

ACCÈS À QUELQUES *gem*-MÉTHOXY HYDROPEROXIDES STÉROÏDES

L. VELLUZ, G. MULLER, J. MATHIEU et A. POITTEVIN

Centre de Recherches Roussel-Uclaf, Paris

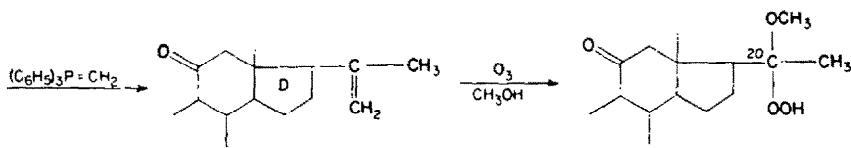
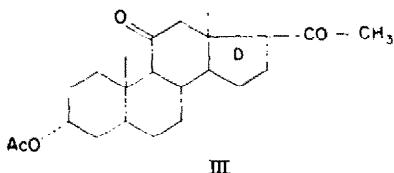
(Received 17 December 1959)

Résumé—L'ozonolyse en méthanol permet d'accéder, en série stéroïde, à des méthoxy-hydroperoxydes géminés. Des 20-cétot pregnanes ont ainsi fourni des méthoxy-hydroperoxydes en 20, par l'intermédiaire d'un dérivé 20-méthylénique, ou en 17, par l'intermédiaire d'un acétate énolique.

Nous avons précédemment décrit en série stéroïde plusieurs bis-hydroperoxydes géminés (I), obtenus par action du perhydrol sur les dérivés carbonylés correspondants.¹⁻⁴ Les éthers méthyliques correspondants, ou *gem*-méthoxy hydroperoxydes (II), déjà obtenus dans diverses séries,⁵⁻⁷ ne semblent pas aisément accessibles à partir de la fonction cétonique. Nous avons donc opéré par ozonolyse d'une liaison éthylénique, en méthanol, suivant les résultats de Criegee.⁸



1(a) *Les 20-méthoxy 20-hydroperoxy stéroïdes* proviennent du clivage des dérivés 20-méthyléniques correspondants. L'accès à ceux-ci nous fut ouvert par la réaction de Wittig au méthylène-triphényl-phosphorane. Ainsi, le 3 α -acétoxy 11,20-dicéto



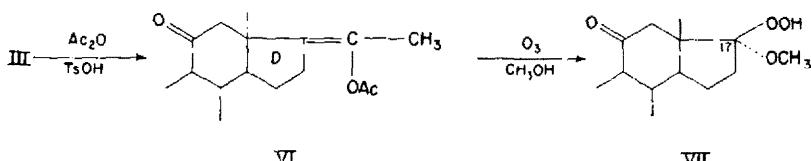
IV.

V.

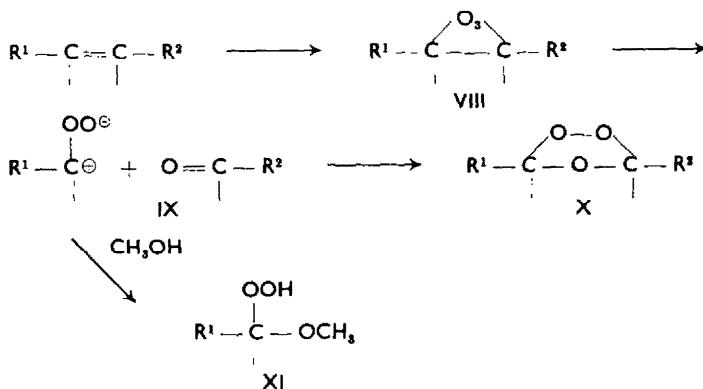
- ¹ J. Warnant, R. Joly, J. Mathieu et L. Velluz, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 331 (1957).
- ² L. Velluz, G. Amiard, J. Martel et J. Warnant, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 879 (1957).
- ³ L. Velluz, G. Amiard, J. Martel et J. Warnant, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1484 (1957); *C. R. Acad. Sci., Paris*, 244, 1937 (1957).
- ⁴ L. Velluz, G. Amiard, J. Mathieu, J. Warnant, J. Martel et J. Valls, *Croatica Chem. Acta* 29, 255 (1957).
- ⁵ R. Criegee et G. Lohaus, *Liebigs Ann.* 583, 6 (1953).
- ⁶ H. Plieninger et K. Suhr, *Chem. Ber.* 89, 270 (1956).
- ⁷ P. S. Bailey et S. S. Bath, *J. Amer. Chem. Soc.* 79, 3120 (1957).
- ⁸ R. Criegee et G. Wenner, *Liebigs Ann.* 564, 9 (1949).

pregnane (III) fournit le composé 20-méthylénique (IV) ensuite soumis à l'action de l'ozone en méthanol, à -75° . Le rendement de l'ozonolyse atteint 70% en 3α -acétoxy 11-céto 20-méthoxy 20-hydroperoxy pregnane (V). Par réduction à l'aide du zinc en acide acétique, on régénère la cétone de départ.

1(b) Les 17-méthoxy 17-hydroperoxy stéroïdes n'exigent pas le passage par les dérivés 17-méthyléniques. Il est en effet plus commode de former les acétates énoliques des 20-céto pregnanes correspondants par l'anhydride acétique en présence d'acide fort. La pregnane 11,20-dione (III), précédemment citée, fournit dans ces conditions l'énol (VI) qui, après ozonolyse en méthanol, donne accès, avec un rendement de 85%, au 3α -acétoxy 11-céto 17-méthoxy 17-hydroperoxy étiocholane (VII). Le dérivé du pregnane exempt de carbonyle en 11 conduit de même au 3α -acétoxy 17-méthoxy 17-hydroperoxy étiocholane. La réduction par le zinc en acide acétique aboutit aux 17-céto étiocholanes correspondants.



2—L'ozonolyse en méthanol procure d'intéressantes informations sur le mécanisme du clivage par l'ozone en général. Plusieurs hypothèses ont en effet été envisagées.⁹ Selon Criegee,^{5,10} l'ozonide (X) ne serait pas le produit primaire de la réaction. Il proviendrait de la recombinaison d'un zwitterion peroxydique (IX)—issu du clivage d'un complexe intermédiaire (VIII)—avec le fragment carbonylé. En présence de méthanol, ce zwitterion conduirait au méthoxy-hydroperoxyde (XI).



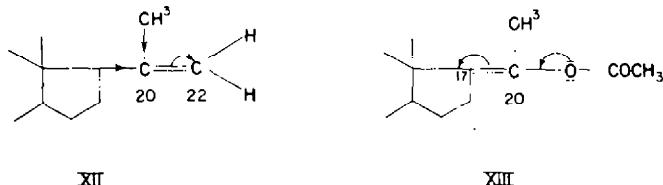
Alors que la symétrie de l'ozonide (X) ne permet pas de reconnaître le fragment de la molécule ayant conduit au zwitterion, la formation de méthoxy hydroperoxyde (XI) ne laisse aucun doute sur le sens du clivage du complexe intermédiaire (VIII).

Les rendements satisfaisants en composés XI, que nous avons obtenus aussi bien à partir d'un dérivé méthylénique (XII) que d'un acétate énolique (XIII) n'étaient guère prévisibles. En effet, l'attaque électrophile de l'ozone doit porter sur les centres de

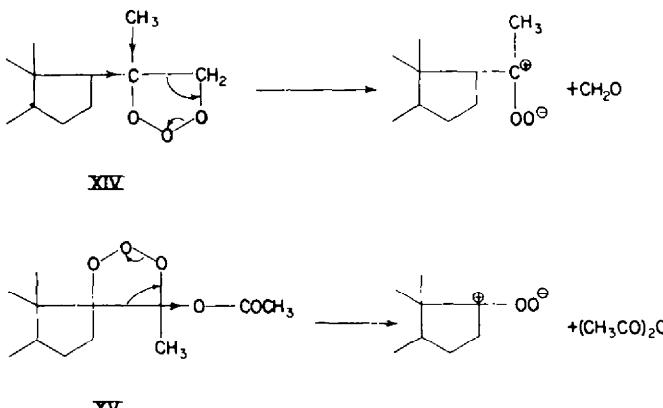
⁹ P. S. Bailey, *Chem. Rev.*, **58**, 926 (1956).

¹⁰ R. Criegee, *Abstracts of Papers presented at the 136th Meeting of the American Chemical Society*, p. 87P (1959).

plus haute densité électronique. Or, l'effet électromère des alcoyles rend le centre 22 le plus sensible pour le dérivé XII et celui de l'acétoxyde sensibilise la position 17 du dérivé XIII.



Il apparaît donc bien que ce n'est pas l'attaque de l'ozone qui détermine la structure du produit final mais plutôt le sens du clivage de l'intermédiaire VIII. Ce clivage est dirigé par les effets inducteurs positif des alcoyles (XIV) et négatif de l'acétoxyde (XV).



PARTIE EXPERIMENTALE

3 α -Acétoxy 11-céto 20-méthylène pregnane (IV). On chauffe au reflux pendant 1 $\frac{1}{2}$ hr. 24 g de bromure de triphénylméthyl-phosphonium¹¹ dans 260 cm³ de benzène auxquels on a ajouté 48 cm³ de solution éthérrée à 11% de phényl-lithium (1,3 M). On introduit ensuite 5 g de 3 α -acétoxy 11,20-dicéto pregnane (III) (12) également dissous en benzène et poursuit le chauffage pendant 1 $\frac{1}{2}$ hr. Après les traitements usuels, le produit brut de réaction est acétylé. On chromatographie sur alumine en éther de pétrole et sépare finalement 3,9 g (80%) de composé 20-méthylénique, F. 108-110°, $[\alpha]_D = +61^\circ$ ($c = 0,5\%$, chloroforme). (Analyse: C₂₄H₃₆O₃ = 372,5. Calculé: C, 77,4; H, 9,7; O, 12,9; Trouvé: C, 77,2; H, 9,5; O, 12,9%).

3 α -Acétoxy 11-céto 20-méthoxy 20-hydroperoxy pregnane (V). On dissout 0,5 g du composé méthénique ci-dessus dans 5 cm³ de méthanol, refroidit à -75° et fait barboter un courant d'oxygène contenant 3% d'ozone à raison de 400 cm³/minute pendant ½ hr. Le produit cristallise peu à peu. Rendement: 0,38 g (68%), F. 170° (déc.). (Analyse: C₂₄H₃₂O₆ = 422,5. Calculé: C, 68,2; H, 9,1; O, 22,7; Trouvé: C, 68,9; H, 8,9; O, 23,1%).

3 α -Acétoxy 11-cétio 17-méthoxy 17-hydroperoxy étiocholane (VII). On dissout 1 g de *3 α , 20-diacétoxy 11-cétio $\Delta^{17(20)}$ -pregnène* (VI)¹³ dans 50 cm³ de méthanol et ozonolyse comme ci-dessus, à température ordinaire. Rendement: 0,82 g (86%), F. 200–210° (déc.), $[\alpha]_D = +32^\circ$ ($c = 0,5\%$, chloroforme). Analyse: C₂₂H₃₄O₆ = 394,4. Calculé: C, 67,0; H, 8,7; O, 24,3; Trouvé: C, 66,7; H, 8,6; O, 24,7%.

¹¹ G. Wittig et U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **87**, 1318 (1954).

¹² R. B. Turner, V. R. Mattox, W. F. McGuckin et al., *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 5814 (1952).

¹³ H. V. Anderson, E. R. Garrett, F. H. Lincoln, A. H. Nathan et J. A. Hogg, *J. Amer. Chem. Soc.* **76**, 743 (1954).

3 α -Acétoxy 17-méthoxy 17-hydroperoxy étiocholane. On chauffe au reflux pendant 3 hr. 10 g de 3 α -acétoxy 20-céto pregnane¹⁴ dans 100 cm³ d'anhydride acétique contenant 0,75 g d'acide *p*-toluène sulfonique. On verse sur de la glace en présence d'acide sulfurique et extrait par le chlorure de méthylène. Le résidu, dissous dans 120 cm³ de méthanol, est soumis à l'ozonolyse comme ci-dessus. Rendement: 4,6 g (44%), F. 165° (déc.), $[\alpha]_D = +18^\circ$ ($c = 0,5\%$, chloroforme). (Analyse: C₂₈H₃₈O₅ = 380,5. Calculé: C, 69,4; H, 9,5; O, 21,0; Trouvé: C, 69,4; H, 9,3; O, 21,2%).

¹⁴ Ch. Meystre et K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* 29, 33 (1946).