

OXYDATIONS PAR LE CARBONATE D'ARGENT SUR CELITE—VII

OXYDATIONS DE DIOLS α †

J. BASTARD, M. FETIZON* et J. C. GRAMAIN‡
 Laboratoire de Stéréochimie, Université de Paris-Sud, 91405-ORSAY, France

(Received in France 1 March 1973; Received in the UK for publication 6 April 1973)

Résumé—L'oxydation par le carbonate d'argent sur Célite de quelques α diols secondaires-tertiaires est étudiée. En série stéroïde, un diol $17\alpha,20\alpha$ conduit au céto correspondant alors que l'isomère $17\alpha,20\beta$ n'est pas oxydé ou est lentement coupé en céto-17 stéroïde

Abstract—The oxidation of several secondary-tertiary α diols by silver carbonate on Celite is described. In the steroid series, a $17\alpha,20\alpha$ diol leads to the related ketol, whereas its $17\alpha,20\beta$ isomer is either not affected by the reagent, or slowly cleaved to give a 17-keto steroid.

L'oxydation du cyclohexane diol-1,2 (cis ou trans) par le carbonate d'argent sur célite² conduit à l' α hydroxy cyclohexanone. Il ne se forme que des traces de produit de coupure (aldéhyde adipique).³ En vue d'obtenir plus d'informations sur les possibilités de cette réaction, on a cherché à l'appliquer à quelques diols vicinaux secondaires-tertiaires, particulièrement en série stéroïde.

L'étude a porté sur l'oxydation des diols 1 à 6 (Fig 1). Le diol monocyclique 1 qui a servi de modèle a été préparé de deux manières: (a) une réaction de Wittig sur la cyclohexanone conduit à l'éthylidène cyclohexane 7 que l'on oxyde par

l'acide performique et (b) l'éthynyl cyclohexanol 8 est hydraté en présence d'acide sulfurique et d'oxyde mercurique en acétyl-1 cyclohexanol-1 9. Ce dernier est réduit par le boro hydrure de sodium en diol 1.

La condensation du bromure de triphényléthylphosphonium sur l'androstano-17 10 en présence de tertio-butylate de potassium dans le diméthylsulfoxyde conduit à l'éthylidène-17 androstano-17 11 avec un rendement quantitatif. La stéréochimie du composé obtenu dans une telle réaction a déjà été démontrée.⁴ De plus les composés Z et E ont été décrits⁵ et la différence des déplacements chimiques du méthyle 18 dans les deux isomères (0.13 ppm) est suffisamment importante pour qu'il n'y ait pas d'ambiguïté dans l'attribution des structures.

†VIème partie réf. 1.

‡Adresse actuelle: Université de Clermont, B.P. 45, 63 170-AUBIERE, France.

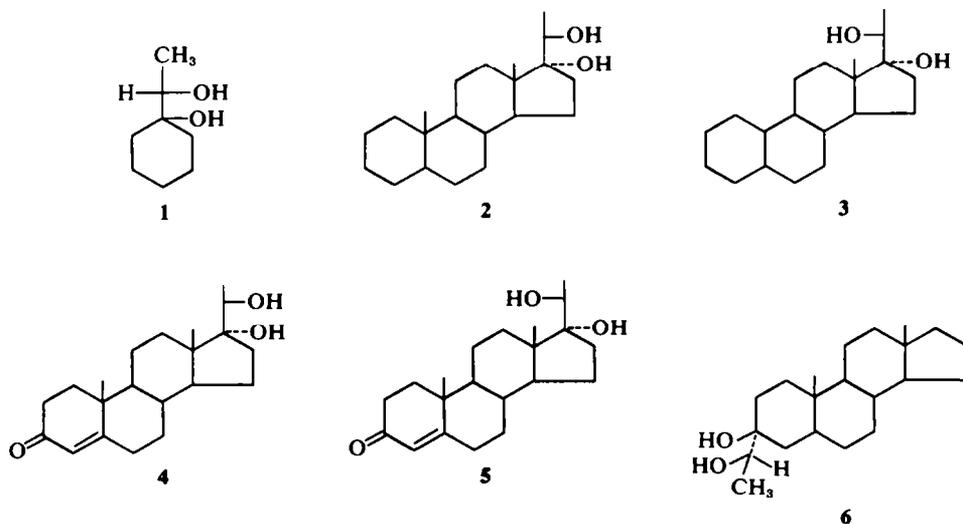


Fig 1.

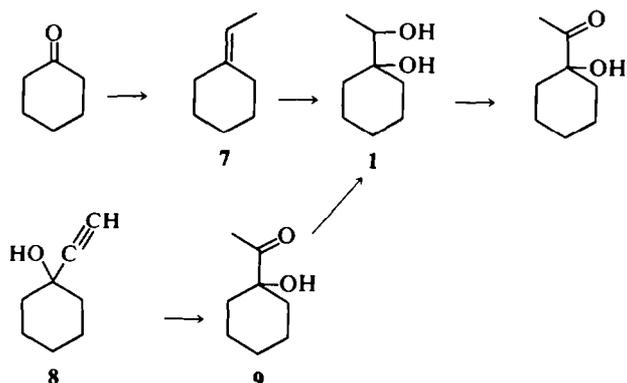


Fig 2.

L'hydroxylation de cette oléfine 11 par le tétr oxyde d'osmium selon la méthode de Baran⁶ conduit au dihydroxy-17 α ,20 α pregnane 2 (Fig 3).

Son isomère en 20 peut être obtenu par la méthode précédente en partant de l'éthylidène-17 androstane 13 de configuration E, préparée par l'intermédiaire de l'aldéhyde α,β éthylénique 12 de configuration E. Cet aldéhyde résulte d'une réaction de Wittig entre l'androstane-17 et le diéthyl (cyclohexylimino)-2 éthyl phosphonate.⁷ L'hydrogénolyse du groupe carbonyle par le mélange LiAlH₄/AlCl₃ (1:3)⁸ conduit à l'oléfine de stéréochimie E qui est hydroxylée par le tétr oxyde d'osmium en dihydroxy-17 α ,20 β pregnane 3.

Le dihydroxy-17 α ,20 α céto-3 pregnène-4, 4, a été obtenu par hydroxylation à l'aide du tétr oxyde d'osmium du (Z) éthylidène-17 céto-3 androstène-4 15 que l'on a préparé de deux façons différentes (Fig 4): (a) une réaction de Wittig sur l'androstène dione dont on a protégé la fonction carbonyle en 3 par le groupe éthylène-acétal conduit à l'oléfine 14 de stéréochimie Z. On enlève ensuite le groupe protecteur en milieu acide aqueux; et (b) la fonction carbonyle en 3 de la progestérone 16 est protégée sous forme de pyrrolidylénamine 17,⁹

puis la cétone en 20 est réduite stéréosélectivement en alcool 20 β par LiAl(O^tBu)₃H.¹⁰ La fonction carbonyle en 3 est régénérée par hydrolyse acide et le tosylate 18 de l'alcool 20 β conduit, par élimination trans du groupe tosylé par le formiate de sodium dans le HMPT, au dérivé éthylidène-17 15 de stéréochimie Z.¹¹ Les composés obtenus par ces deux méthodes sont identiques. Les déplacements chimiques en RMN des pics méthyles 18 et 19 correspondent à ceux que l'on calcule à l'aide des incréments de Zurcher, ce qui confirme en particulier la stéréochimie de la double liaison. L'hydroxylation de 15 par le tétr oxyde d'osmium conduit au dihydroxy-17 α ,20 α céto-3 pregnène-4 4 avec un rendement de 62%.

On sait que la réduction des dérivés du céto-20 pregnane par les hydrures complexes donne une majorité d'alcool 20 β .¹² Dans ces conditions la réaction de l'hydroxy-17 α progestérone 19 devrait conduire principalement au dérivé dihydroxy-17 α , 20 β . En fait la présence du groupe hydroxy-17 α , introduisant une liaison hydrogène avec le groupe céto-20, modifie la conformation de la chaîne latérale et la stéréosélectivité de la réduction peut être différente de celle que l'on observe en l'absence

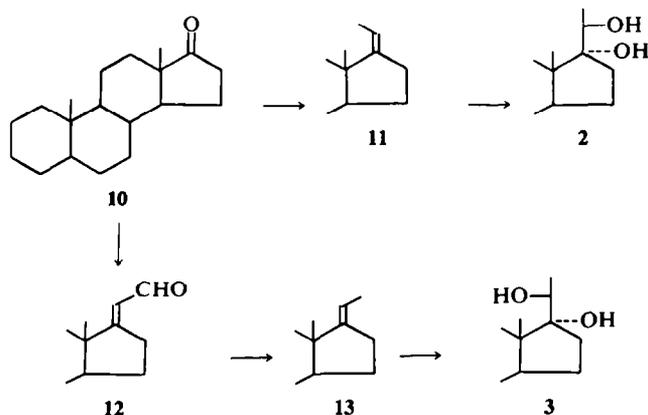


Fig 3.

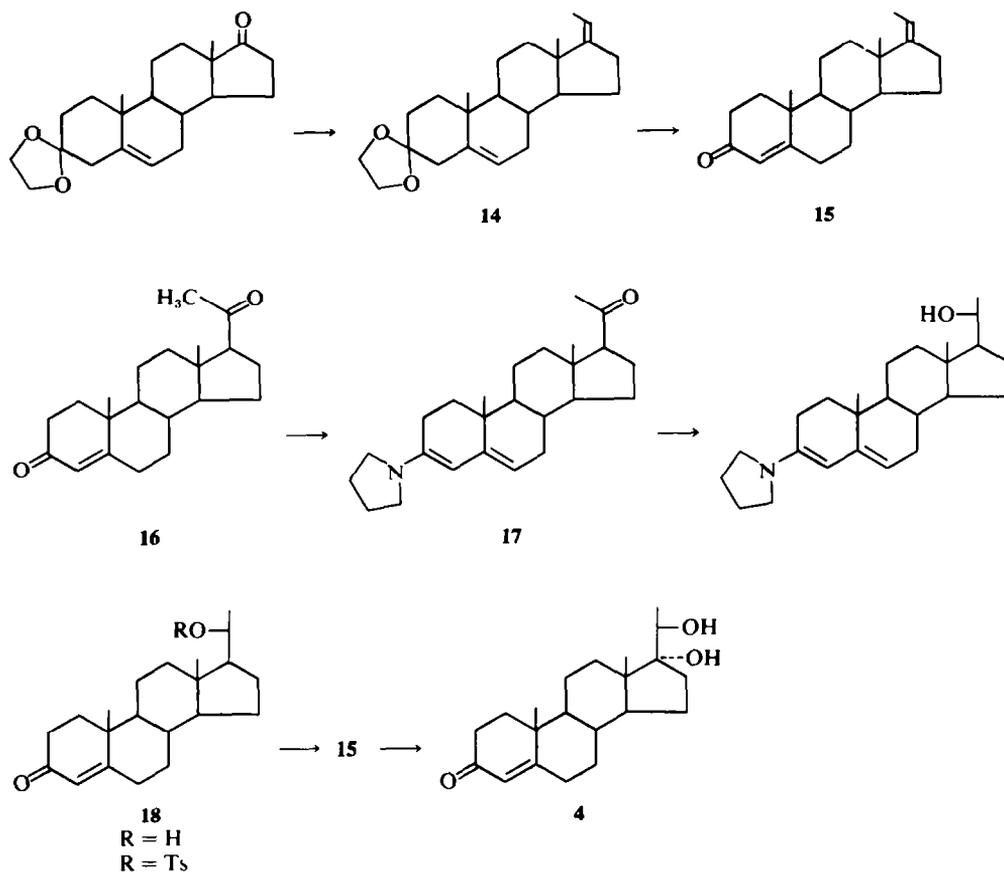


Fig 4.

de ce groupe. La réduction de l'hydroxy-17 α progestérone **19** par NaBH₄ conduit au mélange de **5** et de **21** où seul l'épimère **20 β** est obtenu. La fonction céto en **3** est presque entièrement réduite en alcool. Le produit brut de la réaction est oxydé par le carbonate d'argent dans le méthanol. Dans ces conditions les alcools allyliques sont oxydés sélectivement.^{2,13} L'épimère **20 β** **5** est purifié par recristallisation. La réduction de l'hydroxy-17 α progestérone **19** par LiAl(O^tBu)₃H dans le tétrahydrofurane¹⁰ conduit à un mélange de quatre produits **4**, **5**, **20** et **21** résultant de la réduction partielle du groupe céto-3 Δ -4 avec, dans chaque série, les deux épimères en **20**. L'oxydation du mélange par le carbonate d'argent dans le méthanol conduit au mélange des alcools **20 α** **4** et **20 β** **5**. Ces composés sont difficilement séparables par chromatographie. En se basant sur les résultats obtenus sur les prégnane diols-17 α ,**20 α** et **20 β** (*vide infra*) où l'épimère **20 α** s'oxyde beaucoup plus vite que l'épimère **20 β** , on traite le mélange de

4 et de **5** par le carbonate d'argent à reflux dans le benzène pendant 2 hr. Effectivement l'épimère **20 α** **4** est oxydé en hydroxy progestérone **19** accompagné d'androstènedione **22** et le dihydroxy-17 α , **20 β** prégnène-**4** **5** inchangé peut être isolé du mélange réactionnel.

Ainsi, contrairement à ce qui se passe dans la série de la progestérone, les hydrures volumineux ne sont pas des réducteurs plus stéréosélectifs que les hydrures non encombrants dans la série hydroxy-17 céto-**20** prégnane.

La réaction de Wittig effectuée sur l'androstanone-**3** **23** en utilisant le bromure de triphényl éthyl phosphonium peut conduire à deux oléfines isomères **24** et **25** a priori difficilement séparables. Par action du tétraoxyde d'osmium on obtient un mélange de diols **6** dans lesquels la fonction alcool en **3** a la stéréochimie β . En effet l'oxydation de ce mélange* par le carbonate d'argent sur célite conduit avec un rendement de 60 à 70% à un seul céto **27**. Sa stéréochimie a été établie par une synthèse indépendante; la condensation de l'acétylène en milieu basique sur l'androstanone-**3** conduit à l'éthynyl-**3 α** androstanol-**3 β** **26** dont la stéréochimie a été démontrée.¹⁴ L'hydratation de la

*L'oxydation a en fait été réalisée sur un échantillon recristallisé six fois. La configuration **3 β** OH, dans le produit brut, est donc seulement majoritaire.

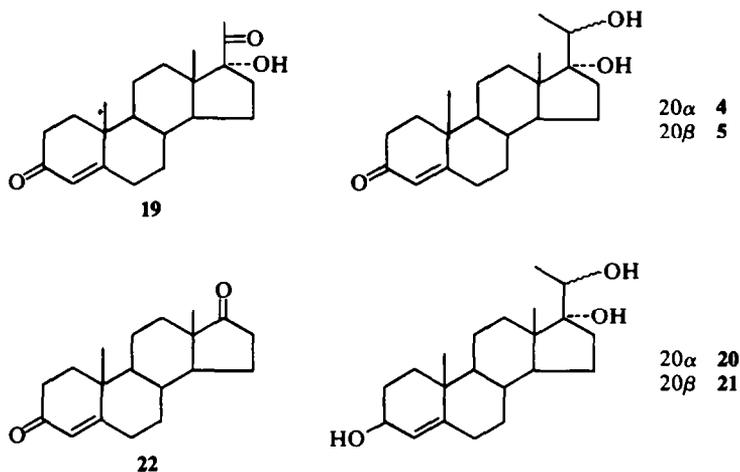


Fig 5.

triple liaison de ce composé conduit à l'acétyl-3 α androstanol-3 β , identique au céto 27 obtenu par l'oxydation des diols 6.

OXYDATIONS PAR LE CARBONATE D'ARGENT SUR CELITE

La réaction est conduite dans les conditions habituelles,² le réactif étant préalablement séché par distillation azéotropique du benzène. L'oxydation de l'(Hydroxy-1 éthyl)-1 cyclohexanol 1 conduit en 25 min à l'acétyl-1 cyclohexanol 9 que l'on isole avec un rendement de 70 à 85%. La chromatographie en phase gazeuse permet de déceler des traces de cyclohexanone. L'oxydation du dihydroxy-17 α ,20 α pregnane 2 est complète en 20 min et conduit à l'hydroxy-17 α pregnanone-20

(75%). On isole en outre 3 à 10% d'androstanone-17 résultant de la coupure de la chaîne latérale.

L'oxydation du dihydroxy-17 α ,20 β pregnane 3 est considérablement plus lente que dans le cas de l'isomère 20 α . Le produit de départ disparaît en 13 hr et on obtient exclusivement de l'androstanone-17, produit de coupure de la chaîne latérale. L'oxydation du dihydroxy-17 α ,20 α céto-3 pregnène-4 4 est complète en 1 hr. Le produit principal d'oxydation est l'hydroxy-17 α progestérone 19 accompagné d'environ 20% d'androstènedione 22 (dosage RMN). L'hydroxy-17 α progestérone est isolée avec un rendement de 54%. L'oxydation du dihydroxy-17 α ,20 β céto-3 pregnène-4 5 est lente et le produit de départ disparaît après 10 $\frac{1}{2}$ hr de réaction. On obtient un mélange d'androstène-

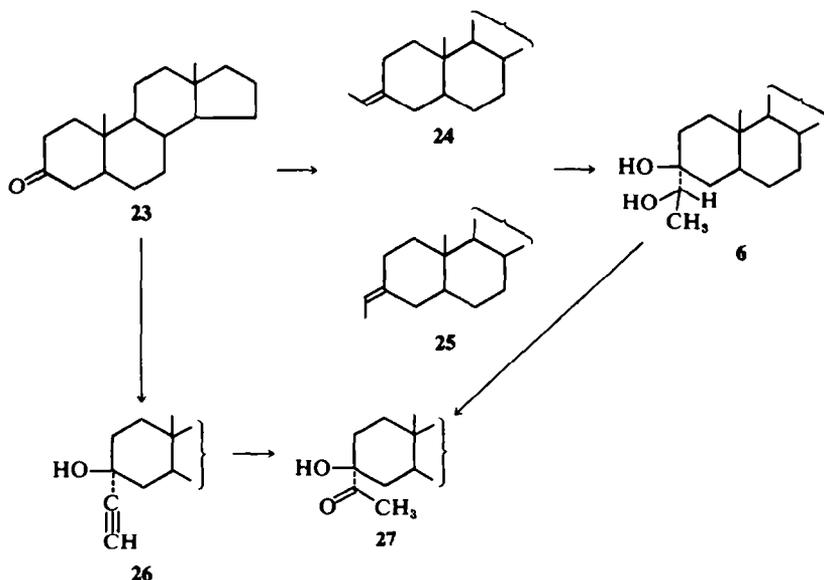


Fig 6.

dione (70%, RMN) et d'hydroxy-17 α progestérone (30%, RMN), difficilement séparables par chromatographie. L'oxydation de l'(Hydroxy-1 éthyl)-3 α androstanol-3 β 6 est complète en 20 min. Après chromatographie on isole l'acétyl-3 α androstanol-3 β 27 avec un rendement de 60 à 70% et de l'androstanone-3, produit de coupure de la chaîne latérale.*

DISCUSSION

Il ressort de ces résultats expérimentaux (a) que, dans le cas où la réaction d'oxydation est rapide (composés 1, 2, 4 et 6), elle conduit au cétole avec un bon rendement. On observe néanmoins toujours un peu de produit de coupure de la chaîne latérale; (b) dans le cas où la réaction est lente on observe presque exclusivement la formation du produit de coupure; dégradation de la chaîne latérale des dihydroxy-17 α ,20 β prégnanes.

Deux réactions distinctes sont donc en compétition; l'oxydation normale de l'alcool secondaire en cétole et le clivage du diol. Le cétole n'est pas un intermédiaire dans la réaction de coupure. L'hydroxy-17 α progestérone 19, traitée par 20 équivalents de carbonate d'argent sur célite dans le benzène pendant 30 hr, n'est pratiquement pas affectée; il ne se forme que 3% d'androstenedione. Cette différence de réactivité des épimères en 20 peut être mise à profit pour effectuer des séparations d'isomères (oxydation sélective des dihydroxy-17 α ,20 α pregnène-4 one-3 dans le mélange avec l'épimère 20 β). D'ailleurs, l'oxydation compétitive d'un mélange 1:1 de pregnanediols-17 α ,20 α 2 et 17 α ,20 β 3 permet de récupérer le dihydroxy-17 α ,20 β prégnane alors que l'épimère 20 α s'oxyde en un mélange d'hydroxy-17 α prégnanone-20 et d'androstanone-17.

La différence de vitesse d'oxydation des épimères en 20 de ces diols secondaires peut s'interpréter par la différence d'encombrement de l'hydrogène en C-20. Il semble en effet que dans la première étape de la réaction d'oxydation l'oxygène de la fonction alcool secondaire et l'atome d'hydrogène voisin doivent se trouver simultanément à proximité des ions Ag⁺ du réactif (Fig 7).¹⁵

Ce contact simultané est possible dans le cas de L'(hydroxy-1 éthyl)-1 cyclohexanol et dans celui des hydroxy éthyl androstanol-3 β 6 et la réaction conduit rapidement au cétole correspondant. Dans le cas des diols-17 α ,20 α et 17 α ,20 β la chaîne latérale adopte une conformation privilégiée en raison des liaisons hydrogènes (Fig 8). En série 17 α ,20 α les modèles montrent que l'accès du réactif n'est pas gêné, et dans ce cas la réaction, rapide, conduit au cétole. En série 17 α ,20 β au contraire, l'accès du réactif à l'hydrogène en 20

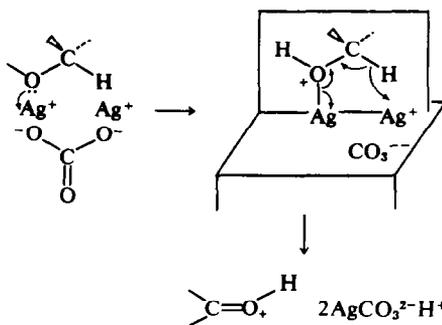
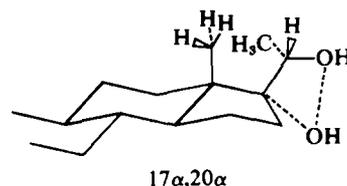
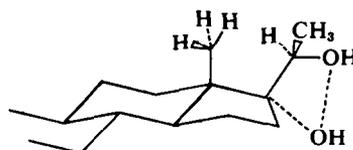


Fig 7.



17 α ,20 α



17 α ,20 β

Fig 8.

est empêché par la présence du cycle C (méthylène C-12) et du méthyle 18.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris sur une microplatine chauffante Kofler et ne sont pas corrigés. Les spectres infra-rouges ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer, modèle 257. Les spectres de RMN ont été déterminés avec un appareil Jeol C60H, dans le deutérochloroforme, avec TMS comme référence interne. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm (s. singulet, d. doublet, t. triplet, q. quadruplet, m. multiplet). Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés, à la température ambiante (environ 20°), dans le dioxanne, sauf indication contraire, sur un polarimètre Perkin-Elmer, modèle 141. Les microanalyses ont été effectuées au Laboratoire Central de microanalyses du CNRS. Les chromatographies analytiques sont faites sur des plaques de silice nitrée d'argent (à 7.5% de nitrate d'argent). Les chromatographies préparatives sur des plaques de silice, de silice nitrée d'argent ou d'alumine Morin (à 0.05% de Morin).

Les oxydations sont réalisées par le carbonate d'argent préparé selon la méthode décrite par Fetizon et Golfier.² Avant toute oxydation, on enlève l'eau résiduelle du carbonate d'argent adsorbé sur célite au moyen d'un Dean et Stark. On distille l'azéotrope eau-benzène. La durée du séchage est d'environ un quart d'heure.

Ethylidène cyclohexane 7

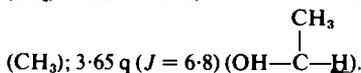
A une solution sous azote de 5 g de cyclohexanone

*Le pourcentage de produit de coupure peut varier d'une façon notable selon l'échantillon de carbonate d'argent utilisé.

(0.05 mole) et de 37.1 g de bromure de triphényléthylphosphonium (0.1 mole) dans 100 ml de diméthylsulfoxyde anhydre. On ajoute à la température ordinaire une solution de 11.2 g de KO^tBu dans 50 ml de diméthylsulfoxyde anhydre. La solution est laissée une nuit à la température ordinaire puis chauffée 3 hr 60°. On refroidit, verse sur de la glace et extrait à l'éther de pétrole, sèche sur sulfate de sodium et évapore. Le résidu est filtré dans l'éther de pétrole sur une colonne d'alumine (qui retient l'oxyde de triphénylphosphine). La distillation du produit brut donne 2.6 g (47%) d'éthylidène cyclohexane 7. IR: (film) 2660, 1670. RMN: 1.55 d ($J = 5.3$ Hz) (CH₃); 5.02 q ($J = 6$ Hz) (C = CHCH₃).

(Hydroxy-1 éthyl)-1 cyclohexanol 1

A 5 ml d'eau oxygénée à 30% (0.04 mole) et 30 ml d'acide formique (0.7 mole), on ajoute goutte à goutte 1.75 g (0.016 mole) d'éthylidénecyclohexane. On chauffe pendant 1 hr à 60° puis on laisse une nuit à température ordinaire. L'acide formique et l'eau sont éliminés par évaporation sous pression réduite. Le résidu est saponifié par addition de 2.6 g de soude dans 10 ml d'eau puis d'un volume égal d'acétate d'éthyle (environ 15 ml). On extrait 5 fois avec des volumes de 15 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées et le solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient 1.8 g de produit brut, que l'on purifie par chromatographie préparative sur plaque d'alumine au morin. IR: (CS₂) ν cm⁻¹ 3620, 3570. RMN 1.18 d ($J = 6.4$ Hz)



Ethynyl-1 cyclohexanol 8

On fait barboter pendant deux heures de l'acétylène dans 450 ml d'éther anhydre en agitant, puis on ajoute simultanément sur une période d'une demi-heure une solution de tertio-amylate de potassium (préparée à partir de 16 g de potassium dans 300 ml d'alcool tertio-amylique) et 35 g de cyclohexanone (0.36 mole). Le courant d'acétylène n'est arrêté que 4 hr après la fin de l'addition. On laisse une nuit à la température ordinaire. On hydrolyse le milieu réactionnel avec une solution saturée de chlorure d'ammonium. On extrait à l'éther de la manière habituelle. On évapore sous vide l'alcool tertio-amylique. Le reste de la solution (environ 50 ml) est distillé et on obtient 27 g (61%) d'éthynyl-1 cyclohexanol ($E_{12} = 72^\circ$). IR: (CCl₄) ν cm⁻¹ 3610, 3315. RMN: 2.36, s, 1H.

Acétyl-1 cyclohexanol 9—préparé selon ref. 16. IR (CS₂) ν cm⁻¹ 3600, 3480, 1710. RMN 2.18 s (CH₃). Semicarbazone: $F = 207^\circ\text{--}210^\circ$ (tube scellé) (Litt.¹⁷ $F = 210^\circ\text{--}215^\circ$). Calc. C, 54.25; H, 8.60; N, 21.09. Tr. C, 53.98; H, 8.73; N, 21.21%.

(Hydroxy-1 éthyl)-1 cyclohexanol 1

On ajoute 3 g de NaBH₄ à une solution, maintenue à 0°, de 4 g d'acétyl-1 cyclohexanol 9 dans 500 ml de méthanol. Après 12 hr d'agitation à la température ordinaire on neutralise avec de l'acide acétique et évapore sous vide la majeure partie du solvant. On verse dans l'eau, extrait à l'éther, sèche sur sulfate de sodium et évapore. La distillation du produit brut donne 2 g d'(hydroxy-1 éthyl)-1 cyclohexanol identique au composé obtenu à partir de l'éthylidène cyclohexane. $F = 40^\circ\text{--}42^\circ$. Calc. C, 66.63; H, 11.18. Tr. C, 66.57; H, 11.12%.

(Z) Ethylidène-17 (5a) androstane 11

On dissout sous azote 960 mg (3.5 mmole) d'androstane-17 dans 20 ml de DMSO anhydre. On ajoute ensuite 6.5 g (17.5 mmole) de bromure de triphényléthylphosphonium et une solution de 1.96 g (17.5 mmole) de tertio-butylate de potassium dans le DMSO. Après une nuit à la température ordinaire on chauffe 4 hr à 60°. Après refroidissement on verse sur une solution glacée de ClNa à 20%. On extrait à l'éther de la manière habituelle. Le solvant est évaporé et le résidu filtré sur une colonne d'alumine dans l'éther de pétrole (pour retenir l'oxyde de triphénylphosphine). Après évaporation on obtient 950 mg (96%) de 11, $F = 83^\circ\text{--}87^\circ$. L'échantillon est recristallisé dans l'acétone $F = 89^\circ$ (Litt.⁵, $F = 89^\circ$; $[\alpha]_D = +21^\circ$, CHCl₃). $[\alpha]_D = +17^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃). RMN: 0.80 s (CH₃ 19); 0.85 s (CH₃ 18); 1.65 d (C₂₀-CH₃); 5.1 q (C₂₀-H). Calc. C, 88.04; H, 11.96. Tr. C, 87.87; H, 11.78%.

Dihydroxy-17 α ,20 α (5a) pregnane 2

A 500 mg de Z éthylidène-17 (5a) androstane dans 15 ml de pyridine anhydre sont ajoutés 500 mg de tétroxyde d'osmium. On laisse pendant une nuit à l'obscurité puis on ajoute 1.2 g de bisulfite de sodium, 20 ml d'eau et 15 ml de pyridine. On agite pendant trente minutes puis on extrait au chloroforme. On lave la phase organique avec une solution d'acide chlorhydrique dilué, à l'eau, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et enfin à l'eau. On la sèche sur du sulfate de sodium anhydre et le solvant est évaporé. On obtient après une recristallisation dans l'acétone 350 mg (63%) du composé 2 ($F = 166^\circ\text{--}170^\circ$). L'échantillon analytique est recristallisé dans l'acétone $F = 170.5\text{--}171.5$ (Litt.¹⁸: $F = 170\text{--}171^\circ$ ($[\alpha]_D = -14.5$ ($c = 0.8$)). IR (CCl₄) 2620, 3580. RMN: 0.71 s (CH₃ 18); 0.77 s (CH₃ 19); 1.17 d ($J = 6$ Hz) (C₂₀-CH₃); 3.85 m (C₂₀-H). Calc. C, 78.69; H, 11.32. Tr. C, 78.56; H, 11.17%.

Aldéhyde éthylénique 12

Préparé selon ref. 7, $F = 150^\circ\text{--}152^\circ$ (éther); IR (CCl₄) ν cm⁻¹ 2720, 1675, 1610. RMN: 0.81 et 0.85 21 (CH₃ 18 et CH₃ 19); 5.7 d ($J = 8.3$ Hz) (C₂₀-H) 9.82 d ($J = 8$ Hz) (—C— $\overset{\text{O}}{\parallel}$).



(E) Ethylidène-17 (5a) androstane 13

3 g d'aldéhyde éthylénique 12 sont dissous dans 200 cm³ d'éther anhydre. On ajoute goutte à goutte et sous azote 50 ml d'une solution dans l'éther du mélange LiAlH₄/AlCl₃ (1:3). La réaction est suivie par CCM. Il y a disparition instantanée du produit de départ et formation d'alcool allylique. On met 1½ hr à reflux et hydrolyse l'excès de réactif par addition lente d'eau. On extrait à l'éther de la manière habituelle et isole par chromatographie préparative sur couche mince de silice-nitrate d'argent (éluant pentane-éther, 15:1), 1.2 g (42%) de 13 que l'on recristallise dans le méthanol, $F = 83^\circ$. $[\alpha]_D = +15^\circ$ ($c = 1.32$, CHCl₃) (Litt.⁵ $F = 83^\circ$; $[\alpha]_D = +18^\circ$, CHCl₃). RMN 0.72 s (CH₃ 18); 0.80 s (CH₃ 19); 1.55 d; 5.0 q (C₂₀-H).

Dihydroxy-17 α ,20 β (5a) prégnane 3

A une solution de 500 mg de E-éthylidène-17 androstane dans 15 ml de pyridine anhydre sont ajoutés 500 mg de tétroxyde d'osmium. On laisse à l'obscurité pendant une nuit. On agite pendant 30 minutes avec 1.2 g de

bisulfite de sodium, 20 ml d'eau et 15 ml de pyridine. On extrait au chloroforme, lave avec une solution d'acide chlorhydrique diluée, à l'eau, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et enfin à l'eau. La phase organique est séchée et évaporée. Le produit obtenu est recristallisé dans l'acétone et donne 360 mg (65%) du composé 3. L'échantillon analytique est recristallisé dans l'acétone. $F = 197-198$, 5° , $[\alpha]_D = -12^\circ$ ($c = 1.07$) (Litt.¹⁹ $F = 193-193.5^\circ$). IR (CCl_4) $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3620, 3570. RMN: 0.77 s (CH_3 18 et CH_3 19); 1.21 d ($J = 6 \text{ Hz}$)($\text{C}_{20}-\text{CH}_3$) 4.0 q ($J = 6 \text{ Hz}$)($\text{C}_{20}-\text{H}$).

(Z) *Ethylidène-17 céto-3 androstène-4* 15

Selon la même méthode que 11 à partir de 4 g d'éthylène dioxy-3,3 céto-17 androstène-4, 22 g de bromure de triphényl éthylphosphonium et 10 g de tertio-butylate de potassium. Après filtration dans le mélange pentane-éther (1:2) sur colonne d'alumine on obtient 3.9 g de 14. Ce produit est dissout dans 80 ml d'acétone. On ajoute 100 mg d'acide toluène p-sulfonique et 2 ml d'eau. Après 1 hr de reflux on évapore le solvant et recristallise dans le méthanol aqueux: on obtient 2.8 g de 15 (80%). L'échantillon analytique est recristallisé dans le méthanol aqueux. $F = 115-116.5^\circ$, $[\alpha]_D = +125^\circ$ ($c = 0.16$, CHCl_3); RMN 0.9 s (CH_3 18); 1.2 s (CH_3 19); 5.1 m ($\text{C}_{20}-\text{H}$); 5.7 s (C_4-H); Calc. C, 84.51; H, 10.13. Tr. C, 84.26; H, 9.91%.

Hydroxy-20β céto-3 prégène-4 (18; R = H)

A une solution de 36 g de $\text{LiAl}(\text{O}^i\text{Bu})_3\text{H}$ dans 150 ml de THF anhydre agitée sous azote à 0° on ajoute une solution de 22 g de la pyrrolidylénamine de la progestérone 17 (préparée selon⁹). Après 6 hr d'agitation à 0° on hydrolyse l'excès de réactif avec une solution de 30 g de sulfate d'ammonium dans 50 ml d'eau. On ajoute 6 g de célite, agite 30 min, filtre la suspension sur célite et rince avec du THF. Le solvant est évaporé et on obtient 22 g d'énamine cristallisée. Ce produit est dissout dans 400 ml de méthanol à $35-40^\circ$ et on ajoute une solution de 8.3 g de soude dans 160 ml d'eau. Après 10 min d'agitation, on ajoute 31 ml d'acide acétique. On évapore la majeure partie du solvant puis on verse 65 ml d'eau glacée contenant 6.5 ml d'acide sulfurique. On filtre puis on lave plusieurs fois à l'eau glacée. On sèche sous vide à 60° et on obtient 18 g de produit cristallisé que l'on chromatographie sur alumine dans CH_2Cl_2 . On obtient 14.7 g de produit cristallisé (70%) que l'on recristallise dans l'acétone. $F = 178-181^\circ$ (Litt.⁹ $F = 177^\circ$); $[\alpha]_D = +92^\circ$ (CHCl_3). IR: (CCl_4) $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3520, 1680, 1620; RMN 0.80 s (CH_3 18); 1.2 s (CH_3 19); 5.7 s (C_4-H).

Tosyloxy-20β céto-3 prégène-4 (18; R = Ts)

On laisse une nuit à la température ordinaire une solution de 1.5 g d'hydroxy-20β céto-3 prégène-4 et de 3 g de chlorure de tosylle dans le minimum de pyridine. On hydrolyse l'excès de réactif à l'eau, filtre le précipité et le lave à l'acide chlorhydrique très dilué puis à l'eau. On reprend le précipité par CH_2Cl_2 , lave à l'eau, sèche et évapore. On obtient 2.3 g de produit brut que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle. $F = 155-157^\circ$. IR (CCl_4) $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1675, 1615, 1185, 1100; RMN 0.65 s (CH_3 18); 1.17 s (CH_3 19); 5.7 s (C_4-H).

(Z) *Ethylidène-17 céto-3 androstène-4* 15^{cf. 11}

On traite sous azote une solution de 1.4 g de tosylate (18; R = Ts) dans 20 ml de HMPT par 1.25 g de formiate de sodium anhydre pendant 6 hr à 110° sous agitation.

L'extraction donne 800 mg d'un composé cristallisé que l'on recristallise dans le méthanol aqueux. $F = 115.5-116.5^\circ$. Ce composé est identique à celui obtenu par réaction de Wittig (F, IR, RMN).

Dihydroxy-17α,20α céto-3 prégène-4 4

500 mg de Z-éthylidène-17 céto-3 androstène-4 sont dissous dans 15 ml de pyridine. On ajoute 500 mg de tétraoxyde d'osmium. On laisse à l'obscurité pendant une nuit puis on agite pendant 1/2 hr avec 1.2 g de bisulfite de sodium, 20 ml d'eau, 15 ml de pyridine. On ajoute de l'eau et on extrait au chloroforme. On lave avec une solution d'acide chlorhydrique diluée, à l'eau puis avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et enfin à l'eau. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium anhydre et le solvant est évaporé. Une recristallisation dans l'acétone donne 350 mg de dihydroxy-17α,20α céto-3 prégène-4 (62%). L'échantillon analytique est recristallisé dans l'acétone, $F = 211-213^\circ$, $[\alpha]_D = +58^\circ$ ($c = 0.99$) (Litt.¹⁸ $F = 212^\circ$; $[\alpha]_D = +68^\circ$ dans CHCl_3). IR (CHCl_3) $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3560, 3400, 1655, 1610; RMN 0.77 s (CH_3 18); 1.18 s (CH_3 19); 3.82 q ($\text{CH}_2-\text{C}_{20}-\text{H}$); 5.67 s (C_4-H); Calc. C, 75.86; H, 9.70; Tr. C, 76.01; H, 9.60%.

Dihydroxy-17α,20β céto-3 prégène-4 5

(a) On ajoute 150 mg de NaBH_4 à une solution maintenue à 0° de 1 g d'hydroxy-17α progestérone 19 dans 150 ml d'éthanol. On laisse une nuit à la température ordinaire, neutralise par l'acide acétique et évapore le solvant. Une recristallisation dans le méthanol donne 700 mg de produit (mélange de 5 et 21). 300 mg de ce mélange sont oxydés 2 hr à reflux dans le méthanol par 14 g de carbonate d'argent sur célite. On filtre sur célite et évapore le solvant. Le produit brut est recristallisé dans CH_2Cl_2 et donne 240 mg. $F = 197-202^\circ$; Echantillon analytique (CH_2Cl_2): $F = 203-204^\circ$; $[\alpha]_D = +60.5^\circ$ ($c = 0.7$) (Litt.¹⁹: $F = 201-204^\circ$, $[\alpha]_D = +68^\circ$, CHCl_3) IR: (CHCl_3) $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3560, 1660, 1610; RMN 0.85 s (CH_3 18); 1.18 s (CH_3 19); 3.97 q ($\text{OH}-\text{C}_{20}-\text{H}$); 5.67 (C_4-H); Calc. C, 75.86; H, 9.70; Tr. C, 75.43; H, 9.74%.

(b) A une solution de 2.86 g de $\text{LiAl}(\text{O}^i\text{Bu})_3\text{H}$ dans 50 ml de THF anhydre agitée sous azote à 0° on ajoute une solution de 2 g d'hydroxy-17α progestérone 19. On agite 6 hr à 0° puis hydrolyse par une solution de 5 g de sulfate d'ammonium dans 10 ml d'eau. Après 20 min on ajoute 1 g de célite, agite 30 min supplémentaires et filtre sur célite. L'évaporation du solvant donne 2 g de produit brut, identifiés par RMN comme étant le mélange des 4 composés 4, 5, 20 et 21. On identifie en particulier les pics dus aux CH_3 -18 respectivement à 0.80, 0.85, 0.77 et 0.83 ppm, ceux dus aux CH_3 -19 à 1.17 pour 4 et 5 et 1.05 ppm pour 20 et 21 ainsi que les protons éthyléniques de 4 et 5 à 5.67 de 20 et 21 à 5.22 et les protons OH-C-H à 3.82 et 3.97. Le mélange brut est traité 1 hr à reflux par 36 g de AgCO_3 sur célite dans MeOH. L'évaporation du solvant après filtration donne 1.9 g de produit brut: IR (CCl_4) $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3620, 9570, 1675, 1615. En RMN on n'observe plus que les pics correspondants aux composés 4 et 5. 1.7 g du mélange (4 + 5) sont oxydés par 72 g de carbonate d'argent sur célite dans 500 ml de benzène. Le diol 17α,20α 4 est oxydé en 2 hr (CCM). On filtre alors la solution sur célite et évapore le solvant. Le produit brut (1.6 g) est chromatographié sur plaques de silice (éther). On sépare 480 mg d'un mélange d'hydroxy-

17 α progestérone 19 et d'androstènedione 22, et 640 mg de dihydroxy-17 α ,20 β céto-3 pregnène-4 5 (37%).

L'échantillon analytique de 2 est recristallisé dans le chlorure de méthylène; F, $[\alpha]_D$, IR, RMN, analyse comme précédent.

Ethylidène-3 (5 α) androstane 24 et 25

On opère comme pour le (Z) éthylidène-17(5 α)androstane 11 à partir de 960 mg d'androstanone-3 23. On obtient 950 mg d'éthylidène-3 (5 α) androstane (liquide incolore). RMN: 0.71 s (CH₃ 18); 0.87 s (CH₃ 19); 5.12 q (H₃C-(H)C=). Calc. C, 88.04; H, 11.96. Tr. C, 88.07; H, 12.01%.

(Hydroxy-1 ethyl)-3 α androstanol-3 β 6

A 500 mg d'éthylidène-3 (5 α) androstane dans 15 cm³ de pyridine anhydre sont ajoutés 500 mg de tétroxyde d'osmium. On laisse pendant une nuit à l'obscurité puis on ajoute 1.2 g de bisulfite de sodium, 20 cm³ d'eau et 15 cm³ de pyridine. On agite pendant 30 min puis on extrait au chloroforme. La phase organique, lavée avec une solution d'acide chlorhydrique diluée, à l'eau, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et enfin à l'eau, est séchée sur du sulfate de sodium anhydre. L'évaporation du solvant donne 500 mg de produit brut que l'on recristallise deux fois dans l'acétone: 290 mg F = 152-162°. $[\alpha]_D = +9^\circ$ (c = 0.3) IR: (CCl₄) ν cm⁻¹ 3630, 3570. RMN: 0.70 s (CH₃ 18); 0.84 s (CH₃ 19); 4.02 q (CH₃-C₃₀-H). Ce composé est certainement un mélange d'isomères sur la chaîne éthyl; après de nombreuses recristallisations dans l'acétone: F = 165-169°.

Ethynyl-3 α (5 α) androstanol-3 β 26

Dans un tricol muni d'un agitateur mécanique, de deux ampoules à brome et contenant 20 ml d'éther sec, on fait barboter de l'acétylène pendant $\frac{1}{2}$ hr. On ajoute simultanément sur une période de $\frac{1}{2}$ hr une solution de tertioamylate de potassium (préparée à partir de 2 g de potassium dans 30 ml d'alcool tertio-amylque) et une solution de 2 g d'androstanone-3 dans 30 ml de benzène anhydre et 10 ml d'éther sec. L'agitation et le passage d'acétylène sont continués pendant cinq heures après la fin de l'addition. On hydrolyse le milieu réactionnel par une solution de 3.5 g de chlorure d'ammonium dans 20 ml d'eau. On extrait à l'éther de la manière habituelle. On obtient 1.8 g d'éthynyl-3 α (5 α) androstanol-3 β (82%) qui recristallise dans le méthanol; 1.55 g (F = 124-127°). L'échantillon analytique est recristallisé dans le méthanol, F = 126-127.5°. $[\alpha]_D = -1^\circ$ (c = 1.2). IR (CCl₄) ν cm⁻¹ 3610, 3310. RMN: 0.68 s (CH₃ 18); 0.80 s (CH₃ 19); 2.45 s (C \equiv C-H). Calc. C, 83.94; H, 10.73; O, 5.32. Tr. C, 84.04; H, 10.75; O, 5.15%.

Acetyl-3 α (5 α) androstanol-3 β 27

Le réactif d'hydratation est préparé par addition d'une solution aqueuse de 300 mg d'acétate mercurique à une suspension de 24 ml de résine Dowex-50 sous forme acide. Après quelques minutes d'agitation la résine est essorée, lavée à l'eau distillée et conservée humide. Une solution de 100 mg d'éthynyl-3 α androstanol-3 β dans 20 ml d'éthanol est ajoutée à 11.2 ml de résine mercurique puis chauffée à reflux pendant trois heures. On filtre le résidu et on évapore le filtrat. On obtient 100 mg de produit brut que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle; F = 144-147°. L'échantillon analytique est recristallisé dans l'acétate d'éthyle; F = 147-148.5°. $[\alpha]_D = +7^\circ$

(c = 0.4). IR: (CCl₄) ν cm⁻¹ 3590, 3470, 1710. RMN: 0.70 s (CH₃ 18); 0.84 s (CH₃ 19).

Oxydations par le carbonate d'argent sur céélite

La réaction est conduite dans les conditions habituelles,² le réactif étant préalablement séché par distillation aéro-tropique du benzène. La disparition du produit de départ est suivie en chromatographie sur couche mince.

Oxydation de l'(hydroxy-1 ethyl)-1 cyclohexanol 1

16 g de carbonate d'argent sur céélite (20 équivalents), 150 ml de benzène et 200 mg de diol 1. La réaction est complète en 30 min. Après filtration et évaporation du solvant, on isole 170 mg (85%) d'acétyl-1 cyclohexanol, identique au produit obtenu par hydratation de l'éthynyl-1 cyclohexanol 8.

Oxydation du dihydroxy-17 α ,20 α pregnane 2

10.5 g de carbonate d'argent sur céélite (20 équiv), 150 ml de benzène, 300 mg de diol 2. La réaction est complète en 20 min. Après filtration et évaporation du solvant on obtient 300 mg de produit brut. On sépare par ccm préparative sur silice 10 mg d'androstanone-17 (F, R_f, IR identique à un échantillon authentique) et 226 mg d'hydroxy-17 α pregnanone-20. L'échantillon analytique est recristallisé dans l'acétate d'éthyle. F = 170° (Litt.¹⁹ F = 172-173°). $[\alpha]_D = +30^\circ$ (c = 0.6). IR: (CCl₄) ν cm⁻¹ 3620, 3500, 1710, 1695. RMN: 0.67 s (CH₃ 18); 0.77 s (CH₃ 19). Calc. C, 79.19; H, 10.76. Tr. C, 78.77; H, 10.78%.

Oxydation du dihydroxy-17 α ,20 β pregnane 3

3.5 g de carbonate d'argent sur céélite (20 équiv), 50 ml de benzène et 100 mg de diol 3. La réaction est complète en 13 hr. Après filtration et évaporation du solvant on obtient 100 mg de produit que l'on recristallise dans le méthanol. On obtient 80 mg d'androstanone-17, F = 118-120°, identique à un échantillon authentique.

Oxydation du dihydroxy-17 α ,20 α céto-3 pregnène-4 4

7 g de carbonate d'argent sur céélite (20 équiv), 100 ml de benzène et 200 mg de diol 4. La réaction est complète en 1 hr. Après filtration et évaporation du solvant on obtient 200 mg de produit brut constitué d'un mélange d'hydroxy-17 α progestérone 19 et d'androstène dione 22 (environ 20% par RMN). Ces deux composés ayant même R_f en CCM, le céto est purifié par recristallisation dans l'acétone. On isole 108 mg d'hydroxy-17 α progestérone 19 (54%) identique à un échantillon authentique; l'échantillon analytique est recristallisé dans l'acétone, F = 219-221°, $[\alpha]_D = +115^\circ$ (c = 0.8). (Litt.²⁰: F = 220-222°; $[\alpha]_D = +103^\circ$, acétone). Calc. C, 76.32; H, 9.15. Tr. C, 75.98; H, 9.17%.

Oxydation du dihydroxy-17 α ,20 β céto-3 pregnène-4 5

3 g de carbonate d'argent sur céélite (17 équiv), 50 ml de benzène et 100 mg de diol 5. La réaction est complète en 10.5 hr. Après filtration et évaporation du solvant on isole 89 mg d'un mélange d'androstènedione 22 (environ 70% par RMN) et d'hydroxy-17 α progestérone 19 (environ 30% par RMN).

Oxydation de l'(hydroxy-1 ethyl)-3 α androstanol-3 β 6

3.5 g de carbonate d'argent sur céélite, (20 équiv), 50 ml de benzène et 100 mg de diol 6. La réaction est complète en 20 min. Après filtration et évaporation du solvant on obtient 95 mg de produit brut. Par CCM préparative sur

silice, on isole 70 mg d'acétyl-3 α androstanol-3 β 27 identique à l'échantillon authentique préparé à partir de 26 et de l'androstanone-3 23 identique à un échantillon authentique. Le cétol est recristallisé dans l'acétate d'éthyle, F = 147-148°, $[\alpha]_D^{20} = +6^\circ$ (c = 0.3). Calc. C, 79.19; H, 10.76. Tr. C, 79.31; H, 10.54%.

Traitement de l'hydroxy-17 α progestérone 19 dans les conditions de l'oxydation par le carbonate d'argent sur cébite

5.3 g de carbonate d'argent sur cébite (20 équiv), 100 ml de benzène et 150 mg d'hydroxy-17 α progestérone. La réaction est arrêtée au bout de 30 hr de reflux. La filtration et l'évaporation du solvant donnent 138 mg de produit brut constitué du produit de départ inchangé contenant 3 à 5% (RMN) d'androstènedione 22. Une recristallisation dans l'acétone donne l'hydroxy progestérone de d part, F = 219-221°.

Remerciements—L'un de nous (J. B.) remercie l'Ecole Polytechnique pour une bourse de recherche.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹M. Fetizon et N. Moreau, *C.R. Acad. Sci. (C)* 275, 621 (1972)
- ²M. Fetizon et M. Golfier, *C.R. Acad. Sci. (C)* 267, 900 (1968)
- ³M. Fetizon, M. Golfier et J.-M. Louis, *J. Chem. Soc. (D)* 1102 (1969)
- ⁴G. Drefahl, K. Ponsold et H. Schick, *Chem. Ber.* 98, 604 (1965); A. M. Krubiner et E. P. Oliveto, *J. Org. Chem.* 31, 24 (1966)
- ⁵M. Leboeuf, A. Cave et R. Goutarel, *C.R. Acad. Sci. (C)* 264, 1090 (1967)
- ⁶J. S. Baran, *J. Org. Chem.* 25, 257 (1960)
- ⁷W. Nagata et Y. Hayase, *J. Chem. Soc. (C)* 460 (1969)
- ⁸J. H. Brewster, H. O. Bayer et S. F. Osman, *J. Org. Chem.* 29, 110 (1964); J. Broome, B. R. Brown, A. Roberts et A. M. S. White, *J. Chem. Soc.* 1406 (1960)
- ⁹H. Nathan, P. Marlatt, W. G. West et B. Kadis, *Biochemical Prep.* 12, 86 (1965)
- ¹⁰K. Heusler, P. Wieland et C. Meystre, *Org. Synth.* 45, 57 (1965)
- ¹¹M. Leboeuf, A. Cave et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim.* 1619 (1969)
- ¹²O. Mancera, H. J. Ringold, C. Djerassi, G. Rosenkranz et F. Sondheimer, *J. Am. Chem. Soc.* 75, 1286 (1953)
- ¹³A. M. Sibilat, *Thèse de Doctorat de 3ème Cycle*, Orsay (1967)
- ¹⁴A. Marquet, H. B. Kagan, M. Dvolaitzky, J. LeMatre et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 539 (1960).
- ¹⁵M. Fetizon, M. Golfier et P. Mourgues, *Tetrahedron Letters* 4445 (1972)
- ¹⁶J. C. Sheehan, G. A. Mortimer et N. A. Nelson, *Org. Synth. Coll. Vol. IV*, 13
- ¹⁷M. S. Newman, *J. Am. Chem. Soc.* 76, 524 (1954)
- ¹⁸R. Neher et A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta.* 43, 1171 (1960)
- ¹⁹J. C. Danielewicz et W. Klyne, *J. Chem. Soc.* 4950 (1962)
- ²⁰G. Rosenkranz, J. Pataki, St. Kaufmann, J. Berlin et C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 4081 (1950)