

UNE NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX D-HOMOSTEROIDES

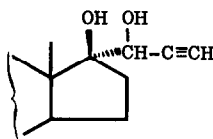
Halina CHWASTEK, Roland EPSZTEIN et Nicole LE GOFF

Centre National de la Recherche Scientifique et
Institut National de Recherche Chimique Appliquée

91710 VERT LE PETIT

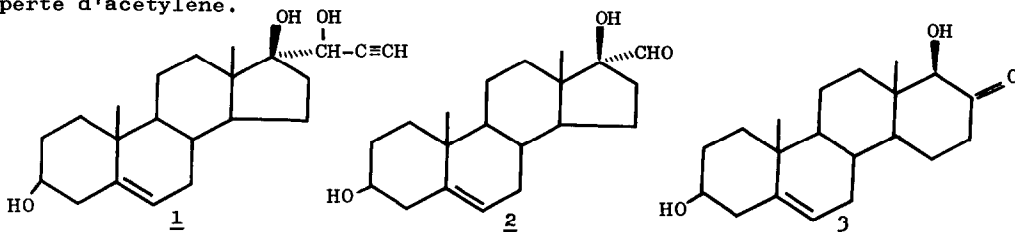
(Received in France 27 November 1972; received in UK for publication 11 December 1972)

Dans un mémoire précédent (1) ont été décrits quelques stéroïdes substitués sur le carbone 17 par un OH en β et un reste hydroxypropargyle en α



Il est connu qu'un certain nombre d' α -glycols acétyléniques sont facilement transformés en milieu alcalin en dérivés dihydrofuranniques (2). Il nous a paru intéressant de voir comment se comportent ces nouveaux composés dans les mêmes conditions.

Un premier essai a été effectué avec le triol 1 qui a été chauffé au reflux dans une solution alcoolique normale de soude pendant 1h, sous une atmosphère d'azote. Il a pu être observé que de l'acétylène se dégage pendant l'opération. De la solution, a été isolé, avec un rendement de 75%, un isomère F(MeOH) = 229° de l'hydroxyaldéhyde 2, qui doit résulter normalement du triol 1 par perte d'acétylène.



Il a pu être montré qu'il s'agit, en réalité, de la D-homoandrostène-5 diol-3 β , 17a β one-17 3. Son spectre I.R. présente une bande OH à 3460 cm⁻¹ et un carbonyle à 1697 cm⁻¹. En R.M.N. (voir tableau), on n'observe toutefois pas de proton aldéhydique, mais un proton isolé géminé avec un OH, apparaissant dans le deutérochloroforme à 3,47 ppm sous la forme d'un doublet qui se transforme en singulet par addition de CF₃CO₂H. De plus, le CH₃ 18 est nettement déblindé dans la pyridine, ce qui indique que le OH en 17a est en position β (3). En accord avec ceci, le spectre I.R. en solution 0,01M dans CCl₄ montre, en plus d'un OH libre à 3622 cm⁻¹ un OH associé à 3485 cm⁻¹, ce qui implique une chélation entre le carbonyle et l'hydroxyle 17a qui est donc équatorial.

Principales données de R.M.N. des composés étudiés

solvant produit n°	CDCl ₃				Pyridine			
	17	17a	18	19	17	17a	18	19
<u>3</u>	-	3,77	0,68	1,0	-	4,01	0,82	1,02
<u>3</u> diacétate	-	4,86	0,84	1,01	-	5,09	0,84	0,97
<u>6</u> *			1,03	1,03	4,28	3,31	1,35	1,0
<u>6</u> triacétate	5,34	4,51	1,07	1,03	4,68	5,54	1,17	1,0
<u>6</u> acétonide	4,22	3,60	0,94	0,98	4,21	3,60	1,0	1,0
<u>4</u>	-	3,80	0,68	0,81				
<u>5</u>	-	3,78	0,69	0,99				

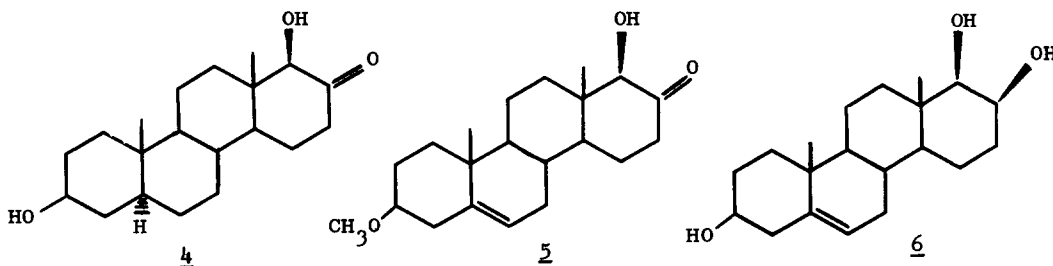
Appareil Perkin-Elmer R 12, 60 Mhz, δ en ppm, référence interne (CH₃)₄Si

* dans le CDCl₃, où ce produit est très peu soluble, seuls les CH₃ 18 et 19 sont visibles.- J H₁₇-H_{17a} (pyridine) = 3,5hz

Par la même voie, les D-homocétols 4 F(MeOH) = 214-215° et 5 F(éther) = 185° ont été préparés.

Le composé 4 a pu être obtenu également à partir du céto 3, par hydrogénation en présence de palladium sur charbon dans l'acide acétique. Il est à noter que si l'hydrogénation est effectuée dans l'alcool avec du nickel Raney, la double liaison en 5-6 n'est pas affectée, et c'est le carbonyle qui est

réduit. On obtient alors principalement le D-homoandrostène-5 triol-3 β ,17 β ,17a β 6 F(MeOH)= 250° . Son spectre de R.M.N. (voir tableau), montre un déblindage important du CH₃ 18 en solution pyridinique. Acétonide F(acétone)= 199°, Diacétate F(CH₂Cl₂- cyclohexane)= 210°

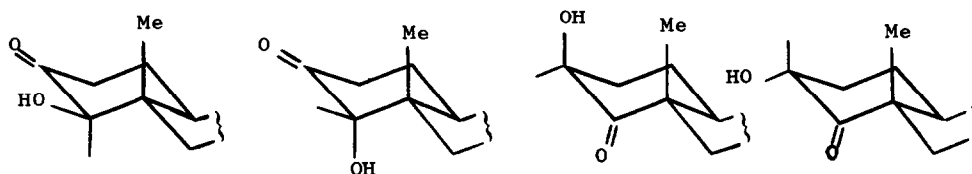


Signalons que les données de R.M.N. dans le chloroforme indiquées ici sont proches de celles fournies par MILLER (6) pour des composés voisins.

En ce qui concerne le mécanisme de la formation des cétoles ci-dessus, on pouvait supposer qu'il fait intervenir, comme produits intermédiaires, les hydroxy-aldéhydes provenant des diols acétyléniques par perte d'acétylène. Nous avons pu constater, en accord avec cette hypothèse, que le formyl-17 α androstane-5 α diol-3 β ,17 β (4), traité par de la soude, fournit le cétole 4.

Il est bien connu qu'avec une hydroxy-cétone, ce type de réarrangement peut donner deux D-homo cétoles cinétiques différents, suivant que la réaction est catalysée par un acide ou une base (5). Dans le cas d'un hydroxy-aldéhyde, on doit obtenir un cétole secondaire qui peut s'épimériser facilement en milieu basique. Par conséquent, dans le cas présent, le composé isolé doit être l'isomère thermodynamique. Il est à noter que ce composé est le même que celui que l'on obtient par catalyse acide (6,7).

On pouvait obtenir théoriquement ici quatre isomères répondant



aux formules partielles ci-dessus. Parmi ceux-ci, le premier, qui est le seul à bénéficier à la fois d'une absence d'interaction entre le CH_3 18 et un substituant en 17 β , et d'une chélation entre le OH et le carbonyle, doit être le plus stable. Ceci peut expliquer son obtention dans le cas présent.

Bien que ces résultats paraissent suggérer la formation transitoire d'un hydroxy-aldéhyde, on peut se demander si un tel composé peut prendre naissance dans les conditions modérées où la réaction est effectuée. On sait en effet que la rétro-éthynylation exige, en général, un traitement énergique, bien que dans certains cas elle ait lieu plus facilement (9, 10). Nous avons pu, pour notre part, vérifier que, dans les conditions où un diol -17,20 acétylénique est transformé en D-homocétol, son monoéther en 17 (8) est récupéré inchangé. Il semble donc logique de supposer que l'on a à faire ici à une réaction concertée, l'élimination de l'acétylène et l'agrandissement de cycle se faisant simultanément.

Références

- (1) H.CHWASTEK, R.EPSZTEIN et N. LE GOFF, Tetrahedron sous presse
- (2) S.HOLAND et R.EPSZTEIN, Bull. Soc. Chim. Fr. 1964, (1971)
- (3) K.TORI et K.AONO, Ann. Rept. Shionogu Res. Lab. 14, 136, (1964)
- (4) D.A.PRINS et T.REICHSTEIN, Helv. Chim. Acta 23, 1490, (1940)
- (5) R.B.TURNER, J. Amer. Chem. Soc. 75, 3484, (1953)
- (6) T.C.MILLER, J. Org. Chem. 34, 3829, (1969)
- (7) D.BERTIN et L.NEDELEC, Bull. Soc. Chim. Fr. 2140, (1964)
- (8) travail en cours
- (9) P.CADIOT et W.CHODKIEWICZ, Chemistry of Acetylenes- H.G.Viehe- M.Dekker- New-York, 1969, p.622
- (10) W.CHODKIEWICZ, Communication privée