

PYRAZOLINES-2 STEROLIQUES : SYNTHÈSE ET ISOMERISATION

par Jean-Bernard CAZAUX, Robert JACQUIER et Georges MAURY.

(Laboratoire de synthèse et d'étude physicochimique d'hétérocycles azotés.
Faculté des Sciences, Place E. Bataillon - 34, Montpellier (France)).

(Received in France 28 November 1970; received in UK for publication 2 December 1970)

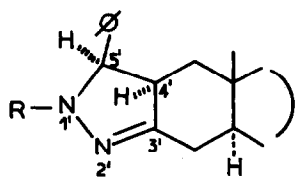
Les cycles hétéroaromatiques partiellement hydrogénés sont rarement étudiés en série des stéroïdes ; c'est en particulier le cas des pyrazolines-2, malgré l'intérêt théorique et pratique de ces composés. Quelques pyrazolines-2 stéroïques ont été précédemment préparées par isomérisation de pyrazolines-1 (1) ou par condensation d'une α -énone et d'une hydrazine (2). La publication d'un travail très récent de HAYASHI et KOMENO sur la réaction de Wolf-Kishner appliquée à la benzylidène-2 androstan-5 α ol-17 β one-3 notamment (3), nous incite à rapporter les premiers résultats de notre étude de la condensation d' α -énones stéroïques et d'hydrazines.

L'addition de phénylhydrazine à une solution d'acétate de benzylidène-2 androstan-5 α ol-17 β one-3 (4) dans l'acide acétique parcouru par un vigoureux courant d'azote, conduit quantitativement à trois N-phénylpyrazolines-2 isomères : 1a (20 %; F = 247-8), 2a (25 %) et 3a (55 %), après 10 heures à température ambiante. Aucun intermédiaire n'a été détecté par étude cinétique de la réaction (RMN, CCM). La pyrazoline 1a a été isolée et ses spectres IR ($\nu_{\text{C=N}}$: 1595 cm^{-1}) et UV (λ_{max} = 252, 286, 314 (i) nm, $\log \epsilon$ = 3,80, 3,96) sont compatibles avec la structure proposée (5) ; la pyrazoline 3a, instable en solution, a également été isolée (IR : $\nu_{\text{C=N}}$: 1620 cm^{-1}). La stéréochimie des protons en 4' et 5' et celle de l'hétérocycle par rapport au noyau stéroïde ont été déterminées par RMN en utilisant en partie des études antérieures de modèles du type tri- et tétraméthylène-3,4 ou -4,5 pyrazolines-2 (6, 7). Par analogie avec ces modèles (6), 1a ($\delta_{\text{H-5'}}$ = 5,12 ppm, $J_{4,5'}$ = 12,0 Hz) et 2a ($\delta_{\text{H-5'}}$ = 5,13 ppm, $J_{4,5'}$ = 12,0 Hz) sont des isomères cis tandis que 3a ($\delta_{\text{H-5'}}$ = 4,40 ppm, $J_{4,5'}$ = 10,2 Hz) est un isomère trans. D'autre part, le méthyle en 19 de 1a est nettement blindé (δ = 0,43 ppm) par rapport au méthyle en 18 (δ = 0,68 ppm) et par rapport aux méthyles en 19 de 2a et 3a (δ = 0,82-0,87 ppm), traduisant la proximité du substituant phényle en 5' et l'orientation β de l'hétérocycle. Les pyrazolines 1a, 2a et 3a sont aisément déshydrogénées par bref reflux dans le chloroforme à l'air : le diphenyl-1',5' 1'H-androstano[3,2-c]pyrazole 4a (F = 276°; IR : $\nu_{\text{C=N}}$: 1600 cm^{-1} ; UV : λ_{max} = 262 nm, $\log \epsilon$ = 4,25) est seul obtenu dans chaque cas. C'est également le seul produit de la condensation de l'acétate de benzoyl-2 androstan-5 α ol-17 β one-3 et de la phénylhydrazine.

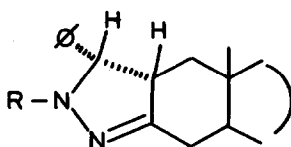
La pyrazoline 1a en solution dans $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$: 50/50 (0,2 mole/l) à 92° en l'absence d'oxygène, s'isomérisse immédiatement en un mélange de 2a et 3a en proportions approximativement égales, tandis que les protons en 4' sont échangés ; l'équilibre se déplace ensuite lentement vers 3a : après 86 heures à 92°, le rapport 2a/3a est 30/70 ; 3a est seul dé-

tecté par RMN après deux semaines à la même température. D'autre part, 3a en solution dans CD_3CO_2D à 85° n'évolue pratiquement pas.

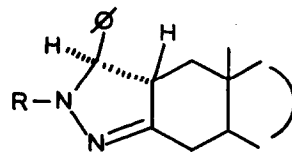
L'ensemble des résultats précédents conduit à attribuer aux composés 1a, 2a et 3a les structures suivantes :



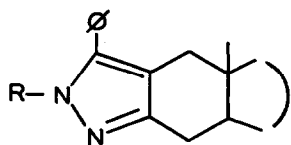
1a : R = ϕ



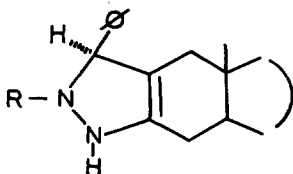
2a : R = ϕ
b : R = CH_3



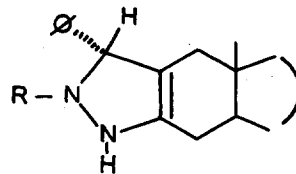
3a : R = ϕ
b : R = CH_3



4a : R = ϕ
b : R = CH_3



5



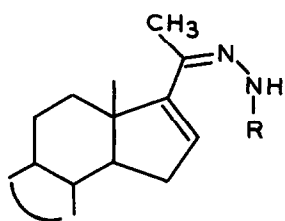
6

Selon le mécanisme proposé dans deux publications récentes (8, 9), la formation et l'épimérisation des pyrazolines-2 précédentes résultent de la protonation en 4' des pyrazolines-3 intermédiaires 5 et 6 (l'autre intermédiaire - la phénylhydrazone - n'a pu être détecté, probablement parce que la stéréochimie *s-cis* fixée favorise sa cyclisation). La protonation de 5 par la face α ou par la face β explique la formation de 1a ou 3a, respectivement ; de même, la protonation de 6 par la face β donne 2a. Le mécanisme précédent explique aussi l'isomérisation 1a \rightarrow 3a thermodynamiquement contrôlée à $80-90^\circ$. Par contre, les isomérisations : 1a \rightarrow 2a et 2a \rightarrow 3a impliquent un mécanisme différent, vraisemblablement par ouverture et fermeture du cycle au niveau de la liaison C_5-N_1 (10) (l'éventualité d'un passage par une pyrazoline-4 intermédiaire est peu probable puisque, dans CD_3CO_2D , l'échange H/D est pratiquement limité à la position 4').

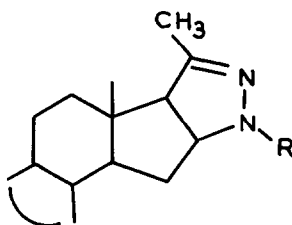
La condensation de l'acétate de benzyldène-2 androstan-5 α ol-17 β one-3 et de la méthylhydrazine dans l'acide acétique à 70° suit un cours analogue et donne 2b (33 % , F = 175° ; UV : $\lambda_{max} = 250$ nm, $\log \epsilon = 3,82$; RMN : $\delta_{H-5'} = 4,10$, $J_{4,5'} = 11$ Hz) et 3b (67 % , F = 180 ; UV : $\lambda_{max} = 246$ nm, $\log \epsilon = 3,68$; RMN : $\delta_{H-5'} = 3,40$, $J_{4,5'} = 13$ Hz (6, 11)). A 85° dans CD_3CO_2D , 2b s'isomérisise en 3b, tandis que 3b est pratiquement stable dans ces conditions ; dans les deux cas, le proton H-5' est échangé. Simultanément se produit la déshydro-

génération de ces pyrazolines en pyrazole 4b ($F = 174^\circ$; UV : $\lambda_{\max} = 249 \text{ nm}$, $\log \epsilon = 3,96$; RMN : $\delta_{\text{N-CH}_3} = 3,77 \text{ ppm}$).

L'utilisation d'une α -énone stéroïdique dont la liaison C=C est intracyclique conduit à une pyrazoline-2 plus difficile à aromatiser. L'acétate de prégnadiène-5,16 ol-3 β one-20 se condense avec la phénylhydrazine dans l'acide acétique à 25° et donne la phénylhydrazone 7a caractérisée par RMN ($\delta_{\text{H-16}} = 5,92 \text{ ppm}$, triplet ; $\delta_{\text{CH}_3-21} = 2,02 \text{ ppm}$). Si la température est élevée à 85° , la phénylhydrazone se cyclise en donnant une pyrazoline 8a seulement ($F = 174$; UV : $\lambda_{\max} = 256, 290, 310 \text{ (i) nm}$, $\log \epsilon = 3,90, 4,15$; RMN : $\delta_{\text{H-17}} = 3,18 \text{ ppm}$, $J_{16-17} = 10 \text{ Hz}$, $J_{17-21} = 0,8 \text{ Hz}$; $\delta_{\text{H-16}} = 4,47 \text{ ppm}$, quadruplet). La valeur de la constante de couplage J_{16-17} montre que la jonction du cycle D et de l'hétérocycle pyrazoline-2 est cis, par comparaison avec les spectres de RMN de polyméthylène-4,5 pyrazolines-2 (7, 12). D'autre part, l'orientation de l'hétérocycle est probablement α car l'orientation β entraînerait une interaction stérique considérable entre les méthyles en 18 et 21, et, en RMN, le blindage du méthyle en 18 par la liaison C=N serait plus important que celui constaté ($\delta_{\text{CH}_3-18} = 0,93 \text{ ppm}$). La pyrazoline 8a est déshydrogénée, par le chloranile dans le xylène, en pyrazole 9a ($F = 178-9$; UV : $\lambda_{\max} = 256 \text{ nm}$, $\log \epsilon = 4,00$; RMN : $\delta_{\text{CH}_3-21} = 2,27 \text{ ppm}$). La réaction de la méthylhydrazine avec la même α -énone donne, dans les mêmes conditions, directement la pyrazoline 8b ($F = 202-3$; UV : $\lambda_{\max} = 258 \text{ nm}$, $\log \epsilon = 3,53$; RMN : $\delta_{\text{H-17}} = 3,00$, $J_{16-17} = 9,7 \text{ Hz}$, $J_{17-21} = 0,6 \text{ Hz}$, $\delta_{\text{H-16}} = 3,60$, quadruplet) ; la jonction des cycles est également cis et l'orientation de l'hétérocycle α , pour les mêmes raisons que précédemment.

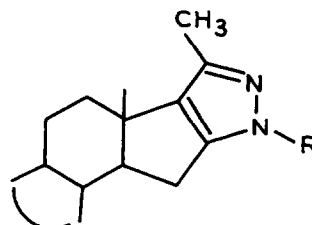


7a : R = ϕ



8a : R = ϕ

8b : R = CH_3



9a : R = ϕ

Nous remercions la Société Roussel-Uclaf pour le soutien financier accordé à Jean-Bernard CAZAUX dans son travail de thèse d'ingénieur-docteur.

- REFERENCES -

- (1) Voir par exemple : J.A. MOORE, W.F. HOLTON, E.L. WITTLE, J. am. chem. Soc., 84,390 (1962).
- (2) K. BRUCKNER, K. IRMSCHER, F.v. WERDER, K-H. BORK, H. METZ, Chem. Ber., 94, 2897 (1961).
- (3) S. HAYASHI, T. KOMENO, Chem. Pharm. Bull. (Jap.), 17, 2319 (1969) : Ces auteurs n'isolent aucune pyrazoline-2 ; néanmoins, ces hétérocycles se forment intermédiairement puisque les pyrazoles correspondants sont obtenus.
- (4) Préparée suivant la méthode décrite dans : W.S. JOHNSON, B. BANNISTER, R. PAPPO, J. am. chem. Soc., 78, 6336 (1956).
- (5) Tous les composés nouveaux ont des analyses satisfaisantes. Les spectres UV ont été déterminés dans l'éthanol, les spectres IR dans le nujol et les spectres de RMN dans le CDCl_3 sauf mention contraire.
- (6) A. HASSNER, M.J. MICHELSON, J. org. chem., 27, 298 et 3974 (1962).
- (7) R. JACQUIER, G. MAURY, Bull. Soc. chim., (1967) p. 306.
- (8) H. FERRES, W.R. JACKSON, Chem. Comm., (1969)p. 261.
- (9) G. GOISPEAU, J. ELGUERO, R. JACQUIER, D. TIZANE, Bull. Soc. chim. (1970) p. 1581.
- (10) M.J. MICHELSON a envisagé ce mécanisme dans sa thèse (Université du Colorado, Boulder, Colorado-1962) mais sans démonstration.
- (11) La relation $J_{4,5, \text{cis}} > J_{4,5, \text{trans}}$ n'est valable que dans la série des aryl-1 pyrazolines-2 (J. ELGUERO, A. FRUCHIER, R. GIL : Résultats à paraître).
- (12) R. HUISGEN, H. KNUPFER, R. SUSTMANN, G. WALLBILLICH, V. WEBERNDÖRFER, Chem. Ber., 100, 1580 (1967), et : J.C. CLOVIS, A. ECKELL, R. HUISGEN, R. SUSTMANN, G. WALLBILLICH, V. WEBERNDÖRFER, Chem. Ber., 100, 1595 (1967).

**