyde **6a** est acétylé puis traité par le borohydrure de sodium. L'alcool **11** obtenu est déshydraté. La réduction par l'aluminohydrure de lithium de la fonction oxiranne de l'oléfine **12** ainsi formée conduit à un

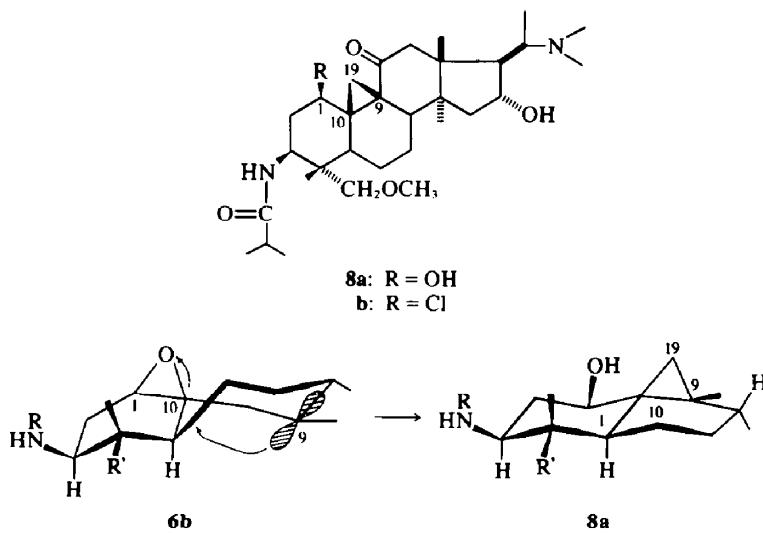


Schéma 1.

Traité par le chlorure de thionyle dans le dioxane,<sup>13</sup> **8a** conduit au dérivé chloré **8b** qui, hydrogénolysé en milieu alcalin, en présence de charbon palladié fournit un mélange de **4b**, dérivé cyclo-9 $\beta$ ,19 et d'oléfine **5b**. La formation de **5b** peut être expliquée par l'ouverture du cyclopropane en milieu alcalin, suivie de l'hydrogénolyse de l'halogénure vinylique qui en résulte (Schéma 2).

Ces différents résultats démontrent la stéréochimie

alcool tertiaire OH- $10\beta$ , **3** identique à la *N*-isobutyrylbuxaline F<sup>7</sup> alcaloïde isolé du *Buxus balearica* dont la structure et la stéréochimie se trouvent ainsi établies.

L'action de l'acide p-nitroperbenzoïque sur une oléfine  $\Delta - 1(10)$  dans la série étudiée, fournit les époxydes  $1\alpha,10\alpha$ , avec oxydation des fonctions amines tertiaires en N-oxydes. Ainsi la stéréochimie  $1\alpha,10\alpha$  de l'époxyde

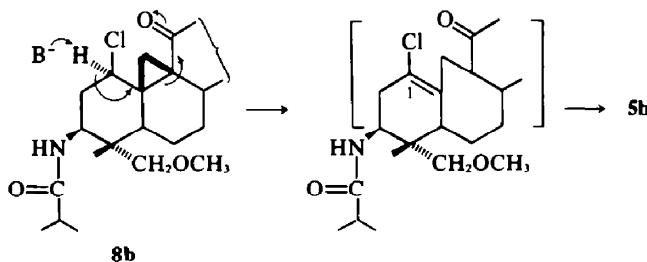
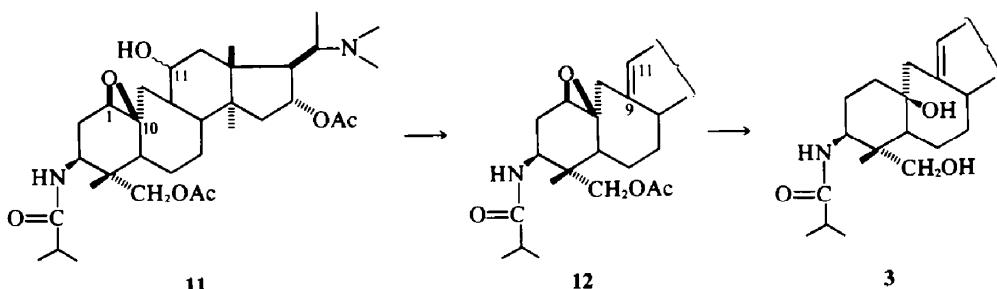
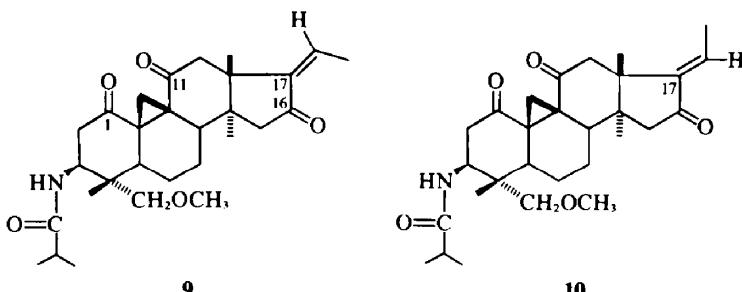


Schéma 2.



*N*-oxyde 15, résultant de l'action de l'acide *p*-nitroperbenzoïque sur la *N*-méthyl tétrahydrooxazine 14 (préparée à partir de 5a) a été démontrée par préparation de la lactone 18 à partir de 15 par la suite des réactions indiquées dans le Schéma 3. Il faut noter que la réduction par l'aluminohydride de lithium de la fonction époxyde de 15 est difficile et nécessite un chauffage prolongé dans le dioxane, l'amine tertiaire époxyde 16 pouvant être isolée au cours de réductions incomplètes. De plus, il ne se forme que des traces de l'alcool secondaire axial 1 $\alpha$ . L'encombrement stérique en 10 $\beta$ , dû à la proximité du méthyle 30, implique l'approche en 1 $\beta$  de l'hydrure. La réduction de l'époxyde s'effectue alors par l'intermédiaire d'un état de transition de géométrie pré-bateau<sup>15</sup> en violation du principe d'ouverture trans-diaxiale généralement observée; ces faits expliquent la réduction difficile de cet époxyde.

L'époxyde *N*-oxyde 19 résultant de l'action de l'acide *p*-nitroperbenzoïque sur 5b, traité par la triphénylphosphine à 50° dans le benzène,<sup>16</sup> fournit un mélange de 20, par réduction de la fonction *N*-oxyde, et de 21, dérivé Δ-17E,<sup>17</sup> la réaction d'élimination de Cope se faisant plus rapidement que la réduction.

L'époxyde 21, traité par le méthanolate de sodium, conduit par une réaction de type S<sub>N</sub>i intramoléculaire<sup>10</sup> au dérivé cyclopropanique 9 $\alpha$ ,19, 22a (Schéma 4).

Le dérivé 22a ne présente pas de liaison hydrogène entre l'OH en 1 $\alpha$  et le carbonyle en 11 (IR:  $\nu_{C=O}$  1680 cm<sup>-1</sup>).

L'oxydation chromique de 22a donne la tricétone Δ-17E, 23, dont les caractéristiques sont différentes du dérivé 10

de stéréochimie cyclo-9 $\beta$ ,19, indiquant que ces deux composés sont isomères en 9 et en 10.

La *N*-isobutyrylbuxidiénine F, 24, traitée par l'acide *p*-nitroperbenzoïque fournit un époxyde *N*-oxyde dont la réduction par le borohydrure de sodium fournit régioselectivement l'époxyde 10 $\beta$ , 19 $\beta$ , 25.

L'époxydation, par l'acide *p*-nitroperbenzoïque, de la double liaison Δ-5 du composé 27, produit d'isomérisation de 26 par HCl/CH<sub>3</sub>COOH<sup>18</sup> conduit à un mélange complexe. Traité par la NBA, 27 fournit quantitativement l'éther bromé 28. Ce composé 28 existe dans une conformation bateau qui minimise les interactions dipolaires entre le brome et l'azote, comme l'indique en RMN la largeur du signal de l'hydrogène en 3 en  $\alpha$  de la fonction amine tertiaire.

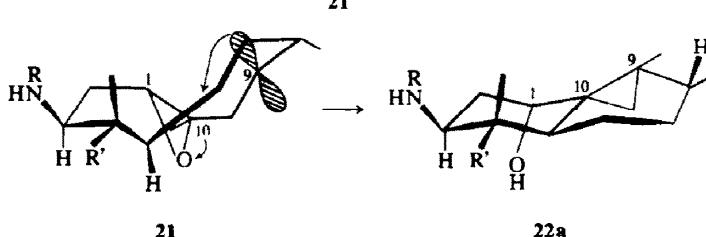
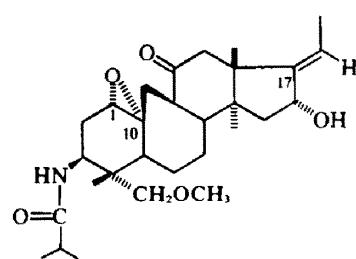
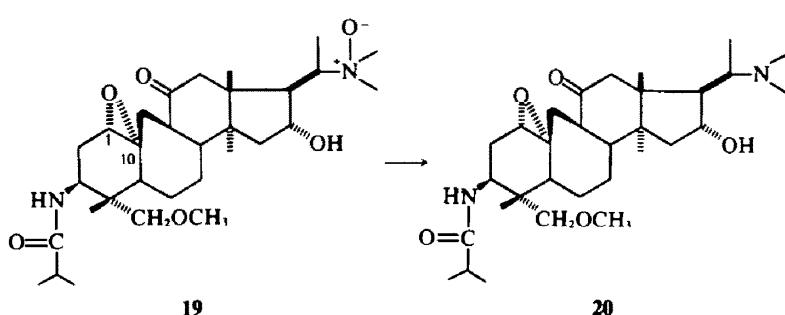
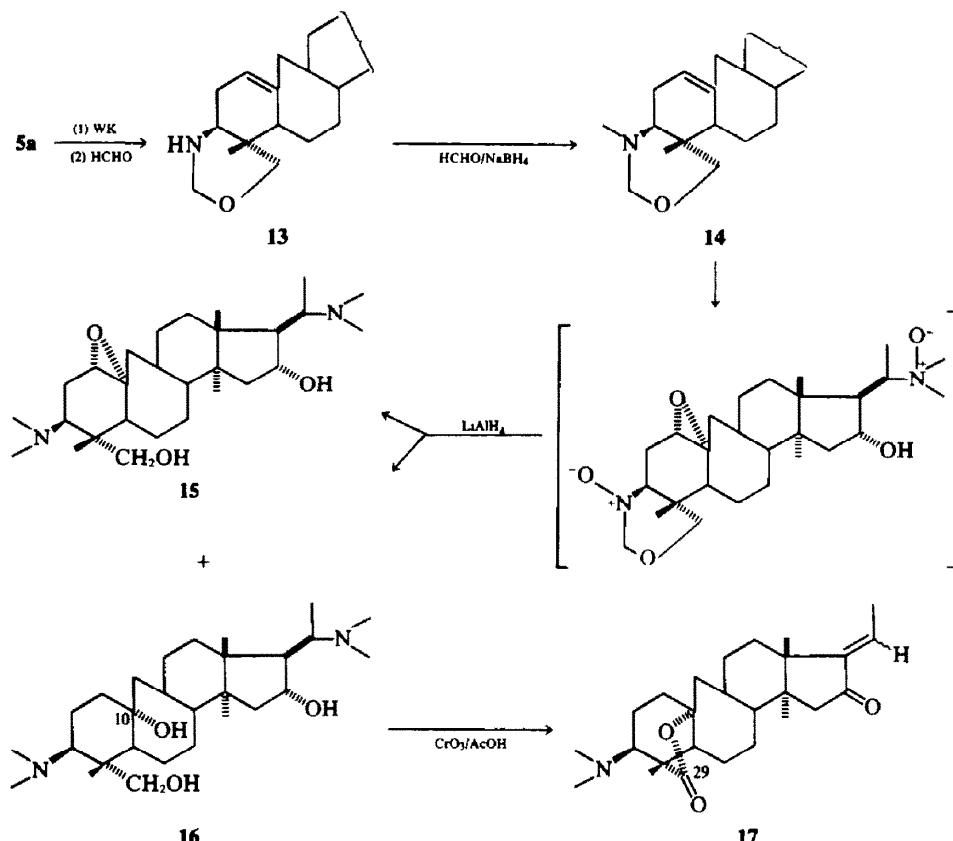
En conclusion, le facteur essentiel gouvernant la stéréochimie de l'attaque des oléfines étudiées par la NBA et l'acide *p*-nitroperbenzoïque, est l'encombrement stérique, les doubles liaisons étant attaquées du côté moins encombré de la molécule qui est la face  $\alpha$  pour les oléfines Δ-1(10) et la face  $\beta$  pour les oléfines Δ-10(19).

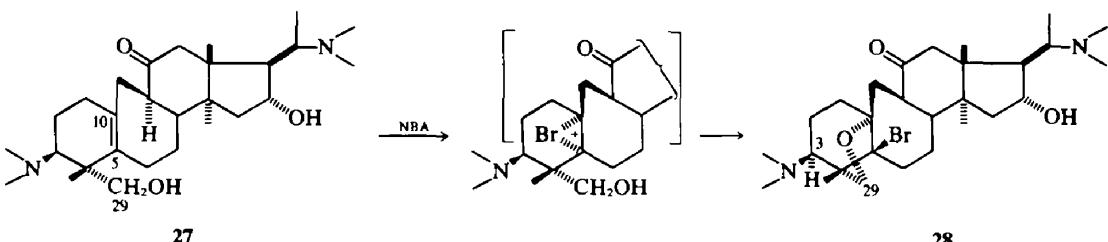
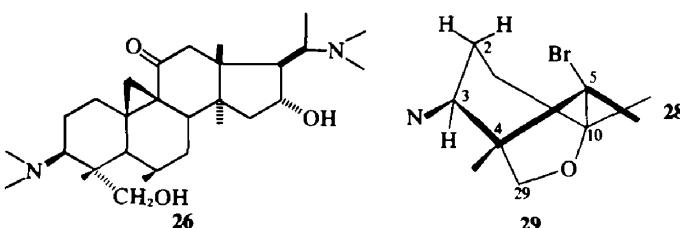
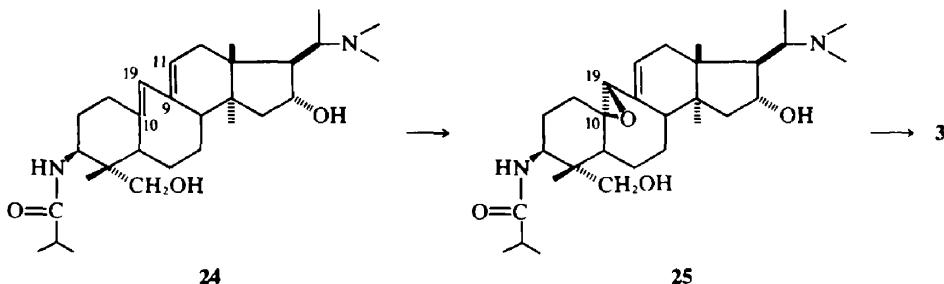
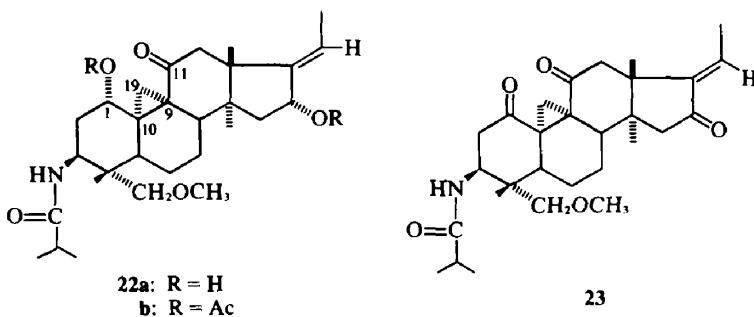
De plus, ce travail a mis en évidence des réactions de cyclisation aisées entre l'hydroxyle en 29 et le carbone 10.

*Remerciements*—Nous tenons à remercier Monsieur le Dr. R. Goutarel pour l'intérêt porté à ce travail.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion pris en tube capillaire ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont déterminés à une concentration





voisine de 1%, dans le  $\text{CHCl}_3$ , RP (0.5% EtOH) à une température voisine de 20° à l'aide du polarimètre Perkin-Elmer 141. Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  sont enregistrés sur spectromètre Varian T60, les produits étant en solution dans le  $\text{CDCl}_3$ , les déplacements chimiques  $\delta$  sont exprimés en ppm (TMS, référence 0) et les constantes de couplage en Hz ( $s$ , singulet;  $d$ , doublet;  $m$ , multiplet;  $t$ , triplet;  $q$ , quadruplet). Les spectres IR sont effectués sur spectromètre Perkin-Elmer 257, les produits étant en suspension dans le nujol. Les spectres de masse sont enregistrés sur appareil AEI MS9. Les composés caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des résultats microanalytiques à  $\pm 0.3\%$  de la théorie pour les éléments indiqués.

#### *Epoxide 6a. Oxydation de 5a par le NBA*

A une solution de 5a (200 mg) dans le dioxane aqueux (10% d'eau 10 cm<sup>3</sup>) additionné d'acide perchlorique à 65% (0.1 cm<sup>3</sup>) on ajoute à 0° la NBA (70 mg). Après 40 min à la température ordinaire, l'excès de NBA est détruit, à 0°, par une solution de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Après alcalinisation par l'ammoniaque et extraction par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , l'époxyde 6a (140 mg) est obtenu après chromatographie sur colonne d'alumine neutre, F 308° (acétone);  $[\alpha]_D = -18^\circ$ ;  $\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $C$ ,  $H$ ,  $N$ ,  $Q$ ); SM: M<sup>+</sup> 518,  $m/e$  72 pic de base; RMN: 3s 0.68, 0.77, 1.18 (C-Me); 1d ( $J = 6$ ) 0.85 (CH-Me); 1d ( $J = 8$ ) 1.16

( $\text{CHMe}_2$ ); s 2-25 (NMe<sub>2</sub>); AB ( $J = 11$ ) 3-10-3-21 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ); 1m 3-15 H-1 $\alpha$ ; 1m 4-0 (H-3 $\alpha$ , H-16 $\beta$ ); 1d ( $J = 8$ ) 5-85 (NH).

#### *Ether-alcool 7a*

(a) Une solution de 6a (100 mg) dans  $\text{C}_6\text{H}_6$  anhydre est additionnée de  $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ , fraîchement distillé (0.2 cm<sup>3</sup>). Après 8 h à la température ordinaire, l'excès de réactif est détruit par de la glace et l'éther-alcool 7a (100 mg) est extrait par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  après alcalinisation; F 290° (acétone);  $[\alpha]_D = -39^\circ$ ;  $\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  ( $C$ ,  $H$ ,  $N$ ,  $Q$ ); SM: M<sup>+</sup> 518,  $m/e$  72 pic de base; RMN: 3s 0.81, 1.0, 1-18 (C-Me); 1d ( $J = 6$ ) 0.89 (CH-Me); 1d ( $J = 7$ ) 1.16 ( $\text{CHMe}_2$ ); 1s 2-25 (NMe<sub>2</sub>); AB ( $J = 8$ ) 3-40, 3-65 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ); 1m 3-68 (H-1 $\alpha$ ); 1m 4-08 (H-3 $\alpha$ -H-16 $\beta$ ).

(b) Une solution de 6a (50 mg) dans le DMF (10 cm<sup>3</sup>) est chauffée 2 h à 80° en présence de NaH en suspension dans l'huile. Après refroidissement, addition de MeOH, et dilution avec de l'eau, l'éther 7a (35 mg) est extrait par  $\text{CHCl}_3$ , et purifié par filtration sur colonne d'alumine.

#### *Acétylation de 7a*

L'éther-alcool 7a (50 mg) est traité une nuit à la température ordinaire par de la pyridine (0.2 cm<sup>3</sup>) et de l'anhydride acétique (0.2 cm<sup>3</sup>). Après traitement habituel, le dérivé diacétyle 7b est

obtenu. IR: 1750, 1250 cm<sup>-1</sup> (acétyle); RMN: 3s 0-77, 1-0, 1-08 (C-Me); 1d (J = 6) 0-81 (CHMe); 1d (J = 7) 1-15 (CMe<sub>2</sub>); 2s 1-96, 2-06 (COME); 1s 2-13 (NMe<sub>2</sub>); AB (J = 9) 3-47, 3-60 (CH<sub>2</sub>OR); 1m 4-0 (H-3 $\alpha$ ); 1m (Lh/2 = 9 Hz) 4-8 (H-1 $\alpha$ ); 1m 5-05 (H-16 $\beta$ ); 1m 5-65 (NH).

### Ether méthylique 5b

Une solution de 5a (600 mg) dans le THF anhydre (15 cm<sup>3</sup>) est chauffée 45 min à reflux en présence d'NaH en suspension dans l'huile (100 mg). On ajoute alors MeI (1 cm<sup>3</sup>) et on chauffe 1 h 30 min à reflux. Après addition d'EtOH et dilution avec de l'eau, le monoéther méthylique 5b (600 mg) est extrait par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, F 222° (acétone); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +4°; RMN: 3s 0-66, 0-66, 1-20 (CMe); 1d (J = 6) 0-83 (CH-Me); 2d (J = 7) 1-09 et 1-2 (CHMe<sub>2</sub>); 1s 2-2 (NMe<sub>2</sub>); 1s 3-23 (OMe); 1s 3-16 (CH<sub>2</sub>-O); 1m 4 (H3 $\alpha$ -H16 $\beta$ ); 1m 5-4 (H éthylénique).

### Epoxide 6b

Une solution à 0° de 5b (500 mg) dans le dioxane aqueux (10% d'eau, 20 cm<sup>3</sup>) additionnée d'acide perchlorique à 65% (0-5 cm<sup>3</sup>) on ajoute la NBA (140 mg). Après 1 h à 20°, un traitement analogue à celui décrit pour 6a permet d'obtenir l'époxyde 6b: F 235°; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = 0° ± 2°; C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (C, H, N, O); SM: M<sup>+</sup> 532, m/e 72 pic de base; IR: 1695 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1660-1540 cm<sup>-1</sup> (amide); RMN: 3s 0-80, 0-87, 1-0 (C-Me); 1d (J = 6) 0-86 (CH-Me); 1d (J = 7) 1-11 (CHMe<sub>2</sub>); 1s 2-23 (NMe<sub>2</sub>); 1s 3-0 (CH<sub>2</sub>-O); 1s 3-3 (O-Me); 1m 4-0 (H3 $\alpha$ , H16 $\beta$ ); 1d (J = 6) 7 (NH).

### Dérivé cyclopropanique 8a

Une solution de 5b (100 mg) dans MeOH (20 cm<sup>3</sup>) est chauffée 3 h à reflux en présence de MeONa (100 mg). Après dilution avec de l'eau, le dérivé 8a (100 mg) est extrait par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, F 254° (AcOEt), [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -65°, C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (C, H, N, O); SM: M<sup>+</sup> 532, m/e 72 pic de base; IR: 1660 cm<sup>-1</sup> (cétone et amide I) 1540 cm<sup>-1</sup> (amide II); RMN: 3s 0-70, 1-0, 1-13 (C-Me); 1d (J = 6) 0-90 (CH-Me); 1d (J = 7) 1-18 (CHMe<sub>2</sub>); 1s 2-23 (NMe<sub>2</sub>); AB (J = 10) 3-10 et 3-22 (CH<sub>2</sub>-O); 1s 3-33 (O-Me); 1m 4-05 (H-1 $\alpha$ , H-3 $\alpha$ , H-16 $\beta$ ); 1d (J = 3) 4-96 échangeable par D<sub>2</sub>O (OH en 1 $\beta$ ); 1d (J = 8) 6-40 (NH).

### Dérivé cyclopropanique 4b et oléfine 5b à partir de 8a

(a) Une solution de 8a (200 mg) dans le dioxane (10 cm<sup>3</sup>) est traitée 1 h à 0° par du chlorure de thionyle (0-1 cm<sup>3</sup>). Après extraction selon le procédé habituel, le dérivé chloré 8b est obtenu.

(b) Une solution de 8b (150 mg) et de KOH (50 mg) dans MeOH (20 cm<sup>3</sup>) est agitée sous atmosphère d'hydrogène en présence de charbon palladié à 10% (50 mg). Après extraction selon le procédé habituel sont isolés le dérivé cyclopropanique 4b (15 mg) et l'oléfine 5b (120 mg).

Dérivé cyclopropanique 4b: F 230-232° (acétone); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +108°, C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (C, H, N, O); SM: M<sup>+</sup> 516, m/e 72; IR: 1680 cm<sup>-1</sup> (cétone), 1660, 1540 cm<sup>-1</sup> (amide); RMN: 3s 0-70, 0-85, 1-23 (C-Me); 1d (J = 6) 0-90 (CH-Me); 1d (J = 7) 1-18 (CH-Me<sub>2</sub>); 1s 2-30 (N-Me<sub>2</sub>); 2d (J = 10) 2-86, 3-13 (CH<sub>2</sub>-O); 1s 3-30 (O-Me); 1d (J = 7) 5-25 (NH).

Ce dérivé est identique au produit obtenu par méthylation de 4a (100 mg) en solution dans le THF (10 cm<sup>3</sup>) en présence de NaH (50 mg) et d'MeI (2 cm<sup>3</sup>).

### Oxydation chromique de 8a

On ajoute du réactif de Jones<sup>19</sup> (0-1 cm<sup>3</sup>) à une solution de 8a (50 mg) dans l'acétone (10 cm<sup>3</sup>) à 0°. Après 5 min le mélange des cétones 9 et 10 est extrait par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> après addition de MeOH, puis d'eau ammoniacale; RMN du mélange: H-20, q (J = 8) à 5-86; H-20 de 10, q (J = 8) à 6-63. La cétone 10 est séparée par filtration sur colonne d'alumine: IR: 1675, 1715 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{C=O}$ ), 1540 cm<sup>-1</sup> (C=C); RMN: 3s 0-96, 1-16, 1-31 (CMe); 2d (J = 6) 1-13 et 1-23 (CHMe<sub>2</sub>); 1d (J = 8) 1-85 (Me-21); 1s 3-28 (OMe); 1m 4-55 (H-3 $\alpha$ ); 1d (J = 8) 5-47 (NH); 1q (J = 8) 6-63 (H-17). Le déplacement chimique du H-20 est caractéristique du système oxo-16 Δ-17E.<sup>14</sup>

### Synthèse partielle de la N-isobutyryl buxaline F 11 à partir de 6a

(a) L'époxyde 6a (200 mg) est acétyle par traitement pendant

12 h à la température ordinaire par de l'anhydride acétique (1 cm<sup>3</sup>) et de la pyridine (1 cm<sup>3</sup>). Après extraction selon la technique usuelle, le dérivé diacétyle est obtenu. IR: 1750-1250 cm<sup>-1</sup> (ester).

(b) Le dérivé diacétyle précédemment obtenu (200 mg) est réduit par du borohydrure de sodium (50 mg) dans MeOH. Après traitement habituel, l'alcool 11 est isolé.

(c) Une solution de dérivé 11 (100 mg) dans la pyridine (5 cm<sup>3</sup>) est traitée 1 h à 0° par du chlorure de thionyle fraîchement distillé (0-1 cm<sup>3</sup>). L'excès de chlorure de thionyle est détruit par de la glace et le produit de réaction, extrait par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, est ensuite saponifié par une solution hydroalcoolique de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 3 h à la température ordinaire. Après extraction et chromatographie sur colonne d'alumine neutre, l'oléfine 12 (60 mg) est isolée, F 238° (acétone); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -9°S, C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (C, H, N, O); RMN: 3s 0-56, 0-76, 0-90 (C-Me); 1d (J = 6) 0-86 (CHMe); 1d (J = 7) 1-16 (CHMe<sub>2</sub>); 1s 2-2 (NMe<sub>2</sub>); AB (J = 11) 2-93, 3-03 (CH<sub>2</sub>-O); 1m 3-0 (H-1 $\alpha$ ), 1m 4-0 (H3 $\alpha$ , H16 $\beta$ ); 1m 5-07 (C=CH); 1m 5-35 (NH).

(d) Une solution de 12 (50 mg) dans CH<sub>2</sub>Cl anhydre (5 cm<sup>3</sup>) est réduite 3 h à la température ordinaire par une solution de LiAlH<sub>4</sub> (20 mg) dans l'éther anhydre (5 cm<sup>3</sup>). Après traitement habituel, l'alcool tertiaire 3 (40 mg) identique à la N-isobutyryl buxaline F est isolé, F 275°; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -32°, C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (C, H, N, O).

### Préparation de la méthyltétrahydrooxazine 14

(a) Une solution de 5a (500 mg) dans le glycol (100 cm<sup>3</sup>) est chauffée 1 h à 200° en présence d'hydrate d'hydrazine (1 cm<sup>3</sup>). On ajoute ensuite une solution d'éthylène glycolate de sodium (éthylène glycol 100 cm<sup>3</sup>; Na 1-2 g) et on chauffe 15 h à reflux. Après refroidissement, dilution avec de l'eau et extraction par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, le résidu (418 mg) obtenu est mis en solution dans le dioxane (10 cm<sup>3</sup>) et chauffé 1 h à 100° en présence de formol (solution à 30%; 2 cm<sup>3</sup>). Après extraction, la tétrahydro-oxazine 13 est obtenue, F 281° (AcOEt); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -34°, C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (C, H, N, O); RMN: 3s 0-79, 0-80, 1-05 (C-Me); 1d (J = 6) 0-85 (CH-Me); 1s 2-23 (NMe<sub>2</sub>); AB (J = 11) 3-26, 3-95 (CH<sub>2</sub>-O); AB (J = 10-5) 4-14, 4-56 (N-CH<sub>2</sub>-O-); 1m 4-0 (H-16 $\alpha$ ); 1m 5-28 (H-1).

(b) La tétrahydrooxazine précédente 13 (400 mg), dissoute dans MeOH (10 cm<sup>3</sup>), est traitée par du formaldehyde (solution à 30%; 1 cm<sup>3</sup>) et du NaBH<sub>4</sub> (100 mg). Après extraction selon le procédé habituel, la méthyltétrahydrooxazine 14 est isolée, F 212° (acétone); C<sub>28</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (C, H, N, O); SM: M<sup>+</sup> 444, m/e 72 pic de base; RMN: 3s 0-80, 0-93, 1-06; 1d (J = 7) 0-86 (CHMe); 1s 2-03 (N-Me); 1s 2-23 (NMe<sub>2</sub>); AB (J = 10) 3-14, 3-93 (CH<sub>2</sub>-O); AB (J = 8) 3-47, 4-37 (N-CH<sub>2</sub>-O-); 1m 4-0 (H-16 $\beta$ ); 1m 5-27 (H-1).

### Lactone 18 à partir de 14

(a) Une solution de 14 (250 mg) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 cm<sup>3</sup>) est traitée 1 h 30 min à la température ordinaire par de l'acide p-nitroperbenzoïque (280 mg). Après alcalinisation avec de la soude, l'extraction par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> fournit un produit très polaire 15 qui est réduit en solution dans le dioxane (20 cm<sup>3</sup>) par de l'aluminohydride de lithium 4 h à 80°. Après traitement selon le procédé habituel, le dérivé 16 est obtenu: F 242°; (acétone) [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +7° (MeOH/CHCl<sub>3</sub>, 4-1) C<sub>28</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (C, H, N, O); SM: M<sup>+</sup> 462, m/e 72 pic de base; RMN: 3s 0-73, 0-90, 1-03 (C-Me); 1d (J = 6) 0-80 (CHMe); 2s 2-20, 2-26 (NMe<sub>2</sub>); AB (J = 12) 3-36, 3-66 (CH<sub>2</sub>-O); 1m 4-0 (H-16 $\beta$ ).

(b) Une solution de 15 (50 mg) dans le dioxane (20 cm<sup>3</sup>) est traitée 12 h à reflux en présence d'aluminohydride de lithium. L'extraction selon le procédé habituel fournit un mélange de 16 et de 17 séparés par chromatographie sur plaque de silice. L'alcool tertiaire 17 (30 mg) est cristallisé dans l'acétone: F 306°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +19°, C<sub>28</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (C, H, N, O); SM: (ionisation chimique): M + 1 465, m/e 72 pic de base, m/e 84, m/e 85; RMN: 3s 0-85, 1-06, 1-1 (C-Me); 1d (J = 6) 0-91 (CHMe); 2s 2-26, 2-40 (NMe<sub>2</sub>) AB (J = 8) 3-40, 3-53 (CH<sub>2</sub>-O).

(c) Une solution de 17 (30 mg) dans CH<sub>3</sub>COOH (2 cm<sup>3</sup>) est traité 12 h à la température ordinaire par de l'anhydride chromique (10 mg). Après addition de MeOH, dilution avec de l'eau alcalinisation par de l'ammoniaque, l'extraction par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> fournit la lactone 18 non cristallisée: IR: 1780 cm<sup>-1</sup> (lactone), 1710 cm<sup>-1</sup> (cyclopentanone conjuguée); SM: M<sup>+</sup> 413. 18 est un mélange des isomères Δ-17 Z et Δ-17 E.

*Epoxydation de 5b par l'acide p-nitroperbenzoïque*

Une solution de **5b** (500 mg) et d'acide *p*-nitroperbenzoïque (325 mg) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $50 \text{ cm}^3$ ) est agitée 1 h à la température ambiante. Après alcalinisation par de la soude, l'extraction par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  fournit l'époxyde *N*-oxyde **19** qui est traité en solution dans  $\text{C}_6\text{H}_6$  ( $50 \text{ cm}^3$ ) par de la triphénylphosphine (300 mg) 12 h à  $50^\circ$ . Après extraction, une chromatographie sur alumine du résidu permet de séparer les époxydes **20** (75 mg) et **21** (37 mg).

*Epoxyde 20:* F 241–244° ( $\text{AcOEt}$ );  $[\alpha]_D = +4^\circ$ ; SM: M<sup>+</sup> 532, *m/e* 72 (pic de base); RMN: 3s 0-66, 0-66, 1-30 (C-Me); 1d ( $J = 6$ ) 0-86 ( $\text{CH}-\text{Me}$ ); 1d ( $J = 7$ ) 1-13 ( $\text{CH}-\text{Me}_2$ ); 1s 2-23 ( $\text{NMe}_2$ ); 1s 3-06 ( $\text{OCH}_2-\text{O}$ ); 1s 3-2 ( $\text{O}-\text{Me}$ ); 1m 4-2 ( $\text{H}-4\alpha, \text{H}-16\beta$ ).

*Epoxyde 21:* F 218° (acétone);  $[\alpha]_D = -37^\circ$ ; SM: M<sup>+</sup> 487, *m/e* 416 [M-(Me<sub>2</sub>C=O)]; *m/e* 171 ( $\text{Me}_2\text{CH}-\text{CO}-\text{NH}=\text{CH}-\dot{\text{C}}\text{H}(\text{Me})\text{CH}_2\text{OMe}$ ), *m/e* 153 (pic de base  $\text{Me}_2\text{CHCONH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\dot{\text{C}}=\text{O}$ ); RMN: 3s 0-66, 0-86, 1-2 ( $\text{C}-\text{Me}$ ); 1d ( $J = 7$ ) 1-13 ( $\text{CHMe}_2$ ); 1dd ( $J = 6, J' = 1$ ) 1-7 ( $\text{Me} 21$ ); 1s 3-1 ( $\text{CH}_2-\text{O}$ ); 1s 3-2 ( $\text{O}-\text{Me}$ ); 1m 4-56 ( $\text{H}-16\beta, \text{H}-4\alpha$ ); 1qd ( $J = 6, J' = 2$ ) 5-6 ( $\text{H}-20$ ).

*Dérivé cyclopropanique 22*

Une solution de **21** (200 mg) dans  $\text{MeOH}$  ( $20 \text{ cm}^3$ ) est chauffée 3 h à reflux en présence de  $\text{MeONa}$  (50 mg). La solution est évaporée à sec sous pression réduite et le dérivé **22a** est obtenu par épuisement du résidu par  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ . IR:  $1680 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ). Ce dérivé très peu soluble est caractérisé sous forme de dérivé diacétyle **22b** préparé par traitement de **22a** (150 mg) 12 h à froid par de l'anhydride acétique ( $2 \text{ cm}^3$ ) et de la pyridine ( $2 \text{ cm}^3$ ), F 154° ( $\text{AcOEt}$ );  $[\alpha]_D = -47-5^\circ$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}$ , (C, H, N, O); IR: 1735  $\text{cm}^{-1}$  (ester), 1685  $\text{cm}^{-1}$  (cétone) 1660 et  $1540 \text{ cm}^{-1}$  (amide); RMN: 3s 0-80, 1-06, 1-23 ( $\text{C}-\text{Me}$ ); 1d ( $J = 7$ ) 1-13 ( $\text{CHMe}_2$ ); 1dd ( $J = 8, J' = 1$ ) 1-7 ( $\text{Me} 21$ ); 2s 2-06, 2-06 (COMe); 1s 3-36 ( $\text{O}-\text{Me}$ ); 1m 4-45 ( $\text{CH}_2-\text{OR}$ ); 1d large ( $J = 3$ ) 5-93 (largeur à mi-hauteur 8 Hz) ( $\text{H}-1\beta$ ); 1m 5-40 ( $\text{H}-16\beta, \text{H}-20, \text{NH}$ ).

*Cétone 23*

Une solution de **22a** (100 mg) dans l'acétone ( $100 \text{ cm}^3$ ) est traitée 30 min à la température ordinaire par du réactif de Jones ( $0-2 \text{ cm}^3$ ). Après addition de  $\text{MeOH}$ , puis d'eau ammoniacale une extraction par du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  fournit un résidu purifié par chromatographie sur colonne d'alumine. L'éluat au benzène fournit **23** (50 mg) F 272° (acétone);  $[\alpha]_D = -166^\circ$ ,  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}$ , (C, H, N, O); IR: 1715  $\text{cm}^{-1}$  (cétone en 16) 1675  $\text{cm}^{-1}$  (cétones en 11 et 1) 1675, 1540  $\text{cm}^{-1}$  (amide); RMN: 3s 1-06, 1-16, 1-3 ( $\text{C}-\text{Me}$ ); 1d ( $J = 7$ ) 1-21 ( $\text{CHMe}_2$ ); 1d ( $J = 8$ ) 1-83 ( $\text{Me}-21$ ); 1s 3-3 ( $\text{O}-\text{Me}$ ); 1s 4-55 ( $\text{CH}_2-\text{O}$ ); 1q ( $J = 8$ ) 6-65 ( $\text{H}-20$ ); 1m 5-7 ( $\text{NH}$ ).

*Epoxyde 25 à partir de la N-isobutyrylbuxidiénine F 24*

Une solution de **24** (200 mg) et d'acide *p*-nitroperbenzoïque (150 mg) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $30 \text{ cm}^3$ ) est agitée 1 h à la température ordinaire. Après alcalinisation par de la soude et extraction par  $\text{CHCl}_3$ , l'époxyde *N*-oxyde obtenu est réduit en solution dans  $\text{MeOH}$  ( $20 \text{ cm}^3$ ) par  $\text{NaBH}_4$  (50 mg). Une extraction selon les procédés habituels fournit l'époxyde **25**: F 274° (acétone);  $[\alpha]_D = -35^\circ$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ , (C, H, N, O); SM: M<sup>+</sup> 502, *m/e* 72 pic de base; RMN: 3s 0-68, 0-73, 0-93 ( $\text{C}-\text{Me}$ ); 1d ( $J = 6$ ) 0-90 ( $\text{CHMe}$ ); 1d ( $J = 7$ ) 1-2 ( $\text{CHMe}_2$ ); 1s 2-22 ( $\text{NMe}_2$ ); 1s 3-0 ( $\text{H}-19\alpha$ ); 1m 4-0 ( $\text{H}-3\alpha, \text{H}-16\beta$ ); 1m 5-90 ( $\text{H}-11$  et  $\text{NH}$ ).

L'époxyde **25** (50 mg) en solution dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $10 \text{ cm}^3$ ) est

réduit 1 h à la température ordinaire par une solution de  $\text{LiAlH}_4$  (20 mg) dans  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $10 \text{ cm}^3$ ). Après traitement habituel, un alcool tertiaire, identique à la *N*-isobutyrylbuxaline **3** est isolé, F 275°,  $[\alpha]_D = -32^\circ$ , données spectrales identiques à **3** naturel.

*Ether bromé 28*

(a) On chauffe 3 h à reflux une solution de cyclohexanone **A**<sup>8</sup> (1-5 g) dans un mélange  $\text{HCl} 12\text{N}$  ( $60 \text{ cm}^3$ ) et  $\text{AcOH}$  ( $400 \text{ cm}^3$ ). Après concentration sous pression réduite, alcalinisation par de l'ammoniaque, l'extraction par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  fournit un résidu (1-4 g) qui, chromatographié sur colonne d'alumine, donne le dérivé **27** (850 mg). F 291°;  $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_3$ , (C, H, N, O); SM: M<sup>+</sup> 460, *m/e* 72 pic de base, *m/e* 71 (54%) ( $\text{Me}_2\text{N}=\text{CH}=\text{CH}_2$ ), *m/e* 84; IR: 1695  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ); RMN: 3s 0-70, 1-17, 1-22 ( $\text{C}-\text{Me}$ ); 1d ( $J = 6$ ) 0-87 ( $\text{CH}-\text{Me}$ ); 1s 2-25, 2-30 ( $\text{NMe}_2$ ); AB ( $J = 10$ ) 3-57, 3-87 ( $\text{CH}_2-\text{O}$ ); 1m 4-0 ( $\text{H}-16\beta$ ), pas de proton oléfinique.

(b) L'oléfine **27** (200 mg) en solution dans le dioxane aqueux (10% d'eau,  $10 \text{ cm}^3$ ) en présence d'acide perchlorique à 65% ( $0-1 \text{ cm}^3$ ) est traitée par la NBA (70 mg) à  $0^\circ$ . Après 30 min à la température ordinaire, l'excès de NBA est détruit par  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , et l'éther bromé **28** (140 mg) est extrait par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  après alcalinisation; F 260° (dec.) (acétone);  $[\alpha]_D = +33^\circ$ ;  $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{BrN}_2\text{O}_3$ , (C, H, Br, N, O); RMN: 3s 0-71, 1-11, 1-30 ( $\text{C}-\text{Me}$ ); 1d ( $J = 6$ ) 0-86 ( $\text{CH}-\text{Me}$ ); 2s 2-25, 2-36 ( $\text{NMe}_2$ ); AB ( $J = 8-5$ ) 3-56, 3-71 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ); 1m 4-08 ( $\text{H}-16\beta$ ).

## BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup>*Alcaloïdes Stéroïdiques CLXXIV.* A. Astier, A. Pancrazi et Q. Khuong-Huu, pli cacheté No. 1870, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1974).
- <sup>2</sup>*Famille des Buxacées, 18e. communication. 17e communication,* A. Milliet, M. J. Magdeleine et F. Khuong-Huu, *C.R. Acad. Sci., Paris* **275**, 335 (1972).
- <sup>3</sup>F. Khuong-Huu, D. Herlem et M. Bénéchie, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1092 (1972).
- <sup>4</sup>D. Herlem-Gaulier, F. Khuong-Huu-Lainé, E. Stanislas et R. Goutarel, *Ibid.* 657 (1965); T. Nakano et S. Terao, *J. Chem. Soc.* 4512 (1965).
- <sup>5</sup>G. Lukacs, M. Sangaré, F. Khuong-Huu, A. Milliet, D. Herlem, G. Beranger et B. Septe, *Tetrahedron Letters* 1791 (1975).
- <sup>6</sup>J. Guilhem, *Tetrahedron Letters* 2935 (1975).
- <sup>7</sup>F. Khuong-Huu, D. Herlem-Gaulier, Q. Khuong-Huu, E. Stanislas et R. Goutarel, *Tetrahedron* **22**, 3321 (1966).
- <sup>8</sup>F. Khuong-Huu, D. Herlem et J. J. H. Simes, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 258 (1969).
- <sup>9</sup>J. Fried et E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 2273 (1953); *Ibid.* **76**, 1455 (1954).
- <sup>10</sup>Y. Gaoni, *Tetrahedron Letters* 5525 (1972).
- <sup>11</sup>J. Moyer-Hunsberger, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 5626 (1950).
- <sup>12</sup>W. G. Schneider, H. J. Bernstein et J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **28**, 601 (1958).
- <sup>13</sup>C. E. Boozer et E. S. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 3182 (1953).
- <sup>14</sup>K. S. Brown Jr. et S. M. Kupchan, *Ibid.* **86**, 4414 (1964); L. M. Jackman et R. H. Wiley, *J. Chem. Soc.* 2881 (1960).
- <sup>15</sup>J. Valls et E. Toromanoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 758 (1961).
- <sup>16</sup>F. Khuong-Huu, D. Herlem et A. Milliet, *Ibid.* 256 (1969).
- <sup>17</sup>H. Wehrli, These; ETH, Zürich, 1965.
- <sup>18</sup>K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones and B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* 39 (1946).