

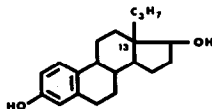
SYNTHESE STEREOSPECIFIQUE TOTALE D'UN HOMOLOGUE  
ANGULAIRE DE L'HORMONE FOLLICULINIQUE NATURELLE.  
LE 13-PROPYL NOR-ESTRADIOL

L. Velluz, G. Nominé, R. Bucourt, A. Pierdet et Ph. Dufay

Centre de Recherches Roussel-Uclaf. Paris

(Received 10 February 1961)

Un accès stéréospécifique à l'hormone folliculinaire naturelle, l'estradiol, a été réalisé récemment dans notre laboratoire <sup>1</sup>. Sur ce même principe et par une extension comparable à celle que BACHMANN avait déjà recherchée dans la série de l'équilénine racémique <sup>2</sup>, nous rapportons dans la présente Note la synthèse totale d'un homologue angulaire du principe sexuel féminin : le 13-propyl nor-estradiol.



13-Propyl nor-estradiol

---

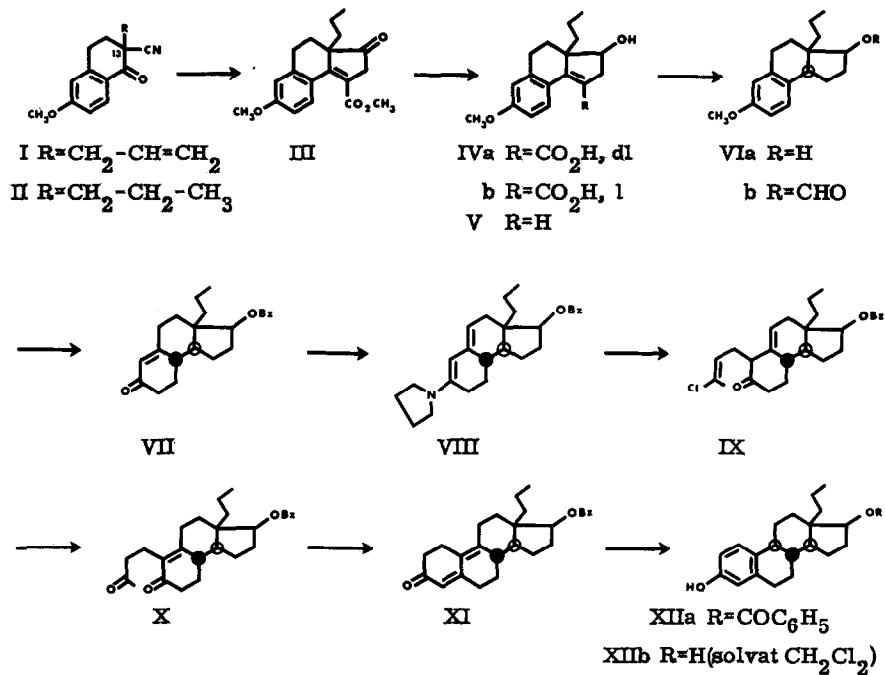
<sup>1</sup> L. Velluz, G. Nominé, J. Mathieu, E. Toromanoff, D. Bertin, M. Vignau et J. Tessier, C.R. Acad. Sc. 250, 1510 (1960).

<sup>2</sup> W.E. Bachmann et D.W. Holmes, J. Amer. Chem. Soc. 63, 595 et 2592 (1941).

- a - L'allyl-cyanocétone, I, est hydrogénée pour former le propyle angulaire sur la future position 13, II. Par condensation sur le succinate diméthyl-lique, on obtient l'ester cétonique, III, qui, après réduction par l'hydroborure et saponification, fournit l'acide insaturé, IVa. On dédouble à ce stade par le L(+)-thréo 1-p-nitrophényl 2-amino propane 1,3-diol et poursuit les opérations sur l'isomère lévogyre, IVb, dont nous avons établi qu'il correspondait à la série naturelle.
- b - Par décarboxylation de IVb, on obtient l'éthylénique, V, dont l'hydrogénation palladiée fournit stéréospécifiquement l'alcool VIa (formiate, VIb). La réduction consécutive de cet alcool par le sodium dans l'ammoniac liquide conduit, après hydrolyse, à l'hydroxycétone conjuguée, isolée sous forme de benzoate, VII.
- c - Lors de la condensation avec le 1,3-dichloro 2-butène, déjà décrite dans notre précédent travail<sup>3</sup>, il s'est révélé ici avantageux d'activer la cétone conjuguée, VII, en formant l'ène-amine, VIII. L'hydrolyse acide du produit de condensation, IX, conduit directement à l'hydroxydione, X. La cyclisation alors assurée par le ter-amylate de sodium dans le benzène, à froid, fournit la diénone, XI, que l'on isomérisé à l'aide

---

<sup>3</sup> L. Velluz, G. Nominé, J. Mathieu, E. Toromanoff, D. Bertin, J. Tessier et A. Pierdet, C.R.Acad.Sc. 250, 1084 (1960).



Produits	F	$[\alpha]_D$
I	88°	
II	97°	
III	96°	
IVa	178-182° puis 196°	
IVb	213°	- 153,5 (1%, MeOH)
V	167°	- 111° (1%, MeOH)
VIb	77°	- 57,6 (1%, $\text{CHCl}_3$ )
VII	112°	+ 26° (1%, MeOH)
VIII	119°	+ 138° (1%, $\text{C}_6\text{H}_6$ )
X		+ 25° (1%, MeOH)
XI	166°	- 108,5 (0,6%, MeOH)
XIIa	214°	+ 59,6 (0,5%, EtOH)
XIIb	110°	+ 57° (0,2%, EtOH)

d'un catalyseur au palladium. On obtient, en définitive, le 17-benzoate du 13-propyl nor-estradiol, XIIa, puis le 13-propyl nor-estradiol, XIIb, sous sa forme optiquement active, exempte de tout diastéréoisomère artificiel.

Le test d'activité biologique établit que le 13 $\beta$ -propyl nor-estradiol est deux fois plus actif que l'hormone physiologique elle-même, l'estradiol.

Il apparaît, en bref, que si les méthodes générales que nous avons fait connaître <sup>4</sup> laissent entrevoir à l'industrie stéroïdienne des applications compétitives réelles, elles suggèrent d'ores et déjà la synthèse totale d'homologues pouvant surclasser en quelque sorte les hormones naturelles.

Tous les composés cristallisés décrits dans cette Note ont fourni des analyses centésimales satisfaisantes.

---

<sup>4</sup> L. Velluz, G. Nominé et J. Mathieu, Angew. Chem. 72, 725 (1960).