

## OXYDATIONS PAR LE CARBONATE D'ARGENT SUR CELITE—X

### OXYDATIONS DE TRIOLS EN SERIE ANDROSTANE<sup>a</sup>

M. FETIZON\* et P. MOURGUES

Laboratoire de Stéréochimie, Bât. 420, Université de Paris-Sud, 91405 Orsay, † France

(Received in France 8 May 1973; Received in the UK for publication 13 July 1973)

**Résumé**—L'oxydation par le carbonate d'argent sur célite d'androstane-triols est étudiée. L'androstane triol-3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$  fournit cinq produits, et la sélectivité observée dépend de la polarité du solvant. Le produit majoritaire résulte de l'oxydation de l'alcool-6 $\beta$  dans le benzène, et de l'alcool 3 $\beta$  dans le chloroforme. L'androstane triol-3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\alpha$  est oxydé sélectivement en position 3. Les résultats sont interprétés par rapport au mécanisme proposé récemment, moyennant une hypothèse sur la géométrie de l'état adsorbé des triols.

**Abstract**—The oxidation of androstane triols by silver carbonate on Celite is described. Androstane 3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$ -triol gives five compounds, and the observed selectivity depends on solvent polarity. The major product results from oxidation of the 6-hydroxyl group in benzene, and of the 3-hydroxyl group in chloroform. Androstane-3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -triol is oxidised selectively at the 3 position. The results are interpreted according to the recently proposed mechanism, an hypothesis being proposed for the geometry of state of absorption of the triols.

Les oxydations par le carbonate d'argent sur Célite<sup>3</sup> présentent une sélectivité remarquable vis à vis des composés polyhydroxylés. Les diols, tels que le cyclohexane diol-1,4 (*cis* ou *trans*), et le pentane diol-1,5 conduisent aisément aux cétols<sup>4</sup> ou aux lactones.<sup>5</sup> Sauf si une lactone se forme, l'oxydation du diol est généralement beaucoup plus facile que celle du cétol (ou de l'hydroxyaldéhyde). Il est possible d'oxyder sélectivement la fonction hydroxyle secondaire du butane diol-1,3 et du pentane triol-1,3,5.<sup>4</sup>

Ces réactions sont très sensibles à l'environnement stérique.<sup>6</sup> Ceci a été récemment confirmé par l'oxydation de diols vicinaux secondaire-tertiaire:<sup>7</sup> celle du pregnane diol-17 $\alpha$ , 20 $\alpha$  est rapide et conduit surtout au cétol, et par contre l'isomère 17 $\alpha$ , 20 $\beta$  s'oxyde lentement mais exclusivement en androstanone-17, résultant d'une fission du diol. Or, ces deux composés diffèrent essentiellement par l'accessibilité du proton en 20.

Le mécanisme proposé dans une communication récente<sup>1</sup> explique ces résultats. Il fait intervenir un transfert concerté d'électrons, le groupe hydroxyle étant chimisorbé sur un cation argent. Il faut alors que l'atome d'hydrogène porté par le carbone hydroxylé puisse, pour être arraché, se rapprocher de la surface du réactif. De plus, selon ce mécanisme, l'adsorption du substrat doit jouer un

grand rôle dans le déroulement de la réaction.

C'est ce que confirme l'oxydation de divers stéroïdes polyhydroxylés, et notamment l'androstane triol 3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$  1. Dans ce cas la réaction est complexe, et une étude détaillée a été nécessaire. Les résultats obtenus, interprétés par rapport au mécanisme proposé, sont exposés dans ce mémoire.

#### Oxydations de l'androstane-triol 3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$ 1

Dans le benzène à reflux, le carbonate d'argent oxyde le (5 $\alpha$ ) androstanol-3 $\beta$  neuf fois plus vite que le (5 $\alpha$ ) androstanol-6 $\beta$ .<sup>1</sup>

Afin de vérifier s'il était possible d'oxyder sélectivement en 3 des stéroïdes comportant simultanément au moins ces deux groupes hydroxyles, on a étudié l'action du carbonate d'argent sur l'androstane triol-3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$  1, qui est très accessible.

En fait, l'oxydation dans le benzène à reflux conduit, dès le début de la réaction à la formation de cinq composés séparables, tous identifiés. Le produit principal (44%) correspond à une oxydation sélective de l'alcool 6 $\beta$  et non 3 $\beta$ .

La filiation des produits formés au cours de la réaction a été étudiée ainsi que l'influence de la polarité du solvant.

Les cinq composés obtenus par oxydation du triol 1 ont été séparés par chromatographie. Leurs structures respectives (2 à 6, Fig 1) ont été déterminées par utilisation des méthodes physiques

<sup>a</sup>VIIIe partie: Ref 1; IXe partie: Ref 2.

†Equipe de Recherche Associée au C.N.R.S.

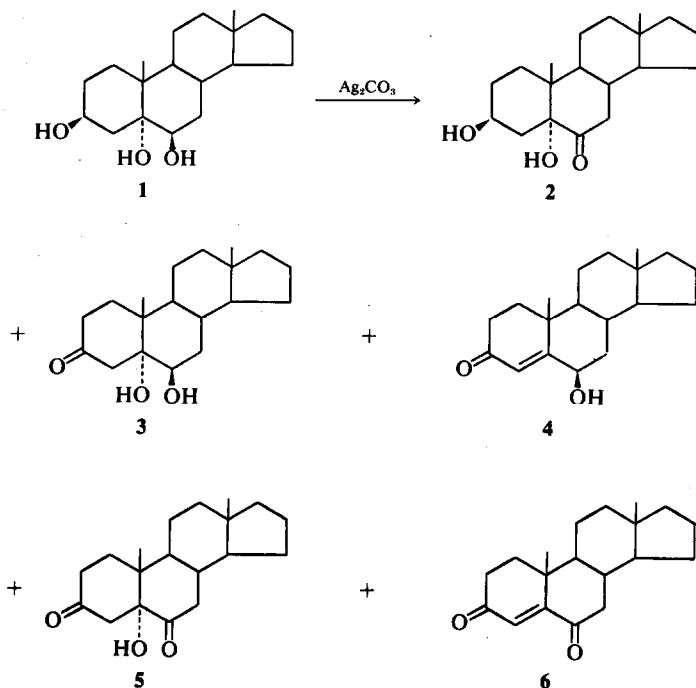


Fig 1

habituelles (IR, RMN, UV, dichroïsme circulaire) et, pour l'un d'entre eux, par comparaison directe à un échantillon préparé par voie indépendante. De plus, quatre de ces produits (2, 4 à 6) sont déjà décrits, et les constantes physiques trouvées sont en accord avec les valeurs données dans la littérature.\* Pour chaque stéroïde isolé, les déplacements chimiques des méthyles 18 et 19 ont été comparés avec les valeurs calculées à l'aide des incréments de Zürcher, donnés par Meakins et collaborateurs.<sup>8</sup> De plus, on a déterminé, lorsque c'était utile, l'effet de solvant pyridine/deutériochloroforme sur le déplacement chimique du méthyle 19. Les résultats rassemblés dans le Tableau 1 sont en accord avec les structures fonctionnelles.

L'oxydation du triol 1 par 6 équivalents de carbonate d'argent dans le benzène à reflux fournit les stéroïdes suivants:†

(1) *Dihydroxy-3 $\beta$ , 5 $\alpha$  androstanone-6* 2 (44%). Ce composé présente un effet Cotton négatif assez fort ( $\lambda_{\text{max}} = 310 \text{ nm}$ ,  $\Delta\epsilon = -1.8$ ). Or, les céto-6 ( $5\alpha$ ) stéroïdes donnent lieu à un  $\Delta\epsilon$  voisin de  $-1.5$ ,<sup>9</sup> et le groupe hydroxyle en 5 apporte une contribution

négative, conformément à la règle des octants. De plus, le produit 2 est identique à un échantillon préparé par oxydation du triol 1 par le N-bromosuccinimide en présence d'eau, conditions d'oxydation sélective d'un alcool  $6\beta$ .<sup>10</sup>

(2) *Dihydroxy-5 $\alpha$ , 6 $\beta$  androstanone-3* 3 (19%). Ce composé, qui n'a apparemment jamais été décrit, présente un effet Cotton positif ( $\lambda_{\text{max}} = 290 \text{ nm}$ ,  $\Delta\epsilon = +1.75$ ) en accord avec les valeurs trouvées pour les céto-3 hydroxy-5 $\alpha$  stéroïdes.<sup>11</sup> De plus, l'effet de solvant pyridine/deutériochloroforme, en RMN, sur le déplacement chimique du méthyle 19 ( $-0.29 \text{ ppm}$ ) est compatible avec la présence d'un hydroxyle  $6\beta$ .<sup>12</sup> Traité par l'acide *p*-toluène sulfonique dans le benzène à reflux, le composé 3 conduit à la ( $5\alpha$ ) androstane dione-3,6 7 (Fig 2), probablement par l'intermédiaire de l'hydroxycétone éthylénique 4. L'hypothèse d'un tel intermédiaire est confirmée en suivant, par RMN, l'action de l'acide trifluoroacétique sur le stéroïde 3.

(3) *Hydroxy-6 $\beta$  androstène-4, one-3* 4 (8%). Le traitement par l'acide paratoluène sulfonique dans le benzène conduit à la ( $5\alpha$ ) androstane dione 3,6 7, identifiée par comparaison à un échantillon authentique. Cette facile tautomérisation est caractéristique du comportement en milieu acide des hydroxy-6 céto-3  $\Delta^4$  stéroïdes.<sup>13</sup>

(4) *Dicéto-3,6 androstanol-5 $\alpha$*  5 (22%). Ce composé peut aussi être obtenu par oxydation directe de 2 par le carbonate d'argent.

\*Sauf pour le pouvoir rotatoire du composé 6 (voir partie expérimentale).

†Les rendements indiqués entre parenthèses correspondent à l'arrêt de la réaction dès la disparition du produit de départ.

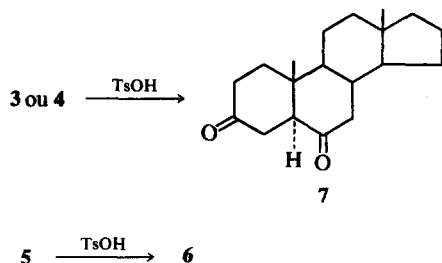


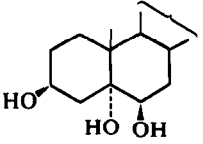
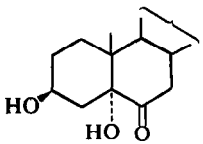
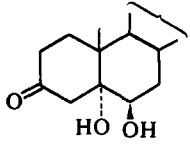
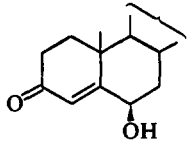
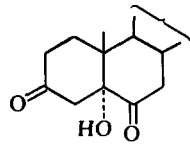
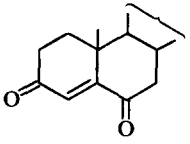
Fig 2

(5) *Androstène-4 dione-3,6* 6 (4%). Ce produit peut également être obtenu en traitant le stéroïde précédent 5 par l'acide *p*-toluène sulfonique.

#### Filiation des produits au cours de l'oxydation

L'action d'un excès de carbonate d'argent sur l'androstane triol-3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$  1 conduit donc à des produits monoxydés et dioxydés. Deux d'entre eux impliquent l'élimination de l'hydroxyle 5 $\alpha$ . La filiation de ces produits au cours de l'oxydation a été étudiée en effectuant des expériences complémentaires, portant d'une part sur des oxyda-

Tableau 1. Déplacements chimiques (ppm) des méthyles 18 et 19 des produits d'oxydation du triol 1

Composé	CDCl <sub>3</sub> Expérim.	Calculé <sup>a</sup>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> N (Expérim.)	$\Delta_{\text{C}_2\text{H}_5\text{N}}^{\text{CDCl}_3}$
 1	Me 18: 0.71 Me 19: 1.19	0.74 1.22	— 1.61	— -0.42
 2	Me 18: 0.70 Me 19: 0.82	0.73 0.82	— 0.95	— -0.13
 3	Me 18: 0.75 Me 19: 1.35	0.77 1.43	— 1.64	— -0.29
 4	Me 18: 0.78 Me 19: 1.37	0.81 1.43	— 1.52	— -0.15
 5	Me 18: 0.71 Me 19: 0.99	0.76 1.03	— —	— —
 6	Me 18: 0.78 Me 19: 1.17	0.79 1.15	— —	— —

<sup>a</sup>Incréments utilisés: Ref<sup>6</sup>, sauf pour 2 et 5, où on a employé pour OH-5 $\alpha$  la valeur de Zürcher, en accord avec la présence d'un céto-6.<sup>5</sup>

<sup>b</sup>Convention de signe: une valeur négative correspond à un déplacement vers les champs faibles quand on passe de CDCl<sub>3</sub> à C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>N.

tions prolongées, et d'autre part sur l'oxydation indépendante des céto diols 2 et 3.

Lorsque l'oxydation du triol 1 par 6 équivalents de carbonate d'argent dans le benzène à reflux est poursuivie au delà de la disparition du produit de départ, on observe une diminution de la proportion de céto-6 diol-3 $\beta$ , 5 $\alpha$  2 au profit de l'hydroxydione 5 et de la dione éthylénique 6. Les pourcentages respectifs des différents composés obtenus après 3 jours de reflux sont donnés dans le Tableau 2. Comparés à ceux obtenus en arrêtant l'oxydation dès la disparition complète du triol (2 h), ces pourcentages indiquent clairement que l'hydroxy-5 $\alpha$  androstane dione-3,6 5 provient dans sa majeure partie de l'oxydation ultérieure du stéroïde monoxydé en 6 2. Quant à la dione éthylénique 6, elle se forme surtout par déshydratation de l'hydroxydione 5. A ce propos, il faut noter le peu de réactivité (vis à vis de l'oxydation) de l'hydroxyle 6 $\beta$  allylique du produit 4.

Les résultats ci-dessus sont confirmés par l'oxydation prolongée (3 jours) du triol par un seul équivalent de carbonate d'argent. A côté de 15 à 20% de produit de départ, on obtient peu de produits dioxydés.\*

Traitée pendant 24 h par 12 équivalents de carbonate d'argent, dans le benzène à reflux, la dihydroxy-3 $\beta$ , 5 $\alpha$  androstanone-6 2 conduit essentiellement à l'hydroxydione 5, souillée d'environ 20% de dione éthylénique 6. La réaction est rapide au début (40 à 50% de produit oxydé en 2 h), mais on observe ensuite un ralentissement très net: 20% du céto diol 2 restent inchangés.

Dans les mêmes conditions, l'action du carbonate d'argent sur la dihydroxy-5 $\alpha$ , 6 $\beta$  androstanone-3 3 est très lente (50% environ de produit transformé

\*De plus, il semble que la présence d'oxydant soit nécessaire, au moins en partie, à la formation des produits éthyléniques.

†Contenant 0.5% d'éthanol.

‡Le carbonate d'argent oxyde l'éthanol très lentement, ce qui rend incertaine la nature du solvant au bout d'un certain temps.

§L'utilisation de l'heptane pur conduit à une très forte proportion de dione 5 mais le peu de solubilité du triol rend l'oxydation très lente et ce résultat n'est donc pas significatif.

en 24 h) et conduit surtout au produit de déshydratation 4. L'hydroxydione 5 est trois fois moins abondante, et l'androstène-4 dione-3,6 6 n'est présente qu'à l'état de traces. Cette expérience confirme que le stéroïde 3, monoxydé en 3, est peu sensible à une oxydation plus poussée, elle corrobore aussi le peu de réactivité de l'alcool allylique 6 $\beta$  dans le stéroïde 4.

#### *Influence du pouvoir éluant du solvant*

L'oxydation par le carbonate d'argent est une réaction hétérogène. Le pouvoir éluant du solvant utilisé doit donc jouer un rôle important dans le déroulement de la réaction, puisqu'il influence directement l'adsorption du produit sur la surface du réactif.

L'oxydation de l'androstane-triol 3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$  1 a été conduite dans des solvants ou des mélanges de solvants de polarités différentes. Elle est d'autant plus lente que le pouvoir éluant est plus fort. De plus, les proportions relatives des différents produits formés varient beaucoup.

En particulier, l'utilisation du chloroforme† à reflux conduit à la formation prédominante du stéroïde 3, oxydé sélectivement en position 3. (Tableau 2). *Les résultats sont donc inverses de ceux obtenus dans le benzène.*

Cette plus grande facilité d'oxydation de l'alcool 3 $\beta$  est aussi observée dans le tertibutanol à reflux, les proportions obtenues étant analogues. Enfin, l'oxydation dans l'heptane contenant 10% d'éthanol est très lente et incomplète‡ mais fournit presque exclusivement le céto-3 androstanone diol-5 $\alpha$ , 6 $\beta$  3.§

Il est donc vraisemblable que la sélectivité observée dépende de la géométrie du ou des états adsorbés du triol.

Ainsi, dans un solvant peu polaire, comme le benzène, l'androstane triol-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$  est oxydé en majorité en position 6, contrairement à ce que laissait prévoir la réactivité comparée des monoalcools 3 $\beta$  et 6 $\beta$ .

Les résultats sont différents dans un solvant polaire.

#### *Oxydation de l'androstanetriol-3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\alpha$ 8*

L'androstanol-6 $\alpha$ <sup>14</sup> est pratiquement insensible à

Tableau 2. Oxydations du triol 1 dans diverses conditions

Produit obtenu	Rendements (%)			
	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> 6 éq, 2 h	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> 6 éq, 3 jours	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> 1 éq, 3 jours	CHCl <sub>3</sub> 6 éq, 8 h
2	44	11	55	10
3	19	14	20	57
4	8	9	< 5	10
5	22	45	10	12
6	4	21	< 5	~ 0

l'action du carbonate d'argent sur Célite \*, ce qui a priori est favorable à une sélectivité de l'oxydation de l'androstane triol-3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\alpha$  8. En fait, on n'isole que deux produits, la dihydroxy-5 $\alpha$ ,6 $\alpha$  androstanone-3 9, et une hydroxycétone éthylénique, probablement la hydroxy-6 $\alpha$  androstène-4 one-3 10, le premier étant largement prépondérant.† Aucun produit oxydé en 6 (2,5 ou 6) n'est obtenu, même à l'état de trace décelable en chromatoplaque. L'oxydation est relativement lente, dès le début de la réaction, et demeure incomplète après 12 h de reflux. A titre de comparaison, l'oxydation de l'androstanol-3 $\beta$  est terminée en 15 à 20 minutes (6 équivalents, benzène à reflux).

(2) *Géométrie de l'état adsorbé.* Dans un solvant peu polaire comme le benzène l'adsorption d'un composé polyhydroxylé ferait intervenir, lorsque c'est possible, tous les groupes hydroxyles de la molécule. L'observation d'un modèle moléculaire montre que, dans le cas des triols 1 et 8, les trois fonctions alcool peuvent effectivement participer à l'adsorption, selon les schémas représentés sur la Fig 5.

Si on admet que de tels modèles représentent l'état adsorbé des triols dans le benzène, le mécanisme proposé explique les résultats obtenus.

*Androstane triol-3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$  1.* Dans la molécule de 1 ainsi "triadsorbée" l'hydrogène-6 $\alpha$  est proche de la surface de l'oxydant et les liaisons C—H et

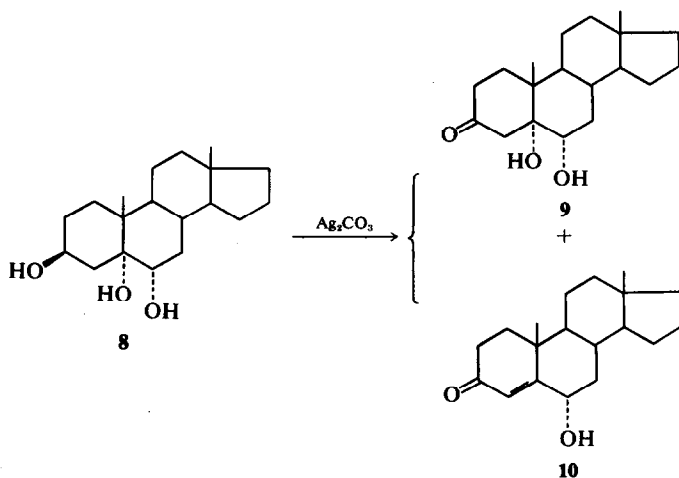


Fig 3

### Interprétation des résultats

Les résultats de l'oxydation du triol 1, et notamment l'influence du pouvoir éluant du solvant, conduisent à rechercher un modèle raisonnable pour l'état adsorbé. On peut alors vérifier si l'hypothèse faite sur le mécanisme<sup>1</sup> explique la sélectivité.

(1) *Mécanisme de l'oxydation.* Le transfert concerté d'électrons impliqué par ce mécanisme (Fig 4) suppose d'abord que l'atome d'hydrogène à arracher puisse, dans l'état adsorbé, s'approcher de la surface du réactif. De plus, dans l'état de transition, le meilleur recouvrement des orbitales est obtenu lorsque les liaisons à rompre O—Ag et C—H sont coplanaires.

\*On n'obtient (benzène à reflux, 6 équivalents) que 5% d'androstanone-6 après 24 h (dosage CPV).

†La cétone 10 n'a été isolée qu'en trop faible quantité pour que sa structure ait été établie sans ambiguïté. Seul le spectre IR a pu être déterminé.

‡Symbolisée ici par la liaison O—H, qui fournit la direction de l'un des doublets libres de l'oxygène.

O—Ag‡ sont coplanaires. L'hydroxyle-6 $\beta$  est donc susceptible d'être oxydé selon le mécanisme avancé. Par contre, le proton 3 $\alpha$  se trouve éloigné de cette surface, et les liaisons C—H et O—Ag à rompre ne sont plus dans un même plan. On comprend alors que, dans ces conditions, l'oxydation en 6 soit favorisée au détriment de celle en 3.

*Androstane triol-3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\alpha$  8.* Dans le modèle de l'état adsorbé, l'hydrogène 6 $\beta$  est très éloigné de la surface de l'oxydant, alors que l'hydrogène 3 $\alpha$  est relativement accessible. L'oxydation n'est donc possible qu'en 3. Toutefois, la coplanarité des

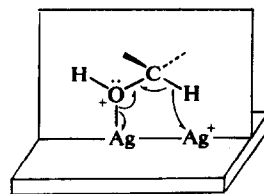


Fig 4

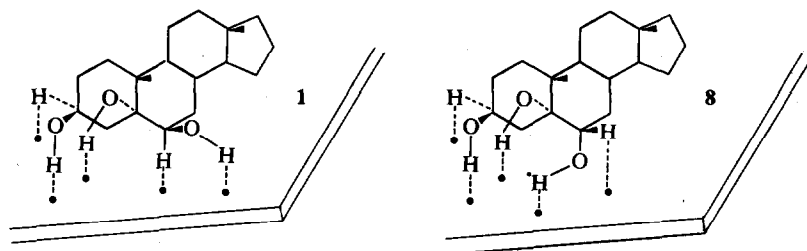


Fig 5

liaisons C<sub>3</sub>-H et O-Ag n'est pas assurée pour l'hydroxyle 3β; ceci pourrait expliquer la lenteur de l'oxydation du triol 8.

La géométrie de l'état adsorbé est aussi probablement responsable du peu de réactivité des stéroïdes 3 et 4 vis à vis de l'oxydation. Le cas du cétoadiol 3 est particulièrement intéressant. En effet, l'oxydation de l'androstanediol-5α, 6β 11 est très rapide et conduit quantitativement au céto 12.\* Une oxydation compétitive dans le benzène montre que 11 réagit à la même vitesse que le (5α) androstanol-3β. Ce résultat n'est pas surprenant, puisque l'hydroxyle 5α peut apporter une énergie d'adsorption supplémentaire sans modifier la géométrie favorable à l'oxydation de l'hydroxyle 6β.

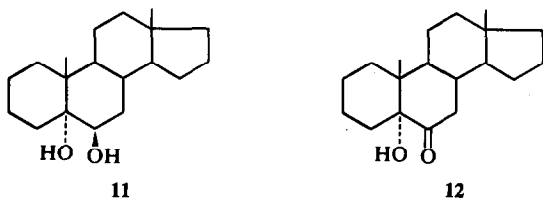


Fig 6

Par contre, cette expérience montre que lors de l'oxydation du cétoadiol 3, le groupe carbonyle en 3 est responsable du peu de réactivité de l'hydroxyle 6β. Une interprétation possible est que le groupe carbonyle intervient dans l'adsorption du produit, interdisant alors à l'hydroxyle 6β de se présenter sur la surface de l'oxydant de manière favorable à son oxydation. Le 5α, 6α-diol<sup>14b</sup> ne s'oxyde que très lentement, et fournit d'après le spectre de RMN le céto aldéhyde de coupure, ainsi que des produits minoritaires non identifiés. L'androstanol-5α<sup>14b</sup> n'est pas affecté par le réactif.

(3) *Influence du pouvoir éluant du solvant.* Un solvant plus polaire que le benzène a pour effet de diminuer l'énergie d'adsorption de la molécule. Par exemple, l'oxydation du (5α) androstanol-3β dans le chloroforme est extrêmement lente, la moitié du

produit étant oxydé en 60 h par 6 équivalents de carbonate d'argent.

Dans le cas du triol 1, la présence de trois groupes hydroxyles augmente l'énergie d'adsorption et la réaction est beaucoup plus rapide. Elle reste cependant plus lente que dans le benzène (Tableau 2). Des molécules "triadsorbées" sont en nombre plus réduit, ou restent moins longtemps en contact avec le réactif, au profit de molécules diadsorbées ou monoadsorbées. On favorise ainsi l'attaque de l'hydroxyle le plus facilement oxydable, ici l'alcool 3β.

#### CONCLUSION

Les résultats obtenus lors de l'oxydation de l'androstanetriol-3β, 5α, 6β 1 montrent que le comportement des composés polyhydroxylés vis à vis du carbonate d'argent sur Céliste n'est pas directement déductible de la réactivité relative des monoalcools correspondants. La géométrie de l'état adsorbé pourrait être responsable de la sélectivité observée. Moyennant une hypothèse sur l'adsorption de la molécule, le mécanisme proposé pour ces oxydations permettrait de prévoir le déroulement de la réaction.

Nous remercions la D.G.R.S.T. pour une aide financière. L'un des auteurs (P.M.) remercie le C.N.R.S. pour une allocation de recherche.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés sur un bloc Köfler à microplatine, et ne sont pas corrigés. Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur des appareils Perkin-Elmer 257 ou 357. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés dans le dioxanne, sauf indication contraire, à l'aide d'un polarimètre électronique Perkin-Elmer 141. Les courbes de Dichroïsme Circulaire ont été enregistrées sur un Dichrographe Roussel-Jouan.† Les spectres UV sont déterminés sur un spectromètre Beckmann DK 2A. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil Jeol C-60H. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm à partir du tétraméthylsilane pris comme référence interne (TMS = 0). Abréviations utilisées: s = singulet, t = triplet, m = multiplet. W<sub>1/2</sub> désigne en hertz la largeur à mi-hauteur des multiplets mal résolus. Les chromatographies analytiques en couche mince (CCM) ont été effectuées sur plaques de silice imprégnées d'environ 7% de nitrate d'argent, éluées avec des mélanges pentane-éther. Les analyses par chromatographie en phase vapeur (CPV) ont été faites sur un chromatographe analytique Varian Aerograph de la série 1400, équipé d'un détecteur à

\*Le céto 12 est stable dans les conditions de la réaction.

†Nous remercions J. J. Jacques de nous avoir permis d'effectuer ces mesures dans son laboratoire.

ionisation de flamme. On a utilisé une colonne de 1.5 m ( $\frac{1}{2}$  pouce) en acier inoxydable, remplie de Gas chrom Z 100–120 mesh traité au DMCS, et imprégné de 2% de silicone fluorée QF 1 (Température = 180°C).

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Atlas CH-4. Les microanalyses ont été effectuées par le laboratoire Central de Microanalyse du C.N.R.S., que nous remercions. Le carbonate d'argent sur Celite, préparé selon,<sup>3a</sup> a été préséché sous vide avant utilisation (une semaine en présence de chlorure de calcium) 0.57 g de réactif correspondent à 1 mmole de carbonate d'argent.

#### Androstane triol-3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$ 1<sup>15</sup>

16.4 g d'androstène-5 ol-3 $\beta$  sont mis en suspension dans 300 ml d'acide formique, et chauffés quelques minutes sur un bain-marie. Après refroidissement, on rajoute goutte à goutte, sous agitation magnétique, 30 ml d'eau oxygénée à 110 volumes (30%), la température étant maintenue voisine de 20°C. L'agitation est poursuivie une nuit. On verse alors 1.5 l d'eau, filtre les cristaux, lave abondamment à l'eau, essore. Le précipité est dissous dans 280 ml de méthanol et 30 ml d'eau, contenant 8 g de potasse. La solution est chauffée une demi-heure au bain-marie, puis le méthanol est évaporé sous vide en majeure partie. Après addition de 400 ml d'eau, les cristaux sont filtrés, lavés abondamment à l'eau et séchés sous vide (CaCl<sub>2</sub>). On obtient 16 g du triol 1 (87%), qu'on recrystallise de l'acétate d'éthyle. F = 218–22°C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> (MeOH), –28°; 568, –29°; 546, –33°; 436, –53.5°; 365, –78° (c = 0.6), Litt<sup>16</sup> F = 208–213°; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –31° (dioxanne).

#### Oxydation du triol 1 dans le benzène; étude des produits formés

10 mmoles (3.08 g) d'androstane triol-3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$  1 sont oxydés pendant 2 h par 6 équivalents (34.2 g) de carbonate d'argent sur celite dans 500 ml de benzène à reflux. Les 3 g de produit brut obtenu (5 produits en CCM) sont chromatographiés sur 100 g de silice Merck 0.2–0.05 mm, en éluant avec des mélanges éther de pétrole-éther de polarité croissante (éther de pétrole-éther 3-1, 500 ml; 1-1, 500 ml; 1-3, 500 ml; éther pur, 500 ml fractions de 20 ml), puis avec de l'éther à 5% de méthanol. A côté de 96 mg de triol de départ (3.6%), on isole les produits suivants, cités par ordre de polarité décroissante. Les pourcentages sont donnés par rapport à la somme des cinq produits d'oxydation isolés, soit 2.75 g (rendement de la séparation: 92%).

(a) Dihydroxy-3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , androstanone-6 2 (1.21 g-44%). Recrystallisation du méthanol, F = 232–4°C. IR KBr cm<sup>-1</sup>: 3630, 3400 ( $\nu$ -OH); 1702 ( $\nu$ -CO). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> (MeOH): D, –78°; 578, –83°; 546, –96°; 436, –189°; 365, –412° (c = 0.54). DC (dioxanne)  $\lambda$ (nm) ( $\Delta\epsilon$ ): 302 (–1.54), max. rel.; 310 (–1.81), max abs.; 320 (–1.33), max. rel.  $\Gamma$  = 35 nm. (Litt<sup>17</sup>: F = 234–236°C,  $\nu_{\max}$  (KBr) 1702 cm<sup>-1</sup>). Analyse: Calc pour C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> C, 74.47; H, 9.87; Tr C, 74.19; H, 10.03%.

(b) Dihydroxy-5 $\alpha$ , 6 $\beta$  androstanone-3 3 (0.50 g-18%). Recrystallisé dans un mélange acétone-hexane. F = 248–249°C. IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3540, 3480 ( $\nu$ -OH), 1692 ( $\nu$ -CO), 1055. La faible valeur de la fréquence  $\nu$ -CO est due à des associations intermoléculaires. Une solution saturée de ce produit dans CS<sub>2</sub> (très faible solubilité) présente un doublet 1692, 1720 cm<sup>-1</sup>. Par dilution, seule subsiste la bande à 1720 cm<sup>-1</sup>. Le produit ne présente au-

cune absorption notable en UV entre 200 et 300 nm. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> (MeOH) D, +0.5°; 578, +0.5°; 546, +2.6°; 436, +29°; 365, +125° (c = 0.46). DC (dioxanne)  $\lambda$ (nm) ( $\Delta\epsilon$ ): 290 (+1.75)  $\Gamma$  = 38 nm. Analyse: Calc pour C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> C, 74.47; H, 9.87; Tr C, 74.44; H, 10.06%.

(c) Hydroxy-6 $\beta$  androstène-4, one-3 4 (225 mg-8.2%). F = 149–151°C (MeOH). IR KBr cm<sup>-1</sup>: 1688 ( $\nu$ C=O). UV éthanol:  $\lambda_{\max}$  = 237 nm;  $\epsilon$  = 18 300. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0.78 (CH<sub>3</sub>18); 1.37 (CH<sub>3</sub>19); 4.3 (H-6 $\alpha$ , t, W<sub>1/2</sub> = 6 Hz) 5.75 (H-4, s fin). (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>N): 0.72 (CH<sub>3</sub>18); 1.52 (CH<sub>3</sub>19). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +15° (CHCl<sub>3</sub>, c = 0.72). Litt<sup>8,13b</sup>: F = 150–152° (MeOH); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +15° (CHCl<sub>3</sub>, c = 0.4). RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0.80 (CH<sub>3</sub>18); 1.38 (CH<sub>3</sub>19). UV  $\lambda_{\max}$ : 237 nm;  $\epsilon$ : 18 300.

(d) Dicéto-3,6 androstanol-5 $\alpha$  5 (596 mg, 22%). F = 226–228°C (acétone). IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3365 ( $\nu$ OH); 1712 ( $\nu$ CO); (CS<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup> (peu sol.): 3585, 3400 ( $\nu$ OH); 1721 ( $\nu$ -CO). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> (MeOH) D, –49°; 578, –51°; 546, –59°; 436, –107°; 365, –219° (c = 1.06). [Litt<sup>16</sup> F = 225–227°C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –53.5° ± 2 (CHCl<sub>3</sub>, c = 1)]. Analyse: Calc pour C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> C, 74.96; H, 9.27; Tr C, 75.01; H, 9.26%.

(e) Androstène-4 dione-3,6 6 (113 mg, 4%). F = 136–141°C (éther de pétrole). IR (CS<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1690 ( $\nu$ CO); 1220; 506. UV (éthanol)  $\lambda_{\max}$  = 251 nm;  $\epsilon$  = 11 500. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0.78 (CH<sub>3</sub>18); 1.17 (CH<sub>3</sub>19); 6.15 (H-4, s fin). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> (MeOH) D, –46°; 578, –50°; 546, –67°; 436, –377°; 365, abs (c = 0.8). ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>20</sup> = –65° (CHCl<sub>3</sub>, c = 0.9). Masse: *m/e* 286 (M<sup>+</sup>), 258, 137, 136, 135. Spectre identique à celui décrit par Djerassi.<sup>18</sup> [Litt<sup>18</sup>: F = 138–140°C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –78.5° ± 2 (CHCl<sub>3</sub>, c = 1). UV  $\lambda_{\max}$  = 252 nm ( $\epsilon$  = 11 100)]. Analyse: Calc pour C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> C, 79.68; H, 9.15; Tr C, 79.64; H, 9.22%.

#### Oxydation du triol 1 par le NBS en milieu aqueux

Le triol 1 est oxydé selon le mode opératoire de Fieser et Rajagopalan.<sup>10</sup> Le composé obtenu (88%) est identique au produit 2 (IR, RMN, F, F mélange).

#### Traitement de 3, 4, et 5 par l'acide para-toluène sulfonique

Les stéroïdes ci-dessous (40 mg) sont traités à reflux par une pointe de spatule d'acide paratoluène sulfonique dans le benzène (15 ml). La réaction est suivie par CCM. Dès disparition du produit de départ, la solution est lavée avec une solution de bicarbonate de sodium, puis à l'eau, séchée et évaporée.

Dihydroxy-5 $\alpha$ , 6 $\beta$  androstanone-3 3. Traité 30 min dans les conditions ci-dessus ce composé conduit quantitativement à la (5 $\alpha$ ) androstane dione-3,6 7, identique à un échantillon authentique\* (IR, RMN, F, F mélange).

Hydroxy-6 $\beta$  androstène-4, one-3 4. On obtient en 15 min la (5 $\alpha$ ) androstane dione-3,6, identifiée comme ci-dessus.

Dicéto-3,6 androstanol-5 $\alpha$  5. Après 70 min de reflux, on isole 92% d'androstène-4 dione-3,6 6, homogène en CCM, qu'on recrystallise de l'éther de pétrole et identifie à un échantillon vrai (IR, F, F mélange).

#### Oxydations par le carbonate d'argent sur celite

Les autres oxydations par le carbonate d'argent sur celite décrites dans ce mémoire ont été effectuées dans le solvant indiqué sur 0.2 mmole de stéroïde (concentration 10<sup>-2</sup> M). Sauf indication contraire, on a utilisé 6 équivalents de réactif. Le benzène a été distillé avant usage et conservé sur sodium. Le chloroforme (Prolabo pour spectrophotométrie, stabilisé par 0.5% d'éthanol) a été employé sans purification.

Les mélanges issus des oxydations ont été

\*Nous remercions I. Hanna pour nous avoir fourni un échantillon de 7.

généralement séparés sur plaques 20×20 cm de silice fluorescente HF Merck, éluées à l'éther. Dans le cas des stéroïdes monofonctionnels, le produit de l'oxydation a été directement analysé par CPV.

**Androstane triol-3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\alpha$  8.** 1.2 g d'acétate d'androstène-5 ol-3 $\beta$  (3.8 mmole), dissous dans 15 ml de pyridine distillée sèche, sont traités une nuit à l'obscurité par 1 g (3.9 mmole) de tétraoxyde d'osmium. La solution est alors traitée<sup>19</sup> par 2 ml de bisulfite de sodium pur en solution (Prolabo, d = 1.24), 30 ml d'eau et 20 ml de pyridine. La solution s'éclaircit progressivement jusqu'à prendre une couleur jaune (15 min sous agitation magnétique).

Après 15 min supplémentaires, on extrait trois fois au chloroforme (100 ml, 2×50 ml), lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium anhydre et évapore. On obtient 1.4 g de produit brut qu'on chromatographie sur une colonne de 20 g de silice (Merck 0.05-0.2) en éluant avec 50 ml de benzène, puis avec des mélanges éther de pétrole-éther de polarité croissante. Le mélange éther de pétrole-éther 2-1 élue 220 mg, homogènes en CCM, de produit de départ (18%). Le mélange 1-1 élue 940 mg, homogènes en CCM, d'acétoxy-3 $\beta$  androstane diol-5 $\alpha$ , 6 $\alpha$  (70%), qu'on recrystallise dans un mélange benzène-hexane. F = 186-187°C. IR (CS<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3615, 3565, 3745, ( $\alpha$ -glycol *cis*) doublet CO 1715, 1738, dû à une association intermoléculaire (vérifié par dilution). RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0.68 (CH<sub>3</sub>18); 0.96 (CH<sub>3</sub>19); 3.64 (H-6 $\beta$ , m, W<sub>1/2</sub> = 18 Hz) 5.0 (H-3 $\alpha$ , m élargi). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>(nm) D, -15.5°; 578, -15.8°; 546, -17.7°; 436, -28.6°; 365, -41.5° (c = 0.69). Analyse: Calc pour C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>, C, 71.96; H, 9.78; Tr C, 71.82; H, 9.69%. Ce composé, traité par le carbonate d'argent (6 éq, benzène à reflux) pendant 109 h, demeure pratiquement inchangé (moins de 10% d'oxydé). 500 mg de l'acétate diol ci-dessus sont traités 10 min par 0.4 g de potasse et 2 ml d'eau dans le méthanol à reflux. On verse dans l'eau, filtre, lave à l'eau et sèche les cristaux, qui sont recrystallisés dans un mélange acétate d'éthyle-méthanol. On obtient 380 mg (86.5%) d'androstane triol-3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\alpha$  8, F = 232°C, fusion franche. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>(nm) D, -2.5°; 578, -3.3°; 546, -2.7°; 436, -2.4°; 365, -0.6° Masse: m/e 308 (M<sup>+</sup>).

Aucune analyse élémentaire satisfaisante n'a pu être obtenue pour 8, probablement à cause de la présence d'un peu d'eau ou de solvant de recrystallisation. D'autre part, le triol est insoluble dans les solvants usuels de RMN.

#### Oxydations du triol 8

Triol 8 (0.2 mmole) sont oxydés par 6 équivalents de carbonate d'argent dans le benzène à reflux, pendant 12 h.

On isole, après chromatographie sur plaque de silice, 25% de produit de départ, 60% de dihydroxy-5 $\alpha$ , 6 $\alpha$  androstanone-3 9 et 8% (5 mg) d'une hydroxycétone éthylénique [IR (CS<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3600, 3440, 1680], qui est vraisemblablement le céto-3 androstène-4 ol-6 $\alpha$  10. La dihydroxy-5 $\alpha$ , 6 $\alpha$  androstanone-3 9 est recrystallisée dans l'acétone: F = 198-200°C. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0.71 (CH<sub>3</sub>18); 1.15 (CH<sub>3</sub>19); 3.7 (H-6 $\beta$ , m élargi, W<sub>1/2</sub> = 15 Hz). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>(nm) D, +12.6°; 578, +13°; 546, +17°; 436, +41°; 365, +105° (c = 0.56). DC (dioxanne)  $\lambda_{nm}(\Delta\epsilon)$ : 295 (+0.68),  $\Gamma$  = 35 nm. Masse: m/e 306 (M<sup>+</sup>). L'oxydation de 0.4 mmole du triol 8, pendant 12 h, par 10 équivalents de réactif, conduit à 15% de produit de départ 8, 70% de 9 et 10% de 10.

**Androstane diol-5 $\alpha$ , 6 $\beta$  11.** 800 mg d'androstène-5<sup>20</sup> dissous dans 30 ml d'acide formique, sont traités par 1.6 ml d'eau oxygénée à 110 volumes, comme il est indiqué plus

haut pour la préparation de 1. Le même mode opératoire conduit à 755 mg d'une huile qu'on chromatographie sur 20 g de silice. Un mélange de pentane-éther 1:1 élue 500 mg d'androstane diol-5 $\alpha$ , 6 $\beta$  11 (55%), qu'on recrystallise de l'éther de pétrole. F double: 58-60°, puis 99-101°C. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0.72 (CH<sub>3</sub>18); 1.18 (CH<sub>3</sub>19); 3.56 (H-6 $\alpha$ , t mal résolu, W<sub>1/2</sub> = 6 Hz). (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>N): 0.725 (CH<sub>3</sub>18); 1.53 (CH<sub>3</sub>19); 4.0 (H-6 $\alpha$ ). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>(nm) D, -37°; 578, -38°; 546, -43°; 436, -71°; 365, -109° (c = 0.75). Analyse: Calc pour C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>, C, 78.03; H, 11.03; Tr C, 78.03; H, 11.12%.

**Céto-6 androstanol-5 $\alpha$  12.** 58.4 mg d'androstane diol-5 $\alpha$ , 6 $\beta$  11 sont oxydés 4 h par 6 équivalents de carbonate d'argent dans le benzène à reflux. On isole quantitativement le céto-6 androstanol-5 $\alpha$  12\* pur en CPV, qu'on recrystallise dans un mélange acétone-hexane. F = 186°C, fusion franche. IR (CS<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3590 ( $\nu$ OH); 1720 ( $\nu$ CO). RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0.675 (CH<sub>3</sub>18); 0.78 (CH<sub>3</sub>19). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>(nm) D, -93°; 578, -96°; 546, -112°; 436, -220°; 365, -464° (c = 0.7). DC (dioxanne):  $\lambda$  nm ( $\Delta\epsilon$ ): 311 (-1.23) max. abs.; 318 (-1.1) max. rel.  $\Gamma$  = 20 nm. Analyse: Calc pour C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>, C, 78.57; H, 10.41; Tr C, 78.52; H, 10.49%.

#### Oxydation compétitive du diol 11 et du (5 $\alpha$ ) androstanol-3 $\beta$

Un mélange équimolaire de (5 $\alpha$ ) androstanol-3 $\beta$  et d'androstanediol-5 $\alpha$ , 6 $\beta$  11 (0.1 mmole de chaque alcool) est oxydé par 342 mg de carbonate d'argent sur célite (3 équivalents) dans 10 ml de benzène à reflux. On prélève 0.05 ml de solution à des intervalles réguliers (5 mm, 4 prélèvements). L'analyse des échantillons par CPV indique que les deux stéroïdes s'oxydent à des vitesses sensiblement égales.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. M. Fetizon, M. Golfier et P. Mourgues, *Tetrahedron Letters* 4445 (1972)
2. M. Fetizon, Y. Henry, N. Moreau, G. Moreau, M. Golfier et T. Prangé, *Tetrahedron* 29, 1011 (1973)
3. M. Fetizon et M. Golfier, *C.R. Acad. Sci.* 267, 900 (1968); P. Mourgues, *Thèse de Doctorat es Sciences*, Orsay n° 962 (1972)
4. M. Fetizon, M. Golfier et J. M. Louis, *Chem. Comm.* 1102 (1969)
5. M. Fetizon, M. Golfier et J. M. Louis, *Chem. Comm.* 1118 (1969)
6. T. L. Holmes et R. Stevenson, *J. Chem. Soc. (C)*, 2091 (1971); J. P. Girault et G. Dana, *Tetrahedron Letters* 4135, (1970)
7. J. Bastard, M. Fetizon et J. C. Gramain, *Tetrahedron* 29, 2867 (1973)
8. J. E. Bridgeman, P. C. Cherry, A. S. Clegg, J. M. Evans, E. R. H. Jones, A. Kasal, V. Kumar, G. D. Meakins, Y. Morisawa, E. E. Richard et P. D. Woodgate, *J. Chem. Soc. (C)*, 250 (1970)
9. P. Crabbé, *Applications de la Dispersion Rotatoire Optique et du Dichroïsme Circulaire Optique en Chimie Organique*, Gauthier-Villars, Paris, 1968, p. 216 et Ref citées
10. L. F. Fieser et S. Rajagopalan, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 393 (1949)
11. Ref 9, p. 209
12. P. V. Demarco, E. Farkas, D. Doddrell, B. L. Mylari et E. Wenkert, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 5480 (1968)
13. L. Kornel et K. Mothohashi, *Steroids* 6, 9 (1965); A. S. Clegg, W. A. Denny, E. R. H. Jones, V. Kumar, G. D. Meakins et V. E. M. Thomas, *J. C. S. Perkin I*, 492 (1972)

\*L'homologue de 12 deutérié en 3 $\beta$  a été décrit.<sup>21</sup> F = 171-4°C, et ( $\alpha$ )<sub>D</sub> = -62° (CHCl<sub>3</sub>, c = 0.5-1).



- <sup>14a</sup>D. D. N. Jones et R. Grayshan, *J. Chem. Soc. (C)*, 2421 (1970); <sup>b</sup>M. Fetizon, M. Golfier et J. Rens, *Ann. de Chim.* **8**, 161 (1973).
- <sup>15</sup>C. Amendolla, G. Rosenkranz et F. Sondheimer, *J. Chem. Soc.* 1226, (1954)
- <sup>16</sup>R. Sciaky et A. Consonni, *Gazz. Chim. Ital.* **92**, 730 (1962)
- <sup>17</sup>J. Weinman et S. Weinman, *Steroids* **6**, 699 (1965)
- <sup>18</sup>C. Djerassi, J. Karliner et R. T. Aplin, *Steroids* **6**, 1 (1965)
- <sup>19</sup>J. S. Baran, *J. Org. Chem.* **25**, 257 (1960)
- <sup>20</sup>C. Djerassi, R. H. Shapiro et M. Vandewalle, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 4892 (1965)
- <sup>21</sup>R. Beugelmans, *Bull. Soc. Chim. France* 244 (1967)