

APPLICATIONS DE LA REACTION DE RITTER EN SERIE STEROÏDE—I*

PREPARATION D'ACETAMINO-ALCOOLS *TRANS* A PARTIR D'EPOXYDES-5,6. CONFORMATION DU GROUPE AMIDE

G. BOURGERY, J. J. FRANKEL†, S. JULIA‡ et R. J. RYAN§

Laboratoire de Synthèse de Produits Naturels||, E.N.S.C.P. 11, rue Pierre et Marie Curie, 75- Paris 5°

(Received in France 15 September 1971; Received in the UK for publication 10 October 1971)

Résumé—Les époxydes 5,6 α et β substitués en 3 β des séries du cholestane et de l'androstanone-17, traités par l'acétonitrile en présence d'acide, ont donné des acétamino-alcools *trans*. Dans le cas des époxy-5,6 β cholestanes portant un groupe hydroxy- ou acétoxy-3 β , la réaction d'ouverture diaxiale de l'époxyde est suivie d'une cyclisation en dihydrooxazine (31). L'influence du groupe acétamino-5 α sur les déplacements chimiques des protons 3 α et 6 α , ainsi qu'un effet de solvant indiquent une conformation préférée du groupe amide.

Abstract—3 β -substituted 5,6 α - and β -epoxides of cholestane and androstan-17-one when treated with acetonitrile in presence of an acid give *trans* acetamido-alcohols. In the case of 3 β -acetoxy and 3 β -hydroxy 5,6 β -epoxycholestane, the diaxial opening of the epoxide was followed by the formation of a dihydrooxazine (31). The influence of the 5 α -acetamido group upon the chemical shifts of the 3 α and 6 α protons, as well as a solvent effect, indicate a preferred conformation for the amide group.

LES réactions des époxydes avec les nitriles en présence d'acide ont été encore peu étudiées jusqu'à présent.² Des oxazolines ont été obtenues par action des nitriles sur l'oxyde d'éthylène en présence de H₂SO₄ concentré.³ Certains cas spéciaux ont porté sur la préparation d'oxazolines substituées par action de nitriles⁴ ou du cyanamide⁵ sur des époxydes. Le tétrachlorure d'étain a été utilisé pour transformer divers époxydes et nitriles en oxazolines correspondantes.^{6,7} Des époxy-éthers ont été traités par les nitriles en présence d'un acide pour donner des sels d'alkoxy-oxazolium.^{6,8} La méthyl-2 Δ ^{9,10}-octahydroisoquinoléine, traitée par l'acide trifluoro-peracétique dans MeCN, a donné un amide-alcool *trans* qui provenait de l'ouverture de l'époxyde intermédiaire par MeCN, puis hydrolyse du sel de nitrilium.⁹ Pour connaître la stéréochimie des réactions de MeCN avec les époxydes en présence de divers acides, nous avons étudié la réactivité des époxydes stéroïdes et présentons maintenant les détails correspondant à deux communications préliminaires.¹ L'époxy-5,6 α cholestanol-3 β (1) en solution dans CH₂Cl₂ a été traité par MeCN

* Une partie de ce travail a fait l'objet de deux communications préliminaires¹ et est extraite des thèses de Doctorat ès Sciences Physiques de G. Bourgery (1970) et de Doctorat 3ème cycle de R. J. Ryan (1970).

† Boursier de l'OTAN, 1966–1968.

‡ à qui toute la correspondance doit être adressée.

§ Boursier du Gouvernement Français, 1968–1970.

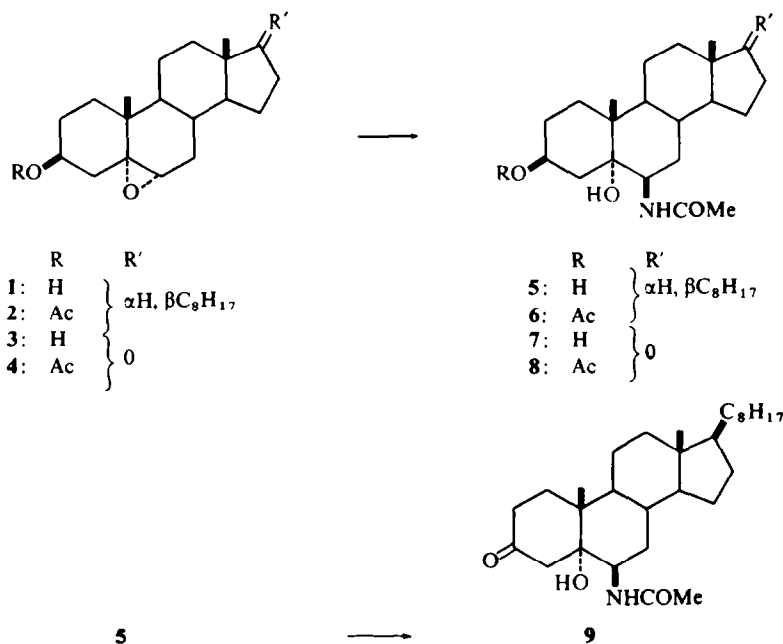
|| Equipe de Recherches du C.N.R.S.

en présence d'étherate de BF_3 pendant 15 h à température ordinaire. Après hydrolyse, on obtient 68 % d'un amide-diols identique à un échantillon authentique* d'acétamino-6 β cholestanediol-3 β ,5 α **5**.^{10, 11}

Si la même réaction est faite en remplaçant l'étherate de BF_3 par de l'acide perchlorique à 65 %, on obtient 43 % du même amide-diols (**5**). Par acétylation, celui-ci donne un acétate alcool amide **6** qui peut aussi être obtenu par action de MeCN sur l'acétoxy-3 β époxy-5,6 α cholestane (**2**) dans les mêmes conditions que précédemment. L'amide-diols (**5**) conduit par oxydation chromique à l'amide-cétol (**9**).

Dans une autre série, la réaction de MeCN avec l'hydroxy-3 β époxy-5,6 α androstanone-17 **3** a été essayée avec les deux acides. Seul l'acide perchlorique a permis d'obtenir le céto-amide-diols (**7**). Dans le cas de l'acétate époxyde **4**, les deux acides ont donné de bons résultats, surtout l'acide perchlorique qui, après 90 min de réaction, a fourni 83 % d'amide (**8**).

Les résultats ainsi obtenus avec les époxydes 5,6 α montrent que leur réaction avec MeCN en présence d'un acide peut avoir lieu normalement pour conduire en une étape à des amides-alcools *trans* diaxiaux.†



En ce qui concerne les époxydes 5,6 β , un premier essai de réaction de MeCN avec l'époxy-5,6 β cholestanol-3 β (**10**) en présence d'étherate de BF_3 a donné un produit qui a été trouvé identique au fluoro-5 α cholestanediol-3 β ,6 β . En opérant cependant

* Aimablement procuré par le Dr. K. Ponsold, que nous remercions vivement.

† Ceux-ci avaient été auparavant préparés par une suite de trois réactions: l'action de l'azoture de sodium dans DMSO en présence de H_2SO_4 concentré^{10, 11} ou dans le DMF en présence d'acide borique¹² transforme les époxydes en azido-alcools *trans*; ces derniers sont réduits en amines-alcools; une acétylation les transforme enfin en amides-alcools ou en amides-acétates.

en présence d'acide perchlorique pendant 90 min à température ordinaire, on obtient 45% d'un produit qui est identique à un échantillon d'acétamino-5 α cholestane-3 β ,6 β (**18**), préparé par saponification du 3-monoacétate (**19**).

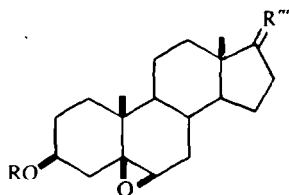
Si la réaction de MeCN avec l'époxyde **10** est effectuée avec une quantité plus grande d'acide perchlorique et pendant 15 hr à température ordinaire, on obtient seulement 26% d'amide diol (**18**) et 38% d'un produit moins polaire qui a été séparé par chromatographie. Pour ce produit, nous proposons la structure de dihydrooxazine **31** pour les raisons suivantes. Le spectre de masse et l'analyse centésimale indiquent l'élimination d'une molécule d'eau dans la formule de l'amide-diols (**18**). Le spectre IR ne montre qu'une bande à 1650 cm⁻¹ et l'absence d'absorption vers 1515 cm⁻¹ indique qu'il ne s'agit pas d'un amide secondaire. Le dihydrooxazine **31** a d'ailleurs été caractérisé par un picrate. On connaît déjà la grande facilité avec laquelle les carbonyles amidiques participent au départ de certains groupes nucléofuges voisins. Dans le cas de l'amide-diols **18**, les groupes nucléofuges pourraient être les hydroxyles en 3 β ou en 6 β protonés, ce qui conduirait soit à un dihydrooxazine ponté en 3 α ,5 α : **31**, soit à une oxazoline pontée en 5 α ,6 α . Le spectre de RMN apporte quelques précisions sur la nature des hydrogènes en 3 et 6. Deux multiplets apparaissent à 3.36 et 4.38 ppm et leur largeur à mi-hauteur (6 et 8 Hz) est compatible avec les deux protons équatoriaux du dihydrooxazine (**31**).

L'amide-diols **18** a été traité dans la pyridine par une quantité suffisante de p-TsCl pour estérifier seulement l'hydroxyle équatorial en 3 β .^{*} Après 15 hr de réaction, on obtient non pas le tosyloxy-3 β acétamino-5 α cholestane-6 β attendu, mais le dihydrooxazine **31** lui-même. Cela présente une grande analogie avec la réaction de certains amido-alcools-1,2 avec le TsCl dans la pyridine qui conduit directement à des oxazolines substituées.¹³

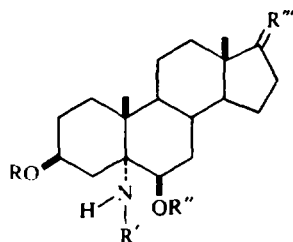
Le tosylate époxyde (**12**) a été traité par MeCN et l'acide perchlorique pendant 16 hr. Cela devrait normalement donner le tosyloxy-3 β acétamino-5 α cholestane-6 β , mais le dihydrooxazine **31** a encore été obtenu. Il ne nous est pas possible de préciser si cette hétérocyclisation a eu lieu pendant la réaction elle-même ou pendant le lavage avec une solution NaHCO₃ aq. La formation du dihydrooxazine **31** pendant la réaction de MeCN avec l'alcool époxyde **10** en milieu acide, est une réaction de voisinage classique. On savait en effet que le *trans* benzamido-3 cyclohexanol par exemple, pouvait être cyclisé par H₂SO₄ en un dihydrooxazine.¹⁴ Depuis la publication de notre communication préliminaire,¹ des réactions de voisinage analogues ont été observées pendant la protonation des amides 3 α ou 3 β Δ^5 -stéroïdes¹⁵ et au cours du traitement acide de l'acétamino-9 α hydroxy-11 β Δ^4 -androstènedione-3,17.¹⁶ L'acétoxy-3 β époxy-5,6 β cholestane **11**, traité par MeCN et l'acide perchlorique donne l'acétate amide-alcool **19** et le même dihydrooxazine **31**. Ce dernier s'est probablement formé par protonation du groupe acétoxy 3 β de l'acétate amide-alcool (**19**) et cela présente une analogie avec le traitement du fluoro-6 β diacétoxy-3 β ,5 α cholestane par l'acide perchlorique qui donne le perchlorate d'acétoxonium en 3 α ,5 α .¹⁷ Les proportions de **19** et **31** dépendent des conditions opératoires. L'acétate amide-alcool **19** dont le rendement peut atteindre 63% est acétylé en diacétate amide **20** dont les constantes correspondent bien à celles indiquées dans la littérature.¹⁸

* Le traitement du 5 α -cholestane-3 β ,6 β dans les mêmes conditions donne 70% de mono tosylate en 3: B. Decouvelaere, Thèse 3ème cycle, Paris (1963).

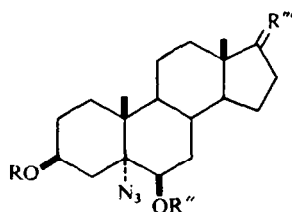
L'acétate **19** donne après saponification un produit identique à un échantillon authentique* d'acétamino-5 α cholestane-3 β ,6 β (**18**). Le groupe hydroxy-6 β du composé **19** peut être oxydé par le réactif de Jones pour conduire à l'acétate amide-cétone (**29**). La discussion exposée plus loin sur les spectres de RMN montre que le composé **29** ainsi que la dicétone **30** ont conduit à des incréments du groupe acétamino-5 α pour le méthyle **19** beaucoup plus faibles que l'incrément moyen trouvé pour les autres composés du Tableau II. Il devenait ainsi prudent de vérifier la structure de la cétone **29**, en la préparant selon la littérature¹⁸: **11** \rightarrow **25** \rightarrow **16** \rightarrow **28** \rightarrow **29**. Cette dernière cétone a été trouvée identique en tous points à celle obtenue plus haut. Des opérations analogues ont été faites en série androstanique. L'acétate époxyde β **14**, MeCN et l'acide perchlorique ont donné 60% d'amide **22** dont on a préparé les dérivés **21** et **23**. Nous avons encore vérifié leur structure en préparant l'azide-alcool **27** par le procédé de Drefahl et Ponsold.^{10, 11} Une réduction par l'hydrate d'hydrazine en présence de Nickel de Raney puis une acétylation donnent enfin un diacétate amide **23** identique à celui obtenu plus haut.



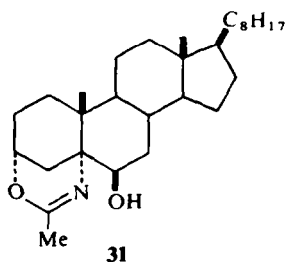
R	R'''
10: H	} α H, β C ₈ H ₁₇
11: Ac	
12: Ts	
13: H	} 0
14: Ac	



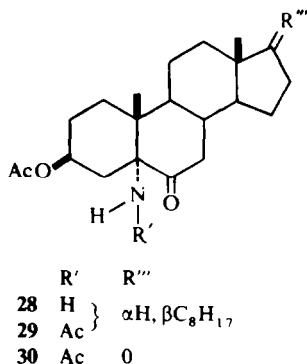
R	R'	R''	R'''
15: H	H	H	} α H, β C ₈ H ₁₇
16: Ac	H	H	
17: Ac	H	Ac	
18: H	Ac	H	
19: Ac	Ac	H	
20: Ac	Ac	Ac	
21: H	Ac	H	} 0
22: Ac	Ac	H	
23: Ac	Ac	Ac	



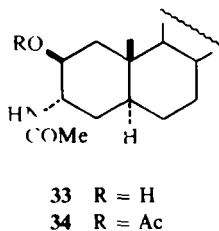
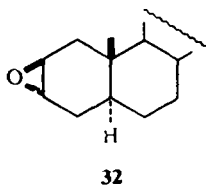
R	R''	R'''
24: H	H	} α H, β C ₈ H ₁₇
25: Ac	H	
26: Ac	Ac	
27: Ac	H	0

**31**

* Cette comparaison a été aimablement effectuée au Laboratoire du Professeur G. Sznatzke (Université de Bonn) que nous remercions vivement.



Enfin parmi d'autres oxiranes, nous avons étudié l'époxyde **32** qui a été traité par MeCN et de l'acide perchlorique concentré. Cela donne un amide-alcool qui a été purifié sous forme de l'amide-acétate correspondant. Une saponification douce donne enfin l'amide-alcool pur. Les constantes physiques et les propriétés spectrales sont en accord avec les structures **33** et **34**.¹¹

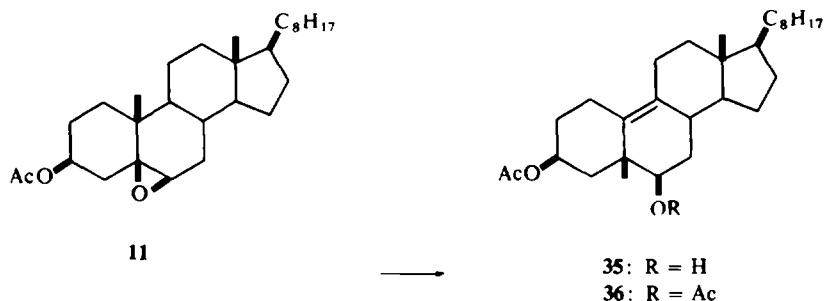


Les résultats qui viennent d'être exposés montrent que les époxydes 5,6 α ; 5,6 β et 2,3 β peuvent réagir avec MeCN en présence d'acide pour donner les produits normaux d'ouverture diaxiale.* On prépare ainsi facilement les amides-alcools *trans* en une étape alors que les autres méthodes en demandaient deux ou trois.

Nous avons essayé de faire agir d'autres nitriles sur l'acétoxy-3 β époxy-5,6 β cholestane **11** en présence d'acide. Parmi les nitriles portant une chaîne avec diverses fonctions, nous avons examiné l'action de l'éthoxycarbonyloxy-acétonitrile H₂C₂O-CO-O-CH₂-CN¹⁹ sur l'époxyde **11** en solution dans CH₂Cl₂ et en présence d'acide perchlorique concentré. Il a été surprenant d'isoler non pas l'amide cathylate attendu mais le produit de transposition **35**. En effet ce dernier donne par acétylation un diacétate qui a été trouvé être identique au diacétate de Westphalen **36**. En agitant 15 mn à température ordinaire une solution d'époxyde **11** dans CH₂Cl₂ avec une petite quantité d'acide perchlorique concentré, nous avons obtenu 48 % de l'acétate alcool transposé **35**. Comme les transpositions préparatives du type Westphalen sont le plus souvent réalisées à partir d'hydroxy-5 α stéroïdes,²⁰ nous avons vérifié que l'acétoxy-3 β cholestanediol-5 α ,6 β soumis aux mêmes conditions que l'époxyde **11**, restait stable et ne donnait aucune transposition. Il devient ainsi vraisemblable que la transposition de l'époxyde par l'acide perchlorique se fasse de la manière

* Des époxydes 9,11 β donnent aussi les amides alcools diaxiaux.¹⁶

suivante. L'eau étant très peu soluble dans CH_2Cl_2 , l'acide perchlorique qui est soluble²¹ se partitionne entre la phase organique et la phase aqueuse qui reste en émulsion dans le milieu réactionnel. L'époxyde **11** après protonation, pourrait conduire à un hydroxy-6 β carbocation en C⁵ qui évoluerait vers le réarrangement de Westphalen avant de réagir sur l'eau. Quelques produits de transposition de type Westphalen avaient d'ailleurs déjà été obtenus par action du trifluorure de bore sur certains époxydes 4,5 α ²² et 5,6 α ,²³ mais les rendements en étaient modestes et les produits de réaction souvent nombreux.



Les spectres de RMN des acétamino-6 β stéroïdes obtenus ci-dessus ont donné pour les groupes méthyles 18 et 19 les déplacements chimiques indiqués dans le Tableau I.

TABLEAU I

Substance	¹⁹ Me		¹⁸ Me	
	δ	$\Delta\delta$	δ	$\Delta\delta$
5	1.12		0.69	
cholestanediol-3 β ,5 α ²⁴	0.99	0.13	0.66	0.03
6	1.13		0.70	
acétoxy-3 β cholestanol-5 α ²⁵	1.00	0.13	0.66	0.04
9	1.28		0.73	
céto-3 cholestanol-5 α ²⁴	1.18	0.10	0.69	0.04
8	1.16		0.90	
acétoxy-3 β hydroxy-5 α androstanone-17*	1.02	0.14	0.85	0.05

La comparaison avec les stéroïdes dépourvus du groupe acétamino-6 β a permis de déterminer l'incrément moyen de Zürcher²⁶ du groupe acétamino-6 β qui est de 0.12 ppm pour le groupe Me 19. Cette valeur est plus faible que celle 0.18 déterminée par Defaye et Fétizon²⁷ sur d'autres acétamino-6 β stéroïdes dépourvus d'hydroxyle en 5 α .

*Communication privée de R. Lorne

Les spectres de RMN des acétamino-5 α stéroïdes ont donné pour les groupes Me 18 et 19 les déplacements chimiques indiqués dans le Tableau II. La comparaison avec les 5 α -stéroïdes donne l'incrément moyen du groupe acétamino-5 α qui est de 0.26 ppm pour le groupe méthyle 19, quand le carbone 6 est tetrahedral. Dans les deux derniers cas où le carbone 6 porte une fonction cétone on observe un incrément nettement inférieur. Nous verrons plus loin que ces résultats aberrants en apparence, pourraient être dûs à un changement de la conformation du groupe amide, comme l'indiquent Coxon *et al.*³⁰ pour des acétoxy-5 α céto-6 stéroïdes.

TABLEAU II

Substance	¹⁹ Me		¹⁸ Me	
	δ	$\Delta\delta$	δ	$\Delta\delta$
18	1.30		0.68	
5 α -cholestanediol-3 β ,6 β ²⁸	1.04	0.26	0.69	-0.01
19	1.32		0.69	
acétoxy-3 β 5 α -cholestanol-6 β *	1.05	0.27	0.69	0.00
20	1.28		0.70	
diacétoxy-3 β ,6 β 5 α -cholestane	1.02	0.26	0.69	0.01
22	1.36		0.90	
acétoxy-3 β hydroxy-6 β 5 α -androstanone-17 ²⁹	1.10	0.26	0.89	0.01
29	0.90		0.65	
acétoxy-3 β 5 α -cholestanone-6 ²⁵	0.77	0.13	0.67	-0.02
30	0.93		0.87	
acétoxy-3 β 5 α -androstanedione-6,17	0.88	0.05	0.81	0.06

La comparaison des déplacements chimiques des protons en 6 α et 3 α dans les dérivés de l'acétamino-5 α cholestane et des amines correspondantes fournit quelques renseignements sur la conformation du groupe acétamino-5 α . Le Tableau III montre en effet que l'acétylation du groupe amino-5 α déplace la résonance du proton 6 α de plus de 1 ppm vers champ plus faible et qu'en même temps la résonance du proton 3 α est déplacée de 0.45 ppm en moyenne vers champ plus fort. Ces résultats sont parallèles à ceux obtenus récemment pour des dérivés analogues du cholestanol-5 α et de l'acétoxy-5 α cholestane. Coxon *et al.*³⁰ et Narayanan *et al.*³¹ ont en effet observé que pour divers dérivés de l'acétoxy-5 α cholestane, les protons en 4 α et en 6 α étaient tous deux déblindés d'environ 1 ppm par le groupe ester c'est à dire au même degré que le proton sur un carbone secondaire hydroxylé quand le groupe hydroxyle est acétylé. Dans le cas des acétates d'alcools secondaires rigides, des

* Communication privée de R. Lorne

études de dispersion rotatoire³² indiquent que le groupe ester adopte une conformation préférée en solution, le carbonyle étant presque éclipsé avec le proton méthinique (Fig. 1). Narayanan *et al.*³¹ ont suggéré que dans les dérivés de l'acétoxy-5 α cholestane, la conformation préférée du groupe ester était celle où le groupe carbonyle était situé à mi-chemin entre les deux protons 4 α et 6 α (Fig. 2).

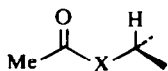


FIG. 1

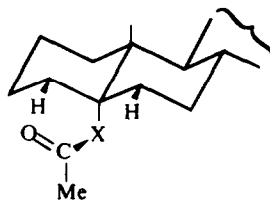


FIG. 2

TABLEAU III

(solvant : CDCl₃)

Substance	6 α -H		3 α -H	
	δ	$\Delta\delta$	δ	$\Delta\delta$
15	3.49		4.17	
18	4.53	+1.04	3.70	-0.47
16	3.45		5.25	
19	4.67	+1.22	4.78	-0.47
17	4.62		5.25	
20	5.77	+1.15	4.83	-0.42

Un effet de solvant a confirmé cette conformation dans le cas du méthoxy-3 β acétoxy-5 α cholestanol-6 β .³¹ En passant du CDCl₃ au C₆H₆ on observe un déplacement négatif de la résonance du proton 6 α situé "devant" le carbonyle et un déplacement positif de celle du méthyle de l'acétate situé "derrière" le carbonyle.³³ Pour l'acétamino-5 α acétoxy-3 β cholestanol-6 β et pour l'acétamino-5 α diacétoxy-3 β ,6 β cholestane, en passant du CDCl₃ au C₆D₆ comme solvant, nous avons aussi observé un déplacement négatif du proton 6 α et un déplacement positif du méthyle du groupe acétamino (Tableau IV). Il semble donc que le groupe acétamino-5 α adopte la même conformation préférée que le groupe acétoxy-5 α (Fig. 2).

Pendant la réalisation de ce travail, Narayanan et Sawant³⁴ ont étudié les spectres de RMN de plusieurs amides stéroïdes dans lesquels l'azote est attaché à un carbone secondaire. Le changement de solvant du CDCl₃ au C₆H₆ provoque le même déplacement négatif de la résonance du proton méthinique que dans le cas des acétates d'alcools secondaires, ce qui indique que le déblindage dû au groupe amide est comparable à celui dû au groupe acétate. Par analogie avec le groupe acétate, la conformation d'un groupe amide attaché à un carbone secondaire devrait être celle

TABLEAU IV

Substance	6 α -H			N-Ac		
	δ		$\Delta_{C_6D_6}^{CDCl_3}$	δ		$\Delta_{C_6D_6}^{CDCl_3}$
	CDCl ₃	C ₆ D ₆		CDCl ₃	C ₆ D ₆	
19	4.67	4.98	-0.31 ^a	1.98	1.78 ou ^b 1.76	+0.20 ou +0.22
20	5.77	6.33	-0.56 ^a	1.98	1.72 ou ^b 1.78	+0.26 ou +0.20

^a les valeurs de $\Delta_{C_6D_6}^{CDCl_3}$ pour le 6 α -H dans l'acétoxy-3 β 5 α -cholestanol-6 β et le diacétoxy-3 β ,6 β 5 α -cholestane sont respectivement +0.36 et -0.05 ppm (Communication privée de R. Lorne) ce qui donne au groupe acétamino-5 α des valeurs de Δ net de -0.67 et -0.51 ppm dans les composés **19** et **20**.

^b il n'est pas possible d'attribuer l'un de ces pics soit au groupe acétamino-5 α soit au groupe acétoxy-3 β .

où le groupe carbonyle est presque éclipsé avec la liaison C-H secondaire (Fig. 1). La constante de couplage de 8-10 Hz trouvée pour les protons C-H et N-H est compatible avec un angle de 180°. ³⁴

Nous avons observé des constantes de couplage du même ordre pour plusieurs dérivés 3 β ,5 α -disubstitués de l'acétamino-6 β cholestane et les dérivés 2 β -substitués de l'acétamino-3 α cholestane (Tableau V).

TABLEAU V

Substance	5	6	9	33	34
$J_{H,N}$ (Hz)	9.0	9.5	10.0	8	9

Le groupe carbonyle des acétamino-6 β cholestanes substitués est pratiquement éclipsé avec l'hydrogène en 6 α . Les résultats du Tableau III montrent aussi que dans le cas des stéroïdes possédant un carbone C⁶ tétraédral, les groupes carbonyles des acétamino-5 α cholestanes substitués ont une conformation préférentielle en solution qui est celle où le groupe carbonyle est situé à mi-chemin entre les deux protons 4 α et 6 α (Fig. 2). Si le carbone en C⁶ est trigonal, comme dans le cas des 6-cétones, il pourrait y avoir une interaction dipolaire entre les deux carbonyles et aussi une disparition de la contrainte conformationnelle exercée par le proton 6 α sur le carbonyle du groupe amide. Ce qui pourrait être une explication des incréments en apparence aberrants trouvés pour les acétamino-5 α céto-6 stéroïdes **29** et **30** (cf. Tableau II).

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ne sont pas corrigés et ont été déterminés dans des capillaires de verre. La pureté des produits a été contrôlée en chromatographie sur couche mince (CCM) sur gel de silice G de Merck. Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés en solution dans CHCl_3 . Les spectres IR ont été enregistrés en pastille de KBr avec des appareils Infracord et Perkin Elmer 257. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil Varian A 60 et sauf indication contraire, en solution dans CDCl_3 ; TMS étant pris comme référence interne. Les déplacements chimiques (δ) sont donnés en ppm; les constantes de couplage sont données en Hz ainsi que les largeurs à mi-hauteur ($\text{Wh}/2$). Les résultats de RMN indiqués dans la partie expérimentale complètent ceux qui sont mentionnés dans les tableaux de la partie théorique.

Acétamino-6 β cholestanediol-3 β ,5 α (5). Une solution de 1.0 g d'époxy-5,6 α cholestanol-3 β (1) dans 20 ml de CH_2Cl_2 et 20 ml MeCN anhydres est traitée par 1.5 ml d'étherate de BF_3 pendant 12 hr à température ordinaire. La solution bleu-clair est jetée dans une solution NaHCO_3 aq. Après traitement habituel le produit brut cristallin est cristallisé dans EtOAc: 650 mg (68%), $F = 254 - 257^\circ$, $[\alpha]_D - 52^\circ$, identique ($F_{\text{mél}}$, CCM et IR) à un échantillon authentique; (Lit.¹¹ $F = 260^\circ$, $[\alpha]_D - 26^\circ$); IR: 3430, 1650, 1520, 1085, 1038 cm^{-1} ; RMN: 2.00 s (NAC); 4.08 massif (3 α -H et 6 α -H); 5.68 d, $J = 9$ (NH).

A une solution de 545 mg d'époxyde 1 dans 10 ml de CH_2Cl_2 et 10 ml MeCN on ajoute 0.15 ml HClO_4 , 65%. Après agitation pendant 12 hr à température ordinaire, la solution jaune clair contenant un léger précipité est versée dans du NaHCO_3 aq. et traitée de la manière habituelle. Après évaporation des solvants, le produit brut huileux est chromatographié sur 15 g de gel de silice Merck 0.05-0.2 mm. 400 ml de CH_2Cl_2 et 200 ml de EtOAc éluent des produits huileux non polaires. 1200 ml de EtOAc éluent ensuite un produit qui est cristallisé dans EtOAc: 265 mg (43%) d'amide-diols 5, $F = 257-260^\circ$ (avec brunissement) non abaissé par mélange avec l'échantillon obtenu ci-dessus.

Acétoxy-3 β acétamino-6 β cholestanol-5 α (6). 1.0 g d'acétoxy-3 β époxy-5,6 α cholestane (2) est dissous dans 50 ml MeCN. On ajoute 0.55 ml d'étherate de BF_3 et laisse 4 hr à température ordinaire. Le traitement habituel et une cristallisation du MeOH conduisent à 300 mg d'un produit impur, qui est purifié par CCM préparative sur gel de silice Merck (éther- CH_2Cl_2 , 8:2). On sépare 36 mg d'acétoxy-3 β cholestanediol-5 α , 6 β $F = 204^\circ$, 20 mg d'époxyde de départ et une fraction qui cristallise du MeOH puis de l'hexane pour donner 200 mg (20%) d'acétate amide alcool (6). $F = 186-191^\circ$; $[\alpha]_D - 82^\circ$ (Lit.¹⁰ $F = 195-196^\circ$; $[\alpha]_D - 11.6^\circ$); IR: 3380, 1739, 1716, 1656, 1533, 1261, 1030 cm^{-1} ; RMN: 2.00 s (NAC et OAc); 4.12 m (6 α -H); 5.17 ($\text{Wh}/2 = 20$)(3 α -H); 5.63 d, $J = 9.5$ (NH).

En opérant avec HClO_4 comme ci-dessus, l'acétate époxyde 2 donne un produit brut qui est chromatographié sur gel de silice. Après élution par le cyclohexane d'une huile non polaire, l'éther élue une fraction qui est cristallisée d'abord dans le MeOH puis dans l'hexane: 38% d'acétate amide alcool 6 $F = 189 - 190^\circ$; l'éther et EtOAc éluent ensuite 10% d'amide-diols 5, $F = 245-253^\circ$.

Hydroxy-5 α acétamino-6 β cholestanone-3 (9). Une solution d'amide-diols 5 (400 mg) dans 30 ml de pyridine est ajoutée goutte à goutte à une suspension refroidie et agitée de 410 mg CrO_3 dans 11 ml de pyridine. L'agitation est poursuivie 12 hr après la fin de l'addition. Le traitement habituel donne après une cristallisation de l'acétone 280 mg de cétol-amide 9, $F = 257-260^\circ$, $[\alpha]_D + 3^\circ$; IR: 3380, 1700, 1660, 1530 cm^{-1} ; RMN: 2.00 s (AcN); 4.12 m (6 α -H); 5.67 d, $J = 10$ (NH). ($\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{O}_3\text{N}$ Calc: N, 3.05 Tr: N, 2.91%).

Dihydroxy-3 β ,5 α acétamino-6 β androstanone-17 (7). Une solution de 500 mg d'hydroxy-3 β époxy-5,6 α androstanone-17 3³⁵ dans 10 ml CH_2Cl_2 et 10 ml MeCN est traitée par 3 gouttes HClO_4 à 65% puis laissée 1 hr à température ordinaire. Le traitement habituel et une cristallisation du C_6H_6 donnent 172 mg d'amide 7 $F = 265-270^\circ$ (Lit.³⁶ $F = 268-270^\circ$); IR: 3400, 1720, 1650 cm^{-1} ; RMN: 0.88 s (¹⁸Me); 1.13 s (¹⁹Me); 2.03 s (AcN).

Acétoxy-3 β hydroxy-5 α acétamino 6 β androstanone-17 (8). L'acétoxy-3 β époxy-5,6 α androstanone-17 4³⁷ traitée de la même manière que l'époxyde 3 pendant 90 mn, a donné après cristallisation du CHCl_3 83% d'amide 8, $F = 167-170^\circ$ (Lit.³⁶ $F = 175-178^\circ$); IR: 3380, 1740, 1715, 1660, 1530, 1251, 1026 cm^{-1} ; RMN: 2.02 s (AcN et AcO). Le traitement de l'époxyde 4 par l'étherate de BF_3 dans CH_2Cl_2 et MeCN pendant 90 mn, conduit après cristallisation à 55% d'amide 8.

Le même amide 8 a été obtenu par acétylation pyridinée de 7.

Fluoro-5 α cholestanediol-3 β ,6 β . Une solution d'alcool-époxyde 10 (500 mg) dans 20 ml de CH_2Cl_2 et 10 ml MeCN est traitée par 0.5 ml d'étherate de BF_3 et laissée pendant 12 hr à température ordinaire. La solution mauve foncé est traitée de la manière habituelle. La cristallisation difficile dans l'acétone-éther de pétrole donne 280 mg d'un produit $F = 180-184^\circ$ identique ($F_{\text{mél}}$, CCM et IR) à un échantillon authentique de fluoro-5 α cholestanediol-3 β ,6 β .³⁸ Une CCM préparative des eaux mères a donné un

peu d'époxyde de départ, 60 mg de la même fluorohydrine et une petite quantité d'un produit cristallin qui n'a pas été identifié.

Action de l'acétonitrile et de l'acide perchlorique sur l'époxy-5,6β cholestanol-3β (10). Une solution de 1 g d'époxyde **10** dans 10 ml CH₂Cl₂ et 15 ml MeCN est traitée par 12 gouttes HClO₄ à 65%, et laissée 12 hr à température ordinaire. La solution vert foncée est traitée de la manière habituelle. Une cristallisation dans l'éther donne 300 mg (26%) d'acétamino-5α cholestanediol-3β,6β **18** qui est purifié par recristallisation du MeOH: F = 248–252°, [α]_D +19°, identique (F_{mei.} et IR) à un échantillon authentique.‡

Les eaux-mères sont évaporées à sec et laissent une gomme qui est chromatographiée sur une colonne d'alumine Merck. Le benzène élue 440 mg (38%) de dihydrooxazine (**31**) qui cristallise du méthanol F = 140–142°, [α]_D –9°. Cette dihydrooxazine est identique aux échantillons obtenus plus loin par d'autres voies. IR: 3400, 1650, 1249, 1237 cm⁻¹; RMN: 0.68 s (¹⁸Me); 1.19 s (¹⁹Me); 1.92 s (Me–C=N); 3.36 m



Wh/2: 6 (6α-H); 4.38 m Wh/2: 8 (3β-H). (C₂₉H₄₉O₂N Calc: C, 78.50; H, 11.13; N, 3.16. Tr: C, 78.18; H, 11.11; N, 3.41%); Masse: M⁺ 443.

Picrate du dihydrooxazine (31). F = 222–230° (MeOH); (C₃₅H₅₂O₉N₄ Calc: C, 62.50; H, 7.73; N, 8.33. Tr: C, 62.75; H, 7.87; N, 8.27%).

Si une solution de 500 mg d'époxyde **10** dans 10 ml CH₂Cl₂ et 5 ml MeCN est traitée par 3 gouttes HClO₄ à 65% pendant 90 mn, on obtient 45% d'amide diol **18**.

Action de l'acétonitrile et de l'acide perchlorique sur l'acétoxy-3β époxy-5,6β cholestane (11). Une solution de 700 mg d'acétate époxyde **11** dans 8 ml CH₂Cl₂ et 8 ml MeCN est traitée par 9 gouttes d'acide perchlorique à 65% et laissée au repos une nuit à température ordinaire. Le traitement habituel et une cristallisation de l'éther-éther de pétrole ou du MeOH donnent 230 mg d'acétoxy-3β acétamino-5α cholestanol-6β **19**. Ce dernier est obtenu avec un meilleur rendement (63%) si on opère en solution plus diluée et avec une quantité moindre d'acide perchlorique pendant 2 hr. F = 118–120° puis 178–180°; [α]_D +8°; IR: 3460, 3410, 1740, 1725, 1670, 1510, 1260, 1033 cm⁻¹; RMN: 1.98 s (AcO et AcN); 5.28 s élargi (NH); (C₃₁H₅₃O₄N Calc: N, 2.78. Tr: N, 2.53%). Les eaux-mères de cristallisation de **19** obtenu plus haut sont évaporées et le résidu est chromatographié sur une colonne d'alumine Merck. Le mélange C₆H₆-éther 90:10 élue 84 mg de dihydrooxazine (**31**), F = 134–138°, identique (F_{mei.}, IR et CCM) à l'échantillon obtenu plus haut. Une fraction éluee par le mélange C₆H₆-éther 80:20 donne encore 160 mg d'acétate amide alcool **19**.

Acétamino-5α diacétoxy-3β,6β cholestane (20). 200 mg de monoacétate **19** sont traités par 1.2 ml de pyridine et 1.2 ml Ac₂O et laissés à température ordinaire pendant 5 jours (l'acétylation n'est pas complète en 18 hr). Le traitement habituel donne après deux cristallisations dans l'éther-éther de pétrole le diacétate amide **20** F = 200–222°, [α]_D –22° (Lit.¹⁸ F = 222.5–223.5°, [α]_D –21°); IR: 3420, 1745, 1670, 1515, 1245 cm⁻¹; RMN: 1.98 s (3β-OAc); 2.05 s (6β-OAc); 5.18 s élargi (NH).

Acétamino-5α cholestanediol-3β,6β (18). 250 mg de monoacétate **19**, 10 ml de MeOH et 0.7 ml de lessive de soude sont chauffés 30 mn à reflux. On précipite par addition d'eau, essore et cristallise du MeOH: prismes allongés, F = 252–253°, [α]_D +18.7° identique (F_{mei.} et IR) à un échantillon authentique, (Lit.¹¹ F = 257–258°, [α]_D +24°; ¹⁸F = 255–257°, [α]_D +18°). IR: 3470, 1672, 1510, 1046 cm⁻¹; RMN: 1.95 s (NAc); 5.17 s élargi (NH).

Acétoxy-3β acétamino-5α cholestanone-6 (29). Une solution de 200 mg d'acétoxy-3β acétamino-5α cholestanol-6β **19** dans 30 ml d'acétone est oxydée à 0° avec quelques gouttes du réactif de Jones. Le traitement habituel donne après cristallisation du MeOH 140 mg de cétone **29**, F = 268.5–269.5, [α]_D –30° (Lit.¹⁸ F = 274–275°, [α]_D –31.5°); IR: 3365, 1740, 1710, 1675, 1530, 1235 cm⁻¹; RMN: 2.01 s et 2.04 s (OAc et NAc); 4.83 m Wh/2: 25 (3α-H); 6.12 s élargi (NH). Un échantillon authentique du cétol amide **29** a été préparé par les intermédiaires suivants: acétoxy-3β azido-5α cholestanol-6β **25**,¹⁸ F = 188–190° isolé sans chromatographie, après trois cristallisations du cyclohexane (Rdt: 30%); acétoxy-3β amino-5α cholestanol-6β **16**,¹¹ F = 178–179°; acétoxy-3β amino-5α cholestanone-6 **28**,¹⁸ purifiée par cristallisation directe du MeOH F = 155–157° et enfin traitement de l'amine **28** par Ac₂O dans MeOH³⁹ qui donne un composé F = 272–275° identique (CCM, IR et F_{mei.}) au cétol amide obtenu plus haut.

Amino-5α cholestanediol-3β,6β (15). Préparé¹¹ en réduisant l'azido-5α cholestanediol-3β,6β,⁴⁰ F = 232–236° (C₆H₆-CH₂Cl₂) (Lit.¹¹ F = 242–243°).

Amino-5α diacétoxy-3β,6β cholestane (17). Préparé par réduction de l'azido-5α diacétoxy-3β,6β cholestane,⁴⁰ F = 140–141° (MeOH) (Lit.¹⁸ F = 142–145°).

‡ Cette comparaison a été aimablement effectuée au Laboratoire du Professeur G. Snatzke (Université de Bonn) que nous remercions vivement.

Dihydrooxazine (31). (A) à partir de l'amide diol **18** dont 100 mg dans 4 ml de pyridine sont traités par 100 mg de p-TsCl pendant 15 hr à température ordinaire. Le traitement habituel donne 65 mg de dihydrooxazine **31** identique (F, $F_{\text{mél}}$ et IR) à celui obtenu plus haut. (B) à partir du tosylate époxyde **12** dont 250 mg sont dissous dans 3 ml de CH_2Cl_2 et 3 ml MeCN et traités par 2 gouttes HClO_4 à 65%. Après repos pendant 16 hr, le traitement habituel donne après cristallisation du MeOH 100 mg de dihydrooxazine **31**, $F = 145-147^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}} - 5^\circ$, identique ($F_{\text{mél}}$, IR et RMN) à celui obtenu plus haut.

Tosyloxy-3 β époxy-5,6 β cholestane (12). Préparé de la manière habituelle à partir de l'alcool époxyde **10**, $F_{\text{déc}} = 91-92^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}} + 12.5^\circ$. Ce composé avait été obtenu par un autre procédé.⁴¹ IR: 1600, 1190 et 1170 cm^{-1} ; RMN: 0.62 s (^{18}Me); 0.95 s (^{19}Me); 2.43 (MeAr); 2.95 d, $J = 3$ (6 α -H); 4.53 m (3 α -H); 7.27-7.88 (4 H aromatiques).

Acétamino-5 α céto-17 androstanediol-3 β ,6 β (21). (A) à partir de l'hydroxy-3 β époxy-5,6 β androstanone-17 **13** dont 100 mg sont dissous dans 2 ml CH_2Cl_2 et 2 ml MeCN et traités par 2 gouttes HClO_4 à 65% pendant 90 mn. Le traitement habituel et 2 cristallisations du CH_2Cl_2 -cyclohexane donnent 25 mg d'amide **21** identique ($F_{\text{mél}}$, CCM et IR) à un échantillon obtenu ci-après. (B) à partir de l'acétoxy-3 β acétamino-5 α céto-17 androstanol-6 β **22** dont 200 mg sont dissous dans 10 ml de MeOH et traités par une solution de 300 mg de Na_2CO_3 dans 2 ml H_2O pendant 90 mn à reflux, $F_{\text{déc}} = 263-266^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}} + 56^\circ$; IR: 3400, 1725, 1660, 1520 cm^{-1} ; RMN: 0.88 s (^{18}Me); 1.35 s (^{19}Me); 1.98 s (Nac); 3.75 m Wh/2: 30 (3 α -H); 4.65 m Wh/2: 4 (6 α -H); 5.25 s élargi (NH). ($\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{N}$ Calc: C, 69.39; H, 9.15; N, 3.85. Tr: C, 69.51; H, 9.74; N, 3.72%).

Acétoxy-3 β acétamino-5 α hydroxy-6 β androstanone-17 (22). 5 gouttes HClO_4 à 65% sont ajoutées à une solution de 1 g d'époxyde **14**³⁹ dans 20 ml CH_2Cl_2 et 20 ml MeCN. Après 90 mn de repos, le traitement habituel et une cristallisation du CH_2Cl_2 -hexane donnent 640 mg d'amide **22**, $F = 234-236^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}} + 48^\circ$. Les eaux mères fournissent une seconde récolte (110 mg) $F = 225-230^\circ$. IR: 3455, 1735, 1725, 1660, 1510, 1241 et 1029 cm^{-1} ; RMN: 2.02 s (AcO et AcN); 4.78 m Wh/2: 6 (6 α -H); 4.83 m Wh/2: 25 (3 α -H); 5.37 s élargi (NH); ($\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{N}$ Calc: C, 68.15; H, 8.64; N, 3.45. Tr: C, 68.00; H, 8.52; N, 3.46%).

Diacétoxy-3 β ,6 β acétamino-5 α androstanone-17 (23). 200 mg d'alcool **22** sont traités par 3 ml Ac_2O et 6 ml de pyridine pendant 4 hr à 100°. Le traitement habituel et une cristallisation du CH_2Cl_2 -éther donnent 125 mg de diacétate **23**, $F = 226-228^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}} + 15^\circ$; IR: 3500-3360, 1740, 1680, 1520, 1240, 1030 cm^{-1} ; RMN: 0.90 s (^{18}Me); 1.32 s (^{19}Me); 1.98 s (3 β -AcO et AcN); 2.08 s (6 β -AcO); 4.83 m Wh/2: 25 (3 α -H); 5.23 (NH); 5.88 m Wh/2: 4 (6 α -H). ($\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{O}_6\text{N}$ Calc: C, 67.09; H, 8.33; N, 3.13. Tr: C, 66.57; H, 8.48; N, 2.85%).

Acétoxy-3 β azido-5 α hydroxy-6 β androstanone-17 (27). On opère selon un procédé général.^{11, 40, 42} Une solution de 2 ml de H_2SO_4 concentré dans 60 ml de DMSO anhydre est ajoutée lentement et en agitant à une solution de 1 g d'époxyde **14** et de 3 g d'azoture de sodium dans 30 ml de DMSO à 100°. L'addition dure 3 hr; le chauffage et l'agitation sont maintenus pendant encore 6 hr. Le traitement habituel donne un produit brut qui est chromatographié sur gel de silice. Les mélanges éther de pétrole-éther 9:1 et 3:1 éluent 142 mg d'époxyde de départ (IR). Les mélanges 7:3 et 5:2 éluent 607 mg d'un produit qui cristallise du CH_2Cl_2 -hexane pour donner 530 mg d'azide **27** $F = 216-218^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}} + 13^\circ$; IR: 3470, 2100, 1735, 1255 cm^{-1} ; RMN: 0.88 s (^{18}Me); 1.23 s (^{19}Me); 2.03 s (AcO); 3.87 m Wh/2: 8 (6 α -H); 5.10 m Wh/2: 30 (3 α -H). ($\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{N}_3$ Calc: C, 64.76; H, 8.02; N, 10.79. Tr: C, 64.71; H, 8.20; N, 10.50%).

Le mélange éther de pétrole-éther 3:7 élue une gomme qui cristallise par trituration avec un peu d'éther. On recristallise du CH_2Cl_2 -cyclohexane: 100 mg d'acétoxy-3 β dihydroxy-5 α ,6 β androstanone-17, $F = 224-226^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}} + 26^\circ$ (Lit.³⁷ $F = 231-232^\circ$); IR: 3540, 3400, 1725 cm^{-1} ; RMN: 0.88 s (^{18}Me); 1.21 s (^{19}Me); 2.02 s (AcO); 3.62 m Wh/2: 4 (6 α -H); 5.20 m Wh/2: 30 (3 α -H). ($\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_5$ Calc: C, 69.20; H, 8.85. Tr: C, 69.28; H, 8.88%).

Diacétoxy-3 β ,6 β acétamino-5 α androstanone-17 (23). Un mélange de 200 mg d'azide **27**, 20 ml d'alcool, 0.6 ml d'hydrate d'hydrazine et une spatulée de Nickel de Raney est chauffé 30 mn à reflux. Le traitement habituel donne 187 mg d'une gomme qui est traitée par 15 ml de pyridine et 6 ml Ac_2O . Après repos pendant 7 jours, le traitement habituel et plusieurs cristallisations donnent 75 mg de diacétate **23** identique (F, $F_{\text{mél}}$, $[\alpha]_{\text{D}}$, CCM, IR et RMN) à celui obtenu plus haut à partir de l'alcool **22**.

Acétoxy-3 β acétamino-5 α androstanedione-6,17 (30). Obtenue par oxydation de l'alcool **22** soit dans l'acétone par le réactif de Jones, soit dans la pyridine par CrO_3 , et cristallisée dans CH_2Cl_2 -cyclohexane, $F = 286-288^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}} + 16^\circ$; IR: 3300-3600, 1730, 1650, 1525, 1239 cm^{-1} ; RMN: 2.01 s et 2.03 s (AcO et AcN); 4.87 m Wh/2: 25 (3 α -H); 6.57 s élargi (NH). ($\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{N}$ Calc: C, 68.46; H, 8.24; N, 3.47. Tr: C, 68.16; H, 8.19; N, 3.46%).

Acétoxy-2 β acétamino-3 α 5 α -cholestane (34). 400 mg d'époxy-2,3 β 5 α -cholestane **32**^{43, 44} sont dissous

dans 8 ml de CH_2Cl_2 et 8 ml MeCN et traités par 5 gouttes HClO_4 à 65%. On laisse reposer 90 mn; le traitement habituel donne un produit brut qui est difficile à cristalliser. Ce produit est donc acétylé (pyridine- Ac_2O) pendant 16 hr à température ordinaire. Le traitement habituel donne finalement 150 mg d'acétate amide **34**, $F = 203-205^\circ$ (acétone), $[\alpha]_D + 36^\circ$ (Lit.¹¹ $F = 201^\circ$, $[\alpha]_D + 38^\circ$); La chromatographie des eaux-mères donne une nouvelle récolte du même produit. IR: 3285, 3075, 1740, 1645, 1560, 1250 cm^{-1} ; RMN: 0.64 s (^{18}Me); 0.92 s (^{19}Me); 1.98 s et 2.03 s (AcO et AcN); 4.08 m Wh/2: 15 ($3\beta\text{-H}$); 4.88 m Wh/2: 8 ($2\alpha\text{-H}$); 5.67 d élargi $J = 9$ (NH).

Hydroxy-2 β -acétamino-3 α ,5 α -cholestane (33). 150 mg d'acétamino acétate **34**, 1 g de potasse et 20 ml de MeOH sont chauffés 40 mn à reflux. Le traitement habituel donne 100 mg d'acétamino alcool **33**, $F = 187-189^\circ$ (acétone), $[\alpha]_D + 23.5^\circ$; (Lit.¹¹ $F = 189^\circ$, $[\alpha]_D + 27^\circ$); IR: 3200, 1640, 1525, 1265 cm^{-1} ; RMN: 0.66 s (^{18}Me); 1.02 s (^{19}Me); 1.98 s (AcN); 3.93 m Wh/2: 7 ($2\alpha\text{-H}$); 3.93 m Wh/2: 19 ($3\beta\text{-H}$); 5.70 d élargi $J = 8$ (NH).

Traitement de l'acétoxy-3 β -époxy-5,6 β -cholestane par l'acide perchlorique. (A) en présence d'éthoxycarbonyloxy acétonitrile¹⁹ dont 1 ml est ajouté à une solution de 500 mg d'acétate époxyde **11** dans 10 ml CH_2Cl_2 . Après addition de 6 gouttes HClO_4 à 65%, il se développe rapidement une couleur bleue qui fonce et devient violet-noir. Après 90 mn à température ordinaire, on lave à l'eau et traite de la manière habituelle. Le produit brut est chauffé à 120° sous 10 mm pour évaporer le nitrile. Le résidu traité par de l'éther de pétrole, donne des cristaux qui sont recristallisés dans le MeOH: 131 mg $F = 169-170^\circ$. Les eaux mères après évaporation du solvant et chromatographie sur gel de silice donnent encore 80 mg du même produit $F = 170-172^\circ$ (Rdt total = 42%); il s'agit de l'acétoxy-3 β -méthyl-5 β -19-Nor 5 β -cholestén-9(10)-ol-6 β **35**, (Lit.⁴⁵ $F = 169-170^\circ$; ⁴⁶ $173-174^\circ$). (B) à 500 mg d'acétate époxyde **11** dans 10 ml de CH_2Cl_2 sous agitation, on ajoute une goutte HClO_4 à 65%. La solution devient d'abord rouge puis bleu-violette. Après 15 mn, elle est traitée par une solution de NaHCO_3 et extraite au CH_2Cl_2 . Le traitement habituel et des cristallisations d'abord de l'éther de pétrole ($200\text{ mg } F = 150^\circ$) puis du MeOH donnent 174 mg de monoacétate **35** $F = 166^\circ$ homogène en CCM; IR: 3500, 1713, 1280, 1090, 1040, 1030 cm^{-1} ; RMN: 0.79 s (^{18}Me); 1.14 s ($5\beta\text{-Me}$); 1.05 s (AcO); 3.53 m Wh/2: 18 ($6\alpha\text{-H}$); 5.08 m Wh/2: 8 ($3\alpha\text{-H}$). ($\text{C}_{20}\text{H}_{48}\text{O}_3$ Calc: C, 78.32; H, 10.88. Tr: C, 78.44; H, 10.84%). La CCM des eaux-mères montre la présence d'un grand nombre de produits dont aucun n'est de même R_f que le produit de départ. Une CCM préparative des eaux-mères donne encore 68 mg d'acétate **35**: Rdt. total: 48%.

Acétylation du monoacétate (35). Par la méthode habituelle, on obtient après cristallisation du MeOH un produit $F = 120^\circ$, homogène en CCM et identique (CCM, IR et F_{mel}) à un échantillon authentique de diacétate **36**; (Lit.^{47, 48} $F = 128^\circ$). IR: 1735, 1243, 1188, 1030 cm^{-1} ; RMN: correspond à celui de la lit.⁴⁹

Traitement de l'acétoxy-3 β -cholestanediol-5 α ,6 β par l'acide perchlorique dans le chlorure de méthylène. A une solution agitée de cet acétoxy-diol⁵⁰ (245 mg) dans 5 ml de CH_2Cl_2 on ajoute une goutte HClO_4 à 65%. La solution reste incolore; après 15 mn, elle est traitée de la manière habituelle et donne après cristallisation de l'éther de pétrole, 238 mg d'un produit $F = 200-203^\circ$ identique (F_{mel} , CCM et IR) au produit de départ. La CCM des eaux mères ne montre aucun produit nouveau.

Remerciements—Nous tenons à remercier le Centre National de la Recherche Scientifique dont l'appui financier a permis la réalisation de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ S. Julia et G. Bourgerly, *C.R. Acad. Sci. (C)* **264**, 333 (1967); S. Julia, G. Bourgerly et J. J. Frankel, *Ibid.* **267**, 1861 (1968)
- ² L. I. Krimen et D. J. Cota, *Organic Reactions*, vol. **17**, 213; J. Wiley & Sons, (1969)
- ³ R. Oda, M. Okano, S. Tokiura et F. Misumi, *Bull. Chem. Soc. Japan* **35**, 1219 (1962)
- ⁴ Du Pont de Nemours, Brevet Américain, (1963) 3 108 114; C. G. Krespan, *Chem. Abs.* **60**, 2943 (1964)
- ⁵ I. S. Matveev et A. E. Kretov, *Chem. Abs.* **62**, 541 (1965)
- ⁶ T. I. Temnikova et V. N. Yandovskii, *Ibid.* **68**, 78 176 (1968); T. I. Temnikova et T. E. Zhesko, *Ibid.* **60**, 1738 (1964)
- ⁷ Y. Hayashi, S. Ueda et R. Oda, *Ibid.* **72**, 31664 (1970)
- ⁸ V. N. Yandovskii et T. I. Temnikova, *Ibid.* **72**, 12 626 (1970)
- ⁹ C. A. Grob et R. A. Wohl, *Helv. Chim. Acta* **49**, 2175 (1966)
- ¹⁰ G. Drefahl et K. Ponsold, *Chem. Ber.* **91**, 271 (1958)
- ¹¹ K. Ponsold, *Ibid.* **96**, 1411 (1963);

- ¹² D. N. Kirk et M. A. Wilson, *J. Chem. Soc. (C)* 414 (1971)
- ¹³ R. N. Boyd et R. H. Hansen, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 5896 (1953)
- ¹⁴ R. R. Burford, F. R. Hewgill et P. R. Jefferies, *J. Chem. Soc.* 2937 (1957)
- ¹⁵ A. Ahond, A. Cavé, C. Kan-Fan et P. Potier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3624 (2970)
- ¹⁶ J. M. Teulon, T. That Thang et F. Winternitz, *C. R. Acad. Sci. (C)* **272**, 1254 (1971)
- ¹⁷ J. W. Blunt, M. P. Hartshorn et D. N. Kirk, *J. Chem. Soc.* 1073 (1964)
- ¹⁸ G. Snatzke et A. Veithen, *Liebigs Ann.* **703**, 159 (1967)
- ¹⁹ D. D. Pratt et R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **123**, 745 (1923)
- ²⁰ D. N. Kirk et M. P. Hartshorn, *Steroid Reaction Mechanisms*, Elsevier Publishing Company, p. 257 (1968)
- ²¹ F. Klages et P. Hegenberg, *Angew. Chem.* **74**, 902 (1962)
- ²² J. M. Coxon, M. P. Hartshorn et B. L. S. Sutherland, *Tetrahedron Letters* 4029 (1969)
- ²³ I. G. Guest et B. A. Marples, *Chem. Comm.* 1626 (1970)
- ²⁴ J. C. Jacquesy, R. Jacquesy, J. Levisalles, J. P. Pete et H. Rudler, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2224 (1964)
- ²⁵ K. Tori et T. Komeno, *Tetrahedron* **21**, 309 (1965)
- ²⁶ N. S. Bhacca et D. H. Williams, *Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry* p. 13, Holden Day Inc. (1964)
- ²⁷ G. Defaye et M. Fétizon, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1632 (1969)
- ²⁸ R. F. Zürcher, *Helv. Chim. Acta* **46**, 2054 (1963)
- ²⁹ M. Akhtar, D. H. R. Barton et P. G. Sammes, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 4601 (1965)
- ³⁰ J. M. Coxon, M. P. Hartshorn et G. A. Lane, *Tetrahedron* **26**, 841 (1970)
- ³¹ C. R. Narayanan et M. R. Sarma, *Tetrahedron Letters* 1553 (1968)
- ³² J. P. Jennings, W. P. Mose et P. M. Scopes, *J. Chem. Soc. (C)* 1102 (1967)
- ³³ D. H. Williams et N. S. Bhacca, *Tetrahedron* **21**, 2021 (1965)
- ³⁴ C. R. Narayanan et B. M. Sawant, *Tetrahedron Letters* 1321 (1971)
- ³⁵ K. Miescher et W. H. Fischer, *Helv. Chim. Acta* **21**, 336 (1938)
- ³⁶ C. L. Hewett et D. S. Savage, *J. Chem. Soc. (C)* 582 (1967)
- ³⁷ L. Ruzicka, L. Grob et S. Raschka, *Helv. Chim. Acta* **23**, 1518 (1940); L. Ruzicka et A. C. Muhr, *Ibid.* **27**, 503 (1944); M. Ehrenstein, *J. Org. Chem.* **6**, 626 (1941)
- ³⁸ H. B. Henbest et T. I. Wrigley, *J. Chem. Soc.* 4765 (1957)
- ³⁹ X. Lusinchi et G. Roblot, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3498 (1967)
- ⁴⁰ K. Ponsold, *Chem. Ber.* **95**, 1727 (1962)
- ⁴¹ S. Mori, *Chem. Abs.* **48**, 10758 (1954)
- ⁴² K. Ponsold, *Chem. Ber.* **96**, 1855 (1963)
- ⁴³ E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 4832 (1953)
- ⁴⁴ L. F. Fieser et W. Y. Huang, *Ibid.* **75**, 4837 (1953)
- ⁴⁵ H. Aebli, C. A. Grob et E. Schumacher, *Helv. Chim. Acta* **41**, 774 (1958)
- ⁴⁶ D. N. Jones et G. H. R. Summers, *J. Chem. Soc.* 2594 (1959)
- ⁴⁷ T. Westphalen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **48**, 1064 (1915)
- ⁴⁸ J. W. Blunt, A. Fischer, M. P. Hartshorn, F. W. Jones, D. N. Kirk et S. W. Yoong *Tetrahedron* **21**, 1567 (1965)
- ⁴⁹ M. Mousseron-Canet et J. C. Guilleux, *C. R. Acad. Sci. Paris (C)* **262**, 509 (1966); J. C. Guilleux et M. Mousseron-Canet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 24 (1971)
- ⁵⁰ J. M. Diggle, M. D. Halliday, A. Kasal, G. D. Meakins et M. S. Saltmarsh, *J. Chem. Soc. (C)* 2325 (1970)