

ROLE DU METHYLE 4 β DANS LA FORMATION DES OXETANONES EN SERIE
STEROÏDE. CAS DU CYCLE B.

Robert Hanna* , Maher Kodeih et Ali Cherry

Laboratoire de Chimie Organique, Faculté des Sciences,
Université Libanaise, Hadath - Beyrouth - Liban.

Summary: The formation of oxetanones 5 from bromoketones 2 requires the presence of a β -methyl group at C-4. The yield of the reaction 2 \rightarrow 5 is improved by addition of water to the medium.

Les hydroxy-5 α bromo-7 α céto-6 stéroïdes possédant un gem diméthyle en C-4 comme 2b fournissent par chauffage à reflux pendant 15 mn dans le système DMF/Li₂CO₃ les cétones éthyléniques correspondantes 4 accompagnées d'une quantité notable d'oxétanones 5 (1). Le rendement de la réaction en oxétanone est sensiblement amélioré par addition d'eau au milieu réactionnel. Dans les mêmes conditions l'analogue non diméthylé en C-4 2a fournit une trace d'oxétanone. Nous avons attribué cette différence à la présence dans le composé 2b d'une tension angulaire au niveau du cycle A, résultant de l'interaction diaxiale-1,3 entre les méthyles β en C-10 et C-4. Pour contrôler la validité de cette hypothèse, déterminer la contribution de chacun des méthyles en C-4 et préciser le rôle de l'eau dans cette réaction, nous avons préparé et soumis aux conditions de l'expérience les hydroxycétones bromées monométhylées en C-4 2 (c,d) et 3 (c,d).

Préparation des substrats-Résultats.

L'acétate de cholestéryle possédant en C-4 un groupe méthyle β ou α a été préparé selon la méthode de Julia et Lavaux (2). L'hydroxylation de la double liaison par OsO₄ suivie d'oxydation selon Jones fournit les hydroxycétones correspondantes 1 (c,d) (3). La bromation de 1c par le bromure de triphénylméthyle ammonium (4) fournit un mélange de bromocétones 2c et 3c dans lequel prédomine l'épimère 7 α .

2c F: 182-191°C ; UV (λ max=345 nm ; ϵ = 130) ; IR(CHCl₃) 3575, 3400, 1728, 1712 cm⁻¹ .

3c F: 161-165°C déc ; UV (λ max=310 nm , ϵ = 200) ; IR(CCl₄) 3450, 1730, 1720 cm⁻¹ .

Dans les mêmes conditions l'hydroxycétone à méthyle 4 α équatorial 1d est récupérée inchangée. La bromation de celle-ci se fait mais difficilement en milieu Br₂/AcOH à 80°C. Cette différence de réactivité entre les hydroxycétones 1c et 1d s'explique par le fait que dans le cas de 1d l'énol intermédiaire est déstabilisé par interaction entre l'hydroxyle et le méthyle 4 α placés à proximité l'un de l'autre.

2d F: 172-175°C ; UV (λ max=345 nm ; ϵ = 100) ; IR(CCl₄) 3450, 1730, 1718 cm⁻¹ .

3d F: 176-180°C ; UV (λ max=305 nm ; ϵ = 70) ; IR(KBr) 3510, 1730 cm⁻¹ .

En vue de comparer le rendement de la réaction en oxétanone en passant d'une série à l'autre nous avons opéré sur des solutions de même concentration en dérivés bromés. L'ensemble des résultats est résumé dans le tableau I.

Tableau I

Composé	Produits obtenus et rendement* (%)		
	oxétanone	cétone α,β -éthylénique	cétone β,γ -éthylénique
2a/2a**	(7)/(9)	(32)/(78)	(50)/(6)
2b/2b**	(27)/(49)	(71)/(33)	(2)/(8)
2c/2c**	(30)/(50)	(32)/(37)	(20)/(4)
2d/2d**	(0)/(0)	(58)/(47)	(0)/(0)
3a/3a**	(9)/(7)	(33)/(72)	(53)/(6)
3b/3b**	(26)/(100)	(68)/(0)	(2)/(0)
3c/3c**	(41)/(92)	(35)/(2)	(29)/(8)
3d/3d**	(0)/(29)	(0)/(12)	(0)/(0)

a) Effet des groupes méthyles en C-4

Les bromocétone possédant un méthyle axial 4β fournissent les oxétanones correspondantes et se comportent d'une manière analogue aux bromocétone diméthylées en C-4. Il est remarquable de noter que la bromocétone à méthyle 4α équatorial $2d$ ne donne pas une trace de l'oxétanone $5d$ quelles que soient les conditions opératoires. La formation de l'oxétanone dans le cycle B de ces stéroïdes est donc bien associée à la déformation du cycle A résultant de l'interaction entre les méthyles β en C-4 et C-10.

La structure des oxétanones $5c$ et $5d$ découlent de l'examen de leurs données spectroscopiques.

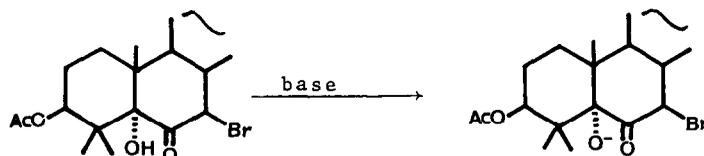
$5c$ F: 118-120°C ; UV (λ max=287 nm ; ϵ = 150) ; IR(CHCl₃) 1810, 1730 cm⁻¹.

$5d$ F: 100-103°C ; UV (λ max=290 nm ; ϵ = 200) ; IR(CCl₄) 1812, 1735 cm⁻¹.

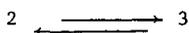
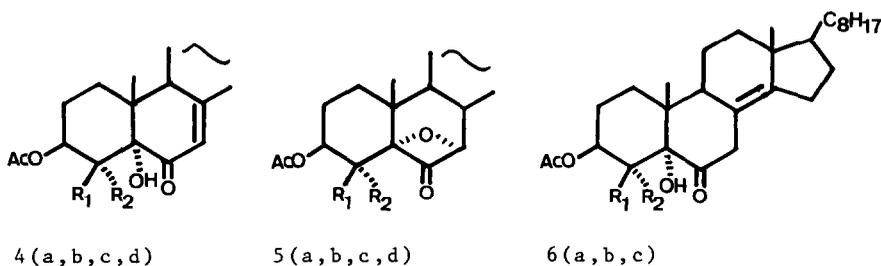
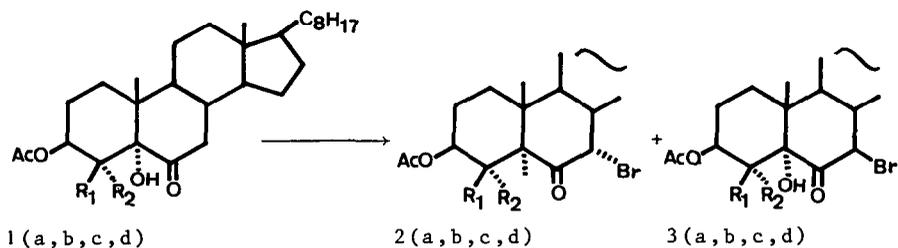
b) Rôle de l'eau

On sait que la formation de l'oxétanone à partir de 2 se fait en deux étapes: une isomérisation ($2 \rightarrow 3$) suivie de déplacement interne ($3 \rightarrow 5$). En vue de préciser le rôle de l'eau dans cette transformation nous avons soumis successivement les dérivés bromés 7α et 7β aux conditions de la réaction de débromhydratation en absence d'eau et après addition d'eau.

Les résultats obtenus montrent que l'addition de l'eau affecte l'isomérisation et surtout l'étape du déplacement interne du brome. En effet, l'augmentation du pH du milieu après addition de l'eau (le pH passe de 11 à 12,5 par addition d'environ 0,5 ml d'eau) ne peut que faciliter la formation de l'anion nécessaire à déplacer le brome en C-7.



Cette explication est étayée par le fait qu'en milieu fortement alcalin (DMSO/NaOH) les dérivés à brome 7β β (a,b) sont totalement transformés en oxétanone à la température ordinaire et en moins de 5 minutes (1).



a: $R_1 = R_2 = H$; b: $R_1 = R_2 = Me$; c: $R_1 = Me, R_2 = H$; d: $R_1 = H, R_2 = Me$

Fig 1

c) Equilibration des bromocétones-Stabilité des cétones éthyléniques.

La formation des hydroxycétones éthyléniques $\underline{4}$ et $\underline{6}$ à partir des composés à brome $\underline{7\beta}$ $\underline{3}$ met en jeu comme intermédiaire les bromocétones épimères $\underline{2}$. En effet, le chauffage de $\underline{3b}$ en milieu DMF/Li₂CO₃ à 80°C pendant 1 h ou à reflux pendant 15 mn dans le DMF, fournit en plus des produits attendus la bromocétones épimère $\underline{2b}$. La stabilité de la double liaison α , β ou β , γ dans les cétones éthyléniques $\underline{4}$ et $\underline{6}$ semble dépendre de la présence ainsi que de la stéréochimie du substituant en C-4. Le rapport 4/6 augmente en passant de la série non méthylée $\underline{2a}$ à celle possédant un méthyle équatorial $\underline{2d}$.

$\underline{4c}$ F: 220 - 225°C déc; UV (λ max = 255 nm ; ϵ = 13200); IR(CCl₄) 3590, 3420, 1722, 1672, 1622 cm⁻¹.

$\underline{4d}$ F: 170 - 176°C ; UV (λ max = 255 nm; ϵ = 10350) ; IR(CHCl₃) 3610, 3500, 1730, 1682, 1625 cm⁻¹.

$\underline{6c}$ F: 164 - 168°C ; UV (λ max = 305 nm ; ϵ = 90) ; IR(CHCl₃) 3585, 3420, 1720 cm⁻¹.

Mode opératoire: On dissout dans tous les cas $3,6 \cdot 10^{-4}$ moles de substrat dans 7 ml de DMF puis on ajoute 200 mg de Li₂CO₃. Après 15 mn de chauffage à reflux sous azote avec agitation magnétique, on refroidit le mélange réactionnel et on isole par extraction à l'éther.

Références.

- 1 R.Hanna, G.Maoulouf et B.Muckensturm, Tetrahedron, 29, 2297 (1973).
 - 2 a) S.Julia, J.P.Lavaux, C.Moutonnier et B.Decouvelaere, Bull. Soc. Chim. Fr., 1997 (1961); b) S.Julia et J.P.Lavaux ibid., 1231 (1963).
 - 3 J.G.LI.Jones et B.A.Marples, J.Chem. Soc. (C), 572 (1971).
 - 4 A.Marquet et J.Jacques, Bull. Soc. Chim. Fr., 90, (1962).
- * On calcule le rendement sans tenir compte du produit de départ récupéré. Les produits obtenus sont séparés sur plaques préparatives et ne sont pas recristallisés. Leur homogénéité est contrôlée par chromatographie en couche mince analytique.
- ** La réaction est conduite en présence d'eau. Celle-ci est ajoutée goutte à goutte jusqu'à l'apparition d'un léger trouble.

(Received in France 15 July 1981)