REACTIONS EN MILIEUX HYPERACIDES XXV - OXYDATION PAR L'OZONE : UNE NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX CETO-6 (OU 7) STEROIDES

Jean-Claude JACQUESY et Jean-François PATOISEAU

Laboratoire de Chimie XII - E.R.A. N° 556 40, Avenue du Recteur Pineau - 86022 POITIERS

(Received in France 24 February 1977; received in UK for publication 16 March 1977)

La fonctionnalisation de liaisons non activées peut être réalisée par voie radicalaire ou sous l'influence de réactifs électrophiles tels que CF₃OF ou F₂ (1), CF₃CO₃H (2) ou l'ozone.

C'est ainsi qu'en utilisant ce dernier réactif OLAH et coll. effectuent en milieu acide (HF ou H₂SO₄) ou hyperacide (HSO₃F-SbF₅ ou HF-BF₃) l'oxydation d'alcanes (3), d'alcools ou de dérivés carbonylés (4).

Nous rapportons ici les résultats obtenus en étudiant la réactivité de cétones stéroïdes en solution dans $(HF-SbF_g)$ en présence d'ozone.

Le stéroide (0,5 g) est mis en solution dans un mélange de HF (10 ml) et de SbF₅ (3,5ml) contenu dans un récipient en téflon. L'ensemble est placé sous agitation magnétique et est maintenu à température constante. Un courant d'oxygène et d'ozone (rapport 95/5 - Débit 40 1/heure) est envoyé à la surface du liquide. Après un temps de contact d'au moins une heure, le mélange réactionnel est traité de la manière habituelle et chromatographié sur gel de silice. Le tableau ci-dessous rapporte les principaux résultats obtenus.

	Substrat de départ	Produits (%)		Conditions opératoires :(Température, temps de contact)		
:	<u>1</u> å	: <u>2</u> a :+ <u>3</u> a	(15) (50) ⁷	:	- 20°C; 90 minutes	:
:	<u>1</u> b	: <u>2a + 2b</u> :+ <u>3</u> b	(28) ⁶ (38) ⁸	:	- 20°C; 60 minutes	:
:	<u>1</u> c	; <u>2</u> c + <u>2</u> d ; + <u>3</u> c ; + <u>4</u>	(12) ⁶ (22) ⁸ (6)	:	- 35°C; 60 minutes	:

La réaction se traduit donc par l'oxydation d'un méthylène éloigné des fonctions présentes dans le produit de départ, ce qui confirme la nature électrophile du réactif oxydant. Dans le milieu hyperscide, les carbonyles en positions 3 et 17 (ou 20) étant protonés, les liaisons σ voisines sont désactivées et l'oxydation ne peut intervenir qu'au niveau des cycles B ou C. Il est d'ailleurs logique que la position 12 en série pregnane soit plus réactive qu'en série androstane, ce qui se traduit par la formation de la trione $\underline{4}$ à partir de la cétone $\underline{1}$ C.

a:
$$5\alpha H$$
; $R = 0$ c $5\beta H$; $R = \beta - C - CH_3$, αH d: $5\alpha H$; $R = \beta - C - CH_3$, αH

Si un mécanisme du type de celui proposé antérieurement par OLAH (3) est raisonnable, on ne peut exclure la formation intermédiaire d'ions carbénium ou d'alcools dont l'oxydation conduirait aux produits effectivement obtenus. Les facteurs stériques doivent jouer un rôle important au vu des résultats obtenus à partir des cétones la et 1b (rapports 2/3 différents) et surtout en raison de la faible (sinon nulle) réactivité des positions 8, 9, 11 et 12, pourtant éloignées des carbonyles protonés (3,9).

Les réactions décrites permettent d'accèder en une étape aux céto-7 stéroïdes dant de nombreux dérivés ont une activité pharmacodynamique, et cor tituent un nouvel exemple de la sélectivité des réactifs électrophiles vis-à-vis des liaisons non activées.

Nous remercions pour son aide financière la D.G.R.S.T. (Contrat n° 76.7.0628).

- 1 D.H.R. BARTON, R.H. HESSE, R.E. MARKWELL, M.M. PECHET et S. ROZEN, J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 3036.
- 2 N.C. DENO et L.A. MESSER, Chem. Comm., 1976, 1051.
- 3 G.A. OLAH, N. YONEDA et D.G. PARKER, J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 5261.
- 4 G.A. OLAH, N. YONEDA et R. OHNISHI, J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 7341.
- 5 On observe dans tous les cas la formation d'alcools en quantité faible et variable suivant les essais. L'oxydation chromique du mélange de ces alcools conduit aux triones obtenues dans la même réaction.
- 6 On ne peut éviter lors de la neutralisation du milieu l'épimérisation partielle en position 5. Il en résulte qu'on sépare un mélange des cétones <u>2a</u> et <u>2b</u> ou des cétones <u>2c</u> et <u>2d</u>. Ces mélanges traités par le système MeONa/MeOH conduisent exclusivement à l'épimère à jonction de cycles A/B trans.
- 7 Nous remercions le Professeur J. JACQUES pour la fourniture d'acétoxy-38 androstanedione-7, 17 dont l'hydrolyse alcaline suivie d'une oxydation chromique, nous a permis de préparer un échantillon authentique de cétone 3a.
- 8 Les analyses centésimales et les caractéristiques spectroscopiques des produits nouveaux sont en accord avec les structures proposées : $(5\beta H)$ androstanetrione-3,7,17 3b :F : 224° C $/\alpha/_{D}$ = + 19° (C = 1); I.R. : 1710, 1730 cm⁻¹; RMN (CDC1₃): 3H à 0,90 (s, Me 18); 3H à 1,33 (s, Me 19). $(5\beta H)$ pregnanetrione-3,7,20 3c:F = 212° C; $/\alpha/_{D}$ = + 13° (C = 1); I.R. 1710 cm⁻¹ RMN (CDC1₃): 3H à 0,67 (s, Me 18); 3H à 1,32 (s, Me 19).
- 9 L'encombrement de l'électrophile 03H⁺ favoriserait l'attaque des liaisons σ les plus dégagées.