

"ALCOXYPROPARGYLATION" DES CETO-17 STEROIDES

H. CHWASTEK,* R. EPSZTEIN et N. LE GOFF

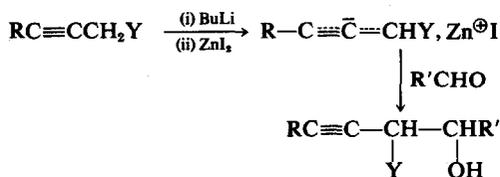
Institut National de Recherche Chimique Appliquée et Centre National de la Recherche Scientifique
91710-Vert le Petit, France

(Received in France 8 September 1972; Received in the UK for publication 25 October 1972)

Abstract—Zinc derivatives of propargylic ethers silylated on the acetylenic carbon atom react smoothly with 17-keto steroids, affording almost stereospecifically 22-silylated 17 β -hydroxy 20-alcoxy ω -homo pregn 21-yne. The reaction mechanism appears different from that followed with aldehydes.

The silyl group can be easily removed in alkali. When the ether substituent is tetrahydropyranyloxy, acidic cleavage under moderate conditions leads to the corresponding 17,20-diol.

On sait¹ que les éthers et amines tertiaires propargyliques peuvent être additionnés, sous la forme de leurs dérivés organozinciques, aux aldéhydes, pour donner des éthers alcools ou des amino alcools



Y = alcoxy, dialkylamino

La réaction est très nettement stéréosélective, avec un rapport érythro/thréo qui est, dans tous les cas étudiés, voisin de 4.

L'étude de la structure de ces composés métallés est en cours.¹² Etant donné leur mode d'obtention connu¹⁴ à partir des lithiens correspondants, il semble raisonnable de supposer qu'il s'agit bien d'organozinciques classiques. Précisons, de plus, que spectre IR présente une bande allénique légèrement déplacée vers 1900 cm⁻¹,¹² donc très proche de celle que l'on observe dans les organozinciques issus des bromures propargyliques.²

Ceci semblait autoriser la comparaison de la réaction avec celle qui met en jeu ces derniers composés, et pour laquelle a été proposé un mécanisme SE' passant par un état intermédiaire stabilisé par le recouvrement des orbitales π du système allénique et du carbonyle³

Un tel processus pouvait expliquer la stéréochimie de la réaction.

Nous avons alors voulu voir ce qui se passe si, au lieu d'un aldéhyde, on opère avec une cétone dissymétrique encombrée. C'est pourquoi nous nous sommes proposé d'étudier cette condensation avec un céto-17 stéroïde. Outre son aspect stéréochimique, ce travail pouvait être intéressant à plusieurs titres, et notamment en ce qui concerne les propriétés chimiques, physicochimiques et éventuellement physiologiques des composés auxquels il doit conduire.

Nous décrivons ici les principaux résultats que nous avons obtenus dans cet ordre d'idées.

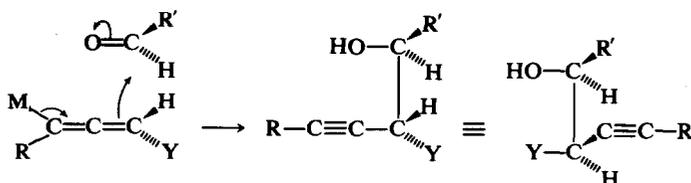
Comme premier exemple, nous avons choisi d'effectuer la réaction entre le triméthylsilyl-1 tétrahydropyranyloxy-3 propyne (Me)₃SiC \equiv CCH₂OTHP et l'acétate de trans-déhydroandrostérone. Ceci a conduit au produit 1 attendu, qui n'a pu être obtenu sous forme cristallisée.

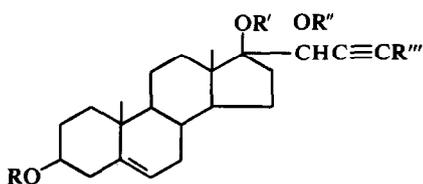
Pendant, après hydrolyse en milieu acide, il a fourni, avec un rendement global de l'ordre de 75% par rapport à l'acétate de trans-déhydroandrostérone, un composé unique répondant à la formule 2.

A partir de ce dihydroxyacétate, les dérivés 3 à 9 ont pu être préparés.

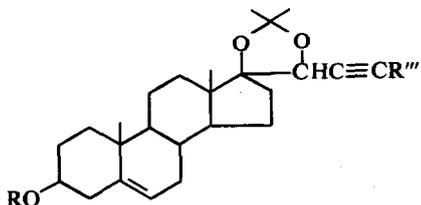
Il s'agissait alors de déterminer la configuration de ces composés au niveau des centres d'asymétrie nouvellement créés en 17 et en 20.

En ce qui concerne le carbone 17, il a pu être établi que le OH est en β . On sait en effet, que le pic de RMN du Me 18 d'un stéroïde hydroxylé en

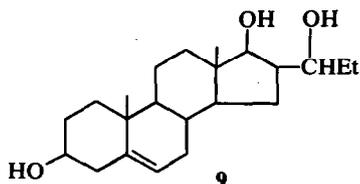




	R	R'	R''	R'''
1	Ac	H	THP	SiMe ₃
1a	H	H	THP	H
2	Ac	H	H	SiMe ₃
3	Ac	H	H	H
4	H	H	H	H
5	Ac	H	Ac	H
6	Ac	Ac	Ac	H
20	Me	H	H	SiMe ₃
21	Me	H	H	H
24	H	H	Et	H

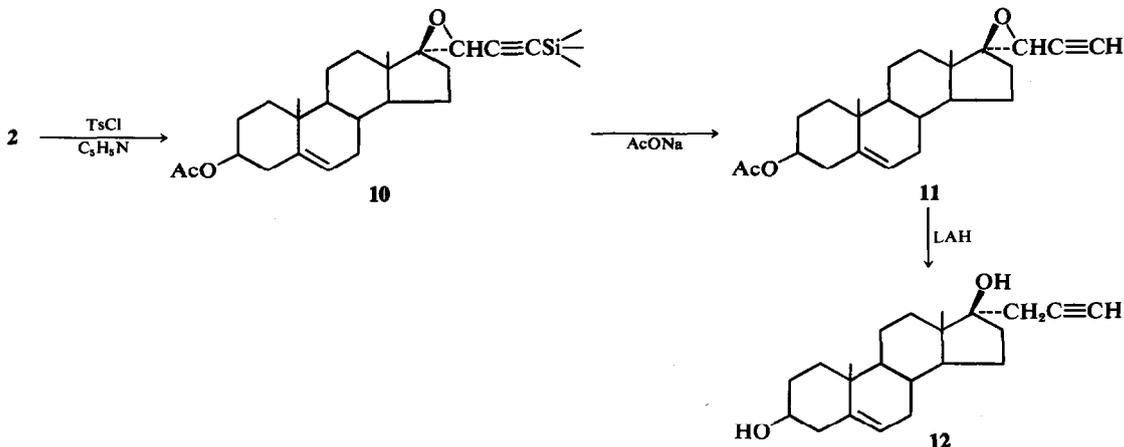


	R	R'''
7	Ac	SiMe ₃
8	H	H
22	Me	SiMe ₃
23	Me	H



17 β est déplacé vers les champs faibles lorsque l'on passe du CHCl₃ comme solvant à la pyridine.^{4,5} C'est bien ce que l'on observe pour les composés 2, 3 et 5 (Tableau 1), les seuls à être suffisamment solubles dans le premier solvant. En ce qui concerne le triol 4 et son dérivé saturé en 21-22, 9, on voit que, dans la pyridine, le Me 18 sort à une fréquence encore plus élevée. De plus, on peut noter que l'influence de la fonction acétylénique sur la position de ce pic est négligeable.

Le résultat obtenu ci-dessus a pu être confirmé par la suite de transformations qui a conduit au composé 12 connu.⁶



Pour le carbone 20, nous avons fait appel à la méthode de Horeau,⁷ qui avait été déjà utilisée avec succès dans des cas voisins. La détermination, effectuée d'abord sur le triol 4, a donné lieu à la libération d'acide α -phénylbutyrique lévogyre avec un rendement optique de 8% seulement. Les conclusions tirées de cette valeur, compte tenu de la contribution du OH en 3, demandaient à être confirmées. Avec l'éther méthylique en 3, 21, du triol, (voir plus loin), un résultat plus significatif a été obtenu puisque le rendement en acide lévogyre a atteint 20.8%. On peut déduire de ceci que le carbone 20 possède la configuration S.

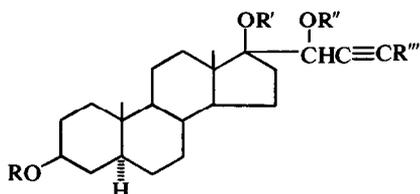
Si l'on admet que, des carbones 13 et 16, le premier est le plus gros, on a à faire à un diastéréoisomère thréo. En outre, comme il est peu probable que les 75% de produit isolés représentent la totalité de ce dernier, on peut admettre que la réaction est plus stéréosélective qu'en série aldéhydrique.

Il importait alors de rechercher les autres épi-mères éventuellement formés. Il a été possible,

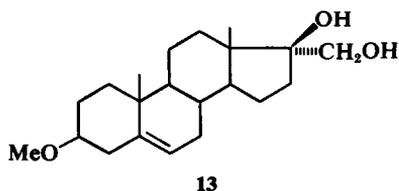
Tableau 1

produit n°	solvant		CDCl ₃				Pyridine			
	Me 18	Me 19	H 20	H 22	Me 18	Me 19	H 20	H 22		
1					1.14	1.03	4.84			
2	0.93	1.05	4.29		1.13	1.04	4.76			
3	0.94	1.05	4.29	2.59	1.15	1.04	4.80	3.07		
4					1.20	1.07	4.87	3.21		
4a					1.14	1.07	4.77	3.15		
5	0.95	1.05	5.39	2.57	1.15	1.02	5.87	3.36		
6	0.88	1.04	6.38	2.44	0.91	1.00	6.84	3.35		
7	0.85	1.01	4.44							
8	0.90	1.02	4.51	2.74	0.99	1.09	4.77	3.71		
8a	0.95	1.05	4.64	2.57						
9					1.18	1.08	3.92			

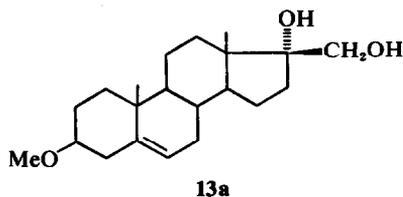
après avoir rassemblé les eaux-mères d'un certain nombre d'opérations, de séparer par chromatographie sur alumine, en toutes petites quantités, un isomère 8a du dioxolanne 8, le reste du mélange contenant le composé principal accompagné d'autres produits qui n'ont pu être identifiés. L'hydrolyse de 8a a fourni le triol 4a. La RMN de ce dernier dans la pyridine donne, pour le Me 18, un pic à 1.14 ppm. Il a pu être vérifié qu'un écart aussi faible (0.06 ppm) avec le triol 4 ne peut être dû à une épimérie sur le carbone 17. En effet, la comparaison des diols 13 et 13a



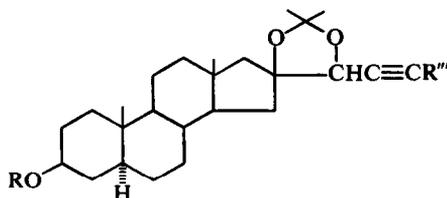
	R	R'	R''	R'''
14	Ac	H	H	SiMe ₃
15	H	H	H	H
16	Ac	H	Ac	H



13



13a



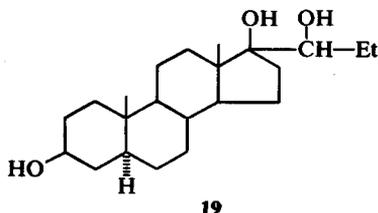
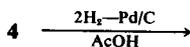
	R	R'''
17	Ac	SiMe ₃
18	H	H

Dans chacun de ces deux cas, un seul épimère ayant, comme le montrent les schémas ci-dessous, la même configuration que le triol 4, a été isolé.

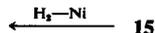
qui ont été préparés pour la circonstance, d'après Bertin et Nedelec,⁸ à partir de l'éther méthylique de la *trans*-déhydroandrostérone, montre que les pics correspondants sont situés respectivement à 1.14 et 0.88 ppm, soit une différence de 0.26 ppm.

Il apparaît donc que les composés 4 et 4a sont épimères au niveau du carbone 20.

D'autres condensations ont été réalisées, toujours à partir du triméthylsilyltétrahydropyrannyl-oxypropyne. Avec l'acétate d'isoandrostérone et avec l'éther méthylique de la *trans*-déhydroandrostérone ont été obtenus respectivement les composés 14 à 18 et 20 à 23.

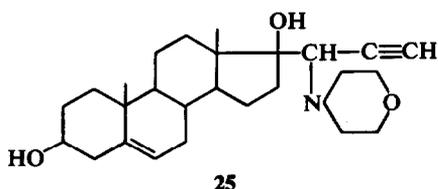
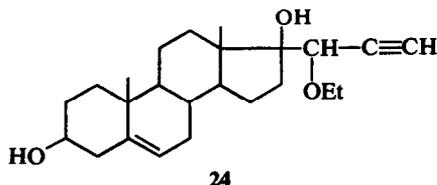


19



Un résultat analogue a été obtenu en changeant la nature du dérivé métallé. Ainsi, en prenant comme matière première le triméthylsilyléthoxypropyne¹ $(\text{Me})_3\text{SiC}\equiv\text{CCH}_2\text{OEt}$ et la triméthylsilylpropargylmorpholine¹ $(\text{Me})_3\text{SiC}\equiv\text{CCH}_2\text{N}$ 

nous avons abouti, avec l'acétate de *trans*-déhydroandrostérone, après traitement approprié, respectivement aux composés **24** et **25**



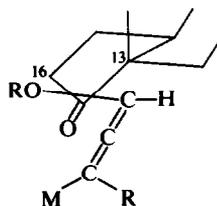
Le Tableau 2 donne les principales caractéristiques de RMN de ces différents produits.

Ces résultats appellent les remarques suivantes:

La réaction est presque stéréospécifique. Ceci semble être d'autant plus remarquable que, des autres exemples connus de création simultanée de centres d'asymétrie en 17 et 20 dans un stéroïde, à savoir la réaction de Darzens⁹ et la condensation de Reformatsky avec le β -bromopropionate d'éthyle,¹⁰ l'une ne semble pas être stéréosélective et l'autre ne l'est que relativement.

Mais il faut surtout noter que le résultat stéréochimique obtenu ici paraît être en contradiction avec ce qui se passe en série aldéhydique, car, si le mécanisme admis précédemment était valable ici, on devrait obtenir surtout l'épimère **4a** qui est

de type érythro si l'on admet que, des carbones 13 et 16, le premier est le plus gros. En effet, si l'on examine un modèle de céto-17 stéroïde, on voit que la région la plus encombrée au voisinage du carbonyle est celle qui est du côté du carbone 13. Par conséquent, la réaction devrait passer préférentiellement par l'état intermédiaire ci-dessous:



qui conduit au composé minoritaire. Il semble donc qu'elle obéit ici à un autre mécanisme que dans le cas des aldéhydes. On pouvait alors penser qu'avec une cétone, elle est sous contrôle thermodynamique.¹⁶ Il a pu cependant être montré, aussi bien en arrêtant la réaction avant la fin, qu'en traitant le mélange réactionnel par le benzaldéhyde, que ce n'est pas le cas.

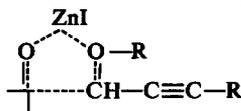
Il fallait donc chercher une autre explication.

En tout état de cause, on est en droit de se demander si la différence d'encombrement de part et d'autre du carbonyle est suffisante pour justifier une stéréosélectivité aussi élevée. En fait, on est même tenté d'admettre que la gêne stérique doit se faire sentir des deux côtés, et que, par conséquent, aucun des deux états intermédiaires théoriquement possibles ne peut se former. Rappelons à ce propos que, parmi les organométalliques saturés, seuls les méthylures s'additionnent aux céto-17 stéroïdes.¹¹ Il apparaît donc que l'approche d'un réactif nucléophile vers le site réactionnel est difficile. Or, le mécanisme SE' qui a été postulé pour la réaction implique l'arrivée, parallèlement au carbonyle, de l'entité rigide qu'est l'organozincique allénique. Une telle éventualité peut, semble-t-il, être rejetée. Sans chercher à déterminer la nature exacte du

Tableau 2

produit n°	CDCl ₃				Pyridine			
	Me 18	Me 19	H 20	H 22	Me 18	Me 19	H 20	H 22
14	0.78	0.82	4.18					
15					1.16	0.86	4.84	3.13
16	0.90	0.82	5.38	2.55				
17	0.85	0.85	4.52					
18	0.82	0.87	4.49	2.75	0.96	0.84	4.74	3.72
19					1.21	0.85		
20	0.92	1.02	4.27					
21	0.94	1.03	4.28	2.59	1.20	1.04	4.89	3.15
23	0.88	1.02	4.48	2.74	0.97	1.02	4.76	3.69
24	0.90	1.02	4.0	2.47	1.14	1.09	4.32	3.14
25	0.91	1.03	3.28	2.53	1.08	1.07	3.55	3.15

processus qui intervient ici, on peut supposer que l'on doit avoir à faire, contrairement à ce qui se passe avec les aldéhydes, à un état de transition proche du produit de la réaction. Parmi les différentes hypothèses, on pouvait imaginer que cet état possédait une structure cyclique telle que celle ci-dessous, à laquelle participe l'oxygène du reste éther.



Ceci pourrait expliquer l'obtention quasi-stéréospécifique du composé S en 20. En effet, la formation de l'épimère R implique, dans l'état de transition, une position du reste triméthylsilyl-éthynyl cis par rapport au carbone 13 du stéroïde, ce qui est déjà défavorable. De plus, si l'on examine un modèle de cet état, on voit, comme le montre le schéma ci-dessous:



qu'il existe une forte interaction stérique entre les hydrogènes du reste triméthylsilyle et ceux en position α des carbones 1, 9 et 11 du système polycyclique.

La principale objection à cette hypothèse est que l'on peut se demander pour quelle raison un aldéhyde ne réagirait pas, lui aussi, par un tel processus. A ceci on peut répondre que, en l'absence de gêne stérique, c'est le premier mode d'action proposé qui doit avoir lieu préférentiellement. Il est en effet admis que les organométalliques "propargyliques" réagissent surtout sous leur forme allénique par un mécanisme SE'.² Il y a tout lieu de croire que les dérivés organozinciques des éthers propargyliques se comportent de même.

Avec un céto-17 stéroïde, on aurait donc une induction asymétrique commandée par des groupes éloignés des centres réactionnels. Si c'est le cas, l'emploi d'un éther propargylique substitué par un groupement moins gros qu'un triméthylsilyle peut donner lieu à une stéréochimie différente. C'est ce que nous nous proposons de vérifier par la suite.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer R 12 à 60 MHz, le TMS étant utilisé comme référence interne. Les mesures de spectrographie IR ont été exécutées sur un appareil Infracord.

Triméthylsilyl-1 tétrahydropyranyloxy-3 propyne-1.¹

Ce composé avait été obtenu précédemment d'après Eaborn et Walton¹³ par action du triméthylchlorosilane sur le magnésien de l'éther tétrahydropyranylé de l'alcool propargylique. Cette méthode s'est toutefois révélée peu reproductible. En effet, probablement à cause de la présence de sels de magnésium dans le milieu, il est difficile d'éviter une hydrolyse de l'éther au cours de son traitement. C'est pourquoi nous avons préféré opérer avec le dérivé lithié¹³ de l'éther acétylénique vrai. Le mode opératoire est le suivant: à 14 g (0.1 mole) de tétrahydropyranyloxypropyne dans 50 ml d'éther anhydre refroidis vers -30°, sous un courant d'azote, on ajoute goutte à goutte, en agitant, 35 ml d'une solution du BuLi 3N dans l'hexane. On laisse 1 heure en contact, puis on verse goutte à goutte 10.85 g (0.1 mole) de triméthylchlorosilane. On laisse revenir à température ordinaire et laisse la nuit. On refroidit vers -10° et ajoute goutte à goutte une solution de 10 ml d'AcOH dans 50 ml d'éther, puis 10 ml d'eau. On décante, lave à l'eau, au NaHCO₃ et sèche sur Na₂SO₄.

Après avoir chassé le solvant, on obtient 15.7 g (75%) de produit: Eb₁₁ = 108°, n_D²⁰ = 1.4630.

Acétoxy-3 β triméthylsilyl-22 tétrahydropyranyloxy-20 ω -homoprégène-5 yne-21 ol-17 β (1). Dans un ballon de 250 ml muni d'une agitation mécanique d'une ampoule à brome, d'une arrivée d'argon et d'une sortie protégée de l'humidité par un tube à chaux sodée et plongé dans un bain de carboglace et d'acétone, on verse 22 ml d'une solution du BuLi 3N dans l'hexane, puis 50 ml de THF anhydre. On laisse alors la température de la solution descendre vers -70°, puis on ajoute goutte à goutte 10.6 g (0.05 mole) de triméthylsilyl-tétrahydropyranyloxypropyne. Au cours de l'addition, la solution prend une couleur rouge vif. On laisse en contact 1 hr, puis on verse goutte à goutte une solution de ZnI₂ préparé par addition de 10 g d'I₂ dissous dans 50 ml de THF à du Zn en poudre contenu dans un ballon protégé de l'humidité ambiante et refroidi par un courant d'eau. La solution se décolore alors peu à peu. On laisse en contact encore 1 hr. Puis on ajoute 9.9 g (0.03 mole) d'acétate de trans-déhydroandrostérone dissous dans 50 ml de THF. Après 3 h, on verse goutte à goutte une solution de 5 ml d'AcOH dans 50 ml d'éther, suivie de 50 ml d'eau, décante, lave abondamment à l'eau, puis au NaHCO₃ et sèche sur K₂CO₃. On filtre, chasse le solvant. On obtient ainsi 20.7 g de produit qui est chromatographié sur 250 g de silice. La colonne est éluée par du CCl₄, puis par du CH₂Cl₂ avec lequel sont extraits 10.6 g (64%) de composé 1 qui n'a pu être obtenu cristallisé. (Calc. C₃₂H₅₀O₅Si: C, 70.80; H, 9.28; Si, 5.17. Tr: C, 70.43; H, 9.05; Si, 5.43%). bande OH vers 3550 cm⁻¹, C \equiv C 2170 cm⁻¹, C=O 1740 cm⁻¹, double liaison à 1660 cm⁻¹. RMN: Tableau I-1. Ensuite une deuxième fraction de 2.90 g a été obtenue avec du CHCl₃, elle est constituée par le composé 1 partiellement hydrolysé. En effet, par hydrolyse acide (voir plus bas), elle a conduit à 1.5 g (10%) de composé 2, soit un rendement global de 74%.

Tétrahydropyranyloxy-20 ω -homoprégène-5 yne-21 diol-3 β ,17 β (1a). 10 g de composé 1 en solution dans 100 ml de MeOH sont chauffés au reflux, sous agitation, avec 10 g de K₂CO₃. On ajoute 300 ml d'eau, reprend à l'éther, décante, lave deux fois à l'eau, sèche sur K₂CO₃, filtre et chasse l'éther puis sèche sous vide. On obtient 7.9 g de produit qui ne cristallise pas lui non plus. (Calc. C₂₇H₄₀O₄: C, 75.66; H, 9.41; O, 14.93. Tr.: C, 75.85; H, 9.43; O, 14.48%). IR: OH bande large 3450 cm⁻¹, C \equiv CH 3125 cm⁻¹, C \equiv C 2100 cm⁻¹.

Acétoxy-3 β triméthylsilyl-22 ω -homoprégnène-5 yne-21 diol-17 β , 20 (2). 4 g de composé 1, 4 g d'AcOH, 4 g d'eau et 20 ml d'EtOH sont chauffés au bain-marie pendant 1 hr. On ajoute de l'eau, le produit d'hydrolyse cristallise. Après séchage, on le recristallise dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole. On obtient ainsi 3 g de composé 2, $F = 155-156^\circ$ (Calc. $C_{27}H_{42}O_4Si$: C, 70.70; H, 9.23; Si, 6.12. Tr.: C, 70.81; H, 9.37; Si, 5.97%).

Acétoxy-3 β ω -homoprégnène-5 yne-21 diol-17 β , 20 (3). 2.2 g de composé 2 en solution dans 25 ml d'alcool sont additionnés de 2.2 g de NaOAc dissous dans le minimum d'eau. On chauffe au reflux pendant 90 min. On précipite par de l'eau, sèche et recristallise dans le CCl_4 . On obtient 1.5 g de produit, $F = 194-199^\circ$ (Calc. $C_{24}H_{34}O_4$: C, 74.57; H, 8.87; O, 16.56. Tr.: C, 74.69; H, 8.80; O, 16.46%).

ω -Homoprégnène-5 yne-21 triol-3 β , 17 β , 20 (4). (a) Par hydrolyse acide de 1a. 3 g de composé 1a traités par AcOH aq comme le composé 2, ont donné 2 g de triol: $F(CH_3OH) = 211-212^\circ$. (Calc. $C_{22}H_{32}O_3$: C, 76.70; H, 9.36; O, 13.93. Tr.: C, 76.54; H, 9.38; O, 14.05%).

(b) Par saponification de 2. 3 g de composé 2, traité comme 1, par du K_2CO_3 dans MeOH conduisent à 2 g de triol 4.

(c) Par hydrolyse de 8. 3 g de dioxolanne 8 (voir plus bas) en solution dans 25 ml d'alcool sont chauffés au reflux pendant 15 min avec 5 ml d'HCl 2N. On ajoute de l'eau, essore et recristallise comme ci-dessus, ce qui fournit 2.5 g de triol.

Dédoublement partiel effectué sur 71.4 mg de produit: signe négatif, rendement optique 8.25%.

Diacétoxy-3 β , 20 ω -homoprégnène-5 yne-21 ol-17 β (5). 3 g de triol 4 sont traités à température ordinaire par 6 ml de pyridine et 6 ml d'Ac₂O. Après 48 hr, on verse sur de la glace, essore, lave, sèche et recristallise dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole. On obtient ainsi 3.1 g de produit $F = 174^\circ$. (Calc. $C_{26}H_{36}O_5$: C, 72.86; H, 8.47; O, 18.67. Tr.: C, 73.09; H, 8.24; O, 18.52%).

Triacétoxy-3 β , 17 β , 20 ω -homoprégnène-5 yne-21 (6). 0.5 g de triol 4 sont chauffés pendant 24 hr au reflux avec 3 ml de pyridine et 3 ml d'Ac₂O. On traite comme ci-dessus. Après recristallisation dans le MeOH, on obtient 0.4 g de triacétate, $F = 165-169^\circ$. (Calc. $C_{28}H_{38}O_6$: C, 71.46; H, 8.14; O, 20.40. Tr.: C, 71.37; H, 8.19; O, 20.29%).

Acétoxy-3 β triméthylsilyl-22 isopropylidenedioxy-17 β , 20 ω -homoprégnène-5 yne-21 (7). 0.5 g de diol 2 dans 3 ml d'acétone sont additionnés de 0.1 g de *p*-TsOH. Le dioxolanne, peu soluble dans l'acétone, commence à cristalliser après 1/2 hr environ. On laisse 24 hr, essore, lave à l'acétone. On obtient ainsi 0.4 g de composé 7, F (acétone) = 224° . (Calc. $C_{30}H_{46}O_4Si$: C, 72.24; H, 9.30; Si, 5.63. Tr.: C, 72.16; H, 9.22; Si, 5.69%).

Isopropylidenedioxy-17 β , 20 ω -homoprégnène-5 yne-21 ol-3 β (8).

(a) à partir de 7. Le composé 7, chauffé avec du K_2CO_3 dans MeOH dans les mêmes conditions que l'alcool 1, donne, avec un rendement presque quantitatif, le dioxolanne 7, F (éther/éther de pétrole) = 167° .

(b) à partir du triol 4. 1 g de triol 4 dans 10 ml d'acétone est additionné de 0.1 g de *p*-TsOH. On laisse 24 hr. On ajoute alors 1 g de K_2CO_3 et agit pendant 3 hr. On ajoute une solution saturée de $NaHCO_3$. Le dioxolanne précipite. On essore, lave à l'eau, sèche et recristallise comme ci-dessus. (Calc. $C_{28}H_{38}O_5$: C, 78.08; H, 9.44; O, 12.48. Tr.: C, 78.07; H, 9.28; O, 12.69%).

Isopropylidenedioxy-17 β , 20 ω -homoprégnène-5 yne-

21 ol-3 β (8a). 10 g de sous fractions de recristallisation du diol 2 résultant de plusieurs opérations sont transformés en dioxolanne comme ci-dessus. Le produit obtenu est chromatographié sur 100 g d'alumine Woelm neutre de force 1. Après une première fraction de 3 g éluee à l'éther de pétrole, on obtient, avec le CH_2Cl_2 , 3 g d'un produit vitreux qui, d'après son spectre IR semble être un mélange de dioxolanne 8 et de produits de saponification alcaline.

On traite alors ce mélange par du K_2CO_3 dans le MeOH, comme plus haut. On a ainsi une huile à partir de laquelle on obtient, par recristallisation dans le cyclohexane 0.7 g de composé 8a, $F = 176-177^\circ$. (Calc. $C_{25}H_{36}O_5$: C, 78.08; H, 9.44; O, 12.48. Tr.: C, 78.08; H, 9.42; O, 12.52%). Dans les eaux-mères, on isole, par recristallisation dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole, 0.5 g de composé 8.

ω -Homoprégnène-5 yne-21 triol-3 β , 17 β , 20 (4a). 0.4 g de dioxolanne 8a, hydrolysés par HCl dans l'alcool aqueux ont donné 0.1 g de triol: F (MeOH) = 206° . Ce composé ne semble pas stable, il jaunit rapidement.

Acétoxy-3 β spiroépoxy-17 β , 20 triméthylsilyl-22 ω -homoprégnène-5 yne-21 (10). A 7.4 g de composé 2, on ajoute 26 ml de pyridine et 7.5 g de TsCl. On laisse en contact à température ordinaire, dans l'obscurité et à l'abri de l'humidité, pendant 3 jours. Puis on verse le mélange sur de la glace. Le précipité est essoré, lavé à l'eau et séché. Après recristallisation dans l'acétone, on obtient 4.8 g (70%) de produit, $F = 172^\circ$. (Calc. $C_{27}H_{40}O_5Si$: C, 73.59; H, 9.15; Si, 6.37. Tr.: C, 73.78; H, 9.21; Si, 6.39%).

Acétoxy-3 β spiroépoxy-17 β , 20 ω -homoprégnène-5 yne-21 (11). 1 g de spiroépoxyde 22 en solution dans 30 ml d'alcool sont chauffés 1 hr ou reflux avec 1 g de NaOAc. On ajoute de l'eau, essore, lave, sèche et recristallise dans le MeOH, $F = 166^\circ$. (Calc. $C_{24}H_{32}O_5$: C, 78.22; H, 8.75; O, 13.03. Tr.: C, 78.36; H, 8.79; O, 13.14%).

Propargyl-17 α androstène-5 diol-3 β , 17 β (12). 0.5 g d'époxyde 11 et 0.5 g de LAH, chauffés pendant 8 hr au reflux dans le THF, ont donné, après traitement habituel, un composé, $F = 156-157^\circ$, identique au produit de propargylation de la *trans*-dihydroandrostérone.⁶

Essais en vue de mettre en évidence la réversibilité de "l'alcoxypropargylation" des céto-17 stéroïdes. (a) La condensation est menée comme plus haut, mais avant la décomposition, 7 g de benzaldéhyde sont ajoutés et le mélange réactionnel est laissé pendant 24 hr. Après traitement usuel, on obtient le composé 1 à partir duquel l'acétate diol 2 est isolé avec le même rendement que ci-dessus.

(b) La réaction est arrêtée 15 min après la fin de l'addition du céstostéroïde. Après traitement, on reprend par de l'éther de pétrole et met la solution obtenue au réfrigérateur. Après quelques heures, l'acétate de déhydroandrostérone n'ayant pas réagi cristallise. On en isole ainsi environ 3 g. Le reste du produit est traité comme plus haut. On obtient ainsi 8 g composé 1 à partir duquel on isole 5 g de diol acétate 2 pur.

Acétoxy-3 β triméthylsilyl-22 ω -homoprégnène-5 α yne-21 diol-17 β , 20 (14). L'acétate d'isoandrosterone a été condensé avec le triméthylsilyl-1 tétrahydropyranyloxy-3 propyne-1 dans les mêmes conditions que son analogue insaturé en 5-6. Le produit de la réaction a été hydrolysé comme le composé 1 en milieu acétique et a fourni le diol 14 avec un rendement de 60%, F (éther de pétrole) = $158-160^\circ$. (Calc. $C_{27}H_{44}O_4Si$: C, 70.39; H, 9.63; Si, 6.10. Tr.: C, 70.28; H, 9.56; Si, 6.32%).

La suite des opérations a été menée également comme pour 1, ce qui a donné, l' ω -homoprégénane-5 α yne-21 diol-3 β ,17 β ,20 15, F (acétone) = 229°. (Calc. C₂₂H₃₄O₃: C, 76.26; H, 9.89; O, 13.85. Tr.: C, 76.12; H, 9.79; O, 13.74%), son diacétate en 3 et 20 16, F (cyclohexane) = 183-184°. (Calc. C₂₆H₃₈O₅: C, 72.52; H, 8.90; O, 18.58. Tr.: C, 72.34; H, 8.67; O, 18.61%), les acétonides des composés 14 et 15, respectivement: 17, F (acétone) = 224°. (Calc. C₃₀H₄₈O₄Si: C, 71.95; H, 9.66; Si, 5.61. Tr.: C, 71.99; H, 9.39; Si, 5.85%), et 18, F (CH₂Cl₂/éther de pétrole) = 201°. (Calc. C₂₅H₃₈O₃: C, 77.67; H, 9.91; O, 12.42. Tr.: C, 77.38; H, 9.94; O, 12.46%), et enfin, l' ω -homoprégénane triol-3 β ,17 β ,20 19, F (EtOH/C₆H₆) = 204°. (Calc. C₂₂H₃₈O₃: C, 75.38; H, 10.93; O, 13.69. Tr.: C, 75.67; H, 10.97; O, 13.49%). Comme plus haut, la méthoxy-3 β androstène-5 one-17⁹ a fourni le méthoxy-3 β triméthylsilyl-22 ω -homoprégénane-5 yne-21 diol-17 β , 20 (20), F (cyclohexane) = 142-3°. (Calc. C₂₆H₄₂O₃Si: C, 72.50; H, 9.83; Si, 6.52. Tr.: C, 72.24; H, 9.82; Si, 6.50%), qui a conduit aux dioxolanes: 22, F (acétone) = 175°. (Calc. C₂₅H₄₆O₃Si: C, 73.99; H, 9.85; Si, 5.97. Tr.: C, 73.87; H, 9.88; Si, 5.89%), et 23, F (MeOH) = 155-6°. (Calc. C₂₆H₃₈O₃: C, 78.35; H, 9.61; O, 12.04. Tr.: C, 78.35; H, 9.55; O, 12.09%). Ce composé a été également obtenu à partir de 8 comme suit: à 1 g de ce dernier dans 30 ml de DMSO, on ajoute 0.30 g de t-BuOK tout en agitant. Au bout d'une demi-heure, on refroidit par un bain d'eau glacée, et ajoute 1 ml de MeI. On laisse revenir à la température ambiante en 2 hr. Après addition d'eau, le précipité est essoré, lavé à l'eau et recristallisé comme ci-dessus.

A partir de ce dioxolane, on obtient, comme plus haut, le méthoxy-3 β ω -homoprégénane-5 yne-21 diol-17 β ,20 21, F (acétone) = 146-8°. (Calc. C₂₃H₃₄O₃: C, 77.05; H, 9.56; O, 13.39. Tr.: C, 76.82; H, 9.38; O, 13.48%). *Dédoublement partiel*¹: effectué sur 109.7 mg, signe négatif rendement optique 20.8%.

Ethoxy-20 ω -homoprégénane-5 yne-21 diol-3 β ,17 β (24). Dans les mêmes conditions que pour le composé 1, l'acétate de déhydroandrostérone a été condensé avec le triméthylsilyl-1 éthoxy-3 propyne-1. Le produit brut obtenu a été saponifié et a donné, avec un rendement de l'ordre de 60% le composé 24, F (éther/éther de pétrole) = 164-166°. (Calc. C₂₄H₃₆O₃: C, 77.37; H, 9.74; O, 12.88. Tr.: C, 77.50; H, 9.77; O, 12.88%).

N-morpholino-20 ω -homoprégénane-5 yne-21 diol-3 β ,17 β (25). Obtenu de même, avec la triméthylsilyl-propargylmorpholine¹ et l'acétate de déhydroandrostérone. Le traitement a été modifié en ce sens qu'après la condensation, la solution a été versée sur un mélange de glace et de NaHCO₃. Par addition d'éther, les sels minéraux précipitent sous la forme d'une pâte. Le liquide surnageant est lavé à l'eau et séché sur K₂CO₃. Le produit brut est saponifié. On obtient ainsi le composé 25 avec un rendement de l'ordre de 40%, F (EtOAc) = 176°. (Calc. C₂₆H₃₆O₃N: N, 3.39. Tr.: N, 3.41%). Acétate en 3, F (cyclohexane) = 247°.

Dérivés hydrogénés. En présence de nickel de Raney

dans l'alcool, les composés 4 et 15 absorbent 2 moles d'hydrogène pour conduire aux dérivés à chaîne latérale saturée correspondants, respectivement: 9, F (alcool) = 191°. (Calc. C₂₂H₃₈O₃: C, 75.81; H, 10.41; O, 13.77. Tr.: C, 75.69; H, 10.48; O, 13.88%), et 19, F (alcool/benzène) = 204°. (Calc. C₂₂H₃₈O₃: C, 75.38; H, 10.93; O, 13.69. Tr.: C, 75.67; H, 10.97; O, 13.49%). En présence de Pd/C dans AcOH le triol 4 fournit, après absorption de 3 moles d'hydrogène, un dérivé identique au triol 19.

Méthoxy-3 β hydroxyméthyl-17 androstène-5 ols-17 (13 et 13a). Ces composés ont été préparés d'après Bertin et Nedelec,⁸ à partir de l'éther méthylique de la déhydroandrostérone, par l'intermédiaire des époxydes correspondants. La séparation a été effectuée sur le mélange des glycols. Par recristallisation dans l'éther, on obtient le composé majoritaire 13, ayant le OH-17 en β , F = 226°. (Calc. C₂₁H₃₄O₃: C, 75.40; H, 10.25; O, 14.35. Tr.: C, 75.22; H, 10.14; O, 14.33%). Les eaux mères, dissoutes dans l'éther de pétrole, laissent déposer par refroidissement l'épimère 13a hydroxylé en α , F = 152°.

Note ajoutée lors de la correction des épreuves.

Des résultats obtenus tout récemment paraissent remettre en question la configuration en 20 des composés étudiés. En effet, le dédoublement partiel de quelques dérivés saturés en 21-22 semble donner lieu, avec un rendement d'estérification extrêmement faible il est vrai, à la libération d'acide α -phénylbutyrique droit.

REFERENCES

- ¹F. Mercier, R. Epsztein et S. Holand, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 690 (1972).
- ²J. L. Moreau et M. Gaudemar, *Ibid.* 2171 (1970).
- ³M. Karila, M. L. Capmau et W. Chodkiewicz, *C.R. Acad. Sci. Ser. C* 269, 342 (1969).
- ⁴P. V. Demarco, E. Farkas, D. Doddrell, B. L. Mylari et E. Wenkert, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 5480 (1968).
- ⁵K. Tori et K. Aono, *Ann. Rept. Shionogi Res. Lab.* 14, 136 (1964).
- ⁶J. A. Cella, *J. Org. Chem.* 24, 743 (1952).
- ⁷A. Horeau et H. B. Kagan, *Tetrahedron* 20, 2431 (1964).
- ⁸D. Bertin et L. Nedelec, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2140 (1964).
- ⁹W. A. Yarnell et E. S. Wallis, *J. Am. Chem. Soc.* 9, 951 (1937).
- ¹⁰M. Tanabe et R. H. Peters, *J. Org. Chem.* 36, 2403 (1971).
- ¹¹C. W. Greenhalgh, H. B. Henbest et E. R. H. Jones, *J. Chem. Soc.* 1190 (1951).
- ¹²F. Mercier, travail en cours.
- ¹³A. Eaborn et D. R. M. Walton, *J. Organometal. Chem.* 2, 95 (1964).
- ¹⁴G. Wittig, F. J. Meyer et G. Lange, *Ann. Chem.* 571, 167 (1951).
- ¹⁵J. Canceill, J. Gabard et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 231 (1968).