

REACTIONS ACIDO-CATALYSEES : CAS DES HYDROXY-7 CHOLESTENE-4

J.C. Jacquesy, R. Jacquesy, M. Petit

Laboratoire de Chimie XII, Faculté des Sciences, Poitiers

(Received in France 19 March 1970; received in UK for publication 27 May 1970)

Il a été montré que la réaction de HF anhydre sur des alcools homoallyliques en série cholestan (I,2) et androstane (3,4) conduit à des produits d'addition et à des produits résultant d'une transposition totale du squelette stéroïde.

Nous avons étendu cette étude au cholestène-4 hydroxy- $\beta$  Ib et à son épimère Ia : en effet, on pouvait s'attendre (5) à une perturbation importante du déroulement de la réaction due à la présence en position 7 d'un hydroxyle, groupement attracteur et susceptible de "piéger" le carbocation intermédiaire postulé lors des rearrangements spinaux.

L'action de HF anhydre (à - 60°C) sur les alcools Ia et Ib conduit au bilan réactionnel résumé dans le tableau suivant :

Produit	Type VI	Type XII	Type II
Ia	97 %	< 0,5 %	1,5 %
Ib	60 %	< 5 %	30 %

Les constituants (11) des mélanges réactionnels sont séparés par chromatographie sur gel de silice et leurs structures ont été démontrées comme suit:

1° Les alcools VIIa (F: 107-108°C;  $[\alpha]_D^{25} = 0,1$ ) et VIIb (F: 118°C;  $[\alpha]_D^{25} = 39,5$ ) conduisent par oxydation chromique à la même cétone VII (F: 112-113°C;  $[\alpha]_D^{25} = -0,7$ ; D.C. (Diox)  $\Delta\epsilon = -0,31$  à max 291 mp (10)). Cette cétone, traitée par l'acétate de sodium dans le méthanol conduit à la cholestène-5 one-7 VIII identifiée à un échantillon authentique. L'atome de fluor est donc en position 5 dans les alcools VIIa et VIIb. La configuration 5a de cet atome découle de la RMN du fluor de VIIb ( $\delta = 162$  ppm, triplet,  $J = 39$  cps (1))

2° Aux alcools IIb (F: 140°C;  $[\alpha]_D^{25} = +59$ ), et IIa (F: 82-86°C;  $[\alpha]_D^{25} = -4,1$ ) on attribue la structure de méthyl-5 $\beta$  fluoro-10 $\beta$  cholestanol 7 $\beta$  et 7a pour les raisons suivantes :

a) Par oxydation chromique ils conduisent à la même cétone III ( $F: 59^\circ C$ ;  $[\alpha]_D = -58,5$ ;  $D.C.$ <sup>\*</sup>(Diox),  $\Delta\epsilon = 0,10$  (6)), qui traitée par la potasse méthanolique ou par  $t.BuOK/t.BuOH$  sous reflux reste inchangée, ce qui exclut pour l'atome de fluor les positions 5, 8, 9 et 14.

b) Le traitement de IIb dans des conditions drastiques (KOH, éthylène glycol sous reflux) fournit deux alcools insaturés : IV majoritaire ( $F: 96^\circ C$ ;  $[\alpha]_D = 34$ ;  $\delta 0,66$  ( $C^{18}H_3$ ),  $\delta I, I8$  ( $CH_3$ ),  $\delta 3,68$  ( $7\alpha H$ , quasi-axial,  $\Gamma = 12$  cps),  $\delta 5,3$  ( $H$  vinylique en  $C_1$ ,  $\Gamma = 6$  cps), et V huileux ( $[\alpha]_D = 52^\circ$ ;  $\delta 0,80$  ( $C^{18}H_3$ ),  $\delta I, 08$  ( $CH_3$ ),  $\delta 3,54$  ( $7\alpha H$ ,  $\Gamma = 15$  cps)) pour lesquels les données spectrales sont en accord avec celles publiées dans la littérature pour des composés analogues (7,8). La position 10 est ainsi déterminée pour l'atome de fluor, et sa configuration est déduite des considérations suivantes :

- l'alcool IIb présente en IR deux bandes de vibrations à  $3622 \text{ cm}^{-1}$  et  $3663 \text{ cm}^{-1}$  (équilibre conformationnel possible seulement si l'atome de fluor et le groupe hydroxyle sont cis).

- La RMN du fluor de l'alcool IIb présente à  $\delta = 166$  ppm, un doublet élargi  $J = 26$  cps (couplage F axial tertiaire, H axial tertiaire, (9)).

#### Discussion des résultats

La considération de deux effets permet d'expliquer les résultats observés :

1° Un effet stérique : Le réactif s'approche par la face  $\alpha$  de la molécule et conduit, par l'intermédiaire d'une paire d'ions de type XIII au dérivé toujours majoritaire fluorié en  $5\alpha$  (VIa ou VIb).

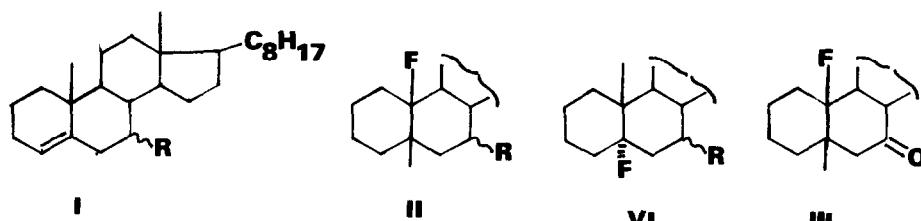
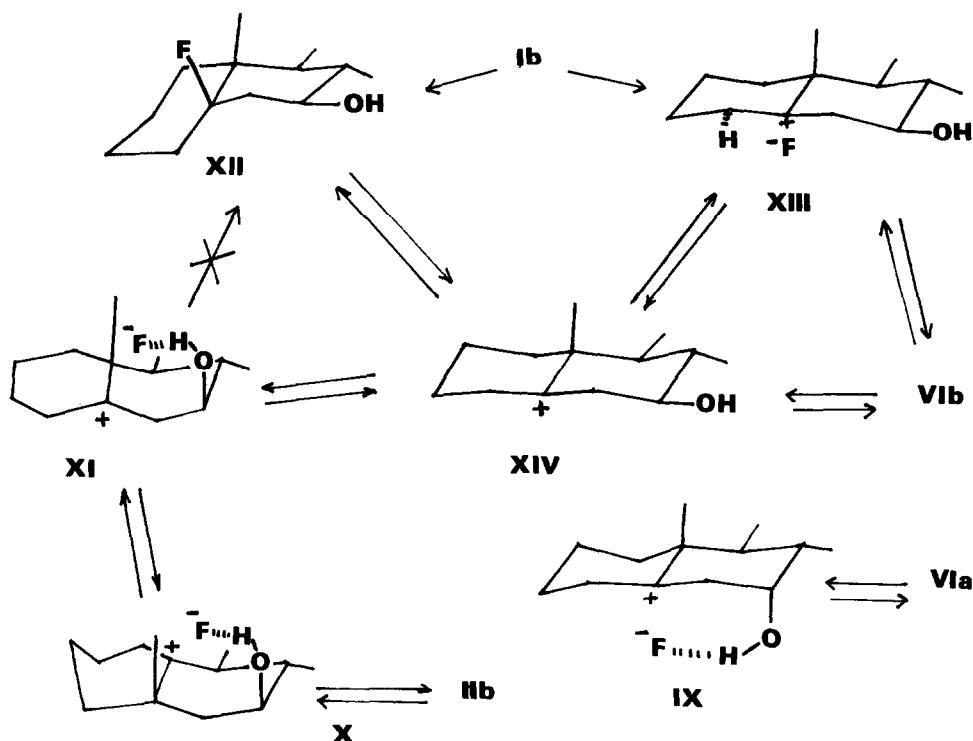
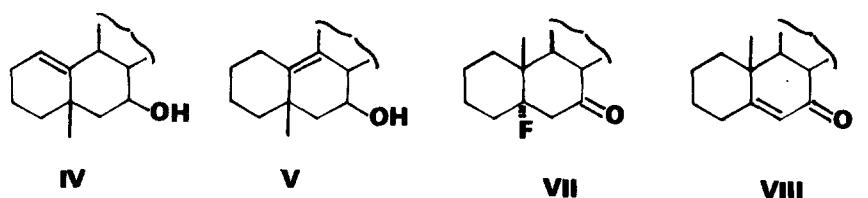
2° Un effet directeur d'addition syn de l'atome de fluor par rapport au groupe hydroxyle.

Dans le cas de Ia, par l'intermédiaire de la paire d'ions IX, les deux effets jouent dans le même sens pour donner VIa (97 %)

Dans le cas de Ib, le mécanisme réactionnel peut être schématisé par la suite d'équilibres indiqués. Par suite de l'effet stérique, l'attaque conduit à la paire d'ions XIII qui peut donner directement VIb, ou le carbocation libre XIV en équilibre avec les paires d'ions X et XI. X conduit à IIb mais XI ne pourrait conduire à XIII que par rupture d'une liaison hydrogène.

L'équilibre entre X, XI, XIII et XIV est confirmé par le fait expérimental qu'on obtient un mélange de IIb et de VIb quand l'un ou l'autre de ces isomères à l'état pur est placé séparément dans le milieu réactionnel. La stéréochimie des deux isomères implique que le réarrangement n'est pas concerté. C'est à notre connaissance le premier exemple de réaction de type "Rétro-Westphalen".

Il est à noter l'<sup>1</sup>effet inhibiteur de l'hydroxyle en position 7 qui limite le réarrangement spinal (5, 10).

a)  $R=7\alpha OH$ b)  $R=7\beta OH$ 

Nous tenons à remercier Monsieur le Professeur J. Levisalles pour l'intérêt montré à ce travail, Monsieur S. Moreau pour sa collaboration et le C.N.R.S. pour une allocation de Recherche (R.J.)

Bibliographie

- (1) J.C. Jacquesy, R. Jacquesy et J. Levisalles, Bull. Soc. chim. I967 p. I649
- (2) P. Bourguignon, J.C. Jacquesy, R. Jacquesy, J.. Levisalles et J. Wagnon Chem. Comm. I970 (sous presse)
- (3) J.C. Jacquesy, J. Levisalles et J. Wagnon, Chem. Comm. I967 p. 25
- (4) J.C. Jacquesy, J. Levisalles et J. Wagnon, Bull. Soc. Chim. I970 p. 670
- (5) J. Bascoul, B. Cocton, A. Crastes de Paulet, Tetrahedron Letters I969 p. 240I
- (6) L. Velluz, M. Legrand, M. Grosjean, Optical Circular Dichroism, Academic Press I965
- (7) A. Fisher, M.J. Hardman, M.P. Hartshorn, D.N. Kirk, et A.R. Thawley Tetrahedron I967 23 I59
- (8) C.R. Narayanan, M.R. Sarma, Tetrahedron Letters I966 p. 5695
- (9) Le couplage F axial, H axial secondaire est de l'ordre de 42 cps ±3 cps : M. Rudler-Chauvin Thèse Nancy I969
- (10) C. Djerassi, H. Wolf, E. Bunnenberg, J. Amer. Chem. Soc. 84, 4552 (I962)
- (11) Les analyses des produits nouveaux et les caractéristiques spectrales complémentaires, en accord avec les structures proposées, seront publiées dans l'article définitif à paraître dans le Bull. Soc. Chim.
- (12) J.M. Coxon, M.P. Hartshorn, Tetrahedron Letters I969 p. I05

\* D.C. de la cétone III :  $\lambda_{\text{max}}$  289 m $\mu$