

OXYDATION CHROMIQUE DU MÉTHOXY-3 OESTRATIÈNE-1,3,5(10). MÉCANISME DE FORMATION DU CÉTOL-11,9 β

P. ACLINOU^a et B. GASTAMBE^a

Faculté des Sciences, B.P. 347, 51062 Reims Cedex, France

D. DERUAZ,^b Y. DESAGE^b et R. GUILLUY^b

U.E.R. Sciences Pharmaceutiques, 8 Av. Rockefeller, 69573 Lyon Cedex 2, France

(Received in France 29 March 1977; Received in the U.K. for publication 14 July 1977)

Abstract—Different products including 3 are obtained by chromic oxidation of 3-methoxy-estratriène 2a. The suggested intermediates 7, 8 and 9 were not obtained but the isolation of compounds 12 and 15 gives interesting indications of the route to 3. The behaviour of the triène-d, 2b has allowed various possible mechanisms to be eliminated.

Résumé—L'oxydation chromique du méthoxy-3 oestratriène 2a est connue pour donner un certain nombre de produits dont le cétol 3. La voie de formation de ce composé a été étudiée: si les intermédiaires 7, 8 et 9 supposés n'ont pu être obtenus, par contre l'isolement de 12 et 15 donne des renseignements précieux. Le composé 12 s'épimérise lentement et se transforme par oxydation en cétol 3. Le comportement du triène-d, 2b a permis d'éliminer plusieurs mécanismes possibles.

L'oxydation chromique des stéroïdes aromatiques 1 a été étudiée par divers auteurs, en particulier afin d'élucider l'influence sur le cours de la réaction d'un ou deux substituants tels qu'un méthoxyle, acétoxyle, hydroxyle ou méthyle situés sur les carbones 1, 2, 3 et 4.

On peut résumer ainsi les résultats déjà obtenus:¹⁻⁷ Si le noyau A porte sur un des carbones 1, 2 ou 4 un ou deux substituants, l'oxydation concerne uniquement le carbone 6 avec formation de composés oxo-6 et de produits acides de dégradation.⁴ Si l'unique substituant est un acétoxyle porté par le carbone 3, les principaux produits formés^{1,4,5} sont ici encore le composé oxo-6 et un céto-acide qui provient non pas d'une rupture de la liaison 6(7) mais, comme cela a été montré au laboratoire,⁷ d'une scission 9(11). Enfin, si l'on oxyde un composé 2 possédant un méthoxyle sur le carbone 3 et, éventuellement, un substituant sur le carbone 17, on obtient des résultats intéressants qui seront examinés en détail.

Les observations faites sur ces composés 2 par Suzuki² et par l'équipe de Cambie³⁻⁶ sont les suivantes: si l'on oxyde par le mélange acéto-chromique ou par le réactif de Jones, un méthoxy-3 oestratriène-1,3,5(10), éventuellement substitué en 17, on obtient un cétol 3 dont la configuration de l'hydroxyle³ est β et non α , accompagné d'une quantité plus ou moins importante d'un céto-acide 4 provenant d'une scission 9(11); ces produits prépondérants sont mélangés à une faible quantité de composé oxo-6 5 et d'oxo-6 cétol 6. A titre d'exemple, à partir de 2a, les auteurs³ ont obtenu en opérant pendant 20 h à 25° avec un rapport $\text{CrO}_3/\text{substrat} = 3$, 20-25% de cétol 3 et 40% de céto-acide 4 accompagnés de 6 et 2% de 5 et 6. Ce rapport sera dorénavant désigné par le symbole ρ .

En conclusion, on constate que la nature et la position des substituants portés par le noyau A exercent une influence considérable sur le cours de l'oxydation chromique. Lorsqu'il y a un méthoxyle sur le carbone 3,

la réaction semble particulièrement intéressante quant à son mécanisme et en raison d'applications possibles à la synthèse de composés oxo-11 biologiquement actifs.

Le mécanisme de formation du cétol 3 n'a pas été établi. Cependant, Cambie *et al.*^{3,4} ont proposé le processus réactionnel suivant pour expliquer la formation de ce composé: l'oestratriène 2a se transformerait tout d'abord en alcool 7 qui se déshydraterait dans le milieu acide pour donner le tétraène 8; la double liaison serait ensuite oxydée avec formation d'un époxyde α 9 qui, par attaque "anormale" du C-9, conduirait au cétol 3 avec passage intermédiaire par un diol 10 ayant un hydroxyle 9 β OH. Les principaux arguments bibliographiques avancés par les auteurs sont les suivants: la formation d'un alcool en α d'un noyau est classique dans d'autres séries;⁸ d'autre part, un alcool 9 α OH stéroïde A-aromatique, synthétisé selon une autre voie, se transforme en tétraène s'il se trouve en présence d'acide;⁹ enfin l'oxydation chromique des oléfines conduit quelquefois à des époxydes, la stéréochimie α ayant été attribuée à l'époxyde 9 par analogie avec la configuration généralement obtenue en série stéroïde par action des peracides sur les oléfines. Les auteurs³ ont également apporté une preuve expérimentale intéressante: le tétraène 8 oxydé, avec des conditions expérimentales voisines de celles utilisées pour l'attaque du triène 2a, conduit aux mêmes produits que ce dernier avec des rendements analogues.

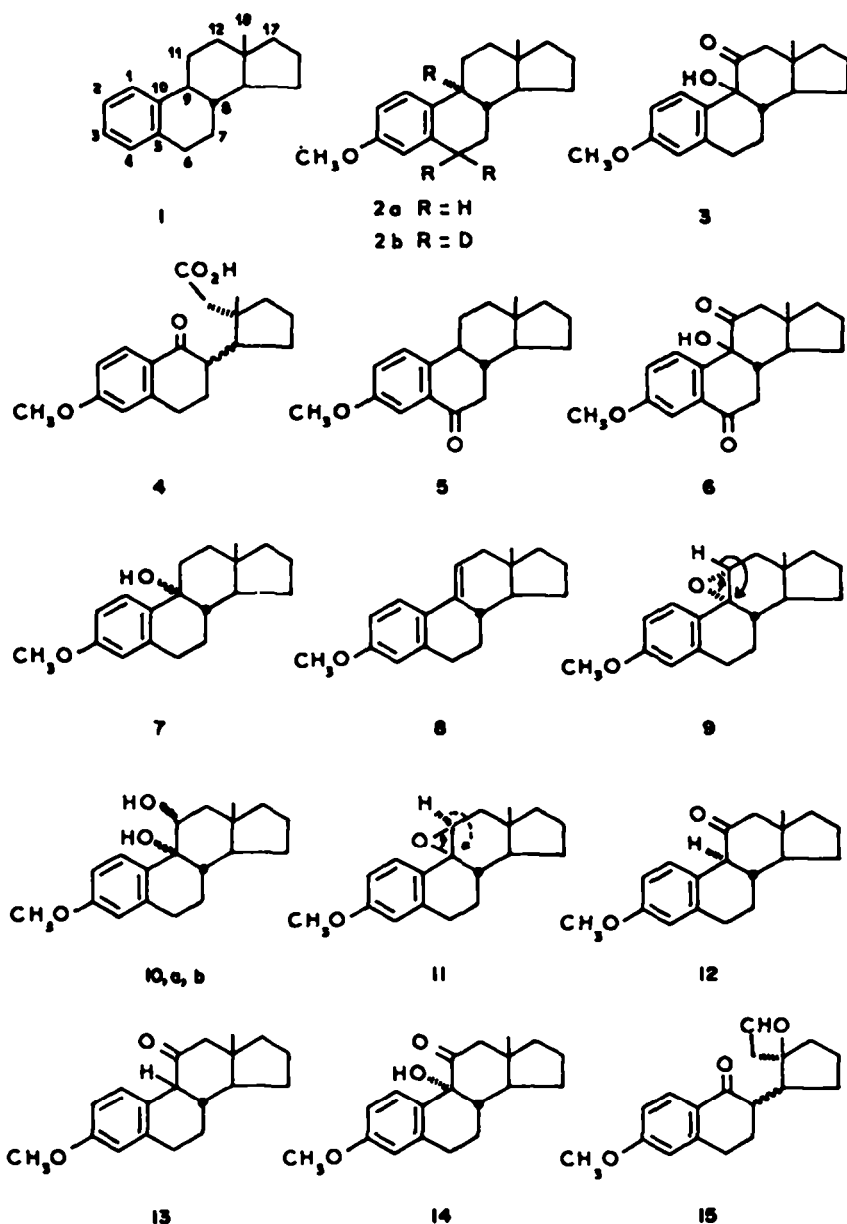
L'objet du présent travail est d'élucider la voie de formation du cétol 3 lors de l'oxydation chromique du méthoxy-3 oestratriène-1,3,5(10) 2a. L'absence de substituant sur le carbone 17 est importante car on élimine ainsi les effets annexes à longue distance sur les sites réactionnels.

RÉSULTATS

Un mode opératoire standard a tout d'abord été mis au point en utilisant, à la température de 20°, un mélange acéto-chromique de composition bien déterminée. Seuls ont varié la durée de réaction et le rapport ρ .

^a Pour la partie chimique.

^b Pour la spectrographie de masse de composés deutériés.



On a tout d'abord vérifié que l'attaque du triène 2a pendant 18 h avec $p = 3$ conduit, en accord avec les résultats de la littérature,²⁻⁷ à 22% de cétol 3 et 45% de céto-acide 4 accompagnés respectivement de 3 et 2% de composé oxo-6 5 et d'oxo-6 cétol 6.

On a cherché ensuite à isoler d'éventuels intermédiaires réactionnels non décelés jusqu'à présent. Nous exposerons maintenant ces investigations en respectant l'ordre de la séquence proposée par Cambie *et al.* pour expliquer la transformation du triène 2a en cétol 3.

Nous avons tout d'abord tenté d'isoler l'alcool tertiaire 7 et surtout le tétraène 8. Malgré de nombreux efforts, nous n'avons jamais pu détecter dans le mélange réactionnel ces composés même en utilisant des rapports p allant de 0.5 à 3 et des temps de réaction échelonnés entre 15 mn et 18 h. Cependant, nous avons pu confirmer les résultats de l'équipe Néo-Zélandaise en ce qui concerne l'action du mélange oxydant sur le tétraène 8.

Nous avons également cherché à isoler dans le milieu

réactionnel un époxyde intermédiaire 9 ou 11: ces efforts ont été vains. Aussi avons-nous essayé de synthétiser ces époxydes à partir du tétraène 8 afin d'examiner ensuite le comportement de ces composés dans le milieu oxydant. Malheureusement, toutes les tentatives de synthèse se sont révélées infructueuses: l'action de l'acide m.chloroperbenzoïque en solution dans le benzène anhydre conduit à 6 et 30% de cétones 12 et 13, accompagnées de 4% d'un diol 10a; d'une manière inattendue, on obtient également les cétoles 3 et 14 avec des Rdt de 4 et 17%; si on opère avec du benzène saturé d'eau, la formation des diols devient prépondérante et on isole, avec un rendement de 13 et 47%, deux épimères 10a et 10b parmi les quaternaires possibles. D'après la ¹H-RMN, le composé 10a, aurait un hydroxyle 11α. Comme l'oxyde chromique dissous dans la pyridine transforme 10a en cétol 14, ce diol 10a, obtenu également par action du tétraoxyde d'osmium sur le tétraène 8, est donc l'isomère *cis* 9αOH, 11αOH. L'épimère 10b qui donne le cétol 3 par action de

CrO_3 -pyridine, a une configuration $9\beta\text{OH}$; cependant la stéréochimie de l'hydroxyle en 11 n'est pas déterminée avec certitude par examen en RMN des constantes de couplage entre H-11, H-12 et de la position du méthyle angulaire. Comme autre méthode susceptible de conduire à un époxyde n'ayant pas donné satisfaction, nous mentionnerons le traitement par le méthylate de sodium ou par le carbonate d'argent sur Celite¹¹ des bromhydrines instables^{12,13} correspondant au tétraène 8; l'eau oxygénée alcaline en présence de benzonitrile selon Payne^{14,15} est sans action sur le tétraène 8 tandis que le mélange iode-oxyde d'argent-dioxanne-eau¹⁶ conduit avec un rendement de 70% à la cétone 13.

Il résulte donc des expériences décrites ici que le ou les époxydes 9(11) sont certainement instables et qu'ils se transforment très rapidement en cétones 12 ou 13. Il est donc peu probable que dans le milieu oxydant, l'époxyde ait le temps de s'hydrolyser en diols.

Nous avons recherché d'autres intermédiaires réactionnels en intervenant sur le temps de réaction et sur le rapport ρ : on a pu mettre ainsi en évidence la formation d'une cétone 9 α 12 et d'un céto-aldéhyde 15 obtenus respectivement avec des rendements maxima de 4 et 23%. Ces composés sont également isolés avec des rendements respectifs de 10 et 50% si l'on oxyde le tétraène 8 pendant 3 h avec $\rho = 1$.

On a vérifié que ces produits constituent des intermédiaires réactionnels: l'oxydation de la cétone 9 α 12 pendant 18 h avec $\rho = 3$ conduit à 30% de céto 3, 40% de céto-acide 4 et 14% d'oxo-céto 6; de même le céto-aldéhyde 15 est transformé rapidement par le chrome(VI) en céto-acide 4, la même réaction s'effectuant d'ailleurs spontanément à l'air.

La structure de ces intermédiaires a été démontrée. Pour la cétone 9 α 12, on observe en spectrographie IR une bande $\nu_{\text{C=O}}$ à 1710 cm^{-1} . En ^1H -RMN (δ), un doublet centré à 3.51 ppm correspond à l'hydrogène 9 α donnant avec le proton 8 β un couplage trans ($J = 8\text{ Hz}$), valeur en accord avec celle publiée¹⁷ pour la méthoxy-3 oestratriène-1,3,5(10) dione-11,17; par ailleurs, le déblindage de 0.8 ppm subi par le proton porté par C-1 correspond à l'influence du carbonyle; enfin, et ceci est compréhensible lorsqu'on examine les modèles de Dreiding, la fonction cétone rend pratiquement équivalents les hydrogènes 12 α et 12 β qui engendrent un singulet à 2.50 ppm. La spectrographie de ^{13}C -RMN confirme l'existence d'un carbonyle sur le C-11. Le pic M⁺ et la composition centésimale sont en accord avec la structure proposée.

Le céto-aldéhyde 15 se présente sous la forme d'une laque de purification difficile. On observe une bande à 2730 cm^{-1} caractéristique d'une fonction aldéhyde, et deux vibrations $\nu_{\text{C=O}}$ à 1716 et 1673 cm^{-1} . En ^1H -RMN, le déblindage des protons aromatiques dû à la fonction cétone est similaire à celui observé chez le céto-acide 4; d'autre part le massif correspondant aux hydrogènes portés par C-6 est identique chez les composés 4 et 15. La structure 15 est confirmée par le pic M⁺, la composition centésimale et la formation d'un acétal.

Il nous a paru nécessaire de déterminer les stabilités respectives des cétones 12 et 13 en milieu acide puisque seule la cétone 9 α a pu être isolée lors de la recherche des intermédiaires réactionnels. La littérature^{17,18} indique pour l'équilibration de deux cétones analogues en présence d'une base, dans le méthanol bouillant, des pourcentages respectifs de 10 et 90% ce qui correspond à un ΔG expérimental de 1.47 Kcal/mole.

Nous avons donc dissous la cétone 9 α 12 dans le mélange acide acétique/eau utilisé pour la confection du milieu oxydant et avons maintenu la solution à 20° pendant 50 ou 200 h: par chromatographie sur couche mince (2 taches principales et 7 taches faibles), nous obtenons respectivement avec un rendement total de 55% et de 35% les cétones 9 α et 9 β dans un rapport 71/29 et 83/17. Dans les mêmes conditions, la cétone 9 β , d'après les chromatoplaques (taches annexes) et la ^1H -RMN, est retrouvée exempte d'épimère α après 6 jours dans ce milieu. On peut donc déduire de ces expériences que la transformation de la cétone 9 α en épimère 9 β est possible avec passage par l'énol intermédiaire mais que l'énergie d'activation nécessaire à la prototropie cétone 9 β énol est trop élevée pour que la réaction se produise. Cependant, comme ces cétones, spécialement le composé 12, se dégradent lentement dans le milieu acide, on ne peut déduire de ces expériences aucune conclusion concernant les stabilités respectives de 12 et 13.

Pour vérifier si l'épimérisation de la cétone 9 α a lieu ou non dans le milieu oxydant, dont le pH et l'action peuvent être différents de ceux du mélange acide acétique-eau, ce composé 12 a été placé 3 h à 20° en présence du réactif ($\rho = 1$): on récupère 20% de produit de départ et 3% de cétone 9 β 13. Ceci confirme l'existence d'une épimérisation dans le milieu oxydant, mais ne donne aucun renseignement sur les stabilités respectives des cétones 9 α et 9 β car les vitesses d'oxydation de ces composés sont probablement différentes. Dans les mêmes conditions, la cétone 9 β est retrouvée exempte d'épimère α .

Afin de vérifier l'ensemble des résultats obtenus ci-dessus, on a dissous les cétones 9 α ou 9 β dans un mélange d'acide acétique- d_4 et d'eau lourde dont la teneur en D_2O est inférieure, pour des raisons de solubilité, à celle du réactif habituel. On maintient ces solutions à 40° dans des tubes de ^1H -RMN: en partant de la cétone 9 α il apparaît, après quelques heures, un nouveau signal dû au CH_3 -18 de la cétone 9 β ; après 30 h, le doublet caractéristique du proton 9 α a disparu et si l'on analyse le mélange réactionnel par chromatographie préparative sur couche mince, on isole 56% d'un mélange 71/29 de cétones 9 α et 9 β . Les composés ainsi obtenus sont, d'après la spectrographie ^1H -RMN, monodéutériés à 100%. La même expérience effectuée sur la cétone 9 β montre qu'au bout de 6 jours, ce composé ne s'épimérise pas et ne se deutère pas. Ces résultats confirment ceux obtenus avec les milieux protoniques et montrent, de plus, qu'il y a entre la cétone 9 α et l'énol un équilibre responsable de la deutérioration du composé 12.

La configuration et la structure des deux cétones 12 et 13 sont confirmées par la position des bandes $\nu_{\text{C=O}}$ respectivement situées¹⁹ à 1710 et 1690 cm^{-1} et, en ^1H -RMN, par la résonance de H-1 et par les valeurs des couplages entre H-8 et H-9 respectivement égaux à 8 et 5.5 Hz. Le dichroïsme est en faveur des configurations 9 αH et 9 βH proposées.

On peut se demander également si le céto 3 isolé dans la réaction d'oxydation est plus stable ou moins stable en milieu acide que l'épimère 14. On constate qu'à 20° dans le mélange type acide acétique-eau, le céto 14 se transforme lentement en son épimère 3: ainsi au bout de 3 jours, on obtient un mélange de 14 et 3, non séparables par chromatographie sur couche mince, de composition 18/82 d'après la ^1H -RMN. Dans les mêmes conditions, le céto 3 reste inchangé. D'autre part, si l'on dissout le céto 14 dans le mélange oxydant ($\rho = 1$) et si l'on inter-

rompt la réaction au bout de 30 mn, le produit obtenu contient 32% de 3 et des traces de 14. Par contre, si l'on part du céto 3, on ne détecte pas chez le composé 3 récupéré d'épimère 14.

Les résultats ainsi obtenus montrent que le céto 3 isolé dans la réaction est plus stable que son isomère 14 ou tout au moins qu'il est oxydé moins rapidement. La configuration 9 β OH de 3 ne peut servir, et ceci est primordial, à prouver la stéréochimie d'un composé situé en amont, celle d'un diol par exemple. La configuration de ces deux céto 3 est bien connue^{3,12} et vérifiée facilement par la ¹H-RMN et par l'existence chez 3 d'une chélation observable sur le spectre IR.

DISCUSSION

Bien que l'alcool tertiaire 7 et le tétraène 8 n'aient pu être isolés, ces composés sont des intermédiaires fort probables: ainsi, cela a été vérifié, le céto-aldéhyde 15 ne résulte pas de l'oxydation des cétones 12 et 13 ou des céto 3 et 14, mais provient très probablement du tétraène soit par attaque directe soit par oxydation d'un diol intermédiaire.

Considérons maintenant la possibilité d'existence d'un époxyde intermédiaire 9 ou 11, certainement très instable. Il ne nous paraît nullement certain que cet époxyde ait, par analogie avec la spécificité de l'attaque par les peracides, la configuration α : en effet, si l'oxydation chromique des oléfines est connue¹⁰ pour conduire parfois à des époxydes, Roček²⁰ a montré que cette réaction est insensible à l'empêchement stérique; d'autre part, un époxyde α correspondrait à une jonction B/C *trans* souvent moins stable qu'une jonction *cis*; enfin, la cétone 12 intermédiaire ne peut provenir du seul époxyde α . En effet, l'époxyde α , pour se transposer en cétone, nécessite soit une migration d'hydrure (formule 9) conduisant à l'autre épimère, soit l'existence d'une séquence époxyde \rightarrow diol \rightarrow énoï \rightarrow cétone, ce dernier composé étant constitué par l'isomère 9 β pur jamais détecté ou par un mélange d'épimères 9 β et 9 α . Il a été vérifié que les deux diols 10 α et 10 β obtenus plus haut par action d'un peracide sont transformés dans le milieu oxydant ($\rho = 1$) avec des rendements respectifs de 18 et 4% en cétone 9 β 13 dépourvue d'épimère α , les autres produits issus de la réaction étant le céto 3, le céto-aldéhyde 15 et le céto-acide 4.

Nous sommes donc obligés d'admettre que la cétone 12, intermédiaire réactionnel conduisant au céto 3, provient soit d'une migration d'hydrure chez un époxyde β 11 intermédiaire, soit d'une attaque directe fonctionnalisante du carbone 11 du triène 2a.

La validité de cette dernière hypothèse correspondant à une réaction d'un type nouveau a été testée en étudiant l'oxydation du triène tridéutérié 2b. Ce dernier a été préparé selon²¹ en mettant le triène 2a en présence de D₂-Pd/C et en utilisant des temps de réaction plus longs et des renouvellements de deutérium plus nombreux que ceux préconisés: le composé ainsi obtenu contient, d'après la spectrographie de masse, 80% de composé d₃. On oxyde 2b avec un mode opératoire rigoureusement identique à celui utilisé pour le triène 2a et on isole un échantillon de cétone 9 α 12 qui a perdu, d'après la ¹H-RMN, la totalité du deutérium porté initialement par le carbone 9. Le triène 2b résiduel a conservé sa composition initiale en deutérium, ce qui prouve l'absence de réaction d'échange dans le milieu acide. On détermine également par spectrographie de masse la teneur en deutérium des autres composés isolés dans la réaction

d'oxydation: ces compositions isotopiques renseignent sur la répartition de l'élément chez le triène 2b de départ et confirment l'absence de réactions annexes gênantes. Afin d'être certains de l'interprétation de ces résultats, nous avons oxydé partiellement la cétone 12 par le mélange CrO₃, AcOH-d₄, D₂O: on récupère après 1 h de réaction 20% de composé 12 non deutérié et 5% de 13 deutérié. La cétone 12 n'a donc pas le temps de donner un échange H \rightleftharpoons D dans le milieu oxydant.

En conclusion, puisque l'attaque directe du carbone 11 n'a pas lieu, on est obligé d'admettre que l'époxyde β 11 constitue un intermédiaire réactionnel se transformant en cétone 9 α 12, elle-même oxydée en céto 3. Cette voie ne constitue pas forcément l'unique séquence conduisant au céto 3. Il est possible en effet que ce dernier composé provienne partiellement de l'hydrolyse d'un époxyde β ou α conduisant à un diol, lui-même oxydé en céto 3. Cette éventualité est cependant assez improbable car l'existence d'un diol intermédiaire devrait entraîner la formation d'une cétone 9 β 13 qui n'a pu être mise en évidence. Pour prouver le mécanisme indiqué sur la formule 11, on a essayé d'additionner deux atomes de deutérium sur la double liaison de 8, puis d'oxyder le produit obtenu: malheureusement, la deutérioration catalytique hétérogène engendre du "scrambling" tandis que la réaction en phase homogène n'a pas lieu. D'autres recherches sont en cours, destinées à démontrer le mécanisme 11.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les "filtrations" sur Florial 60/100 sont des chromatographies simplifiées utilisant 4 fois plus d'absorbant que de substrat. Les chromatographies sur couche mince (CCM) analytiques (0.25 mm) et préparatives (0.50 mm) reposent sur l'emploi de gel de silice Merck HF 254 + 366 avec comme éluant ϕ H/butanone 9:1; les produits sont donnés dans l'ordre d'éluion, le composé migrant le plus rapidement étant cité en premier. Les chromatographies gaz-liquide (CGL) sont obtenues avec une colonne en U en pyrex de 8 pieds avec 3% OV 17 sur Varaport 30. Les rendements sont calculés en tenant compte des produits initiaux récupérés. Lorsqu'une formule brute est donnée avec des éléments soulignés, cela signifie que la composition centésimale déterminée par le Service de Microanalyse de la Faculté des Sciences de Reims est exacte à 0.1% près. Les spectres de masse (SM) ont été obtenus à Lyon (U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques—Université Claude Bernard—Laboratoire de Chimie Analytique). Le courant d'émission de l'appareil (AEI MS 902) est de 100 μ A, la température du bloc source de 150°C et celle de la canne d'introduction directe de 50°C. Les calculs des pourcentages de composés mono, di, tri... deutériés sont effectués selon la méthode de Biemann²² sur les spectres obtenus à 70 eV et 15 eV pour éliminer les erreurs dues à la présence des ions (M-1)⁺. Les spectres de masse préliminaires ont été obtenus sur un appareil Bell-Howell CEC à l'U. E. R. de Pharmacie de Reims grâce à l'obligeance du Pr. J. Lévy. Les points de fusion (corrigés) sont déterminés par immersion rapide d'un capillaire dans un bain d'huile de silicone Büchi. Les pouvoirs rotatoires (CHCl₃) sont mesurés avec un appareil Jouan-Roussel 79 SA 1 (cellule de 1 cm), les concentrations étant indiquées en g/cm³. Les spectres IR (CHCl₃; 5 ou 10%) sont obtenus sur Perkin-Elmer 521, les ν_{0-4} étant déterminés avec des solutions à 1% dans CCl₄. Les spectres UV sont enregistrés sur Beckman DK 2A et Lärbs Spila avec des solutions alcooliques. La RMN protonique est seule mentionnée ici (Brucker WP 60 et Varian A 60 A; δ en ppm, J en Hz; CDCl₃ et TMS interne; n signifie multiple et L_{1/2} la largeur du pic à pic à mi-hauteur).

Méthoxy-3 oestratriène-1,3,5(10) 2a

L'oestratriène-1,3,5(10) ol-3 s'obtient par une réaction de Wolff-Kishner²³ sur l'oestrone (Rdt ~ 100%). Sublimation à

100°/10⁻⁴ mm: C₁₉H₂₆O. F = 138-9°C. IR: pas de ν_{C=O}. On méthyle selon²⁴ par SO₂Me₂ (Rdt = 85% après filtration sur florissil). On recrystallise dans l'éther: C₁₉H₂₆O. F = 79-80°C; litt: 76°, 5C;²⁵ 78-79°C.²⁶

Méthoxy-3 oestratriène-1,3,5(10),9(11) 8

On mélange 4 mmol de 2 oestratriénol, 4 mmol de dichloro dicyano benzoquinone (DDQ) et 25 cm³ de CH₃OH: après 4 h à temp. ord., on dilue par 500 cm³ de Na₂CO₃ à 1.5% et on extrait avec 3 x 30 cm³ d'éther. La couche organique est lavée plusieurs fois avec Na₂CO₃ à 1.5% en arrêtant l'opération quand la phase aqueuse devient incolore. Après évaporation du solvant et filtration sur florissil (benzène), on obtient 74% d'une laque monotache en CCM contenant (CGL) tétraène/triène 63:37.

On méthyle comme 2a et on recrystallise 12 fois dans le minimum de pentane, avec refroidissement à -10°. On obtient 8 pur à 99% (CGL) avec un Rdt global de 40%: C₁₉H₂₆O. F = 88.5-89.5°C; litt²⁶: 85-87.5°C. [α]_D²⁰ = +151° (C = 0.10); litt²⁶: +99° (C = 0.56). IR: 1630. UV: 286 (1700). RMN: 0.76 (s, 3H, CH₃-18); 2.70-3.03 (m, 2H, Haβ-6); 3.77 (s, 3H, CH₃-O-3); 6.02-6.22 (m, 1H, H-11); 6.61 (d, 1H, J_{4,3} = 2, H-4); 6.70 (dd, 1H, J_{2,4} = 2, J_{2,1} = 9, H-2); 7.39 (d, 1H, J_{1,2} = 9, H-1).

Oxydations chromiques

Mode opératoire type. Le composé stéroïde (1 mmole) dans 18 cm³ d'acide acétique à 2% d'eau, est traité par *p* mmol de CrO₃ (RP Prolabo) dissous dans 2 ou 3 gouttes d'eau. Thermostat à 20°. On détruit l'excès d'oxydant par un peu de CH₃OH, on dilue par de l'eau jusqu'à trouble persistant puis on extrait 3 fois à l'éther. La couche organique est lavée par de petites quantités de NaHCO₃ à 3%, la fin de l'élimination de AcOH se traduisant par l'apparition d'une teinte brune dans la couche aqueuse due à un début d'extraction du céto-acide 4. Ce dernier est isolé par lavage par Na₂CO₃ à 5% et purifié par CCM avec benzène/butanone/AcOH 4:1:0.5. Les phases organiques conduisent après séparation par CCM aux produits neutres 5, 3 et 6 dont les constantes sont identiques à celles déjà publiées.^{4,7}

Oxydation du tétraène 8. On traite 2 mmol de tétraène contenant du triène 2a par CrO₃ (ρ = 1) pendant 3 h et on isole 4% de céto-acide 4 et, comme produits neutres, 2% de 5 provenant du triène, 10% de 12, 11% de 3 et 50% de 15.

Oxydation partielle du triène 2a. Le triène (2 mmol) est traité 6 h par CrO₃ (ρ = 1). On obtient 17% de céto-acide 4 et 447 mg de produits neutres renfermant (CCM) 44% de 2a, 6% de 5, 4% de cétone 12, 11% de céto 3, et 23% de céto-aldéhyde 15 (laque). La méthoxy-3 oestratriène-1,3,5(10)one-11 12 (litt.¹⁹) est recrystallisée dans l'éther: C₁₉H₂₆O₂. F = 126-5°C. [α]_D²⁰ = +314° (C = 0.34). IR: 1710. UV: 282 (1200), 274 (1300). RMN: 0.75 (s, 3H, CH₃-18); 2.50 (s, 2H, Haβ-12); 2.68-3.01 (m, 2H, Haβ-6); 3.51 (d, 1H, J_{9,8} = 9, H-9); 3.78 (s, 3H, CH₃-O-3); 6.63 (d, 1H, J_{4,3} = 3, H-4); 6.81 (dd, 1H, J_{2,4} = 3, J_{2,1} = 8, H-2); 7.33 (d, 1H, J_{1,2} = 8, H-1). Le méthoxy-3 oxo-9 séco-9,11 oestratriène-1,3,5(10) al-11 15 inconnu s'oxyde rapidement, est purifié par CCM avant chaque détermination: M⁺ = 300. [α]_D²⁰ = +4° (C = 0.13). IR: 2730 et 1673. UV: 272 (12700). RMN: 1.13 (s, 3H, CH₃-18); 3 (m, 2H, H-6); 3.83 (s, 3H, CH₃-O-3); 7.95 (d, 1H, J_{1,2} = 8.2, H-1); 9.70 (t, 1H, J_{11,12αH} = J_{11,12βH} = 3, H-11).

Oxydation de la cétone 12. A partir de 0.25 mmol de substrat et avec ρ = 3, on obtient après 18 h de réaction 40% de 4 et, comme produits neutres, 30% de 3 et 14% de 6.

Oxydation du céto-aldéhyde 15. A partir de 0.33 mmol de substrat, on obtient avec ρ = 1 au bout de 20 mn 50% de 4 et, comme seul composé neutre, 23% de 15.

Traitement du tétraène 8 par l'acide m chloroperbenzoïque

Dans le benzène anhydre. Le tétraène 8 (2 mmol) dissous dans 4 cm³ de benzène anhydre est traité par 3 mmol d'acide m chloroperbenzoïque à 85% en solution dans 30 cm³ de benzène. Au bout de 10 mn à 16-18°C, on ajoute 3 g de Ca(OH)₂, on agit 30 min, on décante le liquide en rinçant le solide plusieurs fois avec du benzène. Après évaporation du solvant, on sépare par CCM 30% de 13, 6% de 12, 23% d'un mélange 3 + 14 et 4% de 18a. La méthoxy-3 9β-oestratriène-1,3,5(10) one-11 13 (litt.¹⁹) est recrystallisée plusieurs fois dans l'éther: C₁₉H₂₆O₂. F = 118-9°C.

[α]_D²⁰ = +218° (c = 0.32). IR: 1690. UV: 286 (2000), 279 (2250). RMN: 0.79 (s, 3H, CH₃-18); 2.24 (s, 2H, Haβ-12, L₁₂ = 3); 2.63-2.94 (m, 2H, Haβ-6); 3.59 (d, 1H, J_{9,8} = 5.5, Hβ-9); 3.78 (s, 3H, CH₃-O-3).

Dichroïsme de 13 sur appareil Jouan-Roussel: Δε_{287 nm} = +10.1 (c = 0.00116; dioxanne); pour épimère 12: Δε_{312 nm} = +0.478 (c = 0.00374). Ceci correspond à un Δ (θ)₃₁₂₋₃₁₃ = +31800; litt.²⁷ (avec chaîne Ac-18β en plus); Δ (θ) = +41300.

Le mélange de céto 3 + 14 est cristallisé dans l'éther où 14 est peu soluble. On recrystallise une fois 14 dans de l'éther et on obtient 14% de méthoxy-3 hydroxy-9α oestratriène-1,3,5(10) one-11 inconnu: C₁₉H₂₆O₂. F = 188-9°C. [α]_D²⁰ = +346° (c = 0.10); IR: 3600, 1710. UV: 280 (1200), 273 (1250). RMN: 0.70 (s, 3H, CH₃-18); 1.96 (s, 1H, HOα-9); 2.30 (d, 1H, J_{12α,12β} = 11, Hβ-12); 2.65-2.89 (m, 2H, Haβ-6); 3.26 (d, 1H, J_{12α,12β} = 11, Hα-12); 3.77 (s, 3H, CH₃-O-3); 6.62 (d, 1H, J_{4,3} = 2.5, H-4); 6.77 (dd, 1H, J_{2,4} = 2.5, J_{2,1} = 8.5, H-2); 7.35 (d, 1H, J_{1,2} = 8.5, H-1). Les eaux-mères rassemblées conduisent à une laque cristallisée dans CH₃OH. Après une recrystallisation dans l'éther, on obtient 4% de céto 3 (IR et RMN). Le méthoxy-3 oestratriène-1,3,5(10) diol-9α, 11α 18a, assez peu stable, est une laque purifiée par une deuxième CCM: M⁺ = 302 (C₁₉H₂₆O₂). IR: 3610, 3565. RMN: 0.75 (s, 3H, CH₃-18); 2.03 (dd, 1H, J_{12α,11β} = 5.5, J_{12β,12α} = 12, Hβ-12); 3.77 (s, 3H, CH₃-O-3); 4.19 (dd, 1H, J_{11α,12β} = 5.5, J_{11β,12α} = 11.5, Hβ-11); 6.58-6.82 (m, 2H, H-2 et 4); 8.23 (d, 1H, J_{1,2} = 8, H-1). Ce même diol 18a (ν_{O-H} et RMN) est obtenu par action du tétraoxyde d'osmium sur le tétraène 8 puis du bisulfite de sodium.²⁸

Dans le benzène saturé d'eau. On traite 2 mmol de tétraène et 45 cm³ de solvant par 4 mmol de réactif pendant 2 h avec agitation; on isole par CCM 6% de 13, 2% de 12, 9% de 3 + 14, 13% de 18a et 47% de diol 18b. Les céto sont séparés comme plus haut (6% de 14 et 2% de 3). Le méthoxy-3 oestratriène-1,3,5(10) diol-9β 11β 18b, très peu stable, est une laque: M⁺ = 302 (C₁₉H₂₆O₂). IR: 3620, 3597. UV: 282 (1200), 274 (1250). RMN: 0.92 (s, 3H, CH₃-18); 1.90 (dd, 1H, J_{12α,11β} = 3.5, J_{12β,12α} = 13, Hβ-12); 3.78 (s, 3H, CH₃-O-3); 4.25 (dd, 1H, J_{11α,12β} = 4, J_{11β,12α} = 13, Hβ-11); 6.60-6.85 (m, 2H, H-2 et 4); 8.47 (d, 1H, J_{1,2} = 10, H-1).

Oxydation des diols 18a et 18b. On oxyde 0.26 mmol de 18a par CrO₃ (ρ = 1) pendant 15 mn. Parmi les produits neutres, on isole (CCM) 18% de 13, 23% de 3 et 5% de 6. On détecte des traces de 15. De la même façon, l'oxydation du diol 18b (0.46 mmol) pendant 15 mn permet d'obtenir (CCM) 4% de 13, 27% de 3 et 7% de 15. Traces de 6. Si l'on oxyde 18a et 18b par CrO₃-pyridine, on obtient (CCM) respectivement les céto 14 et 3 (ν_{OH} et RMN).

Stabilité des cétones 12 et 13

En milieu acide. On dissout 0.09 mmol de 12 dans 2.5 cm³ d'AcOH à 2% d'H₂O. Après 50 h à 20°, le milieu est repris par H₂O + éther. On lave par Na₂CO₃ à 5% et on obtient 89% d'une laque (9 taches par CCM). Les 2 taches principales donnent 16% de 13 et 39% de 12 identifiés par IR et RMN. Si l'action du milieu dure 200 h, on obtient 6% de 13 et 29% de 12. Dans les mêmes conditions, la cétone 13 (0.43 mmol) donne après 6 jours 82% de 13 inchangé.

En milieu oxydant. La cétone 12 après 3 h de réaction (ρ = 1) donne (CCM) 3% de 13 et 20% de 12. Dans les mêmes conditions 0.46 mmol de 13 ne donne pratiquement pas de 4 mais (CCM) conduit à 28% de 13, 36% de 3 et 5% de 6. On ne détecte pas 12.

En milieu acide deutérié. On dissout 0.15 mmol de 12 dans 2 cm³ de CD₃CO₂D. On ajoute 0.04 cm³ de D₂O et on maintient le tube de ¹H-RMN à 40°. Au bout de 30 h, on isole un produit (9 taches) qui conduit (CCM) à 16% de 13 et 40% de 12. Sur le spectre de RMN des deux cétones pures, le signal dû à H-9 n'est pas décalé sur appareil Brucher: 100% de composés d₁. Dans les mêmes conditions, le spectre de RMN de la cétone 13 (0.25 mmol) demeure inchangé. Au bout de 6 jours, on isole 87% de 13 non deutérié.

Stabilité des céto 3 et 14

En milieu acide. On traite 0.08 mmol de 14 par 1 cm³ d'acide acétique à 2% d'H₂O. Après 3 jours, on isole 76% d'un mélange 14/3 18:82 monotache en CCM. La RMN permet de déterminer

cette composition car les CH_2 -18 résonnent respectivement à 0.70 et 0.77 ppm. Le $\text{H}\beta$ -12 est assez caractéristique: 2.30 (d, 1H, $J_{12a,12b} = 11$) pour 14, et 2.57 (d, 1H, $J_{12a,12b} = 12$) pour 3. Signalements que chez 3, les H aromatiques donnent un singulet. De la même façon, le céto 3 (0.2 mmoles) est stable (CCM). Après 3 jours, on récupère 95% de composé 3 (RMN et IR).

En milieu oxydant. On traite 0.12 mmoles de céto 14 par CrO_3 ($\rho = 1$) pendant 30 mn. On obtient 20 mg de produits neutres dont on sépare par CCM 32% de 3 contenant (RMN) des traces de 14 et 10% de 6. Des traces de 4 sont décelées. De la même façon, en partant de 0.43 mmoles de céto 3, on obtient par CCM 62% de 3 où 14 est absent, 12% de 6 et des traces de 4.

Oxydation chromique du méthoxy-3 oestradiène-1,3,5(10)- d_3 2b

Le triène 2a (15.6 mmoles) en solution dans 5 cm^3 d'acétate d'éthyle, est deutérié selon²¹ en présence de D_2 et de Pd/C à 5% (780 mg) Engelhard pendant 72 h avec renouvellement du D_2 toutes les 12 h environ. La SM du triène 2b obtenu indique 0.6% d_0 (2a), 2% d_1 , 16.9% d_2 , 79.5% d_3 . En RMN le massif à 3 ppm ($\text{H}\alpha\beta$ -6) a disparu et l'intégration totale indique que 3H ont été remplacés par du deutérium.

L'oxydation est calquée sur le mode opératoire type et les composés obtenus (CCM) sont étudiés par spectrographie de masse. 2b récupéré: 0.6% d_0 (2a), 0.8 d_1 , 12.9 d_2 , 83.6 d_3 ; 5: 7.4% d_0 , 74.9 d_1 , 0 d_2 ; 12: 1.2% d_0 , 11.5 d_1 , 83.5 d_2 , 3.7 d_3 ; 3: 10% d_0 , 11.5 d_1 , 75.6 d_2 , 2.4 d_3 ; 15: 25.2% d_0 , 11.5 d_1 , 63.3 d_2 et 0 d_3 .

Oxydation chromique de 12 dans $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$, D_2O

On traite 3 h 0.5 mmoles de 12 par CrO_3 ($\rho = 1$) en solution dans 9 cm^3 de AcOH-d_4 à 2% de D_2O . On obtient (CCM) 5% de 13, 20% de 12 et 35% de 3. La cétone 13 contient 100% de d_1 (absence de doublet $\text{H}\beta$ -9 en RMN). Les composés 12 et 3 récupérés sont non deutériés (RMN).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹B. Longwell et O. Wintersteiner, *J. Biol. Chem.* 133, 219 (1940).
- ²Y. Suzuki, *Jap. Pat.* 17831/1964, (C.A. 62, 5318, 1965).
- ³R. C. Cambie et T. D. R. Manning, *J. Chem. Soc. (C)* 2603 (1968).
- ⁴R. C. Cambie, V. C. Carlisle, C. J. Le Quesne et T. D. R. Manning, *Ibid.* (C) 1234 (1969).
- ⁵R. C. Cambie, V. F. Carlisle et T. D. R. Manning, *Ibid.* (C) 1240 (1969).
- ⁶R. C. Cambie et V. F. Carlisle, *Ibid.* (C) 1706 (1970).
- ⁷P. Doe de Maindreville, Thèse Doct. spécialité, Reims (1971).
- ⁸K. B. Wiberg, *Oxidation in Organic Chemistry*. Part A, p. 87. Academic Press, New York (1965).
- ⁹A. J. Birch et G. S. R. Subba Rao, *Tetrahedron Letters* 1917 (1968).
- ¹⁰D. G. Lee, *Oxidation*, (Edited by R. L. Augustine) Vol. 1, pp. 19, 22. Marcel Dekker, New York (1969).
- ¹¹M. Fetizon, M. Gollfer, M. T. Moutanfer et J. R. Rens, *Tetrahedron* 31, 987 (1975).
- ¹²K. Tsuda, S. Nozoe et Y. Okada, *Chem. Pharm. Bull. Tokyo* 11, 1022 (1963).
- ¹³D. R. Dalton, J. B. Hendrickson et D. Jones, *Chem. Comm.* 17, 591 (1961).
- ¹⁴G. B. Payne, P. H. Dening et P. H. Williams, *J. Org. Chem.* 26, 659 (1961).
- ¹⁵G. B. Payne, *Tetrahedron* 18, 763 (1962).
- ¹⁶M. Parrilli, G. Barone, M. Adinolfi et L. Mangoni, *Tetrahedron Letters* 207 (1976).
- ¹⁷M. Hasegawa, S. Nozoe et K. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull. Tokyo* 11, 1037 (1963).
- ¹⁸C. D. Liang, J. S. Baran, N. L. Allinger et Y. Yuh, *Tetrahedron* 32, 2067 (1976).
- ¹⁹P. Aclinou et B. Gastambide, *C.R. Acad. Sc. Paris (C)* 280, 1243 (1975).
- ²⁰A. K. Awasthy et Jan Roček, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 991 (1969).
- ²¹J. H. Block et C. Djerassi, *Steroids* 22, 591 (1973).
- ²²K. Biemann, *Mass Spectrometry Organic Chemical Applications*, p. 223. McGraw-Hill, New York (1962).
- ²³Huang-Minlon, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 3301 (1949).
- ²⁴P. François et J. Levisalles, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 318 (1968).
- ²⁵A. Butenandt et U. Wesphal, *Z. physiol. Chem.* 223, 147 (1934).
- ²⁶K. J. Sax, R. H. Blank, R. H. Evans, L. I. Feldman et C. E. Holmlund, *J. Org. Chem.* 29, 2351 (1964).
- ²⁷P. Crabbé, *Applications de la dispersion rotatoire optique et du dichroïsme circulaire optique en chimie organique*, p. 389. Gauthier-Villars, Paris (1968).
- ²⁸J. B. Bull et J. Floor, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 724 (1977).