

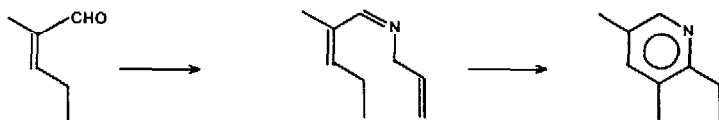
SIMPLE ET TRIPLE FORMYLATION DE VILSMEIER
DE METHYLENE-17 STEROIDES

G. DAUPHIN et D. PLANAT

Equipe de Recherche Associée au C.N.R.S. N° 392, Université de Clermont
B.P.45, 63170 Aubière - France

(Received in France 29 January 1976; received in UK for publication 21 September 1976)

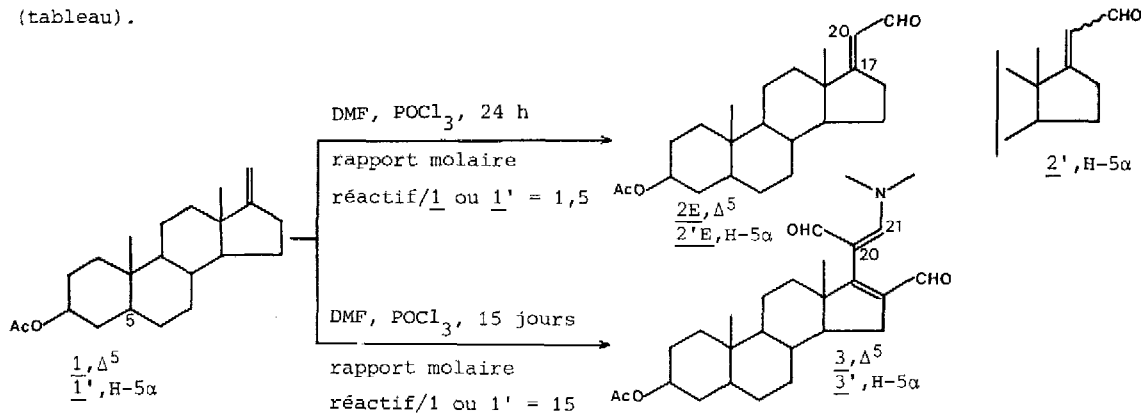
Nous avons déjà décrit une préparation de pyridines à partir d'imines de l'allylamine et d'aldéhydes α,β -éthyléniques (1).



Pour préparer des aldéhydes α,β -éthyléniques en série stéroïdique, nous avons appliqué la réaction de Vilsmeier (2) à des composés méthyléniques.

Quelques formylations de ce type ont été décrites dans les séries cyclohexanique et terpénique (3, 4). Le seul exemple connu en série stéroïdique consiste en l'obtention de l'acétoxy-3 β formylméthylène-17 5 α -androstane 2' (la stéréochimie de la double liaison C-17/C-20 étant indéterminée) à partir de l'acétoxy-3 β méthylène-17 5 α -androstane 1' (5).

Nous avons utilisé le réactif de Vilsmeier (diméthylformamide-oxychlorure de phosphore (6)) pour formyler l'acétoxy-3 β méthylène-17 androstène-5 1 et 1' et nous avons obtenu des résultats différents selon le rapport molaire réactif/substrat et le temps de réaction (tableau).



Pour un rapport réactif/substrat de 1,5, on obtient en 24h exclusivement les aldéhydes α,β -éthyléniques 2E ou 2'E (7) avec 40% de rendement. La configuration E de la double liaison C-17/C-20 est établie par le calcul des déplacements chimiques des méthyles 18 et 19 selon les règles de Zurcher à partir de ceux du 5 α -prégnène-E-17(20) al-21 (8). L'attaque par le réactif de Vilsmeier a donc lieu dans les deux cas sur le méthylène, aucune réaction ne se produisant sur la double liaison C-5/C-6.

Pour un rapport réactif/substrat de 15, on obtient en 15 jours exclusivement les dialdéhydes énamines 3 ou 3' avec un rendement de 50% (9). La configuration Z des doubles liaisons C-20/C-21 de 3 et 3' est établie par UV. Ainsi 3 montre un maximum d'absorption à 280 nm avec un ϵ de 24000 (isooctane), beaucoup plus faible que celui du diméthylamino-3 propénal de configuration E ($\epsilon = 37000$, à 283 nm, CH₂Cl₂ (10)). Ainsi, on est en présence d'une triple formylation de Vilsmeier pour laquelle deux exemples seulement sont cités, ceux du méthylène-2 bornane (4) et du thuyopsène (11).

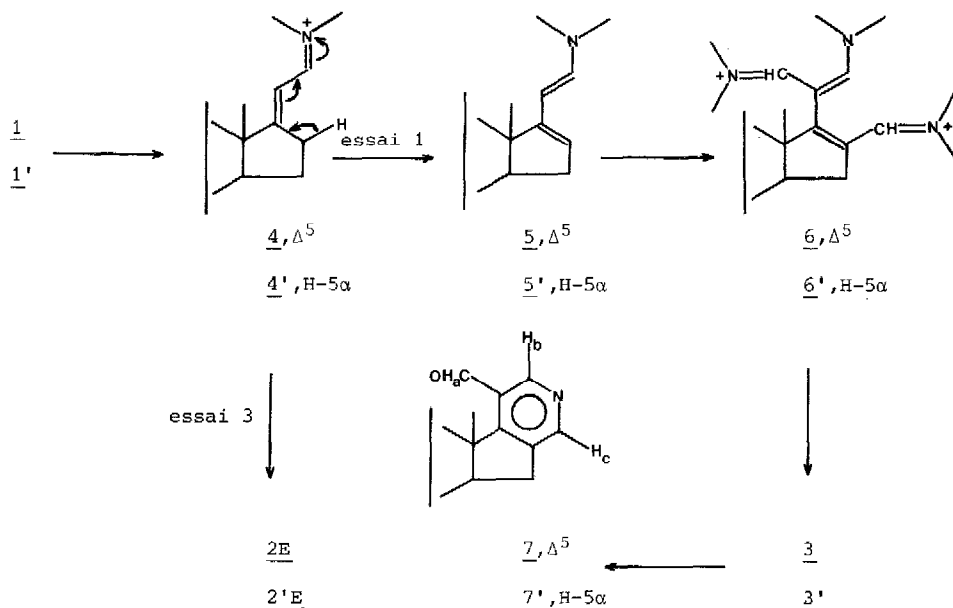
On peut penser que la première formylation donne les sels d'immonium 4 ou 4'. Dans le cas de l'essai 3, leur hydrolyse conduit aux aldéhydes 2E ou 2'E. Dans le cas de l'essai 1, les sels d'immonium 4 ou 4' par perte d'un proton donnent les diénamines 5 ou 5'. Les diénamines se forment facilement en β et δ de l'azote (4, 12) et l'on obtient les dialdéhydes énamines 3 ou 3' après hydrolyse des sels d'immonium 6 ou 6'.

Comme nous nous l'étions proposé, nous n'avons pu obtenir de pyridines à partir des imines de l'allylamine et des aldéhydes α,β -éthyléniques 2E et 2'E par la méthode déjà décrite (1). Par contre, 3 et 3' sont des intermédiaires commodes pour synthétiser les pyridines 7 et 7' (13) par simple réaction en présence d'une solution hydroéthanolique d'ammoniaque.

TABLEAU : Formylations de Vilsmeier de 1 et 1' (a)

Essai	Temps de réaction en jours	Rapport molaire réactif/substrat	Pourcentages relatifs	
			<u>3</u> ou <u>3'</u>	<u>2E</u> ou <u>2'E</u>
1	15	15	100	-
2	3	1,5	30	70
3	1	1,5	-	100

(a) Les réactions sont faites à 20°.



REFERENCES ET NOTES

- (1) (a) G. DAUPHIN, L. DAVID, B. JAMILLOUX, A. KERGOMARD et H. VESCHAMBRE, *Tetrahedron*, **28**, 1055 (1972); (b) B. JAMILLOUX, Thèse de 3ème Cycle, Clermont, 1970.
- (2) *Synthetic Reagents*, Volume I, J.S. PIZEY, John Wiley, N.Y., 1974.
- (3) G. WOLTER, F. WOLF et E. GUNTHER, *Z. chem.*, **7**, 346 (1967).
- (4) C. JUTZ et W. MULLER, *Chem. Ber.*, **100**, 1536 (1967).
- (5) M.J. GRIMWADE et M.G. LESTER, *Tetrahedron*, **25**, 4535 (1969).
- (6) Une solution de $\underline{1}$ ou $\underline{1'}$ (0,006 mole) dans 12 ml de dichloro-1,2 éthane est ajouté à un excès de réactif de Vilsmeier (0,1 mole de DMF, 0,09 mole de POCl_3 et 4 ml de dichloro-1,2 éthane pour un rapport molaire réactif/substrat de 15) agitée sous azote et extraite de la manière habituelle (3).
- (7) $\underline{2E}$ $F = 117-118^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = -48^\circ$ (C=0,2, EtOH), $[\alpha]_D^{20}$ rotation pour la raie jaune de mercure; RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 9,95 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$, aldéhyde), 5,7 à 5,9 (d, complexe, 1H, H_{20}), 5,5 (large, 1H, H_6), 4,5 (large, 1H, H_3), 2,05 (s, 3H, Me-COO-), 1,05 (s, 3H, Me-19), 0,90 (s, 3H, Me-18); IR (CHCl_3) 1730 cm^{-1} (C=O ester), 1680 cm^{-1} (C=O aldéhyde), 1620 cm^{-1} (C=C).
 $\underline{2'E}$ $F = 133-134^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = +10^\circ$ (C=0,5, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) semblable à $\underline{2E}$, avec absence de H_6 et 0,86 (s, 6H, Me-18 et Me-19); IR semblable à $\underline{2E}$.

- (8) W. NAGATA et Y. HAYASE, J. Chem. Soc. (C), 460 (1969).
- (9) Acétoxy-3 β diformyl-16,20 diméthylamino-21 prégnatriène-5,16, Z-20 3 F = 112-113°; $[\alpha]_D^{25} = -97^\circ$ (C=O,1, EtOH); RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm) 9,5 (s, 1H, aldéhyde), 8,95 (s, 1H, aldéhyde), 7,05 (s, 1H, H₂₁), 5,4 (large, 1H, H₆), 4,55 (large, 1H, H₃), 3,05 (s, 6H, diméthylamino), 2,0 (s, 3H, Me-COO-), 1,05 (s, 3H, Me-19), 0,95 (s, 3H, Me-18) (14); IR (CHCl₃) 1730 cm⁻¹ (C=O ester), 1662 cm⁻¹, 1658 cm⁻¹ (C=O aldéhyde), 1622 cm⁻¹, 1618 cm⁻¹ (C=C); UV(isooctane) λ max 280 nm ($\epsilon = 24000$), λ max 260 nm ($\epsilon = 20500$).
- Acétoxy-3 β diformyl-16,20 diméthylamino-21 5 α -prégnadiène-16, Z-20 3' F = 108°-109°; $[\alpha]_D^{25} = -32^\circ$ (C=O,1, CHCl₃); RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm) 9,7 (s, 1H, aldéhyde), 9,1 (s, 1H, aldéhyde), 7,1 (s, 1H, H₂₁), 4,7 (large, 1H, H₃), 3,1 (s, 6H, diméthylamino), 2,0 (s, 3H, Me-COO-), 0,95 (s, 3H, Me-18), 0,90 (s, 3H, Me-19) (14); IR (CHCl₃) 1730 cm⁻¹ (C=O ester), 1660 cm⁻¹ (C=O aldéhyde), 1620 cm⁻¹ (C=C).
- (10) S.S. MALHOTRA et M.C. WHITING, J. Chem. Soc., 3812 (1960).
- (11) P.C. TRAAS et H. BOELEN, Rec. Trav. Chim., 92, 985 (1973).
- (12) R. SCIACKY et U. PALLINI, Tetrahedron Letters, 1839 (1964).
- (13) 7 rendement 90%, F = 129-130°; $[\alpha]_D^{25} = -45^\circ$ (C=O,1, EtOH); Analyse C₂₅H₃₁O₃N; RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm) 10,48 (s, 1H, Ha), 8,93 (s, 1H, Hb), 8,68 (s, 1H, Hc), 5,45 (large, 1H, H₆), 4,6 (large, 1H, H₃), 2,04 (s, 3H, Me-COO-), 1,18 (s, 3H, Me-18), 1,12 (s, 3H, Me-19) (14); IR (CHCl₃) 1750 cm⁻¹, 1685 cm⁻¹, 1675 cm⁻¹, 1580 cm⁻¹, 1570 cm⁻¹; UV(cyclohexane) λ max 240 nm ($\epsilon = 8400$, aldéhyde), λ max 275 nm ($\epsilon = 2800$, pyridine).
- 7' rendement 80%, F = 122-123°; RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm) 10,45 (s, 1H, Ha), 8,85 (s, 1H, Hb), 8,65 (s, 1H, Hc), 4,6 (large, 1H, H₃), 2,0 (s, 3H, Me-COO-), 1,15 (s, 3H, Me-18), 0,92 (s, 3H, Me-19) (14).
- (14) L'attribution des méthyles 18 et 19 de 3 et 3', 7 et 7' est faite par application des règles de Zurcher sur les couples 3 - 3' et 7 - 7'.