

FIXATION D'UN GROUPE DIMETHYLAMINOMETHYLENE, CYANO OU HYDROXYMETHYLENE

EN POSITION 4 DES STEROIDES

Chanh Huynh et Sylvestre Julia

Laboratoire de Synthèse des Produits Naturels [§], Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris, 11 rue Pierre et Marie Curie, 75 - Paris Vème, France

(Received in France 7 November 1969; received in the UK for publication 27 November 1969)

Les cétones conjuguées du type 1 sont connues pour donner par action du t-butylate de potassium et sous contrôle thermodynamique, les anions 3,5-diénoles. Ceux-ci, après action d'halogénures d'alcoyle, conduisent à des cétones substituées en position 4 ¹). Nous avons cherché d'autres réactifs électrophiles capables de réagir avec ces diénoles et permettant de fixer un carbone fonctionnel tel que les groupes diméthylaminométhylène, nitrile, hydroxyméthylène, etc...

Une solution de 3,5-diénole, préparée à partir de Δ^4 -cholesténone-3 et de t-butylate de potassium dans le tétrahydrofurane, a été traitée par un des sels suivants: $(\text{CH}_3)_2\text{N}^{\oplus}=\underset{\text{H}}{\text{C}}-\text{OC}_2\text{H}_5$, BF_4^{\ominus} ²) ou $(\text{CH}_3)_2\text{N}^{\oplus}=\underset{\text{H}}{\text{C}}-\text{OCH}_3$, $\text{SO}_4\text{CH}_3^{\ominus}$ ^{3,4}). Cela conduit (25 et 27 %) à la diméthylaminométhylène-4 cholestèn-5 one-3, 2, $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{ON}$, $F = 183^\circ$, $[\alpha]_D -112^\circ$; I.R.: 1680 et 1580 cm^{-1} ; $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 240$ et 335 nm, $\epsilon = 10400$ et 9500; R.M.N.: δ 5,13 (1 H, m), 7,52 (1 H, m), 2,95 (6 H, s). Par hydrolyse acide, on obtient l'hydroxyméthylène-4 cholestèn-5 one-3, 8a, $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_2$, $F = 118^\circ$, $[\alpha]_D -52^\circ$; I.R.: 1630 et 1580 cm^{-1} ; $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 231,5$ et 337 nm, $\epsilon = 15300$ et 3420; R.M.N.: δ 5,6 ($\text{C}^6\text{-H}$, m), 9,14 ($\text{C}^5\text{-H}$, d, $J=2$ Hz), 14,85 ($\text{C}^4\text{-OH}$, d, $J=2$ Hz); le proton oléfinique du groupe hydroxyméthylène est dans la zone de déblindage de la liaison éthylénique 5,6 et apparaît ainsi à champ plus faible que normalement ⁷).

Cette hydroxyméthylène-cétone 8a a été transformée en isoxazole 5a, $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{ON}$, $F = 120^\circ$, $[\alpha]_D -71^\circ$; I.R. : 1676 et 1612 cm^{-1} ; $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 230$ nm, $\epsilon = 15000$, R.M.N.: δ 5,72 ($\text{C}^6\text{-H}$, m), 8,26 ($\text{C}^{4'}\text{-H}$, s).

L'isoxazole 5a a ensuite été isomérisé ⁸) par le méthylate de sodium en cyano-4 Δ^4 -cholesténone-3, 3a, $F = 140^\circ$, $[\alpha]_D +125^\circ$; I.R.: 2230, 1690 et 1595 cm^{-1} ; $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 250$ nm,

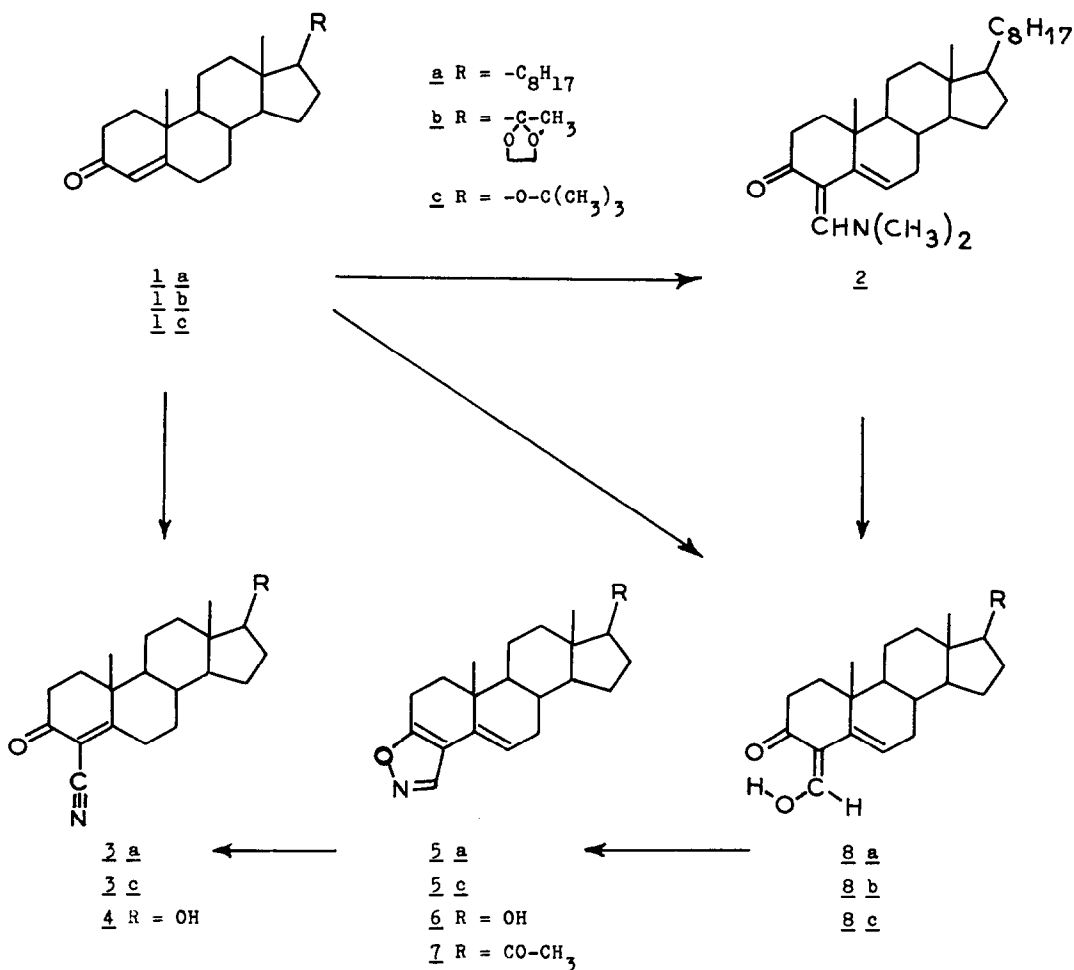
*) Equipe de Recherche du C.N.R.S.

$\epsilon = 16800$. La structure de ce cétonitrile a été confirmée: l'acétoxy-3 β cyano-4 β cholestanol-5 α obtenu par une autre voie ⁹⁾ a été saponifié et le cyano-diol, après oxydation puis déshydratation alcaline donne un céto-nitrile identique au précédent.

Nous avons obtenu le même céto-nitrile 3a en faisant agir l'anion 3,5-diénoolate de la cholesténone sur le cyanate de phényle $C_6H_5-O-C\equiv N$. Ce dernier, connu pour avoir un atome de carbone très électrophile à cause des deux atomes voisins électronégatifs, avait déjà été utilisé en synthèse pour transférer un groupe nitrile à des carbanions issus de méthylènes activés par deux groupes électroattracteurs ¹⁰⁾. L'éther t-butylique de la testostérone 1c ¹¹⁾ donne ainsi 57 % de cétonitrile 3c, $C_{24}H_{35}O_2N$, F = 194°; $[\alpha]_D +146^\circ$. Le groupe éther peut ensuite être coupé par l'acide trifluoroacétique pour donner la cyano-4 testostérone 4, $C_{20}H_{27}O_2N$, F = 175°, $[\alpha]_D +142^\circ$.

Les résultats précédents nous ont amenés à étudier les réactions des formiates d'alcoyle et d'aryle avec les anions 3,5-diénolates stéroïdes. Nous avons constaté que le formiate d'éthyle et l'anion 3,5-diénoolate de la cholesténone dans le tétrahydrofurane ne conduisaient pratiquement qu'à un mélange de cétone de départ et de cétone déconjuguée. En opérant dans les mêmes conditions et en remplaçant le formiate d'éthyle par le formiate de phényle ¹²⁾, nous avons obtenu 51 % d'hydroxyméthylène-4 cholestén-5 one-3, 8a, identique à celle déjà préparée plus haut. On peut ainsi préparer d'autres hydroxyméthylène-4 Δ^5 -cétones : 8b (46 %) ¹³⁾, $C_{24}H_{34}O_4$, F = 172°, $[\alpha]_D = -57^\circ$ et 8c (43 %), $C_{24}H_{36}O_3$, F = 145°, $[\alpha]_D -67^\circ$ ainsi que les isoxazoles correspondants: 5c, $C_{24}H_{35}O_2N$, F = 138°, $[\alpha]_D -84^\circ$; 6, $C_{20}H_{27}O_2N$, F = 194°, $[\alpha]_D -98^\circ$ et 7, $C_{22}H_{29}O_2N$, F = 210°, $[\alpha]_D -22^\circ$.

Cette préparation d'hydroxyméthylène-4 Δ^5 oxo-3 stéroïdes complète l'ancien procédé qui utilisait le formiate d'éthyle avec certaines bases et conduisait à des hydroxyméthylène-2 Δ^4 oxo-3 stéroïdes ¹⁴⁾. Le formiate de phényle paraît être un ester "activé" dont l'intérêt rappelle celui des esters d'aryle déjà utilisés en synthèse peptidique et pour l'acylation des cétones ¹⁵⁾. Dans le cas de la réaction avec les anions 3,5-diénolates stéroïdes, il semble que la présence d'un groupe partant efficace, tel l'anion phénolate, soit indispensable pour assurer la transformation de l'intermédiaire aldolique en hydroxyméthylène-4 Δ^5 -cétone-3. Le formiate d'éthyle conduirait à une molécule aldolique qui préférerait évoluer vers l'énoolate de départ, parce que l'efficacité nucléofuge de l'anion éthoxy n'est pas assez grande pour permettre la formation irréversible du



systeme diénique assez contraint.

Références:

1. voir la littérature à ce sujet dans : D.N. Kirk et M.P. Hartshorn, Steroid Reaction Mechanisms, Elsevier Publishing Company, 1968, p. 154 et 168.
2. H. Meerwein, W. Florian, N. Schön et G. Stopp, Ann. Chem., **641**, 1 (1961).
3. H. Bredereck, F. Effenberger et G. Simchen, Angew. Chem., **78**, 493 (1961); Chem. Ber., **96**, 1350 (1963).

4. Certains de ces sels sont par ailleurs connus pour réagir avec les carbanions issus du cyclopentadiène ⁵⁾ ou de méthylènes activés par deux groupes électro-attracteurs ⁶⁾.
5. K. Hafner, K.H. Vöpel, G. Floss et C. König, Ann. Chem., 661, 52 (1963).
6. H. Bredereck et K. Bredereck, Chem. Ber., 94, 2278 (1961).
7. E.W. Garbisch, J. Amer. Chem. Soc., 85, 1696 (1963); L. Bardou, J. Elguero et R. Jacquier, Bull. Soc. Chim. France, 297 (1967).
8. selon un procédé général décrit par W.S. Johnson et W.E. Shelberg, J. Amer. Chem. Soc., 67, 1745 (1945).
9. S. Julia et C. Moutonnier, Bull. Soc. Chim. France, 3211 (1965).
10. E. Grigat, R. Pütter et E. Mühlbauer, Chem. Ber., 98, 3777 (1965); D. Martin et S. Rackow, ibid., 98, 3662 (1965); voir une revue d'ensemble: E. Grigat et R. Pütter, Angew. Chem., 79, 219 (1967).
11. H.C. Beyerman et G.J. Heiszwolf, Rec. Trav. Chim. Pays Bas, 84, 203 (1965).
12. préparé selon W. Stevens et A. Van Es, ibid., 83, 863 (1964); A. Van Es et W. Stevens, ibid., 84, 1247 (1965).
13. à partir du monodioxolanne en 20 de la progestérone 1b : M. Gut, J. Org. Chem., 21, 1327 (1956). Nous avons trouvé plus pratique de préparer ce composé par les étapes suivantes: progestérone \rightarrow pyrrolidino-3 céto-20 prégnadiène-3,5 \rightarrow perchlorate d'eniminium, F = 260° \rightarrow 1b; voir B. Gadsby et M.R.G. Leeming, Chem. Communications, 596 (1968); R.W. Kelly, I. McClenaghan et P.J. Sykes, J. Chem. Soc., (C), 2375 (1967).
14. référence ¹⁾, p. 182.
15. E.H. Man, F.W. Swamer et Ch.R. Hauser, J. Amer. Chem. Soc., 73, 901 (1951); F.W. Kirby, T.M. Harris et Ch.R. Hauser, J. Org. Chem., 28, 2266 (1963).