

CATALYSEURS BIFONCTIONNELS—III

PREPARATION DU SUPPORT STEROÏDIQUE: SYNTHÈSE DE L'ACETOXY-3 β CETO-17 METHYL-17 $\alpha\beta$ D-HOMOANDROSTÈNE-5 α

M. FETIZON* et P. JAUDON†

Laboratoire de Synthèse Organique, Ecole Polytechnique, 91128 Palaiseau Cedex, France

(Received in France 9 November 1976; Received in the UK for publication 28 December 1976)

Résumé—Dans le cadre de la synthèse de catalyseurs bifonctionnels (modèles de la chymotrypsine) dans lesquels deux chaînes carbonées sont fixées sur un D-homostéroïde, une nouvelle voie d'accès à ce squelette stéroïde modifié est décrite. L'étape clé est un réarrangement en milieu protique de tosylhydrazones d'hydroxy-17 α prégnénolones. Cette réaction a permis de préparer l'acétoxy-3 β ceto-17 méthyl-17 $\alpha\beta$ D-homoandrostène-5 α 2 de manière très rapide. La structure du sous produit obtenu lors de la synthèse de ce composé par la méthode précédemment décrite a été établie.

Abstract—In the course of the synthesis of bifunctional catalysts (chymotrypsin models) by fixing two functional chains into an inert D-homosteroid skeleton, a new approach to the preparation of compounds of this series has been studied. The key step is a rearrangement of a 17 α -hydroxy pregnanone tosylhydrazone in a protic medium. This procedure leads to a rapid synthesis of 3 β -acetoxy-17 $\alpha\beta$ -methyl-D-homoandrost-5 α -ene-17-one 2. The nature of the by-product which is formed in a former synthesis of this substance has been elucidated.

L'activité des sérines protéases, et plus particulièrement celle de la chymotrypsine, est liée à la présence du noyau imidazole d'un résidu histidine et de l'hydroxyle d'un résidu sérine.¹ Dans ces enzymes, les groupes imidazole et hydroxyle sont situés suffisamment près l'un de l'autre pour donner lieu à une catalyse bifonctionnelle.² La synthèse du modèle chimique 1 répondant à ces caractéristiques a été envisagée,³ les deux groupes fonctionnels étant portés par des chaînes fixées sur un squelette stéroïde de la série D-homoandrostane. Sur ce squelette rigide, de géométrie bien définie, les chaînes fixées en 6 β et 17 β sont en position diaxiale ("parallèles"), perpendiculairement au plan moyen de la molécule, ce qui favorise *a priori* l'interaction entre l'alcool et l'imidazole.

La synthèse du composé 1 nécessite la préparation de l'acétoxy-3 β ceto-17 méthyl-17 $\alpha\beta$ D-homoandrostène-5 α 2 permettant ultérieurement d'introduire des groupements amine en 6 β et 17 β , puisque la méthode envisagée³ prévoit de fixer les chaînes carbonées par l'intermédiaire

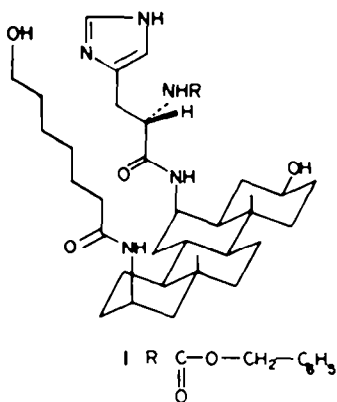
d'une liaison amide. La synthèse de la cétone 2 a déjà été décrite.³ La méthode utilisée faisait intervenir le réarrangement acyloïne des hydroxy-17 prégnénolone.⁴ Lors de la reproduction de cette synthèse, des difficultés jusqu'ici non décrites n'ont permis la préparation de la cétone 2 qu'avec un faible rendement, ce qui a rendu nécessaire une nouvelle voie d'accès à ce produit.

Préparation de la cétone 2 via le réarrangement acyloïne

Le réarrangement acyloïne en milieu basique de la diacétoxy-3 β ,17 β prégnénolone 3 conduit à la migration stéréospécifique de la liaison C₁₇-C₁₇, pour donner le dihydroxy-3 β ,17 $\alpha\alpha$ méthyl-17 $\alpha\beta$ ceto-17 D-homoandrostène-5 α 4. La cétone 2 est alors en principe obtenue³ en réduisant l'alcool 17 $\alpha\alpha$ axial, du produit acétylé 4a, par le zinc dans l'acide acétique à reflux.

La reproduction de cette manipulation dans les conditions de la littérature³ ne conduit pas au rendement attendu en cétone: on observe parallèlement la formation d'un autre produit, probablement le diacétoxy-3 β ,16 β ceto-17 méthyl-17 $\alpha\beta$ 5 (Rdt 60%). La structure de ce produit, dont la formation reste inexpliquée, est compatible avec les données de l'analyse élémentaire et l'étude des spectres IR, de RMN (¹H et ¹³C), de masse (ionisation chimique).

La présence de groupe acétate secondaire supplémentaire par rapport à l'acétate en 3 a été établie par les données de la RMN ¹³C (2CO-O à 170.50 et 170.11 ppm et -CH-OAc à 76.12 et 73.72 ppm) et de la RMN ¹H (2CH₃ à 1.98 et 2.11 ppm). De plus, le spectre IR présente une bande à 1752 cm⁻¹ caractéristique d'un acétate en α d'un carbonyle. Le spectre de masse ne possède pas de pic correspondant à l'ion moléculaire mais des pics à *m/e* = M-60 (pic de base) et *m/e* = M-60-60 (perte successive de deux molécules d'acide acétique). La masse moléculaire a été déterminée sur un spectre de masse effectué par ionisation chimique. Sur le spectre de RMN ¹H (276 MHz) le signal à 5.15 ppm (H-16) se présente sous forme d'un triplet élargi (J = 9 Hz) ce qui



*II. G. Defaye et M. Fétizon, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2835 (1969).
 †Ce travail fait partie de la thèse de Doctorat d'Etat de P. Jaudon (CNRS A.O. 12914).

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés sur un bloc Köfler a microplatine et ne sont pas corrigés. Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur des appareils Perkin-Elmer 257 ou 357. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés dans le chloroforme à l'aide d'un polarimètre électronique Perkin-Elmer 141. La concentration est exprimée en g/100 cm³. Les spectres de RMN ¹H ont été enregistrés sur un appareil JEOL-C 60 H, et les spectres ¹³C sur un appareil Varian-CFT 20 (à 20 MHz). Le produit étant en solution dans le CDCl₃, les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (référence TMS) et les constantes de couplage en Hz (s, singulet; d, doublet; m, multiplet). Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Varian CH-5. Les spectres ultraviolet ont été enregistrés sur un appareil Beckman DK2A. Les courbes de dichroïsme circulaire ont été enregistrées sur un dichrographe Roussel-Jouan CD-185 dans le dioxanne. Les microanalyses ont donné des résultats à ± 0.3% de la théorie pour les éléments soulignés.

Réaction de 4a en présence de zinc et d'acide acétique à reflux
2 g de céto1 4a sont dissous dans 1 l. d'acide acétique, on ajoute 200 g de zinc en poudre fine et on porte la suspension à reflux pendant 24 h. Puis la solution est filtrée (le zinc est généralement amassé au fond du ballon), évaporée sous vide; le produit obtenu est dissous dans le chlorure de méthylène et lavé jusqu'à neutralité par une solution de bicarbonate de sodium. Après chromatographie sur colonne de silice on obtient 0.40 g de céto1 2 (Rdt 20%) et 1.30 g de produit 5. La manipulation est difficile à suivre par prélèvement et chromatographie en couche mince car les R_f des produits 4a et 5 sont rigoureusement identiques (R_f = 0.33, éluant pentane-éther 1/1). Céto1 2: F = 178-179°C (méthanol). RMN ¹³C: 179.18 (C₁); 170.50 (CO-O); 139.46 (C₂); 122.11 (C₃); 73.79 (C₄); 56.09 (C₅); 19.15 (C₁₀); 7.08 (C₁₂); 13.18 (CH₂, en 17a). Diacétoxy-3β,16β céto-17 méthyl-17β D-homoandrostène-5 5: F = 219-220°C (éther) [α]_D²⁰ = 154° (c = 0.9); C₂₇H₄₆O₄ (C, H); IR (CCl₄): 1752 (ν_{C=O}, acétate α cétonique), 1735 (ν_{C=O}, acétate); SM (1): 356 (M-CH₂COOH); 296 (356-CH₂COOH, m⁺ 246); (2): spectre effectué par ionisation chimique (gaz protonant isobutane) (spectre enregistré sur un appareil AEI-MS9) 417 (M⁺), 357 et 297; DC: [θ]_D²⁰ = -7000 (c = 1.4) (acétate en 16 équatorial); RMN ¹H: (spectre enregistré à 276 MHz) 0.64 (s, CH₂-18); 0.98 (s, CH₂-19); 0.93 (d, J = 7, CH, en 17a); 1.98 et 2.11 (2s, 2CH₂-C-O); 4.55 (m, H-3); 5.15 (t, J = 9,

H-16 pseudo axial); 5.37 (m, H-6); RMN ¹³C: 186.01 (C₁); 170.50 et 170.11 (2C-O); 139.59 (C₂); 121.77 (C₃); 76.12 (C₁₀); 73.72 (C₄); 54.30 (C₅); 19.18 (C₁₀); 6.86 (C₁₂); 13.03 (CH₂, en 17a).

Tosylhydrazones 6 et 7. 500 mg d'hydroxy-17α prégénolone (ou prégénolone) sont ajoutés à 25 ml d'acide acétique à température ordinaire, cette suspension est agitée magnétiquement (la dissolution du produit n'est pas totale); 500 mg de tosylhydrazine sont ajoutés à la suspension qui est refroidie dans un bain d'eau glacée. L'agitation est maintenue pendant 5 h, au bout d'une heure environ les produits sont totalement dissous puis très rapidement la tosylhydrazone précipite abondamment. Le mélange est versé dans 250 ml d'eau glacée, laissé une heure à 0°, filtré, lavé et séché. Dissous dans le chlorure de méthylène, le produit est lavé à l'eau dans une ampoule à décanter, puis cristallisé dans l'acétone (Rdt = 90%). Produit 6, F = 156-158°C (acétone); IR (KBr): 3200 (ν_{N-H}); 1620, 1600, 820 (noyau aromatique paradisubstitué); 1160 (ν_{C-S}), RMN (CD₃-CO-CD₃): 0.25 (s,

CH₂-18); 0.78 (s, CH₂-19); 1.77 (s, CH₂-20); 2.27 (s, CH₂-Ar); 7.5 (q, 4H-aromatiques); 8.75 (m, N-H). Produit 7, F = 171°C (acétone); RMN (CD₃COCD₃): 0.27 (s, CH₂-18); 0.97 (s, CH₂-19); 1.85 (s, CH₂-20); 2.4 (s, CH₂-Ar); 5.22 (s, C=CH); 7.5 (s, 4H-aromatiques); 8.75 (m, N-H).

Réaction de Bamford-Stevens sur les tosylhydrazones 6 et 7. 85 mg de sodium sont ajoutés avec précaution à 5 ml d'éthylène glycol sous azote. Quand le sodium a fini de réagir, le mélange est chauffé à 60°C sous azote; 240 mg de tosylhydrazone (6 ou 7) sont alors ajoutés très rapidement. La température est élevée progressivement jusqu'à 170°C pendant 45 min, jusqu'à ce que le dégagement gazeux cesse. La solution est refroidie, on y ajoute 20 ml d'eau et extrait à l'éther. Après des lavages successifs (eau, HCl dilué, eau, eau saturée de NaCl) la solution étherée est séchée sur sulfate de sodium puis évaporée. La séparation des deux produits obtenus est faite sur leurs dérivés acétylés. A partir de la tosylhydrazone 6 on obtient après chromatographie sur plaque de silice imprégnée de nitrate d'argent éluant pentane-1 éther-1 l'acétoxy-3β céto-17 méthyl-17aβ D-homoandrostane 9 (Rdt 39%), R_f = 0.55; F = 171-172°C (MeOH) (litt.⁷ = 172-173°C); [α]_D²⁰ = -56° (c = 1); IR (CCl₄): 1735 (ν_{C=O}, acétate); 1715 (ν_{C=O}); 1427 (δ CH₂, en α de C=O); RMN (CDCl₃): 0.67 (s, CH₂-18); 0.83 (s, CH₂-19); 0.92 (d, J = 7, CH₂, en 17a); et l'acétoxy-3β méthyl-17a céto-17a D-homoandrostane 10 (Rdt 49%), R_f = 0.65; F = 170-171°C (MeOH); [α]_D²⁰ = -37° (c = 1) (litt.⁷: F = 171°C; [α]_D²⁰ = -32°); IR (CCl₄): 1735 (ν_{C=O}, acétate); 1715 (ν_{C=O}); RMN: 0.785 (s, CH₂-19); 0.92 (d, J = 6, CH₂, en 17a) 1.06 (s, CH₂-18).

A partir de la tosylhydrazone 7 on obtient après séparation sur plaque de silice fluorescente (éluant pentane-éther, 2/1) l'acétoxy-3β céto-17 méthyl-17aβ D-homoandrostène-5 2 (Rdt 42%), identique à l'échantillon préparé par l'autre méthode, et l'acétoxy-3β méthyl-17a céto-17a D-homoandrostène-5 11, F = 189-191°C (MeOH); [α]_D²⁰ = -134° (c = 0.8) C₂₇H₄₆O₄ (C, H); IR (CCl₄): 1735 (ν_{C=O}, acétate); 1715 (ν_{C=O}); RMN ¹H: 1.06 (s, CH₂-18); 0.92 (d, J = 6, CH₂, en 17) 0.98 (s, CH₂-19); RMN ¹³C: 217.01 (C₁); 170.37 (C-O); 139.53 (C₂); 122.01 (C₃); 73.75 (C₄); 39.51 (C₅); 19.22 (C₁₀); 14.98 (C₁₂); 16.87 (CH₂, en 17).

Essais de décomposition de la tosylhydrazone 7 dans des conditions différentes

Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment. Les milieux suivants ont été utilisés: (a) KOH dans le diéthylène glycol; (b) K dans l'alcool tertioamylique; (c) Na dans le diéthylène glycol; (d) NaOH dans un mélange 4/1 d'éthylène glycol et d'eau. Le rendement en céto1 2 est toujours inférieur à 40%.

BIBLIOGRAPHIE

- T. C. Bruice et S. J. Benkovic, *Bio-organic Mechanisms*, Benjamin, New York (1966).
- W. P. Jencks, *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, McGraw Hill, (1969).
- G. Defaye et M. Fétizon, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1632 (1969).
- J. Fried et J. A. Edwards, *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, Vol. II, p. 382, Van Nostrand-Reinhold, New York (1972).
- R. S. Rosenfeld, *J. Am. Chem. Soc.* 79, 5540 (1957).
- W. R. Bamford et T. S. Stevens, *J. Chem. Soc.* 4735 (1952).
- H. Hirschmann, F. B. Hirschmann et A. P. Zala, *J. Org. Chem.* 31, 375 (1966).