

PRÉPARATION DE DÉRIVÉS CHLORÉS ET BROMÉS EN 21 DE LA N-DÉMÉTHYL CONÈNINE-20(N)[†]

A. PICOT, M. DENDANE et X. LUSINCHI*

Institute de Chimie des Substances Naturelles du CNRS, 91190—Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 29 March 1976; Received in the UK for publication in 15 June 1976)

Résumé—Les imines hétérocycliques stéroïdiques mono, di et trichlorées en 21, 2, 3, et 4, ainsi que les imines di et tribromées correspondantes 5 et 6, ont été préparées par halogénéation de la N-déméthyl (5 α) conénine-20(N), 1. L'obtention dans certaines conditions, d'un oxazirane 8 établit la formation dans une première étape d'un dérivé halogéné sur l'azote et fait ressortir une analogie entre l'halogénéation d'une imine et l'action d'un chlorure d'acide sur une nitroène.

Abstract—The heterocyclic steroidal imines 2, 3 and 4, respectively mono, di and trichlorinated on carbon 21, and the corresponding di and tribromoderivatives 5 and 6, have been prepared by halogenation of N-desmethyl-5 α -conanine-20(N) 1. The formation of the oxazirane 8 under certain experimental conditions shows the existence of a N-halogenated intermediate and brings out an analogy between the halogenation of an imine and the action of an acid chloride on a nitroène.

Divers procédés permettent de passer de l'hétérocycle pyrrolinique stéroïdique 1 à des dérivés du prégnane fonctionnalisés sur les carbones 18 et 20.¹ L'application de ces procédés à des pyrrolines possédant une fonction sur le carbone 21 peut donc éventuellement conduire à des prégnanes présentant des fonctions sur les carbones 18, 20 et 21. En particulier, l'hydrolyse selon Milliet² de l'oxazirane résultant de l'oxydation de la pyrroline permet d'envisager l'obtention d'une prégnanal-18 one-20 substituée en 21 (Schéma 1):

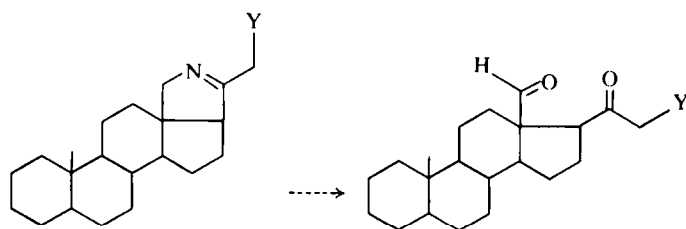


Schéma 1.

Des pyrrolines substituées en 21 peuvent être obtenues par halogénéation de la pyrroline 1. Comme la fonction carbonyle, la fonction imine peut être halogénée en α du carbone et un certain nombre de réactions d'halogénéation d'imines² ou d'iminoéthers ont été décrites,³ auxquelles peut être rattachée l'halogénéation des 2 méthyl-pyridines.⁴

L'halogénéation de la pyrroline 1 a été étudiée dans cette perspective et les conditions d'obtention des imines mono, di et trihalogénées 2, 3 et 4 ont été déterminées. Par ailleurs, la préparation de ces dérivés a permis d'identifier aux pyrrolines di et trichlorées deux composés halogénés obtenus par action de l'hypochlorite de sodium sur la conanine.[‡]

[†]Cette publication représente une partie de la thèse de Doctorat ès-Sciences soutenue par A. Picot et enregistrée au Centre de Documentation du CNRS sous le No. A.O. 11 143.

[‡]Les imines chlorées sont des produits secondaires de la réaction dont le produit principal est la lactame 12 (A. Picot et X. Lusinchi, résultats non publiés).

Les résultats obtenus dans diverses conditions sont les suivants.

Action de l'hypochlorite de sodium

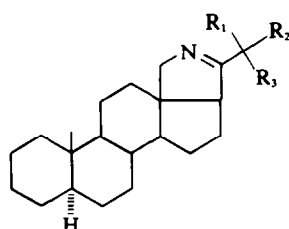
L'agitation, pendant huit jours, d'une solution de l'imine 1 dans le chlorure de méthylène au contact d'une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium (6 équivalents d'hypochlorite) conduit à un mélange dont ont été isolées les trois imines pyrroliniques monochlorée 2 (10%), dichlorée 3 (10%) et trichlorée en 21, 4 (50%). Le produit

brut contient d'autres substances secondaires et 10% d'imine de départ sont récupérés.

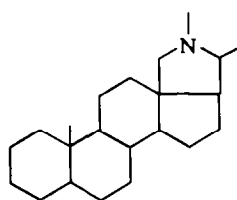
Les structures proposées sont en accord avec les données analytiques et spectrales décrites dans la Partie Expérimentale. Les produits sont en particulier bien caractérisés par les déplacements chimiques en RMN du ¹H des signaux correspondant aux protons en 21, ou par l'absence de ce signal. Il est à remarquer que l'accumulation des atomes de chlore sur le carbone 21 se traduit par un déplacement progressif vers les champs faibles des signaux dûs aux hydrogènes en 18 et en 17. Ces hydrogènes et l'hydrogène en 21 présentent entre eux des couplages de type homoallylique qui ont été décrits en détail pour des structures apparentées.⁵

Les spectres de RMN du ¹³C des 3 pyrrolines chlorées 2, 3 et 4 comparés à celui de la pyrroline 1 font ressortir l'influence de la substitution en 21 sur le déplacement chimique des carbones 20, 21 et 17.

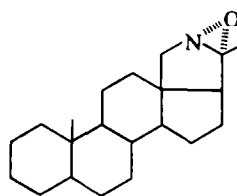
Le signal correspondant au carbone 20 se trouve très légèrement déblindé par suite de la substitution en 21. Par



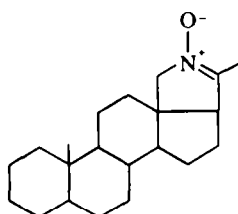
- 1: $R_1 = R_2 = R_3 = H$
 2: $R_1 = Cl, R_2 = R_3 = H$
 3: $R_1 = R_2 = Cl, R_3 = H$
 4: $R_1 = R_2 = R_3 = Cl$
 5: $R_1 = R_2 = Br, R_3 = H$
 6: $R_1 = R_2 = R_3 = Br$



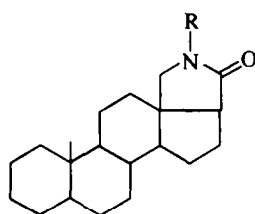
7



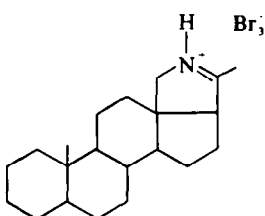
8



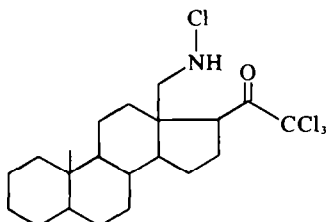
10



- 11: $R = H$
 12: $R = CH_3$



13



9

Tableau 1. Déplacements chimiques des carbones 21, 17 et 20 en RMN du ^{13}C des pyrroline substituées (δ en ppm)

Pyrrolines				
No.	C-21	C-21	C-17	C-20
1	$-CH_3$	18.8	59.6	176.8
2	$-CH_2-Cl$	42.0	56.2	175.9
3	$-CHCl_2$	65.64	54.5	175.9
4	$-CCl_3$	93.3	54.5	175.7

contre, pour les carbones en 21, on observe un déplacement régulier vers les champs faibles, de l'ordre de 25 ppm, pour chaque substitution de chlore. Le signal correspondant au carbone 17 est repoussé vers les champs

†Cet épimère α a été obtenu en mélange avec l'épimère β par irradiation de la nitron 10.⁹ Les deux épimères de même polarité, qui n'ont pu être séparés, se distinguent par leur spectre de RMN dans le benzène.

‡Dans l'acétonitrile, la réaction s'accompagne de dégradation et ni la formation de dérivés halogénés ni d'oxaziranne n'a pu être observée.

§La N-chlorosuccinimide ne réagit qu'au reflux du tétrachlorure de carbone et avec moins de sélectivité que l'hypochlorite de tertiobutyle: (30% de dérivé dichloré avec une mole de réactif).

forts en raison de l'effet α du chlore. Cet effet n'augmente pas régulièrement au fur et à mesure de la substitution, il est surtout important pour la pyrroline monochlorée 2.

La prolongation du temps de réaction (30 jours) se traduit par une transformation progressive des dérivés mono et dihalogénés en dérivé trihalogéné. Dans ces conditions, un des produits secondaires de la réaction a pu être isolé (12%) et a été identifié à l'oxaziranne 20 α , 8, obtenu antérieurement par action d'un équivalent d'un peracide sur la pyrroline 1⁶ ou par action, en milieu alcalin, du chlorure de tosylé sur la nitron 10.^{7†} La formation de l'oxaziranne n'est pas observée si le chlorure de méthylène est remplacé par du benzène. Par contre, dans le méthanol en phase homogène, 28% d'oxaziranne ont pu être isolés.‡

Action de l'hypochlorite de tertiobutyle

L'action de l'hypochlorite de tertiobutyle dans le tétrachlorure de carbone sur l'imine 1 est rapide (moins d'une heure) et, utilisé en quantité stoechiométrique, ce réactif offre une sélectivité convenable pour la préparation des dérivés mono, di ou trihalogénés (Tableau 2), sans la formation des produits secondaires observée par action de l'hypochlorite de sodium.§

L'oxaziranne 8, formé secondairement par action de

Tableau 2.

(CH ₃) ₂ COCl moles	imine de départ 1	Rendement % (séparation par c.c.e.)		
		imine mono chlorée 2	imine di- chlorée 3	imine tri- chlorée 4
1,1	8	66	10	3
2	—	7	38	31
3,4	—	—	—	73*

*Par cristallisation.

l'hypochlorite de sodium, peut également être obtenu avec l'hypochlorite de tertiobutyle dans un milieu homogène alcalin (méthanol, eau, soude). La réaction, dans ces conditions, conduit principalement à l'oxaziranne 8 accompagné des imines halogénées. Dans un milieu homogène neutre (méthanol, eau) ou hétérogène alcalin (benzène, eau, soude) la formation de l'oxaziranne n'est plus observée.†

Action du chlore en milieu anhydre

Dans le tétrachlorure de carbone, un excès de chlore réagit avec la pyrroline 1 pour conduire à un mélange de l'imine trichlorée 4 (32%) et du chlorhydrate du produit de départ (62%). Ces rendements sont proches d'une stoechiométrie correspondant à la réaction de 4 moles de pyrroline avec 3 moles de chlore (25% et 75% respectivement pour les rendements théoriques).

L'imine trichlorée est seule décelable dès les premiers temps de la réaction (analyse par CCM). Pour sa part, le chlorhydrate de la pyrroline réagit avec le chlore, mais beaucoup plus lentement que la pyrroline base, conduisant également à l'imine trichlorée 4.

La pyrroline 1 réagit donc avec 3 moles de chlore pour conduire au dérivé trichloré, les trois moles d'acide chlorhydrique libérées neutralisent 3 moles de pyrroline avec formation du chlorhydrate peu réactif.

La réaction a été reprise dans le même solvant avec 3 moles de chlore et en présence d'une suspension de carbonate de sodium anhydre. Dans ces conditions après une heure l'imine trichlorée est obtenue principalement. Avec 1,37 équivalent de chlore et après 10 min de réaction, le produit obtenu est un mélange de trichloropyrroline et du produit de départ qui ne contient que des traces des deux autres chloropyrrolines.

Action d'un excès de chlore en présence de carbonate de sodium

La pyrroline trichlorée 4, dissoute dans le tétrachlorure de carbone, réagit, en présence de carbonate de sodium anhydre, avec un excès de chlore pour conduire, dans les conditions précisées dans la partie expérimentale à un produit brut pratiquement homogène dont l'ensemble des propriétés est en accord avec la structure ouverte 9 d'une N-chloramine en 18 possédant un enchaînement

trichloroacétyle en 17. La présence de 4 atomes de chlore est confirmée par l'analyse. Le spectre IR présente des bandes caractéristiques des liaisons N-Cl et C=O. Le spectre de RMN (¹H), compatible avec une structure ouverte, contient un système AB qui peut être attribué au méthylène en 18 et un signal correspondant à un hydrogène deutériable (C₁₇-H).

Le dérivé 9 libère de l'iode au contact d'une solution aqueuse d'iodure de potassium (propriété compatible avec la présence d'une liaison N-Cl). Il conduit à la trichloropyrroline 4 par action de l'acétone ou d'une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther. Par action d'une solution de méthanolate de sodium dans le méthanol, il se forme un mélange dont le produit principal est la lactame 11.‡

Il faut cependant noter au sujet de cette réaction qu'elle n'est pas toujours reproductible, le dérivé 9 étant parfois accompagné d'un produit secondaire qui n'a pu être isolé.

La réactivité du dérivé 9 est en accord avec les propriétés connues des chloramines. En particulier, le retour à la pyrroline trichlorée s'interprète par une déshalogénéation de la chloramine conduisant à une γ -amino-cétone qui se cyclise. Cette action déshalogénante de l'acide chlorhydrique a déjà été décrite⁹ et la formation d'amine par solvolysse, connue,¹⁰ peut rendre compte de la réaction observée dans l'acétone. La formation de la lactame 11 résulte d'une déshalogénéation à l'azote et d'une perte du groupe trichlorométhyle. Cette dernière correspond à une réaction de type haloforme et peut s'effectuer sur le dérivé ouvert ou sur un intermédiaire cyclisé.§ Bien que les chloramines soient, en milieu alcalin, généralement déshydrohalogénées en imines,¹² la formation d'une quantité plus ou moins importante de l'amine secondaire accompagne l'élimination et pour certaines structures cette formation peut devenir prépondérante.¹

Action des réactifs bromants

La tribromopyrroline 6 a été obtenue quantitativement par action de 3 moles de brome dans le tétrachlorure de carbone en présence de carbonate de sodium anhydre. En l'absence de carbonate, la fixation d'halogène en 21 est négligeable. Il se forme un complexe dont les caractéristiques sont en accord avec une structure de tribromure de pyrrolinium 13 et qui revient en majeure partie à la pyrroline de départ en milieu alcalin.

La dibromopyrroline 5 a pu être obtenue par action d'une mole de N-bromosuccinimide dans le tétrachlorure de carbone au reflux. L'action d'une mole d'hypobromite de tertiobutyle n'a pas permis d'obtenir l'imine monobromée, le produit brut obtenu contenant l'imine dibromée 5 et la pyrroline de départ. Un essai effectué par l'action de l'hypobromite de sodium dans une solution acétique aqueuse a conduit principalement à la pyrroline tribromée 6.

† Dans ces dernières conditions hétérogènes, la nitroène 10 traitée par le chlorure de tosylate conduit quantitativement à l'oxaziranne 8.⁷

‡ Identifiée à un échantillon de référence, cf. Partie Expérimentale.

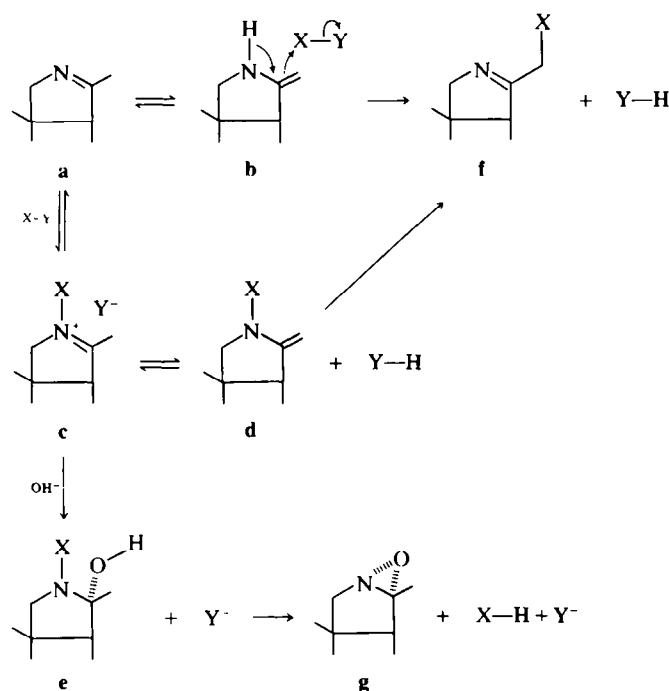
§ Une réaction du même type a lieu lors de l'oxydation par le chlore ou le brome en milieu alcalin de la conanine 7 pour conduire à la lactame 12.¹¹

¹ J. P. Alazard et X. Lusinch, résultats non publiés.

DISCUSSION

Le Schéma 2 peut rendre compte des produits résultant de l'halogénéation de la pyrroline 1:

fonctionnalisation en 21 correspond à l'isomérisation de l'anhydrobase d et que cette isomérisation est accélérée en milieu acide.⁷ L'obtention de l'oxaziranne en milieu



X-Y: réactif halogénant dont X est le centre électrophile dans le cas d'un réactif non symétrique.

Schéma 2.

Le Schéma 2 contient les deux voies possibles pour l'halogénéation, qui ont été explicitement proposées par Aufderhaar et Seeliger dans le cas des imino-éthers cycliques.^{3b}

La première voie (a → b → f) fait intervenir un équilibre imine-énamine, suivi de l'attaque nucléophile de l'énamine sur l'halogène et peut être comparée à la voie suivie dans l'halogénéation des cétones.¹³

La seconde voie (a → c → d → f) correspond à une halogénéation sur l'azote de l'imine conduisant à un sel d'immonium en équilibre avec l'anhydrobase d qui se réarrange en imine halogénée, f. Cette voie est analogue à celle qui a été proposée pour l'action des chlorures et anhydrides d'acides sur les nitrones,^{7,14} dans ce cas X dans le Schéma 2 est un reste acyle ou sulfonyle.

Ces deux voies rendent compte de l'halogénéation sélective de la pyrroline 1 sur le carbone 21, la formation d'une anhydrobase ayant sa double liaison en 17 étant fortement défavorisée.

La formation de l'oxaziranne 8 s'interprète selon la voie a → c → e → g et établit donc une halogénéation effective sur l'azote. Cette réaction peut être comparée à celle observée lors de l'action du chlorure de tosyloxy en milieu alcalin sur la nitronne 10 et qui présente la même stéréosélectivité. Des résultats précédemment obtenus avec la nitronne 10, il ressort que l'étape lente de la

alcalin s'interprète donc par une accélération de l'étape c → e, l'étape d → f étant indifférente à la catalyse alcaline. Une telle interprétation implique que l'étape c → e soit lente par rapport à l'étape e → g pour la formation de l'oxaziranne. Cette implication est en accord avec la stéréosélectivité observée. La situation inverse se traduirait par un équilibre c ↔ e qui conduirait à une épimérisation en 20 de la pseudobase e† et donc finalement à un mélange des oxazirannes épimères.

Ces similitudes observées entre l'halogénéation d'une imine et l'action des chlorures d'acide sur une nitronne apparentée rendent probable une similitude des mécanismes et sont en faveur de la voie a → c → d → f pour l'halogénéation sans que la voie a → b → f soit cependant totalement exclue.

La différence observée entre l'action du chlore et celle des hypochlorites est remarquable: la possibilité d'obtenir, avec ces derniers réactifs, les trois dérivés halogénés traduit des vitesses voisines pour les halogénations successives, alors qu'avec le chlore, la formation immédiate de l'imine trihalogénée correspond à une accélération relative de ces halogénations. Il semble que cette différence soit à rattacher au fait que l'action du chlore se traduit par la libération d'une molécule d'acide chlorhydrique, alors que de l'eau ou un alcool résulte de l'action d'un hypochlorite. Une interprétation simple de ces faits paraît difficile, mais ils restent compatibles avec la voie a → c → d → f du Schéma 2 pour laquelle un acide intervenant sur l'étape lente d → f aurait une action déterminante.

L'obtention de la chloramine 9 peut s'interpréter selon le Schéma 3:

† Cette épimérisation a lieu dans le cas de la benzylation en milieu alcalin de la nitronne 10 pour laquelle les pseudobases e (Schéma 2, X = O-CO-C₆H₅) ont été observées.^{14c}

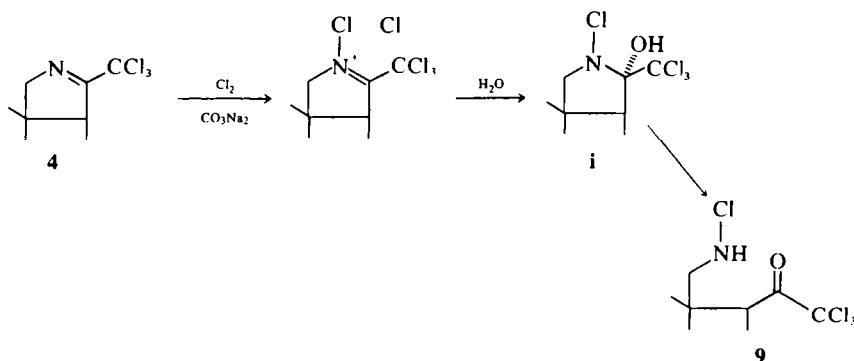


Schéma 3.

L'intermédiaire *i* étant de même nature que l'intermédiaire *e* du Schéma 2 devrait conduire à l'oxaziranne trichloré correspondant.[†] Il est par ailleurs connu qu'une monochloramine d'amine primaire réagissant avec un dérivé carbonyle conduit à un oxaziranne.¹⁵ La persistance de ces deux fonctions à proximité dans le dérivé **9** correspond donc à une inhibition de la cyclisation en oxaziranne de l'intermédiaire *i*.

Il est vraisemblable que cette cyclisation requiert une orientation antiparallèle de l'hydroxyle et de la liaison N-Cl qui forcerait cette dernière à s'éclipser avec le groupement trichlorométhyle encombrant.

Il faut remarquer par ailleurs que la formation de la chloramine requiert une molécule d'eau. Celle-ci doit provenir de l'atmosphère au cours des manipulations. Il est vraisemblable que cette eau n'intervient pas directement sur l'immonium qui réagirait en premier lieu sur le carbonate dont la réactivité nucléophile a déjà été décrite¹⁶ (Schéma 4).

fonctionnalisées en α qui suscitent actuellement un certain intérêt.¹⁸ On peut citer dans cette perspective l'agrandissement de cycle observé par action d'un excès d'aluminohydruide de sodium sur la tri chloropyrroline **4** conduisant à une pipéridine.¹⁹

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion, non corrigés sont déterminés sur banc de Kofler. Les spectres IR sont effectués dans le Nujol (sauf indication contraire) les nombres d'onde étant exprimés en cm^{-1} . Les spectres de RMN ont été réalisés sur les appareils Varian A 60 A et Bruker HX 90 E, avec le tétraméthylsilane comme référence interne, les déplacements chimiques étant mesurés en ppm et les constantes de couplage en Hertz. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés dans le chloroforme à 5% d'éthanol, à la concentration de 1%. Sauf indication contraire, les produits obtenus sont extraits dans un solvant organique qui est décanté, lavé à l'eau ou avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de sodium et évaporé à sec sous pression réduite. Les chromatographies sur couches minces (CCM) sont effectuées sur plaque de gel de silice neutre et révélées par pulvérisations

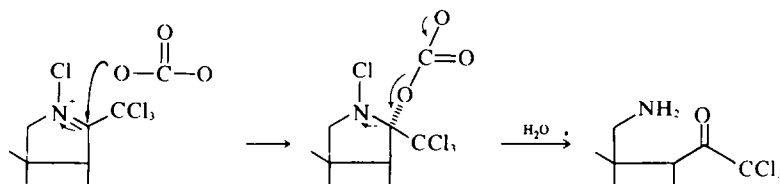


Schéma 4.

En conclusion, les conditions d'obtention des dérivés de la pyrroline **1**, mono, di et trichlorés en 21 ainsi que celles des dérivés di et tribromés ont pu être déterminées.

Les particularités de la structure étudiée ont permis quelques remarques concernant l'halogénéation des imines faisant ressortir une analogie avec l'action des chlorures d'acides sur les nitrones. En particulier, l'obtention d'un oxaziranne confirme une attaque de l'halogène sur l'azote et est à rapprocher des observations faites pour l'action de l'hypochlorite de sodium sur la 2,3,3-triméthylindolénine qui se traduit, dans une première étape, par une fixation de l'halogène sur l'azote.¹⁷

En dehors de leur utilisation éventuelle en synthèse stéroïde, les dérivés obtenus peuvent servir de modèles pour étudier certains aspects de la réactivité des imines

successives de réactif de Draggendorf, puis de H_2SO_4 à 60% suivies d'une calcination. Les chromatographies sur couches épaisses (CCE) sont effectuées sur des plaques de silice (Kieselgel G) en couche d'épaisseur moyenne de 1.5 mm. Les plaques sont révélées à l'UV après pulvérisation d'une solution méthanolique de Morin. L'extraction est effectuée par un mélange $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 9/1. Les analyses ont été effectuées dans le Laboratoire de Microanalyse du CNRS. Elles ne sont reproduites que si les valeurs obtenues sont en dehors de ± 0.30 par rapport aux valeurs calculées. L'hypochlorite de sodium utilisé est la solution aqueuse commerciale titrant 10° chlorométriques ($\sim 0.5 \text{ M}$).

Action de l'hypochlorite de sodium. Trichloro - 21 N - déméthyl (5 α) conénine-20(N), 4.

Une solution de 0.5 g de pyrroline **1** (1.65 mmol) dans 25 ml de CH_2Cl_2 sont agités pendant 5 jours avec 25 ml d'une solution commerciale d'hypochlorite de sodium (10 mmol), puis encore 3 jours après addition de 10 ml de solution d'hypochlorite. Après traitement, sont isolés 0.63 g d'un produit cristallisé blanc. Par CCE sont isolées les fractions dans l'ordre de polarité croissante:

[†]Cet oxaziranne a été obtenu par action de l'acide p-nitroperbensoïque sur l'imine trichlorée **4** (A. Picot et X. Lusinchi, résultats non publiés).

fraction 1: 0.34 g de trichloro-21 N-déméthyl (5 α) conénine-20(N), 4 (50%). F 196°. $[\alpha]_D^{20} + 43^\circ$. Analyse: $C_{21}H_{33}NCl_3 = 402.82$. SM: 402 (M $^+$). IR: 1630 (C=N), bandes larges entre 750 et 900 (C-Cl). RMN 1H : 0.77, s (CH $_3$ 19); 3.75, signal dissymétrique attribué au CH $_2$ 18 et interprété comme un AB proche d'un A $_2$ dont le signal à champs fort présente un couplage supplémentaire J $_3$ avec l'H en 17; 3J entre 3.1 et 3.3, m (H 17). *Fraction 2*: 0.062 g de dichloro-21 N-déméthyl (5 α) conénine-20(N) 3 (10%). F 130°. *Fraction 3*: 0.05 g (10%) de chloro-21 N-déméthyl (5 α) conénine 20(N) 2, laque instable. Ces deux dérivés ont été identifiés aux produits obtenus par action de l'hypochlorite de tertiobutyle et de la N-chlorosuccinimide. *Fraction 4*: 0.08 g de pyrroline 1.

Dans des conditions identiques mais après 30 jours de réaction, 1.16 g de pyrroline 1 fournissent 1.51 g de produit brut cristallisé. 0.600 g de trichloropyrroline 4 (31%) sont isolés par cristallisation dans l'acétone. Les eaux mères fournissent par CCE: *Fraction 1*: 0.057 g (mélange); *fraction 2*: 0.300 g de trichloropyrroline 4 (15%); *fraction 3*: 0.235 g (mélange); *fraction 4*: 0.075 g mélange. La fraction 3 séparée par CCE fournit 0.035 g de dichloropyrroline 3 (2%) et 0.200 g d'oxaziranne 8 qui est cristallisé dans l'acétone et identifié à un échantillon de référence^{2a} (F, RMN et Masse).

Dans le méthanol (5 ml) 0.05 g de pyrroline 1 traitée par 5 ml de solution d'hypochlorite fournit, après 6 jours, 0.054 g de produit brut qui est séparé par CCE: 1ère fraction 0.022 g: trichloropyrroline 4; 2ème fraction 0.015 g: oxaziranne 8.

Action de l'hypochlorite de tertiobutyle. N - déméthyl chloro - 21 (5 α) conène - 20(N) 2.

(i) Une solution de 1 g de pyrroline 1 (3.3 mmole) dans 30 ml de CCl $_4$ anhydre est refroidie à 5° et additionnée de 0.43 ml d'hypochlorite de tertiobutyle (3.6 mmol). Après 1 h. d'agitation à +10°, la solution lavée à l'eau, séchée et évaporée, fournit 1.462 g d'une laque jaune clair. Par CCE (éluant CHCl $_3$) sont isolés par ordre de polarité croissante: 1ère fraction: 0.041 g (3%) de trichloropyrroline 4; 2ème fraction: 0.123 g (10%) de dichloropyrroline 3, identifiée au produit obtenu par action de la N-chlorosuccinimide; 3ème fraction: 0.750 g (66%) de monochloropyrroline 2, laque jaune clair qui est cristallisée dans l'éther anhydre, F 92°, $[\alpha]_D + 33^\circ$. Analyse: $C_{21}H_{33}NCl = 333.93$. Masse: 335 + 333 (M $^+$), 298 (M $^-$ - HCl). RMN: 0.76, s (CH $_3$ 19); 3.60, m qui se simplifie après deutériation et peut être interprété comme un système AB proche d'un A $_2$ dont le signal à champs fort présente un couplage supplémentaire J $_3$ avec l'H en 17 (CH $_2$ 18); 4.28 signal à allure de triplet qui disparaît par deutériation (CH $_2$ 21); entre 2.5 et 3.1, m (H 17). La mono-chloropyrroline 2 obtenue brute à l'état de laque est instable. La cristallisation dans l'éther conduit à un produit stable mais avec un mauvais rendement. Une solution étherée traitée par une solution saturée de ClH gazeux dans l'éther conduit au chlorhydrate stable: F 190° (après cristallisation dans l'éther), $[\alpha]_D + 30^\circ$, analyse: $C_{21}H_{33}NCl_2 = 370.99$. IR: 1.695 (C=N).

(ii) Dans les mêmes conditions, avec 2 équivalents d'hypochlorite de tertiobutyle, à la température ambiante, le milieu réactionnel ne contient plus que des traces de produit de départ qui sont éliminées par lavage avec une solution aqueuse de ClH à 10%. Après traitement, le produit brut (1.5 g) est séparé par CCE (éluant benzène/hexane) (3/1); 1ère fraction trichloropyrroline 4; 0.42 g (31%); 2ème fraction: dichloropyrroline 3: 0.448 g (38%); 3ème fraction: chloropyrroline 2 0.077 g (7%).

(iii) Dans les mêmes conditions avec 3.4 équivalents d'hypochlorite à la température ambiante, le produit brut (2.0 g) à partir de 1.44 g), cristallisé, correspond à la trichloropyrroline 4 (homogène par RMN). La cristallisation dans l'acétone fournit 1.42 g (73%) de produit pur (F 196°) et un deuxième jet (0.189 g, F 193°).

(iv) Une solution de 0.2 g de pyrroline 1 dans 20 ml de méthanol est additionnée de 10 ml d'une solution aqueuse de soude à 10% puis d'une solution de 0.48 g (6 éq) d'hypochlorite de tertiobutyle dans 5 ml de méthanol. La solution est agitée pendant 30 min et la formation d'un précipité gommeux est observée. L'extraction à l'éther fournit 0.121 g d'une laque incolore dont le constituant principal est l'oxaziranne 8. L'analyse par CCM montre une tache principale de même R $_f$ que celui de l'oxaziranne et trois taches secondaires correspondant aux imines mono, di et trichlorées. Le spectre de RMN du mélange, sans permettre un dosage, établit

cependant sans ambiguïté que l'oxaziranne 8 est le constituant principal: 0.72, s (CH $_3$ 19); 1.52, s (CH $_3$ 21); 2.73 et 3.23, 2 d d'un système AB, J = 15 (CH $_2$ 18). Les signaux correspondant aux protons en 21 des imines mono et dichlorées sont également décelables à 4.28 et 6.31 ppm. Par CCE du mélange (élution au benzène) 0.041 g d'oxaziranne 8 ont pu être isolés et identifiés à un échantillon de référence.^{2a} Dans le même milieu mais en l'absence de soude, la présence d'une trace d'oxaziranne est décelée par CCM, les signaux correspondants n'étant pas visibles en RMN. Dans un milieu alcalin hétérogène (solution benzénique d'hypochlorite de tertiobutyle additionnée à une solution benzénique de pyrroline 1 agitée en présence d'une solution aqueuse de soude à 10%) aucune trace d'oxaziranne n'est décelable.

Action de la N-chloro succinimide. N-déméthyl dichloro-21 (5 α) conène-20(N) 3

Une solution de 0.07 g de N-chloro succinimide (5.2 mmol) dans 25 ml de CCl $_4$ est additionnée d'une solution de 0.15 g de pyrroline 1 (4.9 mmol) dans 1 ml de CCl $_4$. Après 1 h de reflux, puis refroidissement et filtration de la succinimide, la solution organique fournit 0.18 g d'un produit résineux jaune qui est séparé par CCE: 1ère fraction: trichloropyrroline 4, 0.01 g (5%); 2ème fraction: dichloropyrroline 3, 0.055 g (30%); F 130°; 3ème fraction: chloropyrroline 2: 0.042 g (33%); 4ème fraction: pyrroline 1: 0.05 g (33%). La dichloropyrroline est recristallisée dans l'acétone. F 134°, $[\alpha]_D + 43^\circ$. Analyse: $C_{21}H_{33}NCl_2 = 368.37$. Masse: 368 (M $^+$). IR: 1639 (C=N); 762, 748, 722 (C-Cl). RMN: 0.77, s (CH $_3$ 19); 3.65, système AB proche d'un A $_2$ dont le signal à champs fort présente un couplage supplémentaire (J $_3$) avec l'H en 17 (CH $_2$ 18); 6.31, s qui disparaît par deutériation (H-21).

Action du chlore

Une solution de chlore dans CCl $_4$ est préparée par passage de chlore gazeux dans du CCl $_4$ durant 30 mn (titre: 0.88 N par iodométrie). Une solution de 0.3 g de pyrroline 1 (1 mmol) dans 3 ml de CCl $_4$ est additionnée de 5 ml de la solution de chlore dans CCl $_4$ (4.3 mmol). Il se forme un précipité qui se redissout lentement. Après 16 h d'agitation, la solution organique, lavée à l'eau et évaporée fournit 0.42 g de cristaux qui sont séparés par CCE (éluant CHCl $_3$): 1ère fraction: trichloropyrroline 4, 0.13 g (32%); 2ème fraction: chlorhydrate de la pyrroline 2: F 245° (d), $[\alpha]_D + 31^\circ$. Analyse: $C_{21}H_{33}NCl = 335.94$. Masse: 299 (M-HCl). IR: bandes larges entre 2500 et 2000 (C=N(H)-); 1688 (C=N); 770, 715, 675 (C-Cl). RMN: 0.73, s (CH $_3$ 19); 2.61, m à allure de triplet (CH $_2$ 21); 3.71, s élargi (CH $_2$ 18); aux environs de 3 ppm, m (H-17). Un composé présentant les mêmes caractéristiques est obtenu par addition à une solution dans l'éther de la pyrroline 1, d'un excès d'une solution d'HCl dans l'éther. Ce chlorhydrate insoluble dans l'eau à la température ambiante reste dans la phase organique lors du lavage à l'eau en fin de réaction, il migre sans se dissocier sur une plaque de silice neutre. Une solution de chlorhydrate (0.05 g) dans 5 ml de CCl $_4$ est additionné de 1 ml de solution de Cl $_2$ dans CCl $_4$ (~3 éq). Après 16 h on recueille 0.056 g de cristaux correspondant à un mélange du chlorhydrate de départ et de l'imine trichlorée 4 (2/1; analyse par RMN).

Action du chlore en présence de carbonate de sodium N-chloro-amino-18 trichloro-21 (5 α) prégnane-20, 9

(i) Une solution de 0.1 g de pyrroline 1 (0.33 mmol) dans 1 ml de CCl $_4$ est additionnée de 0.1 g de carbonate de sodium anhydre puis de 2.2 ml de solution de Cl $_2$ dans CCl $_4$ (1.46N) (1 mmol). Après 1 h d'agitation, le précipité est essoré. Le filtrat évaporé laisse 0.14 g de cristaux blancs constitués par la trichloropyrroline 4 contenant à l'analyse par CCM des traces de l'imine de départ, de la chloramine 9 et des imines mono et dichlorées 2 et 3. Avec 1.37 équivalent de chlore et après 10 mn, le produit brut correspond à un mélange de la pyrroline de départ et de la pyrroline trichlorée (analyse par RMN) contenant des traces décelables par CCM des imines mono et dichlorées.

(ii) Une solution de 0.15 g de pyrroline 1 (0.49 mmol) dans 3 ml de CCl $_4$ est additionnée de 0.3 g de carbonate de sodium anhydre puis de 1.95 ml de solution (1.75N) de chlore dans CCl $_4$ (3.43 mmol). Cette solution est ajoutée en trois fois toutes les 30 min. Après 1 h 30 min d'agitation, la suspension est filtrée et

l'insoluble lavé avec CCl_4 . Le filtrat fournit, après évaporation, une résine incolore qui est analysée telle quelle: pour $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NOCl}_4 = 455.29$, Calc.: C, 55.39; H, 6.89; N, 3.07; O, 3.51; Cl, 31.17. Tr.: C, 55.60; H, 6.52; N, 3.60; O, 2.98; Cl, 31.30%. IR (film): 3530 (NH), 1738 (C=O), bandes entre 850 et 650 (C-Cl). RMN: 0.75 s (CH_3 , 19); 2.39 et 3.32 deux d. J = 8 (système AB, CH_2 -18); 3.70 s disparaissant par deutériation (NH). Ces résultats sont en accord pour une structure de N-chloro-amino-18 trichloro-21 (5 α) préganone-20, 9, qui rend compte des propriétés chimiques décrites plus loin.

(iii) Une solution de 0.15 g de pyrroline 1 (0.49 mmol) dans 3 ml de CCl_4 est additionnée de 0.15 g de carbonate de sodium anhydre puis deux fois à 30 min d'intervalle de 0.65 ml de la solution de chlore dans CCl_4 (1.75N) (2.28 mmol en tout). Après 30 min d'agitation puis filtration, sont isolés, par évaporation du filtrat, 0.2 g de trichloropyrroline 4 (identifiée par CCM et RMN).

Ce produit brut dissous dans 3 ml de CCl_4 est additionné de 0.3 g de carbonate de sodium anhydre, puis de 0.65 ml de solution de chlore (1.35N) (8 mmol). Après 30 min d'agitation, la solution incolore est filtrée et le solvant évaporé fournit 0.23 g d'une résine incolore dont le spectre de RMN correspondant à la chloramine 9 précédemment décrite. Nota: l'action du chlore sur la pyrroline trichlorée n'est pas exactement reproductible. La chloramine 9 restant le produit majoritaire de la réaction est accompagnée dans certains essais par un produit secondaire qui n'a pu être isolé.

Réactivité de la N-chloro amino-18 trichloro-21 (5 α) préganone-20, 9

Une solution de 0.005 g de chloramine 9 brute dans 1 ml de méthanol est additionnée de 1 ml d'une solution aqueuse à 10% d'iode de potassium. La solution jaunit rapidement pour devenir marron foncé avec formation d'un précipité blanc. Une solution dans l'acétone de la chloramine 9 brute (0.165 g) laisse déposer des cristaux de trichloropyrroline 4 (0.05 g). Le résidu d'évaporation des eaux mères est constitué principalement par la trichloropyrroline 4 accompagnée de produits secondaires (analyse par CCM et RMN). Une solution de 0.25 g de chloramine 9 brute dans l'éther (2.5 ml) additionnée d'une solution saturée de HCl sec dans l'éther se colore en jaune (odeur de chlore) en même temps qu'il se forme un précipité blanc de trichloropyrroline 4 qui est filtré (0.025 g). Les eaux-mères contiennent le dérivé 4 accompagné de produits secondaires (analyse par CCM et RMN). Une solution de 0.2 g de chloramine 9 brute dans un mélange de méthanolate de sodium-méthanol (0.18 g de Na dans 12 ml de MeOH) est portée à reflux pendant une heure. Il se forme un précipité blanc (NaCl). Après évaporation du solvant et traitement, on isole 0.142 g d'un produit cristallisé dont le constituant principal est la lactame 11. Une séparation par CCE fournit 0.02 g de cette lactame identifiée à un échantillon de référence.[†]

PRÉPARATION DES PYRROLINES BROMÉES

N-déméthyl tribromo-21 (5 α) conénine-20(N) 6

(i) Une solution de 0.1 g de pyrroline 1 (3.3 mmol) dans 5 ml de CH_2Cl_2 est additionnée de 0.4 g de carbonate de sodium anhydre puis progressivement de 0.192 g de brome (1.2 mmol) dissous dans 3 ml de CH_2Cl_2 . Après 3 h d'agitation, la solution est filtrée et l'insoluble lavé avec CCl_4 . Le solvant évaporé laisse 0.18 g de pyrroline tribromée 6 cristallisée homogène à la CCM. Le produit est cristallisé dans l'acétone: F 202° (d), $[\alpha]_D^{25} + 65^\circ$. Analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NBr}_3 = 536.21$. IR: 1620 (C=N); 710, 740 (C-Br). RMN: 0.73, s (CH_3 -19); 3.79, s (CH_2 -18); 3.16, m (H-17).

(ii) A 1 g de pyrroline 1 (3.3 mmol) dissoute dans 10 ml d'acide acétique sont ajoutés 75 ml d'eau distillée, puis une solution de 11 g de bromure de sodium dans un mélange de 50 ml d'hypochlorite de sodium et 25 ml d'eau. Après agitation jusqu'à disparition du produit de départ (18 jours), puis alcalinisation par 100 ml de lessive de soude, le milieu est extrait au chlorure de méthylène. Après traitement, sont obtenus 1.58 g de produit brut qui cristallisé dans l'acétone fournit 1.0 g de tribromopyrroline 6.

[†]Cet échantillon a été préparé par le Dr. P. Milliet, que nous remercions, par action de l'acide p-nitro perbenzoïque sur la benzoylamino-18 (5 α) préganone-20^{20a} selon la méthode de Sorm et al.^{20b}

N-déméthyl dibromo - 21 (5 α) conénine - 20(N) 5

Une suspension de 0.18 g de N-bromosuccinimide (1 mmol) dans 50 ml de CCl_4 est portée à reflux et additionnée d'une solution de 0.3 g de pyrroline 1 ($1 \cdot 10^{-3}$ mol) dans 2 ml de CCl_4 . Le mélange jaunit puis devient homogène. Après 3 h de reflux puis refroidissement, la succinimide est filtrée. Le filtrat fournit 0.415 g de produit brut cristallisé qui est séparé par CCE (éluant: MeOH/ CHCl_3 , 1/24). 1ère fraction: dibromopyrroline 5, 0.15 g (32%). Cristallisation dans l'acétone: F 165°. Analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NBr}_2 = 457.30$. IR: 1640 (C=N). RMN: 0.76, s (CH_3 , 19); 3.67, s élargi (CH_2 , 18); 3.03, m (H-17); 6.27, s disparaissant par deutériation (H-21).

Tribromure de N-déméthyl (5 α) conéninium-20(N) 13

(i) Une solution de 0.5 g de pyrroline 1 (3.3 mmol) dans 10 ml d'éther est additionnée de 0.107 g de brome (6.3 mmol). Il se forme un précipité orangé qui, après 30 min d'agitation du milieu, est essoré, lavé à l'éther et séché sous vide à l'abri de la lumière. Sont obtenus 0.15 g de tribromure 13, F 190° (d) (après cristallisation dans l'acétone). Analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{NBr}_3 = 540.23$. IR: 1690 (C=NH-). RMN: 0.73, s (CH_3 , 19); 2.66, s élargi (CH_2 , 21); 3.83, s élargi (CH_2 -18); 3.13, m (H-17). Le tribromure 13 agité avec une solution aqueuse de soude conduit quantitativement à la pyrroline 1. De l'iode est libéré par addition d'une solution aqueuse de KI à une solution alcoolique du tribromure 13.

(ii) Une solution de pyrroline 1 dans 1 ml de méthanol est additionnée de 0.5 ml de la solution d'HBr à 48% puis de 10 ml de benzène. Les solvants sont évaporés sous vide et de benzène anhydre est évaporé sur le résidu jusqu'à poids constant. Il reste 0.127 g de bromhydrate de la pyrroline 1 (cristaux crèmes, F > 260° (d)). Par cristallisation dans l'acétone, F > 260° (d) - analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{NBr} = 380.41$ IR: 2560 et 1690 (C=NH-). RMN: 0.73, s (CH_3 -19); 2.66, m (CH_2 -21); 3.90, s élargi (CH_2 -18); 3.13, m (H-17). Une solution de ce bromhydrate dans 2 ml de CH_2Cl_2 est additionnée de 0.017 g de Br_2 et agitée 30 min. Le solvant évaporé laisse 0.051 g de cristaux orangés qui, cristallisés dans le chloroforme conduisent au tribromure 13 identique au produit précédemment obtenu.

Nota—L'action de 2 mol de Br_2 sur la pyrroline 1 dans le CCl_4 se traduit par la formation d'un précipité orangé qui, en milieu alcalin, retourne à la pyrroline 1 avec formation d'une trace de pyrroline tribromée 6 (détectée par CCM).

Remerciements—Nous tenons à remercier le Dr. G. Lukacs pour l'interprétation des spectres de RMN du ^{13}C .

BIBLIOGRAPHIE

- ^{1a}F. Buzetti, W. Wicki, J. Kalvoda et O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **42**, 388 (1959); ^{1b}V. Cerny et F. Sorm, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **25**, 2841 (1960); ^{2a}A. Kasal, V. Cerny et F. Sorm, *Ibid.* **25**, 2849 (1960); ^{2b}J. Hora et V. Cerny, *Ibid.* **26**, 2217 (1961); ³M.-M. Janot, X. Lusinch, et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim.* 1566 (1964); ⁴P. Milliet et X. Lusinch, *Tetrahedron* **30**, 2825 et 2833 (1974).
- ^{5a}J. F. W. Kaena et R. R. Schumaker, *Tetrahedron* **26**, 5, 191 (1970); ^{5b}W. Coppens et N. Schamp, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **81**, 643 (1972); ⁶H. Ahlbrecht et H. Hanijch, *Synthesis* 108 (1973); ⁷N. De Kimpe et N. Schamp, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **83**, 507 (1974), *Tetrahedron Letters* 3779 (1974); ⁸H. Quajt et A. Hueblein, *Ibid.* 3317 (1975); ⁹N. De Kimpe, N. Schamp et W. Coppens, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **84**, 227 (1975); ¹⁰N. De Kimpe et N. Schamp, *Ibid.* **84**, 235 (1975).
- ¹¹W. Seeliger, E. Aufderhaar, W. Diepers, R. Feinauer, R. Nehring, W. Thier et H. Hellmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **5**, 875 (1966); ¹²E. Aufderhaar et W. Seeliger, *Ann.* **701**, 166 (1967).
- ¹³B. R. Brown, D. L. Hammick, B. H. Thewlis et D. J. Walbridge, *J. Chem. Soc.* 1369 (1953); ¹⁴W. Mathes et H. Schuly, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2**, 144 (1963), et références citées.
- ¹⁵G. Lukacs, G. Roblot, P. Milliet et X. Lusinch, *C. R. Acad. Sci., Paris* **275**(C), 291 (1972).
- ¹⁶X. Lusinch, *Tetrahedron Letters* 177 (1967); ¹⁷J. P. Jeannot, X. Lusinch, P. Milliet et J. Parello, *Tetrahedron* **27**, 401 (1971).
- ¹⁸J. P. Alazard, B. Khémis et X. Lusinch, *Ibid.* **31**, 1427 (1975).

- ⁸J. Parello, R. Beugelmans, P. Milliet et X. Lusinchi, *Tetrahedron Letters* 5087 (1968).
- ⁹P. Neale, M. R. Walsh et N. L. Marais, *J. Org. Chem.* **30**, 3683 (1965).
- ¹⁰P. G. Gassman et R. L. Cryberg, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 5176 (1969).
- ¹¹A. Picot et X. Lusinchi, *Synthesis* 109 (1975).
- ¹²H. Ruschig, W. Fritsch, J. Schmidt-Thome et W. Haede, *Chem. Ber.* **88**, 883 (1955).
- ¹³H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2nd Edn, p. 459. Benjamin, Menlo Park, California (1972).
- ¹⁴D. H. R. Barton, N. J. A. Gutteridge, R. N. Hesse et M. M. Pechet, *J. Org. Chem.* **34**, 1973 (1969); N. J. A. Gutteridge et J. R. M. Dales, *J. Chem. Soc.* C122 (1971).
- ¹⁵E. Schmitz et D. Murawski, *Chem. Ber.* **98**, 2526 (1965).
- ¹⁶A. Hassner et S. S. Burke, *Tetrahedron* **30**, 2613 (1974).
- ¹⁷A. Picot et X. Lusinchi, *Tetrahedron Letters* 903 (1973).
- ¹⁸N. De Kimpe, R. Verhe et N. Schamp, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **84**, 701 (1975), et références citées.
- ¹⁹A. Picot et X. Lusinchi, *Tetrahedron Letters* 679 (1974).
- ^{20a}G. Lukacs, A. Picot, L. Cloarec, A. Kornprobst, L. Alais et X. Lusinchi, *Tetrahedron* **27**, 3215 (1971); ^bA. Kasal, V. Cerny et F. Sorm, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **28**, 411 (1963).