

CCA - 79

547.92 - 939

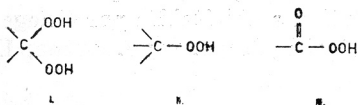
Bis-Hydroperoxydes Stéroïdes

Léon Velluz, Gaston Amiard, Jean Mathieu, Julien Warnant,
Jacques Martel et Jacques Valls

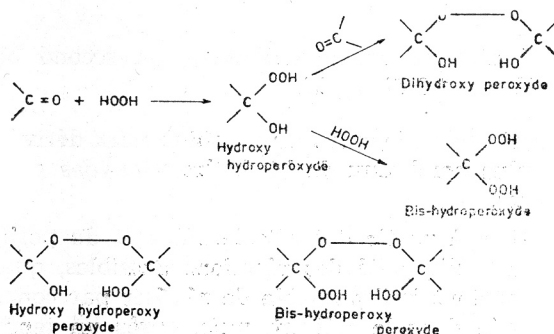
Services de Recherches Roussel-Uclaf

Manuscrit reçu le 29. VI. 1957

Nos connaissances demeurent limitées sur la chimie des dérivés peroxydiques du carbonyle du type bis-hydroperoxyde, I, tandis que l'on dispose de larges informations sur les dérivés du premier degré d'oxydation, les hydroperoxydes, II, et du troisième degré d'oxydation, les peracides, III. Cette déficience d'informations traduit les difficultés auxquelles se heurte le chimiste chaque fois qu'il oppose deux structures offrant, chacune, une double réactivité: l'eau oxygénée peut s'unir à deux molécules carbonylées, de même que le carbonyle peut s'unir à deux molécules de perhydrol. Il résulte de ces réactions un enrichissement continu des produits en oxygène actif, depuis l'hydroxy-hydroperoxyde, terme premier de la réaction, jusqu'au bis-hydroperoxyde.

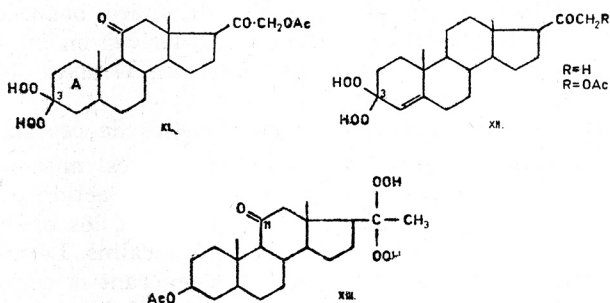


Le schéma ci-dessous rappelle les différents types de peroxydes simples, obtenus à partir d'une cétone et d'eau oxygénée¹⁰.



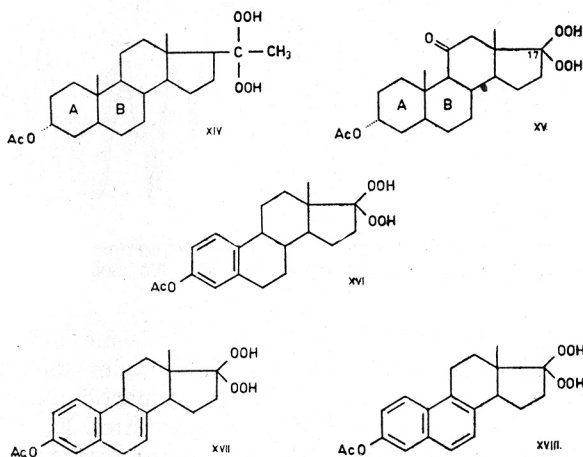
On connaît aussi l'existence de dérivés cycliques, IV, V, qui correspondent aux peroxydes dimères et trimères, et d'un enchaînement mixte, oxydique et peroxydique, à 7 chaînons, VI.

Dans une première série d'essais¹⁶, nous avons obtenu les bis-hydroperoxydes issus de stéroïdes carbonylés en 3 ou en 20. Ces stéroïdes pouvaient offrir soit un cycle A saturé, XI, soit un cycle A éthylénique en 4,5, XII. Ils pouvaient également présenter un carbonyle en 11, XI, XIII, qui n'apparaît pas sensible à la peroxydation.



Ces premiers dérivés résultaient de l'action du peroxyde d'hydrogène, en éther, sur les céstéroïdes correspondants.

Nous avons ensuite obtenu d'autres bis-hydroperoxydes, notamment des dérivés en 17 et 20, en utilisant pour la préparation une solution anhydre d'eau oxygénée dans le *t*-butanol. La nature des cycles A-B est variable: cycle A saturé XIV et XV, cycle A aromatique qui correspond à l'acétate d'estrone, XVI¹⁴, cycle A aromatique et cycle B éthylénique en 7—8 qui correspondent à l'acétate d'équiline, XVII¹⁵, enfin cycles A et B du type naphthalénique qui correspondent à l'acétate d'équilénine, XVIII¹⁵.



D'une façon générale, les dérivés appartenant à ces différents types peuvent être purifiés par chromatographie sur alumine. On les recristallise sans décomposition notable à froid, quelquefois même par chaud et froid. L'un d'eux, par exemple, a pu être dissous rapidement en acide acétique bouillant et cristallisé sans perte appréciable du titre en oxygène actif.

Par chauffage à sec, les bis-hydroperoxydes stéroïdes ne se décomposent assez rapidement qu'au voisinage du point de fusion, en bouillonnant lorsqu'il s'agit d'hydroperoxydes en 3 ou 20, en déflavant dans le cas des hydroperoxydes en 17, moins stables que les dérivés en 3 ou 20.

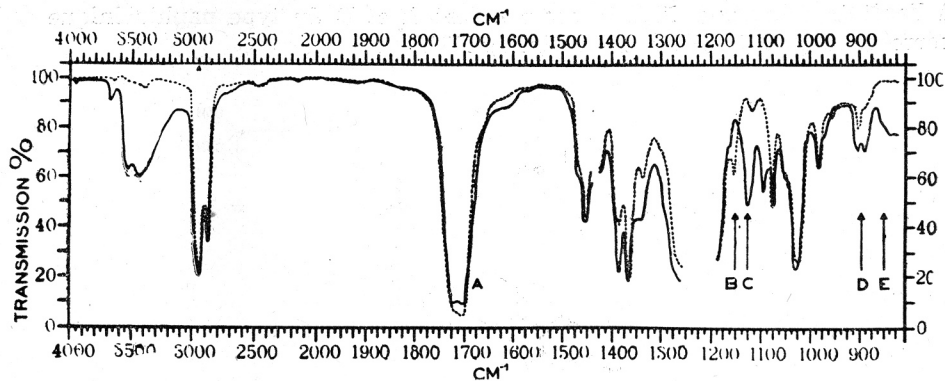
Les solubilités dépendent de la nature des autres fonctions portées par le noyau stéroïde. En général, elles sont bonnes en tétrahydrofuran ou en pyridine. Dans l'éther, la solubilité semble dépendre beaucoup plus de la position de la fonction peroxydique. Ainsi, les dérivés en 20 sont presque insolubles dans l'éther, en 3 ils sont peu solubles, en 17 assez solubles.

Nous avons étudié les propriétés fonctionnelles de ces substances.

Leur appartenance au second degré d'oxydation est mise en évidence par leur hydrolyse en dérivé carbonyle de départ, sous l'action des acides forts, dilués. Malgré l'analogie de structure avec les acétals, les bis-hydroperoxydes en diffèrent par une nette sensibilité aux agents alcalins. Le méthanol ammoniacal les clive, à température ordinaire, en régénérant le composé cétonique.

La présence de deux fonctions peroxydiques est déterminée par l'oxydation quantitative de l'iodure de sodium acétique, avec régénération du céto-stéroïde, et par les vagues caractéristiques de polarographie.

Les spectres infra-rouge (graphique) de la 3 α -acétoxy pregnane 11,20-dione (en tirets) et du 20-bis-hydroperoxyde correspondant (en trait plein) sont ici représentés. La suppression de la fonction carbonyle se traduit par la plus faible absorption en A et la disparition de la bande B. Les bandes C, D et E à 1.127, 892 et environ 840 cm^{-1} sont dues aux fonctions hydroperoxydes⁷.



Les deux hydrogènes mobiles sont titrables par la méthode de Zerewitinof.

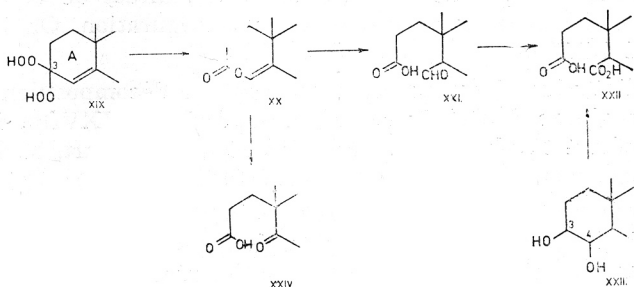
Enfin, comme des alcools primaires, les hydroxyles sont acétylables par l'anhydride acétique et la pyridine. Nous avons particulièrement étudié la formation de ces esters et les transpositions concurrentes. En effet, la présence de l'enchaînement peroxydique laisse prévoir, comme réarrangement principal, l'insertion d'un atome d'oxygène entre le carbonyle de départ et l'un des carbones vicinaux, réaction qui dans le cas de l'hydroperoxyde de cumène fournit industriellement le phénol et l'acétone par l'intermédiaire d'un hémiacétal instable. Dans notre cas, partant d'un dérivé du carbonyle, on doit retrouver, au lieu de l'hémiacétal, un ester. C'est ce que l'expérience vérifie.

La réaction est comparable, mais ne semble pas identique à l'insertion d'un oxygène en α des cétones sous l'influence de peracides organiques ou minéraux, suivant la méthode de Baeyer-Villiger.

1^o) — Nos premiers essais de transposition ayant porté sur un bishydroperoxyde en 3 dont le cycle A était saturé, on attendait la formation d'une lactone, comme dans l'action de l'acide perbenzoïque sur les 3-cétostéroïdes, selon Reichstein³ et Ruzicka¹². Wittig avait d'ailleurs observé cette formation de lactone en étudiant l'acylation du 9,9-bishydroperoxy fluorène¹⁷.

Cependant, l'acylation à froid d'un bis-hydroperoxyde en 3, dont le cycle A est saturé, ne fournit pas de lactone. On forme quantitativement le diester normal. Le cycle A n'est pas rompu.

La présence d'une double liaison en 4—5 dans le cycle A, XIX, sensibilise fortement la structure. Le traitement acylant fournit alors, d'emblée, une lactone énolique, XX, par insertion de l'oxygène entre le carbonyle et la double liaison 4—5¹⁵. Cette insertion est analogue à celle que Böeseken avait observée dans le cas de la benzalacétone². La lactone énolique, XX, fournit par saponification un acide aldéhydique, XXI, d'où dérive, par le permanganate alcalin, un diacide, XXII, identique à celui qui résulte du clivage chromique du diol 3—4, XXIII⁸.

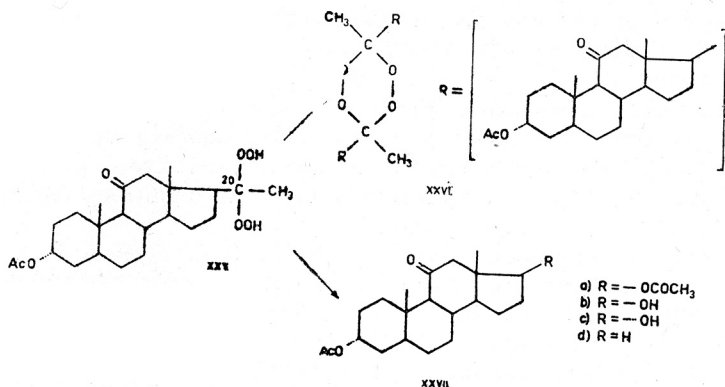


L'oxydation permanganique neutre de la lactone énolique, XX, élimine le carbone 4 du cycle A primitif et conduit à un acide cétonique, XXIV, identique à celui que Reichstein avait obtenu par attaque directe de la cétone éthylénique¹¹.

2^o) — Comme dans le cas des bis-hydroperoxydes en 3 dont le cycle A est saturé, les bis-hydroperoxydes en 20, XXV, fournissent des diacétates. En opérant à 0^o, le rendement en ester est de 80 p. 100.

Dans d'autres conditions acides, avec l'acide acétique contenant 1% d'acide sulfurique, nous avons obtenu, à côté de la cétone régénérée en quantité prépondérante, 10% d'un composé nouveau, peu soluble dans les solvants usuels, ne présentant plus d'hydrogène mobile mais restant de nature peroxydique, comme le montrent la fusion et le comportement polarographique. A l'égard de l'iodure, ce produit est inactif à froid mais il libère à chaud l'iode correspondant à son oxygène actif. Stable en milieu alcalin, le produit est hydrolysable par les acides forts et régénère le composé carbonyle initial. La masse moléculaire, mesurée par microcryométrie en acétophénone, montre qu'à l'opposé des bis-hydroperoxydes il s'agit d'un dimère de la série tétraxane, XXVI, série étudiée pour la première fois par Baeyer et Villiger¹. La

résistance aux alcalis et la labilité en milieu acide s'expliquent si l'on considère les tétrioxanes comme des bis-acétals.



Enfin, les bis-hydroperoxydes en 20 se transposent par un simple traitement dans l'acide formique anhydre à température ambiante. L'insertion de l'oxygène s'opère ici comme dans le traitement direct de la cétone par les peracides, c'est-à-dire avec rétention de la configuration. On isole le dérivé 17 β -acétoxylé XXVIIa.

Un résultat plus singulier est fourni par la décomposition en méthanol bouillant. On sépare, à côté du dérivé 17 β -hydroxylé, XXVIIb, d'une part son épimère, le dérivé 17 α -hydroxylé, XXVIIc, et, d'autre part, le dérivé ne portant plus aucune substitution en 17, XXVIIId¹⁵.

Il en est de même lorsqu'on chauffe le diacétate du bis-hydroperoxyde en 20 dans le diméthylformamide, à 80° en présence de 1% de chlorure de cobalt. On sépare dans ce cas jusqu'à 30 p. 100 du dérivé non substitué en 17, XXVIIId¹⁵.

3°) — Il reste le cas des bis-hydroperoxydes en 17, de moindre stabilité¹³.

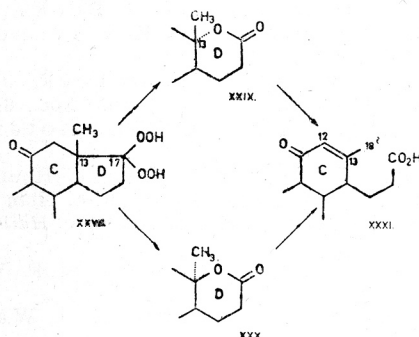
Lors des essais d'acétylation, ces dérivés, XXVIII, subissent à froid une transposition en D-lactones, XXIX, identique à celle que l'on peut observer par l'action des peracides sur les 17-cétostéroïdes, et pour laquelle on constate expérimentalement la rétention de la configuration. Le méthyle angulaire en 13 conserve donc l'orientation β .

Par contre, la thermolyse pure dans un solvant tel que le xylène, l'oxyde de butyle ou l'éthoxy éthanol peut fournir une lactone isomère. Il ne peut s'agir que d'une isomérisation en 13 car, lors du réarrangement du bis-hydroperoxyde de l'étiocolanédione, les deux lactones résultant de l'acétylation ou de la thermolyse conduisent par saponification au même acide éthylénique en 12—13, XXXI.

La lactone obtenue par décomposition thermique de l'hydroperoxyde en 17 est donc l'épimère en 13, XXX, avec le méthyle angulaire α , ce qui la rattache à la série des lumistéroïdes de Butenandt.

Cette formation de D-lumilactones présente un certain intérêt préparatif. En effet, si les stéroïdes carbonylés en 17 appartenant à la série lumi peuvent être facilement obtenus par irradiation ultra-violettes selon Butenandt⁴, le carbonyle en 17 s'y trouve peu réactif et, notamment, il est insensible aux

peracides. On ne peut donc utiliser ces lumistéroides pour accéder aux D-lumilactones, jusqu'ici non décrites.

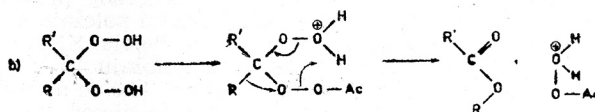


Pour interpréter les différents aspects du réarrangement des bis-hydroperoxydes stéroïdes, un mécanisme électrophile, analogue à celui du clivage des cétones par les peracides, peut être difficilement retenu car il faudrait envisager le départ d'un OH sous forme d'ion positif.

Notre interprétation revient à proposer un mécanisme qui ne nécessite pas l'intervention d'ion ou de radical intermédiaire. En effet, du fait de leur proximité, les deux groupes peroxydiques peuvent évoluer par l'intermédiaire d'un état de transition cyclique, selon un transfert concerté qui joue librement en solvant non polaire (a).



1° Quand la transposition est obtenue dans des conditions acylantes, la spécificité que l'on observe peut résulter d'une mono-acylation en α , lorsqu'il s'agit de la position 17. La protonisation du second groupement peroxydique induirait alors le sens du transfert (b). L'acide peracétique se trouverait ainsi éliminé sous forme protonisée.



2° Lorsqu'on opère par thermolyse, la dyssymétrie due à la monoacylation n'intervient pas et seules les conditions de tension peuvent orienter le transfert dans un sens ou dans l'autre. Cette influence est décelable en fonction de l'aromatization progressive des cycles A et B, ce qui se traduit par une diminution de la proportion de lumilactone par rapport à la lactone normale.

BIBLIOGRAPHIE

1. A. Baeyer et V. Villiger, *Ber.* **33** (1900) 858.
2. J. Böeseken et A. Kremer, *Rec.* **50** (1931) 827.
3. V. Burckhardt et T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **25** (1942) 821 et 1434.

4. A. Butenandt, L. Karlson-Poschmann, G. Failer, U. Schiedt et E. Biekert, *Ann.* **575** (1952) 123.
5. R. Criegee et H. Dietrich, *Ann.* **560** (1948) 135.
6. R. Criegee, W. Schnorrenberg et J. Becke, *Ann.* **565** (1949) 7.
7. A. V. Karyakin, V. A. Nikitin et K. I. Ivanov, *Zhur. Fiz. Khim.* **27** (1953) 1856; *Chem. Zbl.*, **1954**, 11.149.
8. R. E. Markor, E. L. Wittle, L. Plambeck, Jr., E. Rohrmann, J. Krueger et P. R. Ulshafer, *J. Am. Chem. Soc.*, **61** (1939) 3317.
9. N. A. Milas, S. A. Harris et P. C. Panagiotakos, *J. Am. Chem. Soc.* **61** (1939) 2430.
10. E. Müller, *Methoden der organischen Chemie* (Houben-Weyl) **8** (1952) p. 43.
11. T. Reichstein et H. G. Fuchs, *Helv. Chim. Acta* **23** (1940) 682.
12. a) L. Ruzicka, V. Prelog et P. Meister, *Helv. Chim. Acta*, **28** (1945) 1651.
b) V. Prelog, L. Ruzicka, P. Meister et P. Wieland, *Helv. Chim. Acta* **28** (1945) 618.
13. L. Velluz, G. Amiard, J. Martel et J. Warnant, *Compt. rend.* **244** (1957) 1937.
14. L. Velluz, G. Amiard, J. Martel et J. Warnant, *Bull. soc. chim. France* **1957**, 879.
15. L. Velluz, G. Amiard, J. Martel et J. Warnant, *Bull. soc. chim. France* **1957**, sous presse.
16. J. Warnant, R. Joly, J. Mathieu et L. Velluz, *Bull. soc. chim. France* **1957**, 331.
17. G. Wittig et G. Pieper, *Ber.* **73** (1940) 295.

IZVOD

Bis-hidroperoksidi steroida

*Léon Velluz, Gaston Amiard, Jean Mathieu, Julien Warnant, Jacques Martel
i Jacques Valls*

Pripravljeno je 10 monomernih geminalnih bis-hidroperoksida u seriji steroida. U prvom nizu pokusa dobiveni su bis-hidroperoksidi XI—XIII djelovanjem vodikova peroksida na 3- odnosno 20-ketosteroide. Reakcijom H₂O₂ u *terc*-butanolu pripremljeni su 17- i 20-bis-hidroperoksidi XIV—XVIII. Ispitana su funkcionalna svojstva ovih spojeva i određen je IR spektar 3-*a*-acetoksipregnan-10-on-20-bis-hidroperoksida. Mobilni vodici u bis-hidroperoksidu određuju se titracijom po metodi Cerevitinovljevoj.

Hidroksili u bis-hidroperoksidima mogu se acilirati s anhidridom octene kiseline u piridinu. Autori su studirali stvaranje ovih estera kao i strukturne pregradnje, koje kod toga nastaju.

Acetilacijom bis-hidroperoksida u položaju 3 zasićenog prstena A ne dobiva se lakton, već samo diester. Nazočnost dvostrukog veza u položaju 4,5 prstena A XIX uvjetuje stvaranje enolnog laktona XX, koji putem spoja XXI daje dikarbonsku kiselinu XXII. Acetilacijom bis-hidroperoksida u položaju 20, uz zasićeni prsten A, XXV, dobivaju se diacetati s iskorišćenjem od 80%. Ako se na taj isti spoj, XXV, djeluje s octenom kiselinom uz 1% H₂SO₄, dobiva se dimer iz serije tetroksana, XXVI. Konačno s bezvodnom mravljom kiselinom dobiven je spoj XXVIIa, a kuhanjem spoja XXV u metanolu izolirani su produkti XXVIIb-d. Bis-hidroperoksidi u položaju 17, XXVIII, daju acetilacijom D-lakton, XXIX, koji saponifikacijom daje XXXI. Ovaj isti spoj dobiva se i saponifikacijom spoja XXX, izoliranog nakon termolize u otapalu spoja XXVIII.

Predložen je reakcioni mehanizam za ove reakcije.