

PREPARATION DE GLYCOLS 2β , 3β A PARTIR D' α - DICETONES POLYCYCLIQUES

Philippe Bey* et Robert Hanna

Avec la Collaboration Technique de Ali Chery

(Laboratoire de Chimie Organique - Faculté des Sciences de l'Université

Libanaise - Beyrouth - Liban) **

(Received in France 12 January 1970; received in UK for publication 24 February 1970)

La réduction de la cyclohexanedione - 1,2 par différents agents réducteurs (NaBH_4 , LiAlH_4 , $(\text{isoPrO})_3\text{Al}$) a fait l'objet de nombreux travaux (1,2). Le cas des α -dicétones polycycliques, par contre, a été peu étudié (3). Seuls deux exemples sont connus : ils se rapportent à la réduction par NaBH_4 de la diméthyl - 4,4 hydroxy - $17\beta \Delta^5$ androstènedione - 2,3 et de la 5 (α) cholestanedione - 2,3.

Nous présentons ici les résultats concernant la réduction par LiAlH_4 des α -dicétones 2 en séries bicycliques, diméthyl - 4,4 stéroïdiques et triterpéniques.

La détermination de la structure de l'ecdysone (4) et de ses analogues rendait nécessaire la mise au point d'une méthode efficace permettant d'introduire facilement dans le cycle A le groupement α glycol 2β , 3β . De plus la présence de ce groupement permet d'entreprendre des études conformationnelles au niveau du cycle A à partir des données spectrales.

Préparation des α - dicétones

Nous avons décrit dans un travail antérieur (5) la préparation des dicétones 2a et 2c par autoxydation selon Barton (6) des monocétones correspondantes 1. La transformation 1b \rightarrow 2b était déjà connue (7). La préparation de 2d et 2e a été réalisée de la même manière que 2a et 2c.

Choix du réducteur

Après quelques essais préliminaires de réduction des dicétones 2a et 2c par le borohydruide de sodium et l'isopropylate d'aluminium, notre choix s'est fixé sur l'hydrure de lithium et d'aluminium. En effet cet agent réducteur permet d'isoler l'hydroxycétone intermédiaire 4, (rend 65 à 80%) dont la réduction du dérivé acetylé 5 par Ca dans NH_3 liquide conduit à la cétone 8 (rend 90%) permettant l'isomérisation du carbonyle du carbone 3 au carbone 2. La réduction de la dicétone 2a en solution méthanolique par NaBH_4 s'effectue à reflux ou à température ordinaire et donne avec bon rendement (80%) le glycol 2β , 3β , accompagné d'une petite quantité (8%) d'un mélange de glycols isomères.

Avec l'hydrure de lithium et d'aluminium nous avons effectué la réduction sur les acétates

* Adresse actuelle : California Institute of Technology Pasadena - California

** Adresse à laquelle doivent être envoyées les demandes d'information.

d'énol 3, en solution dans l'éther anhydre soit à reflux ($\frac{1}{2}h$) soit à température ordinaire (45 - 60'). L'hydroxycétone 4 obtenue est accompagnée d'une certaine quantité de glycol 6 dont la proportion dépend de la nature du substrat, et semble être indépendante de la température à laquelle la réaction est effectuée.

La structure de 4 est en accord avec les données analytiques et spectrales. Le spectre I.R. de 4a déterminée à haute dilution dans CCl_4 montre une bande OH à 3497 cm^{-1} compatible avec un hydroxyle associé. Le signal du proton porté par le carbone 3 dans les spectres de RMN du céton* 4 et de son dérivé acétylé 5, se présente sous la forme d'un singulette, excluant ainsi la possibilité d'un isomère OR² α cétone -3.

En série lupane l'acétoxycétones 5c s'isomérise spontanément **, mais lentement, pour donner un mélange d'acétoxy -3 β lupanone -2 ($\sim 31\%$) et d'acétoxy -2 α lupanone -3 ($\sim 69\%$) (C_2-H quadruplet centré à $\delta = 3,63\text{ ppm}$). Dans les mêmes conditions l'hydroxy -3 β lupanone -2 4c est stable et ne s'isomérise pas.

Signalons que l'hydrogénéation catalytique du diosphénol 2a en présence de charbon palladié dans $AcOEt$ (8) fournit un mélange d'hydroxycétones difficiles à séparer, et réduit partiellement la double liaison $C_5 - C_6$. La même observation a été faite par Barton (9) lors de l'hydrogénéation catalytique de diosphénol 11.

Réduction des hydroxycétones et stéréochimie des glycols

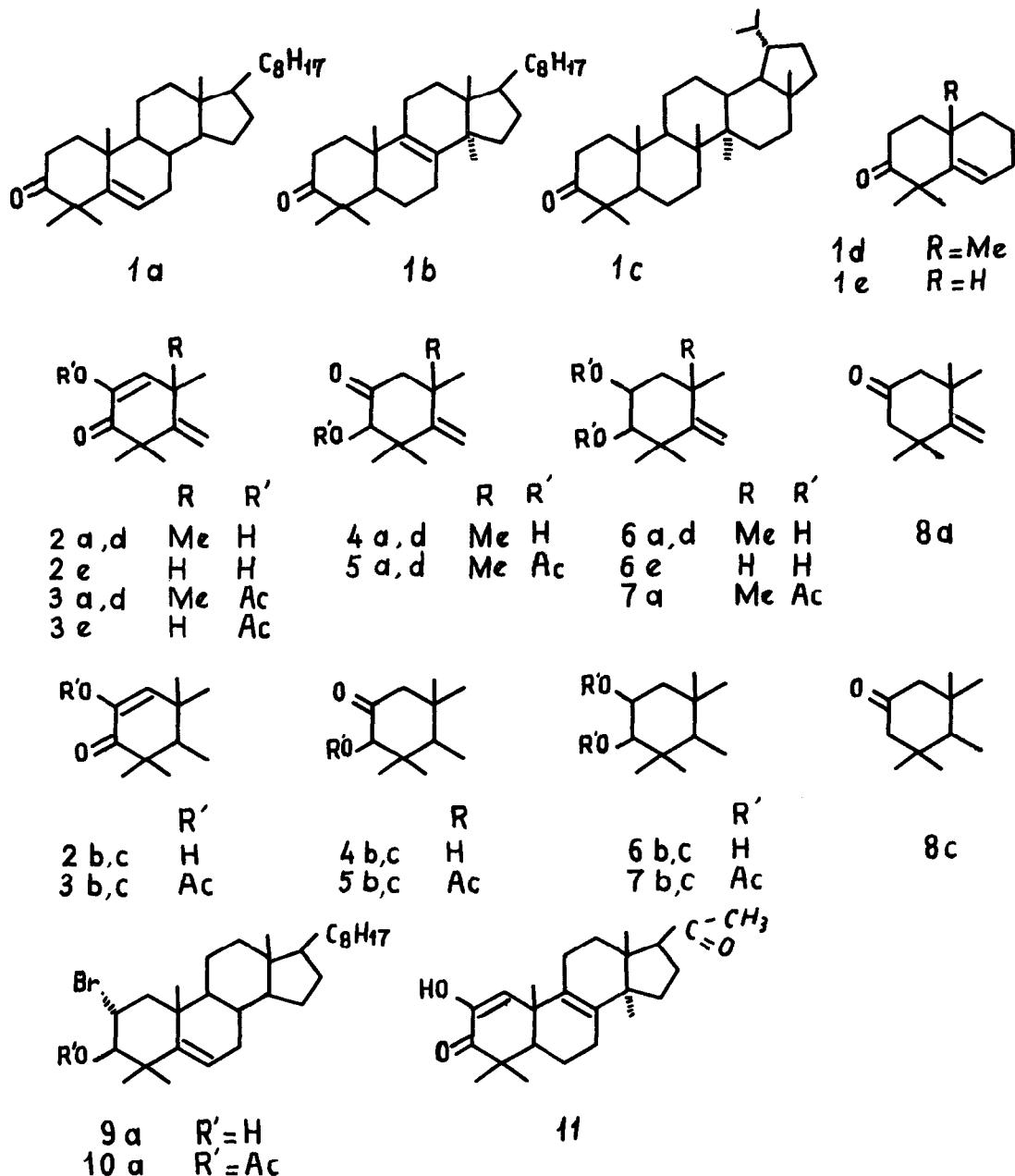
L'hydroxycétone 4 (ou dérivé acétylé 5) soumise à une deuxième réduction par $LiAlH_4$ à température ordinaire (30 - 45'), donne le glycol 6 (2 β , 3 β) avec un bon rendement. La formation quasi exclusive de ces glycols s'explique aisément : le réducteur approche le carbonyle du côté le moins encombré, ici la face α . D'autre part l'hydroxyle 3 β donne avec le réducteur un complexe alcoyaluminique rendant peu probable l'approche du réactif par ce côté. Une telle stéréosélectivité s'observe également lors de la réduction des aminocétones (10). Les structures 2 β , 3 β des glycols ont été établies de la manière suivante :

- Les constantes physiques de 6a ($F: 182 - 83^\circ C$, $[\alpha]_D = -36^\circ$ ($C = 0,22$) sont différentes de celles des glycols 2 α , 3 α ; 2 α , 3 β déjà connus (9).
- Le spectre IR de 6a déterminé dans CCl_4 ($C < 5 \times 10^{-3}\text{ M}$) permet de mesurer un $\Delta V = 50\text{ cm}^{-1}$ entre l'hydroxyle associé et l'hydroxyle libre. Cette valeur élevée est compatible avec un glycol cis (11).
- La constante de couplage $C_3 - H - C_2 - H = 4Hz$ est compatible avec ce que l'on attend d'un couplage entre un proton axial (3 α) et un proton équatorial (2 α).
- Enfin 7a a été synthétisé à partir de la bromhydrine 9a dont l'acétylation pyridinée fournit l'acétate 10a ($F: 146^\circ C$; $[\alpha]_D = -70^\circ$ ($C = 0,44$)). Le traitement de 10a par $AcOAg$ dans l'acide acétique aqueux à reflux donne après acétylation pyridinée le diacétate 7a ($F: 122 - 24^\circ C$; $[\alpha]_D = -20^\circ$ ($C = 0,9$)) identique à celui obtenu à partir de 4a ($F: F$ mélange, IR).

* Dans les hydroxycétones stéroïdiques et triterpéniques, ce singulette est élargi au sommet. Les détails spectroscopiques (RMN, IR) feront l'objet d'une autre publication.

** La proportion de chacune des deux acétoxycétones, a été déterminée à partir du spectre de RMN du mélange.

Cette réaction est considérée comme une extension de la méthode de Woodward de Cis hydroxylation des oléfines (13). Elle a été utilisée avec succès par plusieurs chercheurs en série stéroïde en vue de préparer des glycols 2 β 3 β (14, 15).



Il est remarquable de noter que tous les glycols préparés dans ce travail présentent en IR et en RMN des $\Delta\delta$ pratiquement identiques et une même constante de couplage entre le proton 2 α et le proton 3 α . L'angle dièdre de ces deux protons déterminé à partir de l'équation de Williamson et de Johnson (12) est de 50° environ; il est légèrement inférieur à l'angle théorique (60°).

En résumé la transformation des α -dicétones polycycliques en α -hydroxycétones par réduction de leur acétate d'énon par LiAlH₄, présente l'avantage d'être plus rapide et plus sélective que l'hydrogénéation catalytique selon Glotter, Lavie et Shvo (16). La réduction des α -hydroxycétones en glycols (2 β , 3 β) est très aisée.

Les résultats analytiques sont en bon accord avec les structures indiquées.

Nous remercions le Conseil National Libanais de la Recherche Scientifique pour une aide financière qui nous a permis d'entreprendre ce travail. Les spectres de RMN ont été déterminés dans le laboratoire du Professeur G. Ourisson (Strasbourg) que nous remercions vivement.

BIBLIOGRAPHIE

1. L.W. Trevoy et W.G. Brow, J. Amer. Chem. Soc., 71, 1675 (1949).
2. C.H. Snyder, J. Org. Chem., 31, 4220 (1966) ainsi que les références citées dans cet article.
3. H. Mori, K. Shibota, K.T. Tsuneda et M. Suwai, Chem. Pharm. Bull., 15, 460 (1967).
4. R. Huber et W. Hoppe, Chem. Ber., 88, 2403 (1965).
5. R. Hanna et G. Ourisson, Bull. Soc. Chem., 1945 (1961); 3742 (1967).
6. D.H.R. Barton, S.K. Pradham, S. Sternell, J.F. Templeton, J. Chem. Soc., 255 (1960).
7. E.J. Bailey, D.H.R. Barton, J. Elks et J.F. Templeton, ibid 1578 (1962).
8. A. Lablache-Combier, B. Lacoume et J. Levisalles, Bull. Soc. Chim. 897 (1966).
9. D.H.R. Barton, D. Giacopello, P. Manitto, et D.L. Struble, J. Chem. Soc., (C)1047(1969).
10. H.O. House, Modern Synthetic Reactions, p. 30, W.A. Benjamin, New York (1965).
11. L.P. Khun, J. Amer. Chem. Soc., 74, 2492 (1952); 76, 4323 (1954).
12. K.L. Williamson et W.S. Johnson, J. Amer. Chem. Soc., 83, 4623 (1961).
13. R.B. Woodward et F.V. Bruchter Jr., J. Amer. Chem. Soc., 80, 209 (1958).
14. H.L. Slates et N.L. Wendler, J. Amer. Chem. Soc., 78, 3749 (1956).
15. R. Knok et M.E. Wolf, J. Org. Chem., 28, 423 (1968); U. Kerb, R. Wiechert, A. Furlenweier et A. Furst., Tetrahedron letters, 40, 4227 (1968).
16. D. Lavie, E. Glotter et Y. Shvo, Tetrahedron, 19, 1377 (1963).