

MILIEUX HYPERACIDES - V - REACTION D'ISOMERISATION A LONGUE DISTANCE

J.C. JACQUESY^S, R. JACQUESY et G. JOLY

Laboratoire de Chimie XII - Faculté des Sciences - Poitiers

(Received in France 13 October 1972; received in UK for publication 16 October 1972)

Dans le cours de nos études (1) sur l'utilisation des milieux hyperacides dans un but synthétique, nous avons été amenés à étudier le comportement d'énones stéroïdiques dans le mélange HF/SbF₅.

Le substrat choisi est la 19 Nor androstène-4 dione-3,17 2 obtenue par oxydation de la 19 Nor testostérone 1 qui, elle, se deshydrate très facilement dans les milieux hyperacides.

La réaction est effectuée à 0°C dans les conditions décrites précédemment (1a). Après 10 minutes, on neutralise et extrait à l'éther. On isole alors, par simple recristallisation de l'éther isopropylique, l'ènedione 3 (75% isolé) dont la structure est démontrée comme suit:

- l'hydrogénation catalytique de 3 (Pd/C) conduit aux dicétones saturées 4 et 5 séparées par chromatographie sur gel de silice et obtenues dans un rapport d'environ 1/2. Les propriétés spectroscopiques (3) de ces dicétones sont en accord avec les structures proposées.

- chacune des dicétones 4 et 5 est traitée par 2 équivalents de brome dans l'acide acétique additionné d'une goutte d'acide bromhydrique. Après une heure, chaque dibromocétone est isolée par précipitation à l'eau et, après séchage, traitée par LiCl, Li₂CO₃ dans le diméthylformamide à reflux sous azote pendant 4 heures. Après extraction, on isole deux phénols identiques 6 authentifiés par comparaison avec un échantillon de 14 isooestrone synthétisé par ailleurs (5).

Les fonctions oxygénées sont donc toujours en position 3 et 17, et les stéréochimies des carbones assymétriques 10, 9, 8 et 14 définies. La structure de l'ènedione 3 est confirmée de la façon suivante:

- le composé 3 est réduit par le borohydrure de sodium (1,2 équivalents) dans l'isopropanol à 0°C et, après purification chromatographique sur gel de silice, conduit au composé 7 identique en tout point au dérivé obtenu par CRABBE et collaborateurs par réaction de Birch sur la 14 isooestrone 6 (5).

DISCUSSION

Cette réaction conduit donc à un produit unique dans lequel un seul centre d'assymétrie a été modifié.

Il est connu (6) que dans les milieux hyperacides les cétones conjuguées existent essentiellement sous forme protonée sur l'oxygène, mais que des espèces, diprotonées à la fois sur l'oxygène et la double liaison, peuvent intervenir transitoirement.

Dans les conditions opératoires, l'ènedione 2 existe sous forme diprotonée sur les oxygènes 3 et 17 et peut subir une protonation supplémentaire en position 4, conduisant à une espèce dans laquelle la proximité des charges positives dans le cycle A induit un réarrangement de type spinal.

Lorsque la réaction est effectuée dans FD/SbF_5 , on observe en effet en R.M.N. la disparition du proton vinylique en position 4 dans l'ènedione 3 d_x . Le spectre de masse de 3 d_x indique un taux élevé d'incorporation de deutérium, taux maximum qui reste inchangé après traitement au méthanol chlorhydrique. On observe cependant une légère différence dans la distribution du deutérium avant et après traitement acide.

Après traitement dans les conditions habituelles (10 minutes; 0°C) par le mélange HF/SbF_5 , le composé polydeutééré 3 d_x voit sa teneur en deutérium diminuer. Un second traitement dans HF/SbF_5 accentue encore cette diminution, ainsi que le montre le tableau suivant:

Evolution de la teneur en deutérium dans le composé 3

($\sum d_x$ dans l'ion moléculaire = 100%)

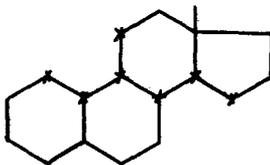
	d_0	d_1	d_2	d_3	d_4	d_5	d_6	d_7	d_8	d_9	d_{10}	d_{11}	d_{12}	d_{13}
<u>3</u> d_x	0,6	0,75	0,45	0,75	1,4	1,9	4	8,5	16,5	33	22	8,95	3,15	0,3
<u>3</u> d_x + HCl/MeOH	2,9	0,7	1	1,15	1,8	9,5	16,3	19,2	17	14,7	9	3,8	1,9	0,85
<u>3</u> d_x + HF/SbF ₅	16	29	24	16	9	3,5	2,5							
<u>3</u> d_x + 2 fois HF/ SbF ₅	30	35	19,5	9,5	4	1,5								

On peut conclure de ces expériences:

a) dans le milieu, il se confirme que la proportion de forme énolique est négligeable (8),

b) la réaction procède par l'intermédiaire d'une série d'ions carbéniums en équilibre avec les oléfines correspondantes (7) puisque, par un tel mécanisme, on s'attend, après traitement acide, à une incorporation maximum de 12 atomes de deutérium,

Les atomes marqués x
sont ceux qui sont
susceptibles d'incorporer
1 ou 2 D.



c) la réaction conduit au composé thermodynamique possédant à la fois une partie cis hydrindanique et un système cétonique conjugué.

d) le fait que l'isomère stable 3 d_x remis en présence de HF/SbF₅ échange ses atomes de deutérium avec le milieu implique que l'ion carbénium initialement formé en position 5 se déplace le long du squelette carboné jusqu'à la position 14, malgré l'absence de tension à la jonction des cycles C et D (9).

C'est, à notre connaissance, la première fois qu'est observée une telle isomérisation à longue distance, le réarrangement spinal procédant du cycle A vers le cycle D et revenant au cycle A.

Nous tenons à remercier Monsieur P. CRABBE pour la fourniture d'un échantillon de 7, Monsieur J. BARBIER pour la prise des spectres de masse sur un spectromètre Thomson THN 206 (Introduction directe, Temp. 120°C) et Monsieur F.X. JARREAU pour la prise des α/D .

- 1) a J.P. GESSON, J.C. JACQUESY et R. JACQUESY Tetrahedron Letters 1971 p. 4733
b J.C. JACQUESY, G. JOLY et J.P. GESSON Compt. Rend. Acad. Sc. C 1972 p. 969
c J.M. COUSTARD et J.C. JACQUESY Tetrahedron Letters 1972 p. 1841
 - 2) F = 134°C $\alpha/\text{D} = +125^\circ$ I.R. 1735, 1675 cm⁻¹ (C=O); 1620 cm⁻¹ (C=C)
R.M.N. Me 18 à 1,1 ppm; proton vinylique: singulet à 5,75 ppm
D.C. (diox.): inf. 354 nm (-0,45); min. 344 nm (-0,99); max. 340 nm (-0,93); min. 330 nm (-1,29)
max. 324 nm (-1,11); min. 319 nm (-1,23); inf. 303 nm (-0,52); max. 282 nm (+0,38)
 - 3) Dicétone 4 : F = 134°C $\alpha/\text{D} = +137,5$ R.M.N. Me 18 à 1,1 ppm
D.C. (diox.): min. 322 nm (-0,04); max. 292 nm (+1,63)
Dicétone 5 : F = 170°C $\alpha/\text{D} = +105$ R.M.N. Me 18 à 1,1 ppm
D.C. (diox.): inf. 315 nm (-0,35); max. 312,5 (-0,34); min. 307 nm (-0,38); max. 277 (+0,14)
- il est connu (4) que de nombreuses cétones en 17 du type de celle présente dans les composés 3, 4 et 5 possèdent une double absorption dichroïque, légèrement négative vers 315 nm (-0,04 < $\Delta\epsilon$ < -0,28) et nettement positive vers nm ($\Delta\epsilon = +0,5$),

- 4) F. FRAPPIER Thèse, Orsay 1970.
- 5) P. CRABBE, A. CRUZ et J. IRIARTE Can. J. Chem. 1968, 46, 349.
- 6) H. HOGEVEEN Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 1968, 87, 1295.
- 7) Y. NAKATANI, G. PONSINET, G. WOLFF, J.L. ZUNDEL et G. OURISSON Tetrahedron Letters 1972, 28, 4249.
M.M. JANOT, F. FRAPPIER, J. THIERRY, G. LUKACS, F.X. JARREAU et R. GOUTAREL

Tetrahedron Letters 1972, p. 3499.

8) G.A. OLAH, M. CALIN et D.H. O'BRIEN.

J. Amer. Chem. Soc. 1967, 89, 3586.

9) J. BASCOUL, B. COCTON et A. CRASTES DE PAULET

Tetrahedron Letters 1969 p. 2401.

