

DETERMINATION DES CONFIGURATIONS PAR “DEDOUBLLEMENT PARTIEL”—III*

ALCOOLS STEROÏDES

A. HOREAU et H. B. KAGAN

College de France, Laboratoire de Chimie Organique des Hormones, Paris 5ième

(Received 3 April 1964)

Résumé—La méthode de dédoublement partiel (1) a été appliquée à des alcools stéroïdes très variés et elle permet de trouver avec la plus grande sûreté la configuration α ou β de l'hydroxyle pour toutes les positions examinées, exception faite des positions 2, 3 et 16 qui, en l'absence de substituants vicinaux, ne donnent lieu qu'à de faibles dédoublements. Plusieurs stéroïdes modifiés ont aussi été examinés.

INTRODUCTION

LA MÉTHODE de dédoublement partiel, telle qu'elle a été proposée par l'un d'entre nous,^{1,2} relie empiriquement la configuration absolue d'un alcool secondaire optiquement actif à son estérification préférentielle par l'un des antipodes de l'acide α -phénylbutyrique racémique.

L'estérification est effectuée dans la pyridine, avec un excès d'anhydride de l'acide α -phénylbutyrique racémique sur des quantités qui peuvent être aussi faibles que le 1/100.000 de molécule (voir partie expérimentale). Le rendement d'estérification est évalué après hydrolyse aqueuse sélective de l'anhydride résiduel (à l'exclusion de l'ester) et dosage de l'acide à l'aide de la soude. La solution aqueuse du sel de sodium est alors séparée de l'ester et l'acide est isolé après acidification. Le pouvoir rotatoire de cet acide permet de trouver, par une règle simple (Fig. 1), la configuration: Si l'acide obtenu est *lévogyre*, l'alcool secondaire est tel que, écrit en projection de Fischer, l'hydroxyle étant en bas et l'hydrogène en haut, le carbone le plus “encombrant” se trouve à droite.

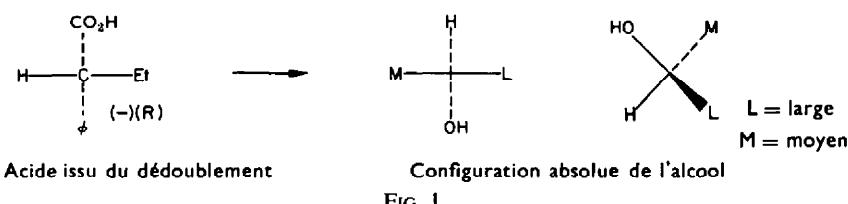
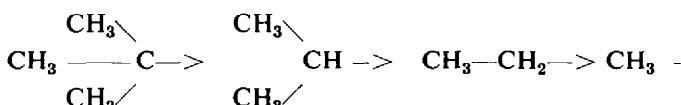


FIG. 1

La valeur absolue du rendement optique est d'autre part une indication sur la différence “d'encombrement” entre L et M.

L'expérience montre qu'en série aliphétique,^{1,2} il faut toujours prendre le classement d'encombrement décroissant:

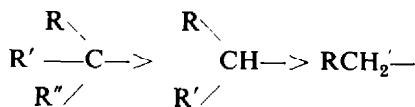


* Pour les parties I, II, IV et V, voir références 1, 2, 3 et 4.

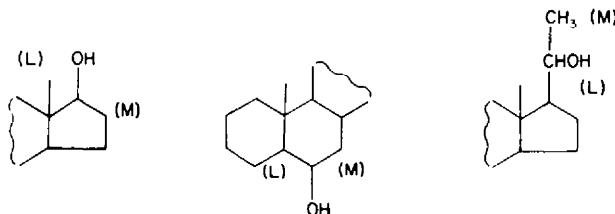
¹ A. Horeau, *Tetrahedron Letters* No. 15, 506 (1961).

² A. Horeau, *Tetrahedron Letters* No. 21, 965 (1962).

En série cyclanique, on doit conserver un classement analogue,* certains substituants R ou R' pouvant être engagés dans des cycles:



On aura par exemple:

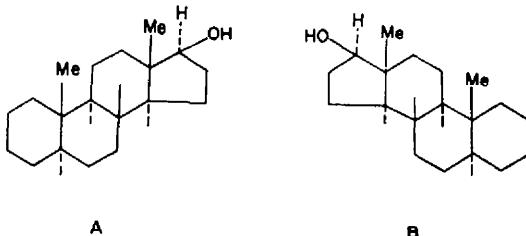


Modification de la méthode

Dans le cas de molécules fragiles, comportant des fonctions hydrolysables (dans les conditions de l'hydrolyse de l'anhydride ou de l'évaluation du rendement d'estéification), il peut être avantageux de profiter de la lente racémisation, en présence de l'excès d'anhydride, de l'acide α phényl butyrique issu du dédoublement et apparu en solution pyridinique.² Ceci se traduit par une évolution dans le temps du pouvoir rotatoire de la solution où s'est faite l'estéification (voir partie expérimentale). Le signe de cette évolution est donc de signe opposé à celui du dédoublement.

Application aux stéroïdes

L'application de cette règle à un hydroxy- 17β stéroïde, dont on connaît la configuration relative de tous les centres d'asymétrie et qui fournit un acide *gauche*, permet immédiatement de confirmer la configuration absolue du squelette stéroïde qui avait fait choisir la formule A,^{5,6} en excluant B son antipode:



Cette configuration absolue étant considérée comme acquise, l'intérêt majeur de la méthode est de pouvoir donner l'orientation relative d'un hydroxyle (α ou β).

* Classement qu'il est toujours utile de confirmer par l'examen des modèles moléculaires. Lorsque R comporte une fonction polaire proche de l'alcool, d'autres règles de préférence pourraient être nécessaires.

⁵ A. Horeau et A. Nouaille, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1964) à paraître

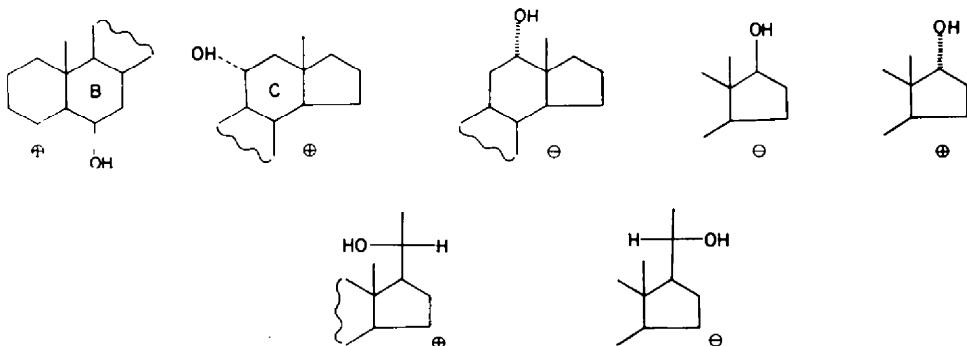
⁶ A. Horeau et R. Weidmann, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1964) à paraître

⁷ V. Prelog, W. G. Dauben, D. F. Dickel et O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **36**, 325 (1953).

⁸ B. Riniker, D. Arigoni, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **37**, 546 (1954); J. W. Cornforth, J. Youhotsky, G. Popjak, *Nature, Lond.* **173**, 536 (1954).

Hydroxyles situés en position 6, 11, 12, 17, 20*

Les Tableaux 1, 2 et 3 rendent compte des résultats expérimentaux concernant des hydroxyles situés sur une position vicinale d'un centre d'asymétrie. *Dans tous les cas le rendement optique est considérable et son signe en accord avec la stéréochimie de l'alcool.* Pour plus de commodité, on peut résumer ces résultats par les schémas suivants, le signe indiqué étant celui *prévu* et *observé* concernant le pouvoir rotatoire de l'acide α -phényl butyrique issu du dédoublement:



Le Tableau 1 rassemble les résultats concernant la *position 17*. Un hydroxyle 17 β donne un fort dédoublement négatif; le signe est opposé lorsqu'il s'agit de l'épimère

TABLEAU 1. POSITION 17

N°	Stéroïdes et analogues	Structure	Quantité (mole) 10 ⁻⁴	Estérifiée %	Signe et rendement optique %	Configura- tion trouvée et prévue
1	3 β -Hydroxy-7-méthoxy-3a, β -méthyl-1,3,3a,4,5,9b-hexahydro[benz 2 H c]-indane		1	100	-40	S
2	17 β -Hydroxy-3-oxo(5 α)-androstane (androstanolone)		10	96	-45	S
3	17 β -Hydroxy-3-oxoandrost-4-ène (testostérone)		10	100	-41	S
4	17 β -Hydroxy(5 α)androstane		10	100	-46	S
5	3 α -Hydroxy-7-méthoxy-3a, α -méthyl-1,3,3a,4,5,9b-hexahydro[benz 2 H c]indane		2	97	+40	R
6	Enantio-3,17 β -dihydroxy-oestra-1,3,5(10)-triène (oestradiol antipode)		1	81	+35	R
7	17 α -Hydroxy-3-oxoandrost-4-ène-(17-épitestostérone)		0.3	72	+38	R

* Dans les conditions expérimentales utilisées, l'hydroxyle 11 β n'est pas estérifiable.

17 α . L'antipode de l'oestradiol donne évidemment un signe positif pour l'acide α -phényle butyrique, comme le ferait un 17 α -hydroxy stéroïde. Nous avons joint à ces divers stéroïdes les deux antipodes d'un intermédiaire tricyclique (noyaux B, C et D) de la synthèse totale effectuée par le groupe de recherches Roussel-Uclaf.⁷ On détermine aisément lequel de ces deux énantiomorphes appartient à la série naturelle.⁷

TABLEAU 2. POSITIONS 6, 11 ET 12

N°	Stéroïdes	Structure	Quantité (mole) 10 ⁻⁴	Estérifiée %	Signe et rendement optique %	Configura- tion trouvée et prévue
8	6 β -Hydroxy-3-oxo(5 α)-cholestane		1	a	- 34	R
9	6 β -Hydroxy-3 β ,17 β -diacétoxy(5 α)androstane		1	a	+ 34	R
10	6 β -Hydroxy-3 β ,20 β -diacétoxy(5 α)prégnane		1	a	+ 53	R
11	11 α -Hydroxy-3,17-dioxo-androsta-4-ène		1	67	+ 61	R
12	11 α -Hydroxy-3,17-biséthylénedioxy-androsta-5-ène		1	63	- 35	R
13	12 α -Hydroxy-3,20-dioxo-prégnane-4-ène		1	36	- 44	S
14	12 α -Hydroxy(5 β)cholanate de méthyle		10	—	—	S
15	12 α -Hydroxy-3 α ,7 α -diacétoxy(5 β)cholanate de méthyle		10	—	—	S

^a La valeur du rendement optique est calculée en supposant l'estérification quantitative.

Dans le Tableau 2, on trouvera les résultats concernant les positions 6 β , 11 α et 12 α . L'alcool 6 β laisse un acide résiduel dextrogyre dans le dédoublement. Aux positions 11 α et 12 α correspondent des signes opposés (positif et négatif respectivement). Il est intéressant de noter l'influence de la structure de la molécule sur les rendements optiques pour la position 11 α : expérience N° 11, 61%, expérience N° 12, 35%.

En position 12 α , dans la série du prégnane (expérience N° 13), le rendement optique est élevé et de signe négatif. Dans la série des acides biliaires 12 α hydroxylés^{8,9}

⁷ L. Velluz, G. Nomine, J. Mathieu, E. Toromanoff, D. Bertin, J. Tessier et A. Pierdet, *C. R. Acad. Sci., Paris* **250**, 1084 (1961).

⁸ L. F. Fieser et S. Rajagopalan, *J. Amer. Chem. Soc.* **72**, 5530 (1950).

⁹ H. Wieland et O. Schlichting, *Z. Physiol. Chem.* **150**, 267 (1925).

que nous avons examinée (N° 14 et 15), la saponification de la fonction ester en 24, se produit au moment du dosage et de la séparation de l'acide α -phénylbutyrique. Mais l'examen de la racémisation de l'acide issu du dédoublement par l'évolution du pouvoir rotatoire de la solution pyridinique montre que celui-ci était fortement lévogyre.

TABLEAU 3. POSITION 20

N°	Steroids	Structure	Quantité (mole) 10 ⁻⁴	Esté- rifé %	Signe et rendement optique %	Config- uration trouvée et prévue
16	20 β -Hydroxy(5 α)prégénane		1	75	+52	R
17	3 β ,20 β -Dihydroxy(5 α)-prégénane		1.6	100	+39	R
18	20 α -Hydroxy(5 α)prégénane		1	80	-28	S
19	3 β ,20 α -Dihydroxy(5 α)-prégénane		1.6	100	-21	S
20	20 α ,17 α -Dihydroxy-3,11-dioxoprégnane-1,4-diène		1	67	-26	S
21	17 α ,20 α -Dihydroxy-21-acétoxy-3,11-dioxopregnane-1,4-diène		1	*	-22	S
22	20 α ,17 α ,21-Trihydroxy-17 α ,21-acétone-3,11-dioxoprégnane-1,4-diène		1	18	-27	S

* Voir note ^a Tableau 2.

La position 20 (Tableau 3) conduit aussi à des résultats très nets. Les hydroxyles 20 α et 20 β donnent des signes opposés et on retrouve les configurations établies avec difficulté sur la base des rotations moléculaires (incrément positifs dans l'acétylation de l'épimère 20 β)¹⁰ et de la filiation chimique.¹¹ La présence d'un hydroxyle 17 α n'est pas gênante, car ce dernier n'est pas estérifiable dans nos conditions expérimentales. Un substituant acétoxy en 21† ne change pas les résultats du dédoublement, le carbone 17 étant encore le plus encombré.

Dans les expériences N° 17 et 19, on note la présence d'un hydroxyle en 3, qui n'apporte qu'une faible contribution aux valeurs observées (voir p. 7).

† Un hydroxyle libre en 21 provoque un faible dédoublement lévogyre (10% pour la substance S de Reichstein, 7% pour le chaïnon du type désoxycorticostérone). Ces résultats, ainsi que ceux concernant les α -cétoles où l'hydroxyle est porté par un carbone asymétrique, feront l'objet d'une publication ultérieure.

¹⁰ L. F. Fieser et M. Fieser, dans *Steroids*, Rheinhold, New York (1959).

¹¹ P. Wieland et K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* 32, 1922 (1949).

Cas de l'aldostérone (monoacétate-21)

La structure de l'aldostérone a été démontrée,¹² en 1954, sans précision sur la stéréochimie de l'hydroxyle semiacétalique. Le monoacétate 21 d'aldostérone qui s'estérifie sur la forme semi-acétalique (I)¹³ a été examiné avec la méthode habituelle.



Nous obtenons un rendement optique de 58% (–). Ce signe est confirmé dans la méthode modifiée par le sens de l'évolution de la solution pyridinique après la fin de l'estérification. L'aldostérone a donc la configuration S sur le carbone 18,* comme indiquée dans Ia.

Hydroxyles situés en position 2, 3 et 16

Ces positions ne permettent pas de faire des prévisions basées sur la différence d'encombrement autour de l'hydroxyle, car celui-ci est maintenant encadré par deux groupes équivalents. La dissymétrie se situant à plus grande distance, elle devrait toutefois avoir moins d'effet; nous pouvons donc prévoir de faibles dédoublements pour des alcools de ce type. C'est ce que nous avons constaté pour le 2 β -hydroxy-17 β -benzoxy A-nor (5 α) androstane,¹⁴ pour le 16 β -hydroxy-androstane¹⁵ et pour divers 3-hydroxy-stéroïdes. Les rendements optiques sont significatifs, mais ne dépassent pas 10%.

Ces faibles valeurs, pour lesquelles nous ne pouvons pas dégager de règle actuellement, disparaissent devant l'importance des dédoublements provenant des autres positions.[†] Il n'est donc pas nécessaire d'estérifier un hydroxyle en 3, si on prend la précaution de doubler la quantité d'anhydride.

3 β -Hydroxy-stéroïdes substitués en 4 (Tableau 4)

Un substituant alcoyle au voisinage immédiat du carbone 3 introduit la situation rencontrée dans les exemples concernant les positions 6, 11, 12, 17 ou 20, le signe négatif du découplément étant en accord avec la stéréochimie β pour l'hydroxyle. Le rendement optique est particulièrement fort dans le cas d'alcool 4,4-diméthylés (58% (–) pour le 4,4-diméthylcholestérol). Le 4 β -méthylcholestérol¹⁶ conduit encore à un dédoublement appréciable (43% (-)).

* Cette observations est en accord avec les propriétés spectrales de I, ainsi que nous l'indiquent MM. Wettstein et Heusler.

† On constate qu'un hydroxyle 3 β de la série (5 α) donne, conformément à la règle générale, un fort dédoublement lévogyre si un substituant se trouve placé en 4 (Tableau 4), mais le signe est inversé en l'absence de substituant.

Il est intéressant de noter que Prelog⁶ observe la même anomalie apparente dans une synthèse atrolactique concernant le cholestane 3 β ol, comparée à l' α -amyrine.

¹² S. A. Simpson, J. F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J. von Euw, O. Schindler, T. Reichstein, *Experientia* **10**, 132 (1954).

¹³ Référence (10), p. 704.

¹⁴ M. Minssen et J. Jacques, résultats inédits.

¹⁵ J. Fajkos et J. Joska, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **26**, 1118 (1961).

TABLEAU 4. 3-HYDROXY STÉROÏDES AVEC SUBSTITUANTS EN POSITION 4

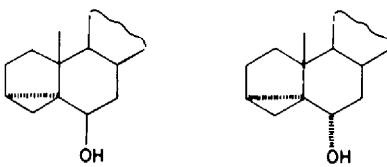
N°	Stéroïdes et analogues	Structure	Quantité (mole) 10 ⁻⁴	Estérifiée %	Signe et rendement optique %	Configura- tion trouvée et prévue
23	3 β ,5 α -Dihydroxy-4 β ,6 α -diméthyl(5 α)cholestane		1	90	-45	S
24	3 β ,5 α -Dihydroxy-4 β -méthyl-(5 α)cholestane		5	74	-24	S
25	3 β ,5 α -Dihydroxy-4 α -méthyl-(5 α)cholestane		2.4	100	-14	S
26	3 β -Hydroxy-4 β -méthyl-cholesta-5-ène		2.5	62	-43	S
27	3 β -Hydroxy-4,4-diméthyl-cholesta-5-ène		1	95	-58	S
28	β -Amyrine		5	100	-51	S

Dans d'autres stéroïdes 4-méthyl-5 α -hydroxylés, préparés aussi par Julia *et al.*,^{16,17} on constate qu'un méthyle 4 β axial conduit à un plus fort dédoublement que l'épimère 4 α (expériences N° 24 et 25). La valeur du rendement optique semble très sensible aux structures considérées (par exemple expériences N° 23 et 24).

Application aux stéroïdes modifiés (Tableau 5)

Certains des exemples précédents peuvent être déjà considérés comme concernant des stéroïdes modifiés, mais nous avons examiné des stéroïdes dont le squelette a été altéré d'une manière plus profonde (centre d'asymétrie, taille des cycles). Il s'agit évidemment de l'application la plus intéressante de la méthode, car il est très difficile de déterminer la stéréochimie des hydroxyles par filiation chimique ou rotation moléculaire.

(1) La stéréochimie des i-cholestérols épimères a été discutée,¹⁸ d'abord sur la base des vitesses comparées d'acétylation, de l'ordre d'élution chromatographique et sur les rotations moléculaires par analogie avec les hydroxy-6-cholestanes épimères et récemment par R.M.N.¹⁹ Avec notre méthode, nous retrouvons sans difficulté l'orientation 6 β pour l'i-cholestérol (II) et 6 α pour l'épi-i-cholestérol (III):



II

III

¹⁶ S. Julia et B. Decoulaevre *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2476 (1963).

¹⁷ S. Julia et J. P. Lavaux, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1213-1231 (1963).

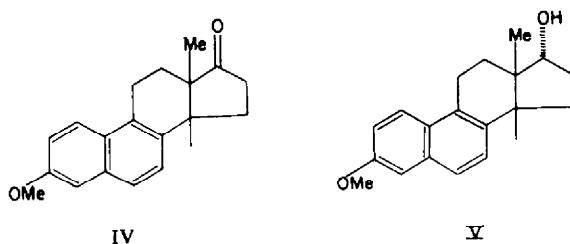
¹⁸ E. M. Kosower et S. Winstein, *J. Amer. Chem. Soc.* 74, 5912 (1952).

¹⁹ J. Tadanier et W. Cole, *J. Org. Chem.* 27, 4610 (1962).

TABLEAU 5. STÉROÏDES MODIFIÉS

N°	Stéroïdes	Structure	Quantité 10 ⁻⁴ mole	Estér- ifiée %	Signe et rendement optique %	Config- uration trouvée et prévue
29	6β-Hydroxy-3α,5α-cyclo-cholestane		1	71	+45	R
30	6α-Hydroxy-3α,5α-cyclo-cholestane		1	85	-13	S
31	3,17α-Dihydroxy-(14β)-oestra-1,3(10),6,8-pentalène		1.4	92	+41	R
32	17β-Hydroxy-3-oxo-D-norandrosta-4-ène		0.7	83	-47	S
33	3β,20β-Dihydroxy-17-méthyl-18-nor(5α)prégnan-13-ène		0.9	76	+60	R

(2) La stéréochimie de la réduction par les hydrures de 17 oxo-stéroïdes est bien connue et conduit exclusivement à des alcools 17β.²⁰ Dans le cas de 17-oxo-13-isostéroïdes, il se forme un mélange d'épimères.^{20,21} Un 17-oxo-14-iso androstane a fourni principalement dans la réduction l'alcool 17α,²² Nous avons examiné l'alcool (V) préparé par réduction par AlLiH₄ de la 14-iso équilénine (IV) (voir partie expérimentale). Il s'agit effectivement d'un 17α-hydroxy stéroïde, car le dédoublement laisse un acide fortement dextrogyre.



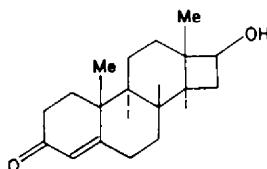
(3) La D-nor testostérone (VI) a été récemment préparée.²³ La stéréochimie en 17 est déduite du mode de préparation. Nous trouvons un résultat conforme à une orientation 17β.

²⁰ L. J. Chinn, *J. Org. Chem.* **27**, 54 (1962).

²¹ J. P. L. Boots, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **77**, 1010 (1958).

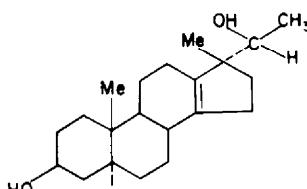
²² A. F. St Andre, H. B. MacPhilhamy, J. A. Nilson, A. C. Shabica, C. R. Scholz, *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 5506 (1952).

²³ G. Muller, C. Huynh et J. Mathieu, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **296** (1962).



VI

(4) Le $3\beta,20\beta$ -dihydroxy-17-méthyl-18-nor(5α)prégna-13-ène (VII)²⁴ donne un très fort dédoublement dextrogyre indiquant la configuration 20β . Le rendement optique élevé, comparé à un 20-hydroxy stéroïde, rend compte de l'encombrement important au carbone 17.



VII

CONCLUSION

La méthode de dédoublement partiel peut servir non seulement à déterminer la configuration d'alcools stéroïdes naturels, mais s'applique parfaitement au cas plus complexe des stéroïdes "modifiés" par la stéréochimie des jonctions de cycle ou par la taille des noyaux. Dans les conditions opératoires, les hydroxyles en 3, en 11β ou 17α (dans le squelette du prégnane), n'ont pas à être protégés pour déterminer la configuration d'un hydroxyle supplémentaire et d'autres fonctions peuvent être présentes sans inconvénients. Enfin, l'hydroxyle à examiner peut être du type semiacétalique, comme dans l'aldostérone.

Cette nouvelle méthode au mode opératoire simple et nécessitant des quantités très faibles de produit doit pouvoir être un complément utile aux méthodes physiques de détermination de configuration d'alcools.

PARTIE EXPERIMENTALE

Mode opératoire pour une détermination de configuration

Environ 10^{-4} mole de stéroïde, de masse moléculaire M, soit a g (par exemple 0.035 g), sont placés dans un petit récipient. On ajoute une solution d'anhydride α -phénylbutyrique (3) (teneur d'environ 1.25 g pour 10 cm³ de pyridine fraîchement distillée), contenant approximativement $2 \cdot 10^{-4}$ mole de cet anhydride, soit exactement b g (par exemple 0.5 cm³ de solution contenant 0.0622 g d'anhydride.* Il n'est pas nécessaire d'employer de la pyridine rigoureusement anhydre; nous avons en effet observé que la réaction de l'anhydride sur l'eau était bien moins rapide que sur les alcools.

* Evalué par pesée: exemple, 2.488 g d'anhydride sont allongés à 20 cm³ par addition de pyridine, poids total: 19.8802 g de solution; on prend environ 0.5 cm³ de solution, poids: 0.4973 g; anhydride utilisé: 0.0622 g.

²⁴ M. Dvolaitzky et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1963).

Après 16 heures à température ambiante, on ajoute une gouttelette d'eau et porte 30 minutes au bain-marie. On verse ensuite dans un petit décanteur contenant 2 cm³ d'eau et 3 cm³ de benzène et titre à la soude en présence de phtaléine. Versés: n cm³ (évalués en soude N/10, soit* un rendement d'estérification

$$P = \frac{bM}{155a} - \frac{nM}{10000a}.$$

On ajoute dans le décanteur 10 cm³ de benzène, décante ce solvant et extrait deux fois (le chloroforme peut aussi à ce stade être utilisé à la place du benzène). On acidifie alors la solution aqueuse par 1 cm³ d'acide chlorhydrique normal et extrait deux fois au benzène; la phase benzénique est séchée et ramenée à v cm³ et lue sous 1 dm. Le signe de la rotation indique immédiatement la configuration cherchée. Si la lecture en degrés est α , le rendement optique est égal à $\alpha/\alpha'p$, α' étant la rotation lue qui correspondrait à un dédoublement complet† et p le rendement d'esterification.

Modification de la méthode générale

(A) Le mode opératoire précédent peut être transformé quand on emploie des quantités de l'ordre de 10⁻⁵ mole. Dans ce cas, on pourra confirmer la rotation par l'examen de la dispersion rotatoire.²⁴ Quand on prévoit une lecture suffisante, l'extraction de l'acide α -phénylbutyrique optiquement actif peut être faite par une quantité de benzène de 5 cm³ ou même 10 cm³. Si on prévoit une petite lecture, on a intérêt à prendre un volume le plus petit possible compatible avec la dimension du tube polarimétrique, par exemple un peu plus d'1 cm³. La phase benzénique sera alors concentrée, dans un tube taré, à environ 1,2 g, pesé exactement, ce qui permet d'évaluer avec une précision suffisante son volume v , en tenant compte de la densité de benzène.

(B) Dans le cas de stéroïdes ayant des fonctions esters saponifiables dans les conditions de l'hydrolyse de l'anhydride ou du dosage par la soude, on mène l'estérification dans les conditions précédentes, mais on évite tout traitement en suivant l'évolution du pouvoir rotatoire en fonction du temps. En général, après une variation de sens et de valeur imprévisible durant les premières heures, traduisant l'estérification, on observe une lente mais importante évolution due à la racémisation de l'acide dédouble:² l'apparition à ce stade d'un pouvoir rotatoire positif indique la disparition d'un acide lévogyre.

Exemple: cas de l'androstanolone

(1) a = 4.8 mg 1.65 × (10⁻⁵ mole).

b = 11.09 mg, n = 0.058 cm³ soude décinormale, estérifié 77%.

v = 1.00 cm³ benzène, $\alpha'_D = -0.090 \pm 0.002^\circ$.

Rendement optique: 45% (-).

(2) Le tableau I rend compte d'une expérience effectuée avec 0.290 g (10⁻⁵ mole).

(3) Détermination de la configuration sans hydrolyse: Une solution pyridinique M/2 en androstanolone et M en anhydride α -phénylbutyrique racémique est préparée. Sous 1 dm on lit au temps 0 = +4°, après 1 heure: +3°.70, 24 heures: +4°.4, une semaine: +6°.15 et, après 15 jours: +7°. L'acide issu du dédoublement et dont on suit ainsi la racémisation, est donc lévogyre.

Les trois expériences indiquent une configuration S pour l'hydroxyle 17 de l'androstanolone, donc l'orientation β .

Stéroïdes utilisés dans ce travail

Nous remercions vivement les généreux donateurs qui nous ont permis d'effectuer un nombre très grand d'expériences.

* La masse moléculaire de l'anhydride est égale à 310, celle de l'acide correspondant est égale à 164; pour cet acide $[\alpha]_D = \pm 96.5$ dans le benzène.²⁵

† A un poids a de stéroïde correspond un poids de 164 a/M d'acide α -phénylbutyrique optiquement pur, donnant une lecture α' , sous 1 dm (dans v cm³ de benzène) de $\alpha' = (96.5^\circ \times 164 \times a)/(Mv)$.

²⁵ M. Delépine et F. Larèze, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 104 (1955).

²⁶ B. Sjöberg, *Acta Chem. Scand.*, 14, 282 (1960).

M. le Professeur Velluz nous a envoyé les produits des expériences 1, 5, 6, 11, 12, 13 et 32. M. le Professeur S. Julia, nous devons les stéroïdes des expériences 8, 23, 24, 25, 26, 27 et 29 à M. le Professeur Klyne ceux des expériences 7, 17. Pour les expériences 16 et 18, voir (27). Enfin, M. le Professeur Ercoli nous a fourni les stéroïdes des expériences 9, 10, 20, 21 et 22. L'aldostérone monoacétate a été fournie par MM. Wettstein et Heusler. Les autres stéroïdes sont des produits commerciaux ou ont été préparés dans notre laboratoire.

L'hydroxy- $\delta\alpha$ cyclo- $3\alpha,5\alpha$ cholestane a été préparé selon la méthode de Kosower et Winstein (12).

Le 3-méthoxy, 17α -hydroxy (14β) oestra 1,3,5(10)6,8 penta-ène, a été préparé par J. Jacques (résultat inédit), par réduction de l'isoéquilénine 3-méthyl éther par AlLiH_4 en suspension dans l'éther. $F = 108.5-109^\circ$, $[\alpha]_D = +45^\circ$ (dioxane $c = 1$). Acétate-17, $F = 116.5^\circ$.

Le $3\beta,20\beta$ -dihydroxy-17-méthyl-18-nor-(5α)-prégra-13-ène nous a été donné par J. Jacques et Melle Dvolaitzky.¹⁸

Nous remercions Melle A. Nouaille et J. P. Jacquet pour leur collaboration technique.

Nous remercions pour les discussions fructueuses qui ont facilité la mise au point de ce manuscrit, S. Julia (Paris) et J. Kagan (University of Texas, Austin, U.S.A.).

²⁷ J. C. Danilewicz, D. C. F. Garbutt, A. Horeau et W. Klyne, *J. Chem. Soc.* (1964).