

SYNTHESE STEREOSELECTIVE DE STEROIDES MONOFLUORES EN POSITION TERTIAIRE

Andre AMBLES et Rose JACQUESY

Laboratoire de CHIMIE XII - F.R.A. N° 556 - 40, Av. du Recteur PINEAU - 86022 POITIERS
FRANCE

(Received in France 19 January 1976; received in UK for publication 24 February 1976)

Dans le cadre de nos recherches concernant l'introduction d'un atome de fluor dans une configuration donnée, nous avons examiné la stéréochimie, en série cholestane, de la substitution nucléophile d'un groupe hydroxyle tertiaire par un anion fluorure.

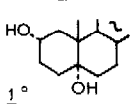
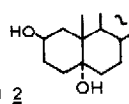
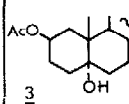
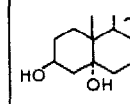
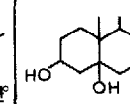
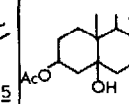
Quelques uns des résultats obtenus sont réunis dans le tableau. Les rendements sont exprimés en pourcentage par rapport au produit de départ mis en réaction. Le complément est constitué, généralement, de produits d'isomérisation spinale et d'environ 5% de produits de déshydratation. Les réactions A sont effectuées dans un mélange 1/2 en volume d'acide fluorhydrique anhydre et de chlorure de méthylène à -60°C pendant 50 mn pour les composés 1, 2 et 3 et pendant 15 mn pour les composés 4, 5 et 6. Les réactions B sont effectuées à -30°C pendant 15 mn dans le complexe HF-Pyridine (1) sauf cas particulier indiqués dans le tableau. Nous n'avons pas observé de fluoruration en position secondaire.

On note tout d'abord une meilleure régiosélectivité dans le complexe HF-Pyridine dans lequel la proportion de dérivés réarrangés est moindre (0 à 10% contre 10 à 67% dans HF anhydre). On remarque par ailleurs que dans ce milieu - à l'exception du cas du composé 2 que nous examinerons ultérieurement et qui conduit à un mélange des épimères en position 5 - la substitution nucléophile se fait avec rétenion de configuration et avec une excellente stéréospecificité, ainsi qu'en témoigne le rapport inversion/rétenion de configuration comparé à celui obtenu dans le mélange HF-CH₂Cl₂ où la substitution se produit préférentiellement soit avec rétenion (cas des composés 1, 4, 5) ou inversion de configuration (cas du composé 2).

Nous pensons que trois effets, antagonistes ou allant dans le même sens, permettent d'expliquer les résultats obtenus :

- Effet de structure primaire du carbocation initialement formé par solvolysse de l'alcool tertiaire protoné et dont la conformation reflète celle du diol de départ. Cet effet est prépondérant : il conduit en général à la rétenion de configuration observée en particulier dans le complexe HF-Py. Il est analogue, quoique plus nettement marqué, à celui mis en évidence, dans HCl, par GROB et coll. (2).

- Effet syn-orienteur du groupe hydroxyle secondaire induisant l'introduction de l'atome de fluor du côté qu'il occupe. Il est particulièrement net dans la réaction du diol 2 dans le mélange HF-CH₂Cl₂. On note que cet effet, lié à la position et la configuration axiale du groupe hydroxyle secondaire (3), est optimal dans la conformation trans de la paire d'ions initiale. Un effet syn-orienteur partiel subsiste dans le complexe HF-Py, par suite de la présence de HF libre qui accompagne le fluorure de pyridinium polymère (4), et s'oppose à l'effet de structure primaire du carbocation initial dans le composé 2, expliquant la faible stéréosélectivité observée (réaction 2 B); on remarque que, comme attendu puisque les acétates n'induisent pas ce type

Produit de départ Fluorure obtenu en %												
	1°		2		3		4		5		6	
	A	B	A	B ^{°°°}	A	B	A	B	A	B	A	B ^{°°°°}
5αF	56	88	8	50	40	69	58	78	10,5	0	16	1
5βF	0	0	60	43	48	8	14	Traces	67	8°°	16	85

° Les acétates secondaires correspondants donnent des résultats analogues à ceux des diols.
 °° Le complément est constitué du produit de départ n'ayant pas réagi.
 °°° -35°C; 10 mn - °°°° - 35°C: 15 mn.

d'effet (3), l'acétate correspondant (réaction 3B) conduit majoritairement au dérivé 5α fluoré.

-Effet stérique. La présence d'une forte interaction 1,3 diaxiale dans le carbocation initial peut favoriser l'isomérisation d'une paire d'ions trans en une paire d'ions cis, du moins dans le mélange HF-CH₂Cl₂; c'est le cas de l'acétate 3.

Deux cas particuliers sont également notés : le diol 5, qui présente une liaison hydrogène intramoléculaire forte, est peu réactif dans le complexe HF-Py dans les conditions utilisées; l'acétate 6 conduit, apparemment, à une absence totale de stéréospécificité dans le mélange HF-CH₂Cl₂. En fait, il n'en est rien car on isole 45% d'un dérivé spirannique, fluoré en position 25, déjà décrit par LEVISALLES et coll. (5) et résultant d'un réarrangement rapide, lié à une décompression stérique, du dérivé fluoré 5β et/ou de la paire d'ions cis correspondante.

En conclusion, la connaissance des trois effets précités et l'utilisation judicieuse du mélange HF-CH₂Cl₂ ou du complexe HF-Py permet d'introduire régiosélectivement et stéréospécifiquement un atome de fluor dans une molécule. Par exemple le diol 2 fournit majoritairement le dérivé fluoré 5β dans HF-CH₂Cl₂ alors que l'acétate 3 conduit à l'épimère 5α dans HF-Py. La généralité de ces méthodes, particulièrement efficaces pour la substitution nucléophile d'un hydroxyle tertiaire et de mise en oeuvre facile, est actuellement à l'étude. L'utilisation des milieux HF-CH₂Cl₂ et HF-Py complète heureusement la toute récente méthode de fluoration sélective des hydroxy amines et hydroxy aminoacides par le mélange HF-SF₄ publié par KOLLONITSCH et coll. (6).

Ce travail représente une partie de la thèse d'Etat de A. AMBLES soutenue le 8 Janvier 1976 à l'Université de Poitiers. Nous remercions la D.G.R.S.T. (contrat n° 74.7.0787) et le C.N.R.S. (allocation de recherche à RJ) pour l'aide accordée et Monsieur le Professeur J.C. JACQUESY pour les nombreuses et fructueuses discussions.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - G.A. OLAH, N. NOJIMA et I. KEREKES, *Synthesis* 780, 786 (1973)
- 2 - A.F. BOSCHUNG, M. GEISEL et C.A. GROB, *Tetrahedron Letters* 5169 (1968)
- 3 - J.C. JACQUESY, R. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. Chim.* 1659 (1967); J.C. JACQUESY, R. JACQUESY, S. MOREAU et M. PETIT, *Bull. Soc. Chim.*, 3609 (1971)
- 4 - G.A. OLAH, N. NOJIMA et I. KEREKES, *Synthesis* 779 (1973)
- 5 - P. BOURGUIGNON, J.C. JACQUESY, R. JACQUESY, J. LEVISALLES et J. WAGNON, *Bull. Soc. Chim.*, 269 (1971)
- 6 - J. KOLLONITSCH, S. MARBURG et L.M. PERKINS, *J. Org. Chem.*, 40, 3808 (1975).