

Jacques Daunis\*, Gérard Del Vecchio, Robert Jacquier et Hélène Lopez

Laboratoire de Synthèse et d'Etude Physicochimique d'Hétérocycles Azotés. Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Place Eugène Bataillon, 34060 Montpellier Cédex, France

Georges Maury

Département de Chimie, Faculté des Sciences, Rabat, Maroc

Reçu le 3 Mai 1977

De nouveaux systèmes formés d'un hétérocycle azoté à cinq, six ou sept chaînons (pyrazole, pyrimidine ou diazépine) accolé simultanément aux deux cycles A et B d'un dérivé du cholestane par les positions 4, 5 et 6 ont été préparés.

*J. Heterocyclic Chem.*, 15, 23 (1978)

Ce travail entre dans le cadre d'une étude de la synthèse et des propriétés de composés formés d'un noyau stéroïde accolé à un hétérocycle azoté (1,2). Nous décrivons ici différents hétérocycles azotés à cinq, six ou sept chaînons accolés simultanément aux deux cycles A et B d'un dérivé du cholestane par les positions 4, 5 et 6.

Certains de ces produits, ne possédant aucune fonction caractéristique, sont destinés à une étude cristallographique dans le but de rechercher les modifications structurales du squelette du cholestane lors de l'accolement à divers hétérocycles.

Peu de composés de ce type sont décrits dans la littérature. En ce qui concerne les cycles à cinq éléments on trouve des stéroïdo[6,5,4-*bc*]furannes, -thiophènes ou -pyrroles obtenus respectivement à partir d'acétoxy, d'acétylthio ou d'acétylamino-6 $\alpha$  oxo-3  $\Delta$ -4 stéroïdes (3-6), un stéroïdo[6,5,4-*cd*]isoxazole et un indazole résultant respectivement de l'irradiation de l'acétate de nitro-6 cholestéryle (7) et d'un dérivé de l'amino-4 estrone (8); récemment un *N*-phényl androstano[6,5,4-*cd*]pyrazole a été préparé par action de la phénylhydrazine sur une époxy androstanone (9). Nous avons trouvé un seul hétérocycle à six éléments, une androstano[4,5,6-*cd*]pyridine issue de l'action de l'ammoniac sur un diformyl-4,6 stéroïde (10) mais aucun hétérocycle à sept éléments n'a apparemment été synthétisé.

Les différents stéroïdo-hétérocycles préparés ici ont été obtenus par réaction d'une hydrazine, de la benzamidine ou de l'*o*-phénylènediamine sur des dérivés suivants du cholestane: éne-4 one-6 **1** (11), éne-5 one-4 **2** (12,13), dione-4,6 **3** (14), et éne-4 dione-3,6 **4** (15).

La condensation des cholésténones **1** et **2** avec la phénylhydrazine en milieu alcoolique conduit dans des conditions ménagées aux phénylhydrazones correspondantes **5** et **6**; celles-ci sont caractérisées par la présence en rmn du proton éthylénique H<sub>4</sub> ou H<sub>6</sub> respectivement à 6,48 et 6,23 ppm. Si la durée du chauffage est augmentée on obtient les deux cholestanopyrazoles **7a** et **8a** (figure 1).

Il est possible de suivre par rmn la disparition du signal du proton éthylénique, mais on ne peut mettre en évidence la pyrazoline intermédiaire; il est probable que sa

déshydrogénation s'effectue spontanément par suite de la stabilité inhérente aux *N*-phényl pyrazoles formés, comme cela se produit dans la série des androstano[3,2-*c*]pyrazoles (1).

La réaction avec la méthylhydrazine dans les mêmes conditions, suit un cours différent; aucune méthylhydrazone n'a pu être mise en évidence, mais dans le cas de **1** nous avons pu observer la formation en premier lieu d'une *N*-méthylpyrazoline **9** qui est caractérisée en rmn par l'absence de proton éthylénique et la présence d'un signal *N*-méthyle à 2,57 ppm. Cette pyrazoline étant trop instable pour être isolée pure, nous n'avons pas réalisé son étude stéréochimique; néanmoins, en se basant sur un travail précédent (1), on peut supposer qu'il s'agit du produit thermodynamiquement le plus stable, de structure

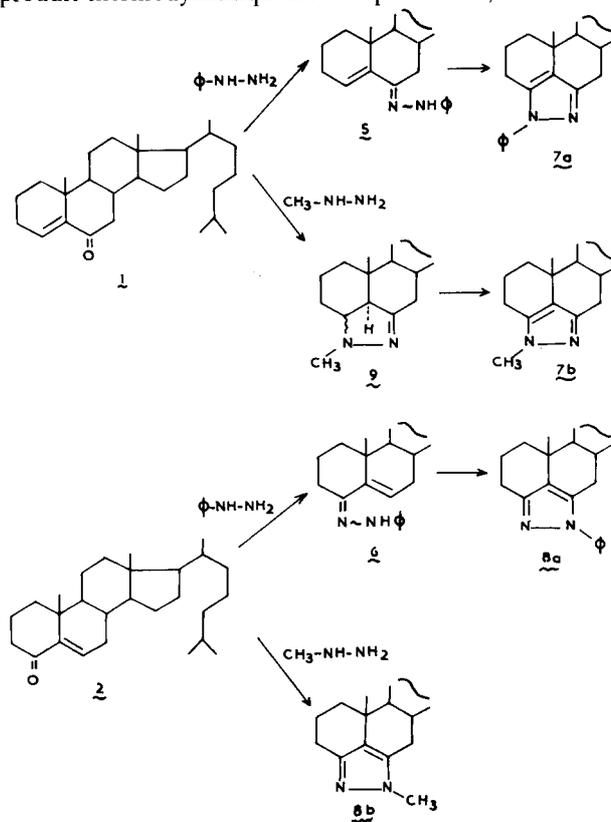


FIG 1

$H_{4\beta}$ ,  $H_{5\alpha}$  d'après les modèles moléculaires et par comparaison avec la structure de la cholestanodihydrobenzodiazépine **14a** décrite plus loin.

Chacune des deux cholesténones **1** et **2** conduit finalement à un seul cholestanopyrazole, nous leur avons attribué respectivement les structures **7b** et **8b**.

Le succès de ces hétérocyclisations à partir d' $\alpha$ -énones peu activées électroniquement, est probablement lié à leur configuration *s-cis* favorable pour la stéréochimie de la réaction. D'autre part, l'orientation de la condensation doit dépendre de l'hydrazine utilisée. Les phénylhydrazones étant isolées, l'addition initiale de la phénylhydrazine s'effectue sur le carbonyle en accord avec les résultats de la littérature (16-19). Par contre l'addition 1-4 de la méthylhydrazine paraît plus probable car elle implique l'attaque initiale du carbone éthylénique par l'atome d'azote porteur du méthyle, le plus nucléophile (20); en effet, l'addition de cet azote sur le carbonyle apparaît facilement réversible.

L'action de l'hydrazine sur **1** et **2** dans des conditions semblables aux précédentes n'a donné que des produits de dégradation, probablement issus de la décomposition de la pyrazoline intermédiaire instable. Le cholestanopyrazole **10** a été cependant préparé à partir de la cholestanedione-4,6 **3** (figure 2).

De façon semblable, le traitement de **3** par la phénylhydrazine conduit à un mélange des deux pyrazoles isomères **7a** et **8a** en proportions très voisines, résultant des deux possibilités d'addition.

La méthylhydrazine ne donne au contraire que le pyrazole **7b** déjà préparé à partir de la cholestène-4 one-6 (**1**).

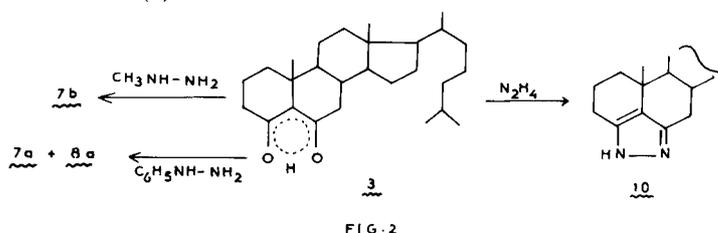


FIG. 2

La spectrométrie de masse peut constituer une excellente méthode pour différencier les structures de deux cholestanopyrazoles isomères *N*-substitués; en effet, les pics les plus intenses des spectres de masse des quatre composés **7a**, **7b**, **8a** et **8b** sont: le pic moléculaire, un pic à  $m/e$   $M-15$  correspondant à la perte d'un méthyle et un pic résultant de l'une des deux ruptures A ou B du cycle B du stéroïde (figure 3). En fait ces deux ruptures apparaissent simultanément dans chaque spectre mais leurs intensités relatives sont différentes. Pour les cholestanopyrazoles **7a** et **7b** le pic correspondant à la rupture A est très intense alors que la fragmentation B est faible; pour les cholestanopyrazoles **8a** et **8b** on observe le contraire. Ce critère peut être utilisé pour apprécier la nature de l'équilibre tautomère

possible du cholestanopyrazole **10** qui peut posséder deux structures selon la position de l'atome d'azote portant l'hydrogène. On trouve dans le spectre de masse de **10** les deux pics à  $m/e$  148 et 135 correspondant aux deux ruptures attendues; le pic résultant de la première étant très intense alors que l'autre est faible, il est vraisemblable que **10** existe à l'état vapeur préférentiellement sous la forme cholestanopyrazole.

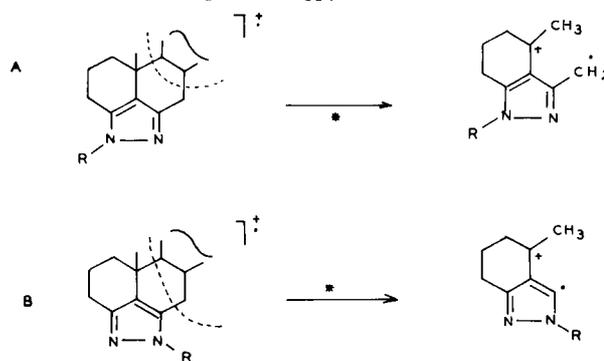


FIG. 3

Les mêmes dérivés du cholestane peuvent aussi conduire à des hétérocycles à 6 ou 7 chaînons.

Ainsi, la condensation de la cholestène-4 one-6 (**1**) et de la benzamidine forme un produit d'addition **11** de structure dihydro-pyrimidine (figure 4). Les spectres ir, de rmn et de masse ne permettent pas de déterminer avec certitude la structure du ou des tautomères prépondérants; on observe seulement en rmn un multiplet centré à 4,15 ppm correspondant à un proton situé en position 4 ou 6 du stéroïde. Ce composé, par passage sur une colonne d'alumine, se déshydrogène spontanément en la phényl-2 cholestanopyrimidine (**12**).

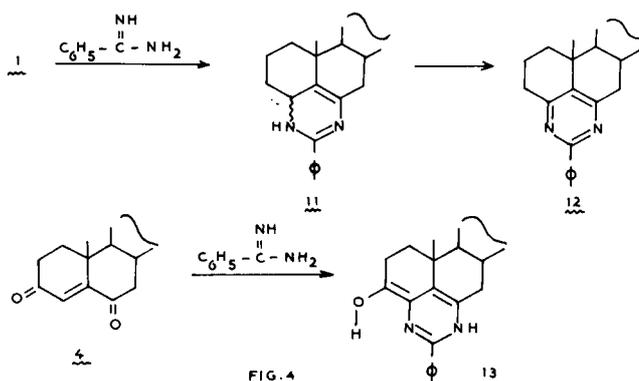


FIG. 4

Un autre système de structure dihydropyrimidine est obtenu par réaction de la benzamidine sur la cholestène-4 dione-3,6 (**4**). La présence dans le spectre ir de bandes larges et de faibles intensités entre 1655 et 1580  $cm^{-1}$  suggère l'existence d'un équilibre tautomère dans lequel la forme énolisée **13** serait prépondérante; de plus en rmn aucun proton de type éthylénique n'a pu être mis en évidence, et on note un signal correspondant à un proton facilement échangeable par l'eau lourde.

Les hétérocycles à sept chaînons de type benzodiazépine-1,5 ont été préparés par action de l'*o*-phénylènediamine sur la cholestène-4 dione-3,6 (**4**) et la cholestène-4 one-6 (**1**).

Dans le premier cas, la réaction conduit à deux produits auxquels nous avons attribué respectivement les structures cholestanodihydrodiazépine **14** et cholestanodiazépine **15**, (figure 5).

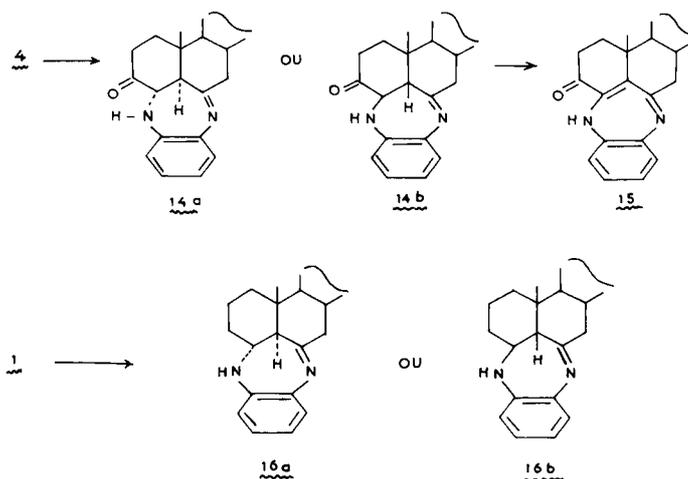


FIG 5

Pour la cholestanodihydrodiazépine, après examen des spectres de masse, ir et de rmn, nous avons retenu parmi les différentes formes isomères ou tautomères possibles, les deux structures **14a** et **14b**, ne se différenciant que par la configuration des liaisons des deux carbones C-4 et C-5 du stéroïde. La réaction avec le carbonyle situé en position 3 a été écartée compte tenu des condensations précédentes et de la similitude des résultats avec ceux issus de l'action de la cholesténone-6 **1**. En ir on observe une bande intense à  $1700\text{ cm}^{-1}$  caractéristique d'un carbonyle; dans le spectre de rmn il n'y a plus de pic attribuable à un proton éthylénique, mais on note deux quartets centrés à 4,68 et 4,02 ppm correspondant chacun à l'un des protons H-4 ou H-5 du stéroïde. La valeur de 16 Hz de la constante de couplage entre ces deux derniers protons montre leur situation trans sur le cycle A du stéroïde.

La présence d'une constante de couplage de 10 Hz entre le proton H-4 et celui lié à l'atome d'azote voisin prouve que le quartet centré à 4,02 ppm correspond au proton H-4. Mais l'existence d'une faible constante de couplage de 1,5 Hz entre le proton H-5 et le méthyle-19 suggère que ces deux groupements soient en positions trans l'un par rapport à l'autre (21). Ceci implique que la cholestanodihydrodiazépine isolée doit avoir la structure **14a**. La situation axiale du proton H-4 est confirmée par un effet de solvant entre le chloroforme et le benzène qui se traduit par une variation de déplacement chimique de 0,57 ppm, valeur tout à fait conforme à ce qui est généralement observé en série stéroïde pour le proton axial voisin

d'un carbonyle (21). Le déplacement chimique du proton H-5 ne subit dans les mêmes conditions qu'une variation de 0,08 ppm.

La cholestanodiazépine **15** est caractérisée notamment en spectrométrie de masse par son pic moléculaire à  $m/e$  486, en rmn par un multiplet centré à 3,12 ppm correspondant aux protons H-2 ou H-7 et en ir par une bande intense et large centrée à  $1625\text{ cm}^{-1}$ . Traitée par la phénylhydrazine, elle conduit quantitativement à la phénylhydrazone correspondante.

L'action de l'*o*-phénylènediamine sur la cholestène-4 one-6 (**1**) conduit de façon semblable à la benzodihydrodiazépine correspondante **16**.

La spectrographie de rmn ne permet pas de différencier les deux structures isomères **16a** et **16b**, ni de préciser la configuration des carbones C-4 et C-5 (ou C-5 et C-6) du stéroïde, les deux protons H-4 et H-5 apparaissant sous forme d'un multiplet centré à 3,03 ppm.

Ainsi la réactivité particulière de cholesténones de structure *s-cis*, nous a permis de préparer de nouveaux systèmes formés d'un hétérocycle azoté à 5 chaînons (pyrazole), ou à 6 chaînons (pyrimidine) ou à 7 chaînons (benzodiazépine), accolé simultanément aux cycles A et B de dérivés du cholestane au niveau des positions 4, 5 et 6.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

La pureté de chaque produit décrit a été contrôlée par c.c.m. Les points de fusion non corrigés ont été déterminés en capillaire. Les spectres uv ont été obtenus avec un appareil Beckman DK-2A, les spectres ir avec le spectromètre Perkin-Elmer 457, les spectres de rmn avec les spectromètres Varian HA-100 ou T-60 et les spectres de masse avec un appareil Jeol JMSD100.

##### 1) Condensations avec la phénylhydrazine

###### Mode opératoire général.

On porte à reflux, sous fort courant d'azote, une solution de 0,001 mole d' $\alpha$ -énone et de 1,2 équivalents de phénylhydrazine dans 20 ml d'éthanol contenant une goutte d'acide chlorhydrique concentré. Après disparition (contrôlée par c.c.m.) du composé de départ (environ 6 heures), on évapore le solvant, chromatographie et/ou recristallise le produit brut.

A partir de l' $\alpha$ -énone **1**, on obtient après chromatographie sur colonne d'alumine neutre et élution par un mélange d'éther de pétrole et de benzène (80-20), la phénylhydrazone **5**. Elle est purifiée par recristallisation dans le mélange éthanol-éther (95-5) avec un rendement de 48%;  $F = 133-134^\circ$ ; uv (éthanol 95%)  $\lambda$  max nm: 236 (i) ( $\epsilon$ , 8400), 314 ( $\epsilon$ , 25000), 321 ( $\epsilon$ , 24000), 328 (i) ( $\epsilon$ , 12800); rmn (tétrachlorure de carbone)  $\delta$  ppm: 0,70 (singulet), 0,87 (singulet), 0,92, 1,37, 6,17 ( $H_4$ ), entre 7,2 et 7,8 (5 protons aromatiques); ir (tétrachlorure de carbone)  $\nu\text{ cm}^{-1}$ : 3610, 1610.

*Anal.* Calculé pour  $C_{33}H_{50}N_2 \cdot H_2O$ : C, 80,43; H, 10,64; N, 5,69. Trouvé: C, 80,18; H, 10,62; N, 5,71.

La condensation de **1** et de la phénylhydrazine, en présence d'air conduit directement au cholestanopyrazole (**7a**). Purification par chromatographie sur alumine neutre (éluant: ether de pétrole).  $F = 151-152^\circ$  (benzène-éther); uv (éthanol 95%)  $\lambda$  max

nm: 261 ( $\epsilon$ , 18000)  $\text{rnm}$  (tétrachlorure de carbone)  $\delta$  ppm: 0,74, 0,86, 0,92, 1,13 entre 7,05 et 7,70 (5 protons aromatiques);  $\text{ir}$  (tétrachlorure de carbone)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1595; spectre de masse  $m/e$ : (abondance relative): 472 (92,  $M^+$ ), 457 (100), 224 (62), 211 (7).

*Anal.* Calculé pour  $C_{33}H_{48}N_2$ : C, 83,84; H, 10,24; N, 5,93. Trouvé: C, 83,76; H, 10,17; N, 5,88.

A partir de l' $\alpha$ -énone **2** on obtient la phénylhydrazone correspondante **6**.  $F = 120-121^\circ$ ;  $\text{rnm}$  (deutériochloroforme)  $\delta$  ppm: 6,23 (multiplet,  $H_6$ ); spectre de masse:  $m/e$  474 ( $M^+$ ).

La cyclisation en cholestanopyrazole **8a** a été effectuée par un reflux de 30 minutes dans l'acide acétique. Purification par chromatographie sur alumine neutre suivie d'une recristallisation dans le mélange benzène-éther (80-20). Ce composé a été obtenu avec un rendement de 65%;  $F = 148-149^\circ$ ;  $\text{rnm}$  (deutériochloroforme)  $\delta$  ppm: 0,76, 0,86, 0,90 et 1,15 ( $CH_3$ ) entre 7,15 et 7,70 (5 protons aromatiques); spectre de masse  $m/e$  (abondance relative): 472 (84,  $M^+$ ), 457 (100), 224 (8), 211 (65).

*Anal.* Calculé pour  $C_{33}H_{48}N_2$ : C, 83,84; H, 10,24; N, 5,93. Trouvé: C, 83,77; H, 10,19; N, 5,89.

A partir de la cholestanedione-4,6 (**3**). Après reflux de 3 heures dans le 1-butanol contenant une trace d'acide bromhydrique concentré, la condensation avec la phénylhydrazine est totale. Après évaporation du solvant sous vide, on obtient cependant un mélange des cholestanopyrazoles **7a** et **8a**. Séparation par chromatographie sur alumine neutre: à partir de 0,14 g de **3** on a obtenu 0,075 g de **7a** et 0,070 g de **8a** par élution avec le mélange: éther de pétrole-benzène-acétate d'éthyle (85-12-3).

## 2) Condensations avec la méthylhydrazine.

Le mode opératoire est le même que dans le cas précédent.

A partir de l' $\alpha$ -énone **1**: on obtient un mélange qui, chromatographié sur alumine neutre, donne uniquement **7b** (éluant: éther de pétrole) avec un rendement de 80%;  $F = 105-106^\circ$  (acétone-acétonitrile);  $\text{uv}$  (éthanol 95%)  $\lambda$  max nm: 231 (i) ( $\epsilon$ , 8000);  $\text{rnm}$  (deutériochloroforme)  $\delta$  ppm: 0,73, 0,87, 0,92, 1,07 ( $CH_3$ ); 3,60 (N- $CH_3$ ); spectre de masse  $m/e$  (abondance relative): 410 (41,  $M^+$ ), 395 (80), 162 (100), 149 (10).

*Anal.* Calculé pour  $C_{28}H_{46}N_2$ : C, 81,89; H, 11,29; N, 6,82. Trouvé: C, 81,75; H, 11,25; N, 6,80.

Le pyrazole isomère **8b** est obtenu de la même manière à partir de la cholestène-5 one-4 (**2**) avec un rendement de 76%;  $F = 103-104^\circ$ ;  $\text{rnm}$  (deutériochloroforme)  $\delta$  ppm: 0,73, 0,87, 0,92, 1,19 ( $CH_3$ ), 3,83 (N- $CH_3$ ); spectre de masse  $m/e$  (abondance relative): 410 (55,  $M^+$ ), 395 (75), 162 (12), 149 (100).

*Anal.* Calculé pour  $C_{28}H_{46}N_2$ : C, 81,89; H, 11,29; N, 6,82. Trouvé: C, 81,79; H, 11,25; N, 6,78.

A partir de la cholestanedione-4,6 (**3**): la condensation de 0,18 g de **3** et de 0,04 g de méthylhydrazine dans 10 ml de 1-butanol contenant une goutte d'acide bromhydrique concentré est terminée après 3 heures de reflux. On obtient le composé **7b** qui est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine neutre (éluant: éther de pétrole). Le composé **7b** est obtenu avec un rendement de 80%  $F = 105-106^\circ$ .

## 3) Condensation avec l'hydrazine.

Une solution de 0,10 g de cholestanedione-4,6 (**3**) et de 0,5 ml d'hydrazine dans 10 ml de 1-butanol contenant une goutte d'acide bromhydrique concentré est chauffée pendant 15 heures. On évapore le solvant et chromatographie le résidu sur colonne d'alumine neutre (éluant: éther de pétrole-benzène-acétate d'éthyle: 80-15-5). Le cholestanopyrazole **10** est recristallisé dans l'acétone,  $F = 187-188^\circ$ ;  $\text{uv}$  (éthanol 95%)  $\lambda$  max nm: 226,5 ( $\epsilon$ , 5180),  $\text{rnm}$  (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm: 0,75, 0,87, 0,93, 1,12 ( $CH_3$ );  $\text{ir}$  (tétrachlorure de carbone):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1610, 1510; spectre de masse  $m/e$  (abondance relative): 396

(39,  $M^+$ ), 381 (61), 148 (100), 135 (10).

*Anal.* Calculé pour  $C_{27}H_{44}N_2$ : C, 81,75; H, 11,18; N, 7,06. Trouvé: C, 81,70; H, 11,14; N, 7,02.

## 4) Condensations avec la benzamidine.

A partir de la cholestène-4 dione-3,6 (**4**): une solution de 1 g de **4** et de 0,575 g de chlorhydrate de benzamidine dans 40 ml d'éthanol est chauffée à reflux pendant 10 heures, après libération in situ de la benzamidine par addition de 2 ml de soude à 10%. On évapore à sec et chromatographie le résidu sur colonne de silice (éluant: acétate d'éthyle). Le produit **13** est isolé avec un rendement de 31%;  $F = 232-233^\circ$  (acétone);  $\text{rnm}$  (deutériochloroforme)  $\delta$  ppm: 0,66, 0,87, 0,92, 0,94 ( $CH_3$ ), 6,43 (OH ou NH disparaît par addition d'oxyde du deuterium), entre 7,15 et 7,60 (multiplet correspondant à 3 protons), entre 7,60 et 8,05 (multiplet correspondant à 2 protons);  $\text{ir}$  (chloroforme)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3220, 1655 (bande large 140  $\text{cm}^{-1}$ ), 1580 (bande large 160  $\text{cm}^{-1}$ ); spectre de masse  $m/e$ : 500 ( $M^+$ ).

*Anal.* Calculé pour  $C_{34}H_{46}N_2O$ : C, 81,55; H, 9,66; N, 5,59. Trouvé: C, 81,32; H, 9,58; N, 5,42.

A partir de la cholestène-4 one-6 (**1**): on chauffe à reflux pendant 24 heures, une solution de 0,30 g de **1** et de benzamidine (obtenue à partir de 0,185 g de chlorhydrate de benzamidine et de 0,8 ml de soude à 10%) dans 25 ml d'éthanol. Après évaporation du solvant sous vide, on chromatographie le résidu sur colonne de silice. Le composé **11** est isolé avec un rendement de 62% par élution avec un mélange acétate d'éthyle-méthanol (80-20) puis recristallisation dans un mélange éther de pétrole-benzène;  $F = 152-153^\circ$ ;  $\text{uv}$  (éthanol 95%)  $\lambda$  max nm: 230 ( $\epsilon$ , 46358), 260 (i) ( $\epsilon$ , 28260);  $\text{rnm}$  (deutériochloroforme)  $\delta$  ppm: 0,82, 0,92 ( $CH_3$ ), 4,15 (multiplet correspondant à un proton), 5,52 (NH qui disparaît par addition d'oxyde du deuterium), entre 7,18 et 7,58 (multiplet correspondant à 3 protons), entre 7,58 et 8,05 (multiplet correspondant à 2 protons);  $\text{ir}$  (chloroforme)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3300, 2950, 2870, 1650, 1560, 1460, 1380; spectre de masse  $m/e$ : 486 ( $M^+$ ).

*Anal.* Calculé pour  $C_{34}H_{50}N_2$ : C, 83,89; H, 10,35; N, 5,76. Trouvé: C, 83,42; H, 10,29; N, 5,65.

Par chromatographie sur colonne d'alumine neutre du produit brut, on obtient la pyrimidine **12** avec un rendement de 70%;  $F = 171-172^\circ$  (éther-acétone);  $\text{uv}$  (éthanol 95%)  $\lambda$  max nm: 257 ( $\epsilon$ , 14700);  $\text{rnm}$  (tétrachlorure de carbone)  $\delta$  ppm: 0,72, 1,07 ( $CH_3$ ), 2,87 (multiplet), 7,30 (multiplet correspondant à 3 protons), 8,34 (multiplet correspondant à 2 protons);  $\text{ir}$  (tétrachlorure de carbone)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1540, 1470, 1430, 1400; spectre de masse  $m/e$ : 484 ( $M^+$ ).

*Anal.* Calculé pour  $C_{34}H_{48}N_2$ : C, 84,24; H, 9,98; N, 5,78. Trouvé: C, 84,17; H, 9,93; N, 5,75.

## 5) Condensations avec l'orthophénylène diamine.

A partir de la cholestène-4 dione-3,6 (**4**): à une solution de 0,50 g de **4** dans 40 ml d'éthanol est ajoutée une solution de 0,15 g d'orthophénylène diamine dans 10 ml d'éthanol. On chauffe à reflux pendant 24 heures à l'abri de la lumière, puis évapore le solvant sous vide et chromatographie le résidu sur colonne d'alumine neutre. Deux produits sont séparés:

a) par élution avec le mélange: éther de pétrole-benzène (80-20) le composé **15** est isolé avec un rendement de 62%;  $F = 152-153^\circ$  (acétone-éther);  $\text{uv}$  (éthanol 95%)  $\lambda$  max nm: 280 ( $\epsilon$ , 9100) 291 ( $\epsilon$ , 9400) 305 ( $\epsilon$ , 8900)  $\lambda$  (i) nm: 237 ( $\epsilon$ , 13100), 240 ( $\epsilon$ , 10100), 321 ( $\epsilon$ , 7600)  $\text{rnm}$  (deutériochloroforme)  $\delta$  ppm: 0,75, 0,87, 0,92, 1,12 ( $CH_3$ ) entre 3,00 et 3,25 (multiplet), entre 7,30 et 7,60 (multiplet correspondant à 3 protons), entre 7,68 et 7,86 (multiplet correspondant à 1 proton);  $\text{ir}$  (chloroforme)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3350 (NH), 1625 (C=O chélaté), 1535; spectre de masse  $m/e$ : 486 ( $M^+$ ).

*Anal.* Calculé pour  $C_{33}H_{46}N_2O$ : C, 81,43; H, 9,53; N, 5,76.  
 Trouvé: C, 81,48; H, 9,46; N, 5,68.

#### Dinitro-2,4 phénylhydrazone de 15

Ce composé avait  $F = 269-270^\circ$  (éthanol); spectre de masse  $m/e$ : 666 ( $M^+$ ).

b) ensuite par élution avec le benzène pur, le composé **14a** est isolé avec un rendement de 28%;  $F = 242-243^\circ$  (éther de pétrole-benzène); uv (éthanol 95%)  $\lambda$  max nm: 252 ( $\epsilon$ , 8158), 2675 (i) ( $\epsilon$ , 5526), 275 ( $\epsilon$ , 6710), 282 ( $\epsilon$ , 6578); rmn (deutériorchloroforme)  $\delta$  ppm: 0,70, 0,86, 0,93, 1,03 ( $CH_3$ ), 4,02 ( $H_4$ , quartet  $J_{H_4-H_5} = 16$  Hz,  $J_{H_4-NH} = 10$  Hz), 4,68 ( $H_5$ , doublet dédoublé  $J_{H_5-H_4} = 16$  Hz,  $J_{H_5-CH_3}$  en 10 = 1,5 Hz), entre 7,10 et 7,38 (multiplet correspondant à 3 protons), entre 7,56 et 7,76 (multiplet correspondant à 1 proton); rmn (benzène  $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0,525, 0,91, 0,95, 1,00 ( $CH_3$ ), 3,45 ( $H_4$  quartet  $J_{H_4-H_5} = 16$  Hz,  $J_{H_4-NH} = 10$  Hz), 4,603 ( $H_5$ , doublet dédoublé  $J_{H_5-H_4} = 16$  Hz,  $J_{H_5-CH_3}$  en 10 = 1,5 Hz), entre 6,9 et 8,12 (2 multiplets correspondants à 5 protons aromatiques); ir (chloroforme)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 3240 (NH), 1700 (C=O), 1610 (C=N); spectre de masse  $m/e$ : 488 ( $M^+$ ).

*Anal.* Calculé pour  $C_{33}H_{48}N_2O$ : C, 81,09; H, 9,90; N, 5,73.  
 Trouvé: C, 81,37; H, 9,86; N, 5,56.

A partir de la cholestène-4 one-6 (**1**): selon le même mode opératoire que précédemment, la réaction étant catalysée par une goutte d'acide chlorhydrique concentré, après évaporation du solvant, le résidu est chromatographié sur colonne de silice. En éluant à l'éther de pétrole, le composé **16a** est isolé avec un rendement de 60%;  $F = 133-134^\circ$  (acétone); uv (éthanol 95%)  $\lambda$  max nm: 294 ( $\epsilon$ , 1450), 321 ( $\epsilon$ , 2120); rmn (tétrachlorure de carbone)  $\delta$  ppm: 0,74, 0,87, 0,93, 1,02 ( $CH_3$ ), 3,03 (multiplet correspondant à 2 protons dont un est facilement échangeable par addition d'oxyde du deutérium); 6,53 (multiplet correspondant à 1 proton), 6,83 (multiplet correspondant à 2 protons), 7,13 (multiplet correspondant à 1 proton); ir (tétrachlorure de carbone)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 3510, 3390, 1675; spectre de masse  $m/e$ : 474 ( $M^+$ ).

*Anal.* Calculé pour  $C_{33}H_{50}N_2$ : C, 83,48; H, 10,62; N, 5,90.  
 Trouvé: C, 83,45; H, 10,61; N, 5,90.

#### BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

(1) J.-B. Cazaux, R. Jacquier et G. Maury, *Bull. Soc. Chim.*

*France*, 255 (1976).

(2) J.-B. Cazaux, R. Jacquier et G. Maury, Résultats non publiés.

(3) K. Takeda, T. Komeno et S. Ishihara, *Chem. Pharm. Bull.*, **11**, 500 (1963).

(4) K. Takeda, T. Komeno et S. Ishihara, *ibid.*, **12**, 1433 (1964).

(5) T. Komeno, S. Ishihara, K. Takigawa, H. Itani et H. Iwakura, *ibid.*, **17**, 2586 (1969).

(6) T. Komeno et K. Takigawa, *ibid.*, **18**, 43 (1970).

(7) J. Pinkey et E. Rizzardo, *Chem. Commun.*, 362 (1965).

(8) Brevet U.S. 3.306.894, *Chem. Abstr.*, **66**, 95294y (1967).

(9) A. Kamernitskii, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.*, **190** (1974); *Chem. Abstr.*, **80**, 121197 (1974).

(10) R. Sciaky et U. Pallini, *Tetrahedron Letters*, 1839 (1964).

(11) J. Broome, B. Brown, A. Roberts et A. White, *J. Chem. Soc.*, 1406 (1960).

(12) J. Pete et M. Viriot-Villaume, *Bull. Soc. Chim. France*, 3709 (1971).

(13) D. Jones, J. Lewis, C. Shoppee et G. Summers, *J. Chem. Soc.*, 2876 (1955).

(14) J. Pete et M. Viriot-Villaume, *Bull. Soc. Chim. France*, 3699 (1971).

(15) L. Fieser, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4386 (1953).

(16) G. Coispeau, J. Elguero, R. Jacquier et D. Tizane, *Bull. Soc. Chim. France*, 1581, (1970).

(17) H. Ferres et W. Jackson, *Chem. Commun.*, 261 (1969).

(18) H. Ferres, M. Hamdan et W. Jackson, *J. Chem. Soc. (B)*, 1892 (1971).

(19) C. Alexander, M. Hamdan et W. Jackson, *Chem. Commun.*, 94 (1972).

(20) J.-L. Aubagnac, J. Elguero et R. Jacquier, *Bull. Soc. Chim. France*, 292 (1969).

(21) N. Bhacca et D. Williams, "Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry", Holden-Day, Inc., San Francisco, C.A. 1964, p. 172.

#### English Summary.

New systems with five, six or seven membered nitrogen heterocycles (pyrazole, pyrimidine or diazepine) simultaneously fused to the 4, 5 and 6 positions of the two A and B rings of a cholestane derivative have been prepared.