

SUR L'ACCES AUX 16 α -METHYL 17 α -HYDROXY STEROIDES

G. NOMINE, D. BERTIN et A. PIERDET
Centre de Recherches Roussel-Uclaf, Paris

(Received 7 July 1959)

Résumé—Les 16-méthyl Δ^{14} -pregnènes autorisent une époxydation stéréospécifique en 16-17. Le clivage acide de l'époxyde ainsi obtenu conduit, selon les conditions, soit à un dérivé 16-méthylénique, soit à un 16-méthyl Δ^{15} -pregnène que l'on hydrogène ensuite en 16 α -méthyl 17 α -hydroxy pregnane correspondant.

L'ouverture réductrice de l'époxyde par le lithium en méthylamine fournit le même arrangement en 16-17.

1. PARTANT d'un dérivé 20-céto 16,17-éthylénique (I), on peut fixer le méthyle en 16 α (II) par addition 1-4 du réactif de Grignard et hydroxyler ensuite en 17 (III) par époxydation de l'acétate énolique.^{1,2} La méthode se heurte cependant à la stéréospécificité insuffisante de l'époxydation, le méthyl 16 α se trouvant en une position symétriquement opposée à celle du méthyle 13 β par rapport au carbone trigonal en 17 attaqué par le réactif. Tel n'est pas le cas pour l'éthylénique correspondant (IV) dont le méthyle en 16 est dans le plan même du cycle.^{2,3} Nous avons observé que l'époxydation s'opère dès lors exclusivement par l'arrière avec un excellent rendement (V).

Le clivage acide de l'époxyde α ainsi obtenu (V) ne fournit pas les 16 β -halogéno 16 α -méthyl 17 α -hydroxy pregnanes (VI) attendus,⁴ mais un mélange de dérivés Δ^{15} -méthylé (VII) et 16-méthylénique (VIII). En particulier, selon nos essais, l'action des hydracides dilués à froid fournit le 16-méthyl Δ^{15} -pregnène (VII), tandis que le chauffage en benzène, en présence d'acide *p*-toluène sulfonique, conduit au méthylénique juxtanucléaire en 16 (VIII). Dans ces conditions d'ailleurs, le composé VII n'est pas stable et fournit le diène (IX), ce qui exclut l'interconversion des deux isomères.

La détermination de la position de la double liaison dans les isomères VII et VIII a été effectuée par deux méthodes indépendantes. D'une part, l'oxydation périodique des glycols 17-20 correspondants (X, XII) a fourni deux cétones isomères (XI, XIII) dont l'une présente le spectre caractéristique des 16-méthylène 17-céto stéroïdes. D'autre part, tandis que l'ozonolyse du dérivé méthylénique (VIII) donne 30% de la quantité théorique de formol, le produit principal de la réaction peut être isolé et caractérisé comme un 16-céto stéroïde (XIV).*

L'hydrogénation catalytique des pregnènes isomères VII et VIII produit, à côté du 16 β -méthyl pregnane, une quantité variable de dérivé 16 α -méthylé (III) selon les

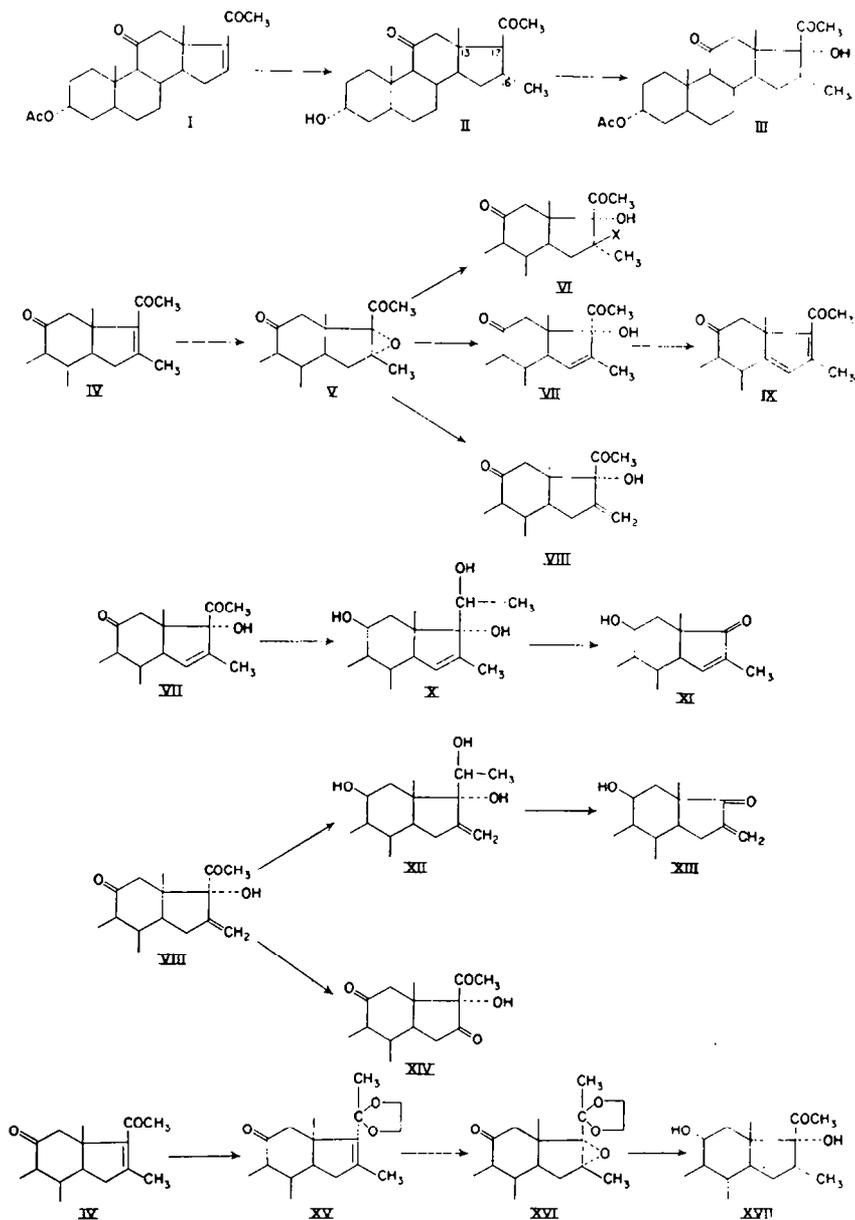
* Communication non publiée du laboratoire de G. Muller (Roussel-Uclaf).

¹ G. E. Arth, D. B. R. Johnston, J. Fried, W. W. Spooncer, D. R. Hoff, L. H. Sarett, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 3160 (1958).

² E. P. Oliveto, R. Rausser, A. L. Nussbaum, W. Gebert, E. B. Hershberg, S. Tolksdorf, M. Eisler, P. L. Perlman, M. M. Pechet, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 4428 (1958).

³ D. Taub, R. D. Hoffsommer, H. L. Slates, N. L. Wendler, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 4435 (1958).

⁴ cf. F. B. Colton, W. R. Nes, D. A. van Dorp, H. L. Mason, E. C. Kendall, *J. Biol. Chem.* **194**, 244 (1952).



conditions choisies. - C'est ainsi que l'hydrogénation rapide du Δ^{16} -pregnène (VII), catalysée par le charbon palladié, autorise l'accès au 3 α -acétoxy 11,20-dicéto 16 α -méthyl 17 α -hydroxy pregnane (III) avec un excellent rendement. Ce résultat inattendu semble montrer que la face α des 17 α -hydroxy stéroïdes peut présenter un fort encombrement déterminant la stéréospécificité de l'hydrogénation catalytique.

La structure des 16 α - et 16 β -méthyl pregnanes a été vérifiée par comparaison avec deux échantillons de référence, préparés respectivement selon Arth et Sarett,¹ Oliveto² et Taub³.

2. Nous avons étudié la scission réductrice de l'époxyde 16 α -17 α (V), qui doit fournir d'emblée le stéroïde 16 α -méthyl 17 α -hydroxylé.

N'ayant pu préalablement bloquer la fonction 20-cétonique sous forme de cétal en raison de la forte sensibilité de l'époxyde à l'action des acides, nous avons dû inverser les opérations à partir de l'éthylénique Δ^{16} (IV) pour former d'abord le cétal éthylénique (XV), puis l'époxyde (XVI). La décétalisation régénère bien alors l'époxy cétone (V).

L'ouverture réductrice de l'époxyde (XVI) par l'hydrure de lithium et d'aluminium n'a pas été possible, bien que la littérature fournisse quelques exemples de réduction d'oxyranes tétrasubstitués.⁵ Nous avons eu recours à la réduction par le lithium en éthylamine.⁶ L'attaque s'opère ainsi en 16 β . Elle conduit au dérivé 16 α -méthyl 17 α -hydroxylé (XVII), comme on pouvait le prévoir d'une réduction *trans*. Le carbonyle en 11 fournit l'hydroxyle 11 α .

A côté du produit principal, on a isolé, après hydrolyse du cétal, une proportion importante de dérivé 16-17 éthylénique résultant sans doute de la déshydratation du cétal formé par attaque réductrice en 17 β . Il suffit de remplacer l'éthylamine par la méthylamine pour favoriser l'attaque en 16 et ne plus obtenir, dès lors, que très peu de dérivé insaturé à côté des 80% du composé 17 α -hydroxylé attendu.

Le 3 α , 11 α , 17 α -trihydroxy 16 α -méthyl 20-céto pregnane (XVII) se révèle identique au produit de monoréduction en 11 par le sodium dans le propanol du 3 α -acétoxy 11, 20-dicéto 16 α -méthyl 17 α -hydroxy pregnane (III), dont on a protégé le carbonyle en 20 sous forme de cétal.

La même suite de transformations a été effectuée en série 3-cétonique. On accède ainsi au 3,20-dicéto 11 α , 17 α -dihydroxy 16 α -méthyl pregnane, identique au produit d'oxydation sélective en 3 du triol XVII.

PARTIE EXPERIMENTALE

3 α -Acétoxy 11, 20-dicéto 16 β -méthyl 16 α , 17 α -époxy pregnane (V). On dissout 1, 5 g de 3 α -acétoxy 11, 20-dicéto 16-méthyl Δ^{16} -pregnène (IV)² dans 80 cm³ de méthanol, ajoute 3 cm³ de soude 4 N, puis, à 15°, 6 cm³ de perhydrol à 110 vol. Après une nuit à 5°, on verse dans l'eau, lave et recueille 1,2 g d'époxyde libre en 3, F. 177°, $[\alpha]_D = +97^\circ$ (*c* = 1%, chloroforme). On acétyle au reflux du mélange pyridine-anhydride acétique, recristallise en éthanol et obtient 1, 25 g (80%) du composé V, F. 166°, $[\alpha]_D = +109^\circ$ (*c* = 1%, chloroforme).

(Analyse: C₂₄H₃₄O₅ = 402,5; Calculé: C, 71,6; H, 8,5; Trouvé: C, 71,8; H, 8,6%)

3 α -Acétoxy 11,20-dicéto 16-méthyl 17 α -hydroxy Δ^{15} -pregnène (VII). A une suspension de 1 g d'époxyde V dans 3 cm³ d'acétone, on ajoute, à 20°, 1 cm³ d'acide chlorhydrique pur. Après trente minutes à 20°, on verse dans l'eau, essore et lave à l'éther isopropylique. On obtient ainsi 0,9 g (90%) d'éthylénique VII, F. 225°, $[\alpha]_D = -8^\circ$ (*c* = 1%, chloroforme).

(Analyse: C₂₄H₃₄O₅ = 402,5; Calculé: C, 71,6; H, 8,5; O, 19,9; Trouvé: C, 71,8; H, 8,5; O, 20,3%).

La déshydratation de ce composé (0,2 g) est effectuée dans 8 cm³ de benzène auxquels on ajoute 6 mg d'acide *p*-toluène sulfonique. Après distillation de 4 cm³ de benzène, on chauffe pendant une heure au reflux, lave à l'eau bicarbonatée et évapore le benzène. Le résidu, repris en éther isopropylique, fournit 0,13 g (68%) de diène IX, F. 184°. Le produit est recristallisé en éthanol pour l'analyse. On obtient 85 mg, F. 187°, $[\alpha]_D = +345^\circ$ (*c* = 1%, chloroforme); $\lambda_{max} = 303 \mu\mu$ en éthanol ($E_{1cm}^{1\%} = 260$), $\lambda_{inf} = 240 \mu\mu$ ($E_{1cm}^{1\%} = 54$).

(Analyse: C₂₄H₃₂O₄ = 384,5; Calculé: C, 75,0; H, 8,4; O, 16,6; Trouvé: C, 74,7; H, 8,4; O, 16,5%). Indice de saponification: Calculé 146; Trouvé 149.

3 α -Acétoxy 11,20-dicéto 16-méthylène 17 α -hydroxy pregnane (VIII). On dissout 1 g d'époxyde V dans 40 cm³ de benzène et ajoute 35 mg d'acide *p*-toluène sulfonique. On distille 20 cm³ de benzène

⁵ L. W. Trevoy, W. G. Brown, *J. Amer. Chem. Soc.* 71 1675 (1949).

⁶ A. S. Hallsworth, H. B. Henbest, *J. Chem. Soc.* 4604 (1957).

et chauffe pendant quatre heures au reflux. Après lavage et évaporation du benzène, on recristallise dans l'éthanol et obtient 0,84 g (84 %) de composé méthylénique VIII, F.202°, $[\alpha]_D = -16^\circ$ ($c = 1\%$, chloroforme).

(Analyse: $C_{24}H_{34}O_3 = 402,5$; Calculé: C, 71,6; H, 8,5; O, 19,9; Trouvé: C, 71,8; H, 8,6; O, 19,8 %).

L'ozonolyse de 200 mg de ce composé libère 4,5 mg de formol (titré selon Schryver), soit 30 % de la théorie, et permet d'isoler le 3 α -acétoxy 11,16,20-tricéto 17 α -hydroxy pregnane (XIV), F.200°, $[\alpha]_D = -58^\circ$ ($c = 0,25\%$, chloroforme).

(Analyse: $C_{33}H_{52}O_6 = 404,5$; Calculé: C, 68,3; H, 8,0; O, 23,7; Trouvé: C, 68,4; H, 8,0; O, 24,9 %).

Formation et oxydation périodique des glycols 17-20. On dissout 1 g de composé méthylénique VIII dans 35 cm³ de tétrahydrofuran contenant 50 % d'eau et ajoute une solution de 0,85 g d'hydroborure de sodium dans 2 cm³ d'eau. On agite pendant cinq heures à 40°, verse dans l'eau, essore et saponifie en potasse méthanolique à 0°. Le tétrol XII obtenu, cristallisé en acétate d'éthyle, fond à 206°.

(Analyse: $C_{28}H_{48}O_4 = 364,5$; Calculé: C, 72,5; H, 9,95; Trouvé: C, 72,7; H, 10,1 %).

La même réduction effectuée à partir du Δ^{16} -pregnène (VII) fournit le tétrol X, F.222°.

L'oxydation de ces tétrols est effectuée dans 60 volumes de méthanol aqueux par 4 parties d'acide périodique pendant cinq heures à température ambiante. Le produit cétonique est isolé à l'aide du réactif T de Girard. Seule la cétone obtenue à partir du composé XII a fourni le spectre des 16-méthylène 17-céto stéroïdes, $\lambda_{max} = 226,5 \mu$ en éthanol ($\epsilon = 4530$).

3 α -Acétoxy 11,20-dicéto 16 α -méthyl 17 α -hydroxy pregnane (III). On réduit 5 g de Δ^{16} -pregnène (VII) en solution dans 250 cm³ d'acide acétique pur par agitation en atmosphère d'hydrogène en présence de 12,5 g de charbon à 40 % de palladium. Après traitement usuel, on obtient 4 g (80 %) de dérivé 16 α -méthylé, F.185°. Après recristallisation en acétate d'éthyle pour l'analyse, F.191-192°, $[\alpha]_D = +50^\circ$ ($c = 1\%$, chloroforme).

(Analyse: $C_{24}H_{34}O_5 = 404,5$; Calculé: C, 71,25; H, 9,0; O, 19,8; Trouvé: C, 71,4; H, 8,9; O, 19,8 %).

3 α -Acétoxy 11-céto 16-méthyl 20-éthylène dioxy Δ^{16} -pregnène (XV). On traite 5 g de 3 α -acétoxy 11,20-dicéto 16-méthyl Δ^{16} -pregnène (IV),³ dans 200 cm³ de benzène, par 10 cm³ d'éthylène glycol et 0,35 cm³ d'acide perchlorique à 65 %. On chauffe pendant cinq heures sous agitation en distillant l'azéotrope benzène-eau. On réintroduit le benzène au cours de l'opération ainsi que deux fois une quantité de 10 cm³ d'éthylène glycol. Après addition d'eau, la phase benzénique est évaporée et le résidu est cristallisé dans le méthanol, puis dans l'éthanol contenant 0,5 % de pyridine. On obtient ainsi 3 g (55 %) de produit, F.149°, $[\alpha]_D = +59^\circ$ ($c = 1\%$, chloroforme).

(Analyse: $C_{28}H_{38}O_6 = 430,6$; Calculé: C, 72,5; H, 8,9; Trouvé: C, 72,6; H, 8,8 %).

3 α -Acétoxy 11-céto 16 β -méthyl 16 α ,17 α -époxy 20-éthylène dioxy pregnane (XVI). On dissout 2 g de l'éthylénique XV dans 15 cm³ de dichloréthane puis, à 20°, ajoute 5 cm³ d'éther contenant 1,4 g d'acide perchlorique. Après agitation pendant une nuit à 20°, on essore, lave, distille et cristallise dans l'éthanol. On recueille 1,7 g (80 %) d'époxyde XVI, F.210°, $[\alpha]_D = +72^\circ$ ($c = 1\%$, chloroforme).

(Analyse: $C_{26}H_{38}O_6 = 446,6$; Calculé: C, 69,9; H, 8,6; O, 21,5; Trouvé: C, 70,2; H, 8,7; O, 21,9 %).

3 α ,11 α ,17 α -Trihydroxy 16 α -méthyl 20-céto pregnane (XVII). On introduit, à -20°, 2 g d'époxyde XVI dans 60 cm³ de monométhylamine, puis lentement 0,5 g de lithium. On agite pendant cinq heures à -20°, puis ajoute 1 g de chlorure d'ammonium. On évapore la méthylamine, ajoute de l'eau, neutralise puis extrait à l'éther qu'on évapore.

On décétalise à 80° pendant une heure trente dans 20 cm³ d'acide acétique à 80 %. Après reprise par l'eau, on neutralise, extrait à l'éther et recristallise dans l'éther isopropylique. On obtient finalement 1,3 g (80 %) de triol XVII, F. 210-211°, $[\alpha]_D = +34^\circ$ ($c = 1\%$, éthanol).

(Analyse: $C_{22}H_{36}O_4 = 364,5$; Calculé: C, 72,5; H, 9,95; Trouvé: C, 72,4; H, 9,9 %).

3,20-Dicéto 11 α ,17 α -dihydroxy 16 α -méthyl pregnane. Dans le mélange de 0,5 g de triol XVII dans 10 cm³ d'acétone à 33 % d'eau on introduit, à 0°, sous agitation, 0,580 g de N-bromo succinimide. On agite pendant deux heures à 0°, puis ajoute 3 gouttes de bisulfite de sodium concentré. On distille l'acétone sous vide puis ajoute de l'eau, essore et cristallise dans l'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 0,37 g (75 %) du produit d'oxydation sélective en 3, F.197°, $[\alpha]_D = -12^\circ$ ($c = 1\%$, chloroforme).

(Analyse: $C_{22}H_{34}O_4 = 362,5$; Calculé: C, 72,9; H, 9,45; Trouvé: C, 73,0; H, 9,5 %).