

SYNTHÈSE D'UN STÉROÏDE A CHAÎNE LATÉRALE TÉTRAHYDROFURANIQUE :
L'OXYDO-22,25 CHOLESTÈNE-5 OL-3 β

Paulette Bisseck et Georges Charles*

Département de Chimie Organique, Faculté des Sciences
de Yaoundé, B.P. 812 Yaoundé, République Unie du Cameroun

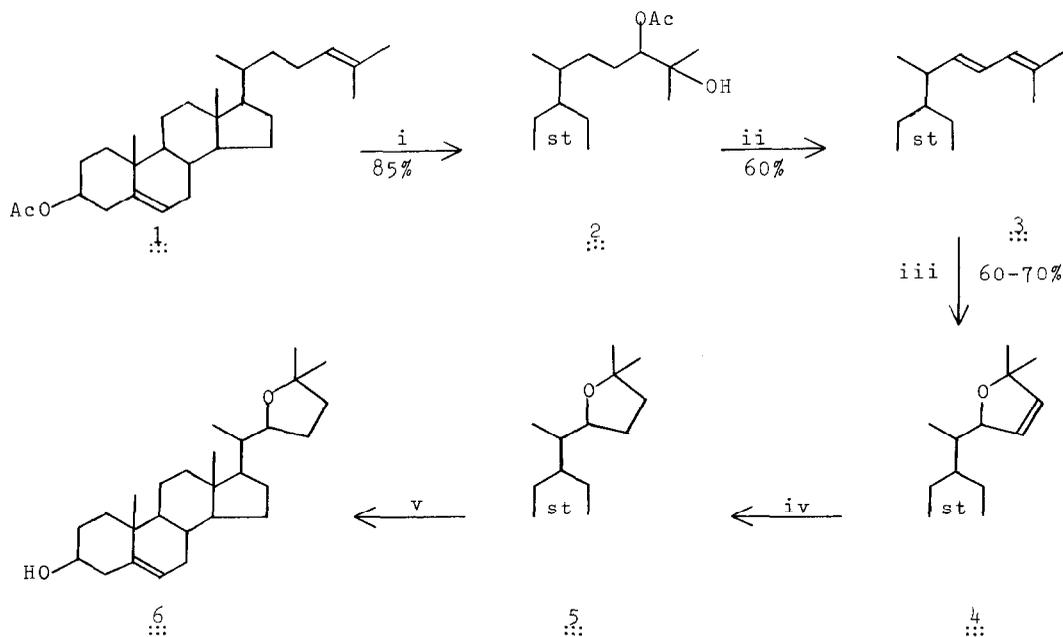
Abstract : 22,25-oxido 3 β -cholesteryl acetate is obtained from $\Delta^{22,24}$ 3 β -cholesteryl acetate by oxymercuration followed by a selective catalytic reduction of the Δ^{23} double bond and the hydrolysis of the acetate.

On connaît des stéroïdes naturels à chaîne latérale tétrahydrofuranique, comme la shidastérone¹, l'oxydosénexone² et l'oxydo-22,25 holothurogénine³. Ces structures hétérocycliques semblent constituer une étape importante de la biogénèse des stéroïdes hydroxylés en 22 et 25 du type ecdysone⁴ ; dans cette optique, la synthèse d'un stéroïde à chaîne latérale furanique a été décrite récemment⁵. Nos travaux sur l'hémisynthèse des stéroïdes à chaîne latérale polyhydroxylée à partir de stérols naturels Δ^{24} insaturés, nous ont amenés à étudier l'oxymercuration du $\Delta^{22,24}$ cholestérol dans les conditions de H.C. Brown pour les diènes conjugués⁶, réaction qui aurait dû nous conduire à la dihydroxylation de la chaîne latérale, la double liaison Δ^5 n'étant pas attaquée par l'acétate mercurique^{7,8}. A notre surprise, nous avons obtenu presque exclusivement un composé dihydrofuranique, l'oxydo-22,25 cholestadiène-5,23 acétoxy-3 β : c'est la réaction-clé de notre synthèse de l'oxydo-22,25 cholestène-5 ol-3 β à partir du desmostérol. Nous décrivons ci-après les étapes de cette synthèse.

La dihydroxylation de l'acétate du desmostérol **1**, abondant dans l'insaponification des graines de *Funtumia elastica*⁹, par l'iode-iodate¹⁰ ou par le triacétate de thallium¹¹ conduit sélectivement et avec un bon rendement au diacétoxy-3 β ,24 hydroxy-25 cholestérol **2**. Le traitement de **2** par l'acide paratoluènesulfonique dans le benzène à reflux donne l'acétoxy-3 β cholestatriène-5,22 (E), 24, **3**, dont les caractéristiques sont en accord avec celles de la littérature récente¹³. L'acétate de $\Delta^{22,24}$ cholestéryle **3** ainsi obtenu a été ensuite soumis aux conditions d'oxymercuration de Brown⁶, mais en présence d'un excès d'acétate mercurique, à température ambiante, dans un mélange THF-H₂O (2:1). On constate alors, en suivant la réaction par C.C.M. que le diène de départ ne dis-

paraît qu'au bout de cinq jours et qu'il se forme un produit de polarité voisine sur lequel la démercuration par $\text{NaBH}_4\text{-NaOH}$ n'a aucun effet. Nous avons isolé et caractérisé le produit de la réaction, et lui avons attribué la structure **4** qui est celle de l'oxydo-22,25 cholestadiène-5,23 acétoxy-3 β ¹⁴, sur la base des données spectroscopiques suivantes :

- l'absence en I.R. de bande d'absorption O-H ;
- la présence en S.M. d'un pic parent à m/z 380 (M-60) et surtout d'un pic de base à m/z 97 indiquant la fragmentation de la chaîne latérale entre les carbones 20 et 22⁴ ;
- en RMN ¹H les méthyles 26 et 27 apparaissent comme deux singulets à 1,25 et 1,33, tandis que dans la région des protons vinyliques, il n'y en a plus que trois parmi lesquels le signal du proton en C-6 est facilement reconnaissable à 5,33 ppm. L'hydrogénation sélective de la double liaison Δ^{23} de **4** en présence de Pd-BaSO_4 confirme la structure proposée : le S.M. du composé tétrahydrofuranique¹⁵ **5** obtenu montre, outre le pic parent à m/z 382 (M-60), le pic de base à m/z 99 comme dans la fragmentation de la shidastérone¹ et de l'oxydosénone². La saponification de **5** par la potasse alcoolique conduit finalement à l'oxydo-22,25 cholestène-5 ol-3 β (F = 174-175°C) **6**.



i) $\text{I}_2\text{-KIO}_3/\text{AcOH}$ ou $\text{Tl}(\text{OAc})_3/\text{AcOH}$; ii) $\text{TsOH}/\text{C}_6\text{H}_6$, reflux ;

iii) $\text{Hg}(\text{OAc})_2/\text{THF} : \text{H}_2\text{O}$; iv) H_2 , $\text{Pd-BaSO}_4/\text{EtOAc}$; v) KOH/EtOH .

L'oxymercuration de la chaîne latérale du $\Delta^{22,24}$ cholestérol a un double intérêt : non seulement elle permet une synthèse inédite d'un oxydo-22,25 stéroïde, mais elle est aussi intéressante en ce qui concerne le mécanisme de la réaction. En effet, il est couramment admis⁶ que l'addition d'un excès d'acétate mercurique à un diène conjugué acyclique se traduit par deux additions 1,2 consécutives obéissant à la règle de Markovnikov. C'est le cas, en particulier des diènes conjugués acycliques comme le butadiène-1,3 et l'isoprène⁶. Cependant l'oxydation du butadiène par les sels mercuriques, dans des conditions bien différentes de celles de Brown (en solution aqueuse acide et à chaud) conduit avec un faible rendement, au dihydro-2,5 furane. D'autre part, Brown suppose avoir isolé, à partir d'un diène acyclique, le (E,E) hexadiène-2,4, 13% d'un dérivé dihydrofuranique, mais il s'agissait de la réaction d'oxymercuration suivie de la réaction de démercuration. Dans notre cas, par contre, le dérivé dihydrofuranique se forme, avant l'étape de démercuration et avec un bon rendement (60-70%).

En ce qui concerne certains diènes conjugués cycliques, on a observé la formation de produits d'addition-1,4^{6,16}. Ainsi, le cyclooctadiène-1,3, aussi bien dans la réaction d'oxymercuration-démercuration selon Brown, que dans la réaction de peroxymercuration-démercuration¹⁷, donne un dérivé bicyclique dihydrofuranique, isolé, après l'étape de démercuration, avec un rendement de 37-49% pour l'oxymercuration-démercuration. Il se forme en outre des alcools allyliques. D'autre part, le cyclohexadiène-1,3 ne donne pas de dérivé dihydrofuranique.

Dans le cas de l'oxymercuration-démercuration du cyclooctadiène-1,3, Moon¹⁶ a proposé deux mécanismes tendant à expliquer la structure des produits formés et en particulier, celle du dérivé dihydrofuranique. L'un de ces mécanismes n'implique pas nécessairement une démercuration par $\text{NaBH}_4\text{-NaOH}$, mais une solvolysé suivie d'une cyclisation intramoléculaire du dérivé organomercurique intermédiaire. Notre réaction d'oxymercuration d'un stéroïde (E) $\Delta^{22,24}$ insaturé, semble en accord avec ce mécanisme, et montre, au moins en ce qui concerne notre substrat à chaîne latérale diénique acyclique, que la formation du dérivé dihydrofuranique a lieu effectivement au cours de l'étape d'oxymercuration et ne nécessite donc pas de démercuration.

En conclusion, nous décrivons pour la première fois la formation directe d'un dérivé dihydrofuranique, produit de cyclisation-1,4 d'un diène conjugué acyclique, dans les conditions d'oxymercuration de Brown. Signalons en outre, que cette réaction n'est pas stéréospécifique puisque la CLHP analytique de l'oxydo-22,25 cholestadiène-5,3 acétoxy-3 β obtenu, montre la présence des deux épimères 23R et 23S, en proportion à peu près égale.

Remerciements : Nous remercions vivement Son Excellence Paul Biya, Président de la République Unie du Cameroun, pour l'aide inestimable qu'il a apportée à notre Laboratoire.

Nous tenons également à remercier chaleureusement le Professeur J.-C. Jacquesy, Directeur du Laboratoire de Chimie XII de l'Université de Poitiers pour un stage fructueux dans son Laboratoire (P.B.) et pour l'intérêt qu'il n'a cessé de manifester pour notre travail.

REFERENCES

1. H. Hikino, T. Okoyama, S. Arihara, Y. Hikino, T. Takemoto, H. Mori et K. Shibata, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 23, 1458 (1975).
2. A.K. Batta et S. Rangaswami, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 451 (1975).
3. L.J. Goad, "Marine Natural Product", Vol. II, p. 76, Academic Press, N.Y., (1978).
4. G. Berti, S. Catalano, A. Marsili et I. Morelli, *Tetrahedron Lett.*, 401 (1976).
5. T. Kametani, M. Tsubuku et H. Nemoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 3077 (1981).
6. H.C. Brown, P.J. Geoghegan, Jr, J.T. Kurek et G.J. Lynch, *Organometal. Chem. Syn. I*, 7 (1970-1971) et références citées.
7. Th. Njimi et G. Charles, Brevet OAMPI n° 54 321 du 03.08.71 ; U.S. Patent n° 3, 803, 184 du 09.04.74 (*Chem. Abstr.*, 81, 101574 t, 1974).
8. M. Morisaki, J. Rubio-Lightbourn et N. Ikekawa, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 21, 457 (1973).
9. G. Charles, Th. Njimi, G. Ourisson, J.-D. Ehrhardt, C. Conreur, A. Cave et R. Goutarel, *C.R. Acad. Sc. Paris, C*, 268, 2105 (1969).
10. L. Mangoni, M. Adinolfi, G. Barone et M. Parilli, *Tetrahedron Lett.*, 4485 (1973).
11. E. Glotter et A. Schwartz, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1660 (1976).
12. R. Tchienehom et G. Charles, Brevet OAMPI n° 56 433 du 11.03.78.
13. H.W. Kircher et F.U. Rosenstein, *J. Org. Chem.*, 47, 1722 (1981) et références citées.
14. F = 150-151°; IR(KBr) 3050, 1730, 1240, 1030 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,70 (3H, s, H-18), 0,83 (3H, d, J=6Hz, H-21), 1,03 (3H, s, H-19), 1,25 et 1,33 (6H, 2s, H-26 et H-27), 2,01 (3H, s, $-\text{OCOCH}_3$), 4,56 (1H, m, H-3 α), 4,88 (1H, m, H-22), 5,23-5,83 (3H, m, H vinyl.) ; SM m/z 380 (M-60, 2%), 97 (100%).
15. F = 155°C ; IR(KBr) 1730, 1240, 1030 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,69 (3H, s, H-18), 0,90 (3H, d, J=6Hz, H-21), 1,01 (3H, s, H-19), 1,21 (6H, s, H-26 et H-27), 1,63 et 1,68 (4H, m, H-23 et H-24), 2,01 (3H, s, OCOCH_3), 4,06 (1H, m, H-22), 4,54 (1H, m, H-3 α), 5,37 (1H, m, H-6) ; SM m/z 382 (M-60, 18,5%), 99 (100%).
16. S. Moon, J.M. Takaris et B.H. Waxman, *J. Org. Chem.* 34, 2951 (1969).
17. A.J. Bloodworth, J.A. Khan et M.E. Loveitt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 621 (1981).
18. B. Charavel et J. Metzger, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 4865 (1968).
19. H. Arzoumanian et J. Metzger, *Synthesis*, 527 (1971).

(Received in France 8 July 1983)