

## “ALCOXYPROPARGYLATION” DES CETO-17 STEROIDES—II

### PROPRIETES ET CONFIGURATION DES PRODUITS OBTENUS

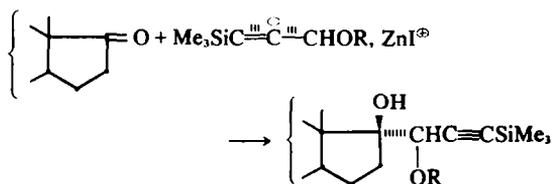
H. CHWASTEK, N. LE GOFF, R. EPSZTEIN\* et M. BARAN-MARSZAK

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

(Received in France 18 June 1973; Received in the UK for publication 19 October 1973)

**Abstract**—Chemical and physicochemical properties of steroidal acetylenic 17,20-diols and their derivatives, prepared by “alkoxypropargylation” of 17-ketosteroids, have been studied. Their configuration, which had been erroneously considered as being (17*S*)(20*S*), is actually (17*S*)(20*R*).

Dans une publication précédente,<sup>1</sup> ont été décrits quelques dérivés “d’alcoxypropargylation” de céto-17 stéroïdes:



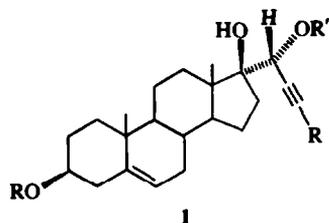
R = alkyl, tétrahydropyranyloxy.

Il est à noter que la réaction, qui est généralement stéréosélective,<sup>2</sup> s’est révélée être, dans ce cas, presque stéréospécifique.

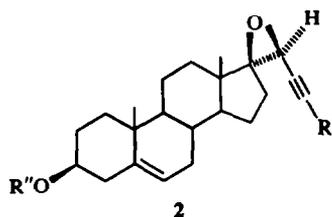
Nous nous sommes proposé d’étudier les propriétés de ces composés. Une telle investigation nous intéressait, en premier lieu, parce qu’il s’agissait là d’une série nouvelle de stéroïdes acétyléniques. De plus, la configuration sur le carbone 20 restait à déterminer. En effet, il avait été tout d’abord admis, sur la base des résultats obtenus lors de l’application de la méthode de Horeau<sup>3</sup> aux composés de cette série hydroxylés en 20, qu’elle était *S*. Cependant, l’extension de la même méthode aux dérivés saturés en 21 et 22, avait donné, comme le signale une note ajoutée à la fin de l’article, un résultat opposé.\* Il importait alors de rechercher des renseignements supplémentaires qui permettraient de préciser cette configuration.

Nous nous sommes fixé, comme premier objectif, de voir s’il est possible d’épimériser ces produits au niveau des deux centres d’asymétrie créés lors de leur formation. Les spiroépoxydes 2 que l’on ob-

tient, avec de bons rendements, lorsque l’on cherche à tosyler les diols 17, 20 de cette série par action du chlorure de tosylo et de la pyridine<sup>1</sup> et dans lesquels le C-20 est inversé par rapport au produit de départ, pouvaient servir d’intermédiaires pour une telle transformation.



- 1a: R = R' = R'' = H  
 1c: R = Me, R' = R'' = H  
 1d: R = R' = H, R'' = tétrahydropyranyloxy

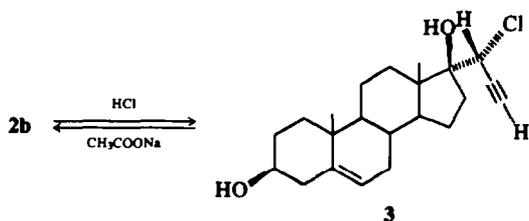


- 2a: R'' = TsO, R' = H  
 2b: R' = R'' = H  
 2c: R' = H, R'' = Ac

Nous avons alors essayé différents réactifs susceptibles d’ouvrir ces époxydes. Parmi ceux-ci, l’acide trichloroacétique, qui est connu pour effectuer cette coupure en solution benzénique sans changement de configuration,<sup>4</sup> a donné un mélange de produits inséparables. Par contre, l’acide chlorhydrique, en milieu dioxannique aqueux, a

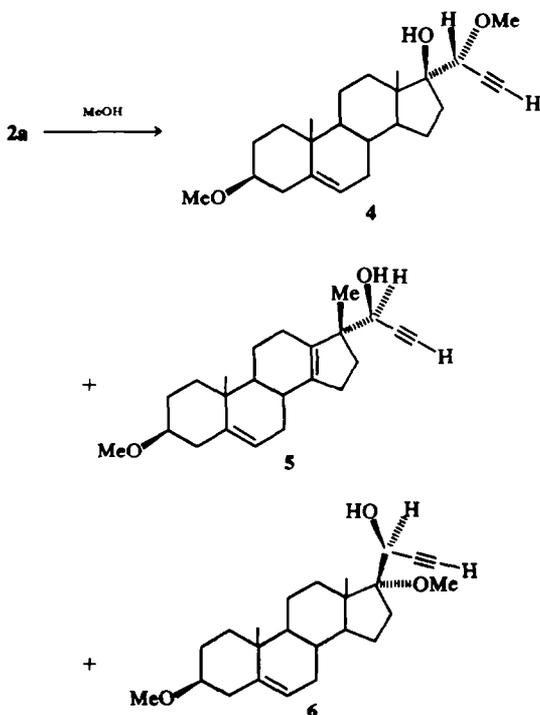
\*Cette partie du travail n’ayant pas encore été publiée, elle sera traitée dans la partie expérimentale du présent mémoire.

fourni, à partir de l'époxyde **2b**, avec un rendement de 80%, la chlorhydrine **3**. Cependant, à partir de celle-ci, la seule transformation qu'il a été possible de réaliser est la réaction inverse.



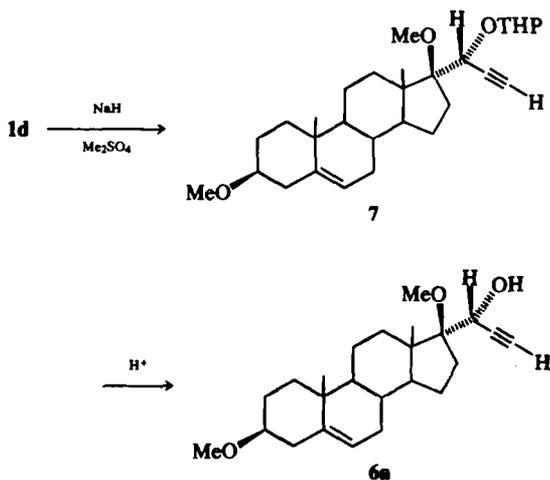
Notons en passant qu'un hydroxy-17 $\alpha$  tosylate-20 qui, lui, se prépare aisément à partir du diol correspondant,<sup>5</sup> donne dans les mêmes conditions, principalement un D-homostéroïde à côté d'une petite quantité d'époxyde. Cette différence de comportement est à rapprocher d'autres observations faites sur la grande stabilité des époxydes-17 $\beta$ ,20<sup>6</sup> comparée à celle de leurs épimères en 17. Ces derniers, en effet, se transposent sous l'action de l'acide acétique à température ordinaire en méthyl **9** 17 18-nor stéroïdes,<sup>7</sup> alors que le composé **2c** peut être recristallisé sans dommage dans l'acide acétique tiède.

Un résultat plus positif a été obtenu avec l'époxyde **2a** préparé à partir du triol **1a**. Chauffé dans le méthanol absolu, il a conduit à un mélange d'où ont pu être séparés les trois composés **4**, **5** et **6**.



La RMN a permis de montrer que ces produits se trouvent dans le mélange dans les proportions, respectivement d'environ 30, 30 et 40%. La première étape de la réaction est certainement la substitution du reste tosylate par un MeO.<sup>8</sup> L'acide ainsi libéré catalyse l'addition de l'alcool sur l'époxyde. Lorsque la coupure de l'hétérocycle a lieu au niveau du carbone secondaire 20, on a vraisemblablement à faire à une réaction S<sub>N</sub>2, donc accompagnée d'une inversion.<sup>9</sup> Par conséquent, le composé **4** doit posséder la même configuration que **1a**. Quand c'est sur le carbone 17 que la scission s'effectue, si la réaction est S<sub>N</sub>1, il se forme un carbocation qui subit un réarrangement de Wagner-Meerwein et conduit au composé **5** dans lequel le C-20 est inversé par rapport au triol **1a**. Si la substitution est concertée, on obtient l'éther alcool **6**, probablement avec changement de configuration en 17. On doit alors avoir, comme on en verra d'ailleurs la confirmation plus loin, un produit résultant d'une inversion à la fois en 17 et en 20 par rapport au même triol.

Le diéther **6a** dérivant de ce dernier a alors été préparé comme suit:



Il s'est révélé différent de **6**.

La méthode de Horeau, appliquée aux composés **5** et **6**, a donné lieu à la libération d'acide  $\alpha$ -phénylbutyrique gauche, tout comme avec le triol **1a**, alors que le diéther de ce dernier, **6a**, a fourni dans ces conditions de l'acide droit.

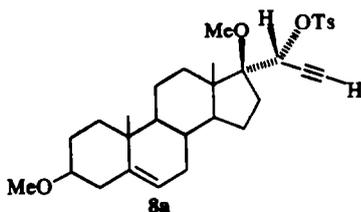
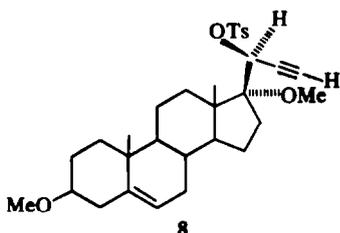
La RMN montre que, dans le deutérochloroforme (Tableau 1), le Me 18 du diéther **6a** est légèrement déplacé vers les champs faibles par rapport à son isomère **6**. Cette différence est nettement plus importante dans la pyridine.

Nous avons alors tenté de réaliser l'inversion en 20 des deux diéthers afin d'obtenir les deux autres épimères. Dans ce but, ils ont été transformés en tosylates **8** et **8a**

Tableau 1

	CDCl <sub>3</sub>					pyridine				
	Me 18	Me 19	H 20	H 23	MeO 17	Me 18	Me 19	H 20	H 23	MeO 17
2c						0.87	0.91	3.64	3.42	
3	1.00	1.04	4.63	2.75		1.12	1.05	4.91	3.30	
4	0.92	1.03	3.93	2.55	3.44 <sup>a</sup>	1.14	1.03	4.24	3.18	3.47 <sup>a</sup>
5	1.20 <sup>b</sup>	1.00	4.16	2.39		1.43 <sup>b</sup>	0.97	4.60	3.08	
6	0.88	1.03	4.55	2.57	3.48	0.95	1.02	4.94	3.27	3.75
6a	0.93	1.03	4.67	2.56	3.40	1.09	1.03	5.10	3.17	3.58
7	0.94	1.03	4.62	2.48	3.35	1.00	1.05	4.91	3.32	3.53
8a	0.90	1.01	5.20	3.0	3.37					

<sup>a</sup> MeO 20. <sup>b</sup> Migré sur le carbone 17.



Mais ceux-ci, traités dans différentes conditions par l'acétate de sodium, ont donné des mélanges d'où il n'a pas été possible d'isoler les acétates attendus.

Les deux hydroxydiéthers ont alors été hydrogénés, et leurs dérivés saturés, respectivement **9** et **9a**, oxydés par l'anhydride chromique,<sup>10</sup> ont fourni les deux céto-diéthers **10** et **10a**.

Il devenait alors évident que, dans les composés **6**, **9** et **10**, la chaîne latérale en 17 est en  $\beta$ , ce qui est encore confirmé par la RMN (voir Tableau 2). On remarque en effet le blindage important exercé dans le diéther cétonique par le carbonyle sur le Me 18, ainsi d'ailleurs que sur le MeO-17. La valeur du déplacement chimique du Me 18 est proche de celle observée pour la  $5\alpha$  - prégnanediol -  $3\beta$ ,  $17\alpha$  one - 20 et qui est de 0.48 ppm.<sup>11</sup>

Le composé **10**, réduit par LAH, a conduit à un mélange qui a été analysé en spectrographie de RMN. Il a été trouvé qu'il est constitué par environ 15% de **9** et 85% de son épimère en 20 **9b**. La comparaison des spectres de RMN de ces composés (Tableau 2), montre que pour le diéther alcool **9**, le passage du chloroforme à la pyridine entraîne un déblindage important du méthoxy en 17 alors que le méthyl-18 ne bouge pas. Dans le cas du nouveau dérivé, on constate, par contre, que dans ces conditions, c'est le méthyl-18 qui est déblindé alors que le méthoxy-17 est inchangé.

De même, à partir du céto-diéther **10a**, a été obtenu, dans des conditions identiques, un mélange constitué par 20% de **9a** et 80% de son épimère en 20 **9c**. Il est à noter que, dans ce cas, la RMN montre des différences moins nettes que précédemment.

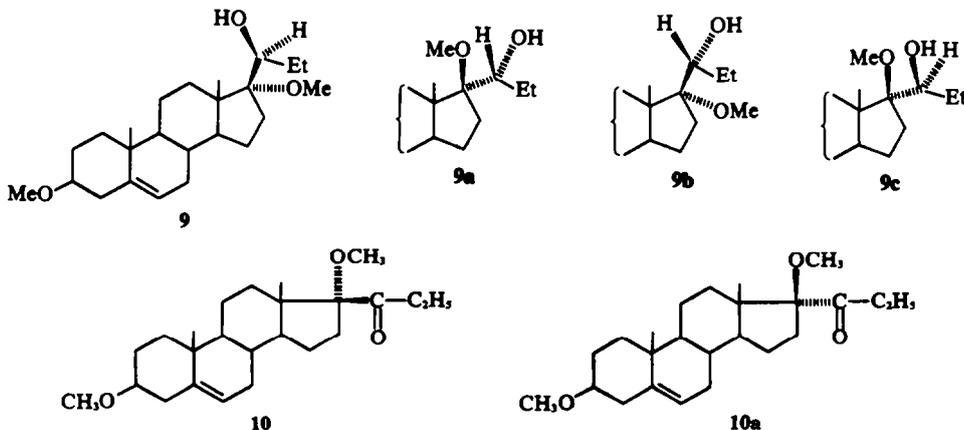


Tableau 2

	CDCl <sub>3</sub>				pyridine			
	Me 18	Me 19	MeO 3	MeO 17	Me 18	Me 19	MeO 3	MeO 17
<b>9</b>	0.78	1.0	3.38	3.43	0.78	1.02	3.29	3.63
<b>9b</b>	0.85	1.02	3.36	3.36	1.01	1.01	3.33	3.38
<b>9a</b>	0.93	1.04	3.37	3.28	1.09	1.04	3.32	3.37
<b>9c</b>	0.96	1.04	3.39	3.39	1.02	1.04	3.34	3.38
<b>10</b>	0.57	1.01	3.39	3.13	0.58	0.97	3.33	3.10
<b>10a</b>	0.94	1.02	3.37	3.24	0.98	0.98	3.31	3.18

Nous avons également mesuré l'absorption IR en solution 0.01 molaire dans CCl<sub>4</sub> de ces composés dans la région des OH, espérant en tirer des conclusions utiles sur leur conformation privilégiée. Les résultats obtenus sont représentés dans le Tableau 3. On voit que lorsque le MeO-17 est en  $\alpha$ , il est presque totalement associé avec le OH-20 dans le composé **9b** et très peu dans **9**, tandis que s'il est en  $\beta$ , le taux de chélation est, soit important (**9c**), soit moyen (**9a**).

Enfin, la rotation moléculaire des quatre épimères et de leurs acétates a été déterminée (Tableau 4).

Tableau 3

N°	$\nu_{OH}$		$I_{associé}/I_{libre}$
	libre	associé	
<b>9</b>	3640	3590	0.3
<b>9b</b>	3620	3575	17.2
<b>9a</b>	3630	3570	0.9
<b>9c</b>	3630	3555	9.6

Tableau 4

N°	MeO-17	OH-20	[M] <sub>D</sub> (dioxanne)		$\Delta[M]^{14}$
			comp. libre	acétate	
<b>9</b>	$\alpha$	$\alpha$	-266	-354	-88
<b>9b</b>	$\alpha$	$\beta$	-232	-79	+153
<b>9a</b>	$\beta$	$\beta$	-255	-304	-49
<b>9c</b>	$\beta$	$\alpha$	-315	-356	-41

## DISCUSSIONS DES RESULTATS

Il est intéressant de noter que la méthode de Horeau conduit à des résultats différents avec le composé **1c'** d'une part, et ses dérivés d'hydrogénation de la fonction acétylénique ou d'éthérisation du OH en 17 d'autre part.

Il semblait difficile, à priori, de tirer parti des différentes données ainsi recueillies sauf, peut-être, de celles relatives au composé **5** qui ne possède pas de fonction oxygénée au voisinage du carbone 20. Sa configuration serait alors *S* et celle du produit de

départ *R*. Si c'est le cas, tout se passe comme si la présence du OH en  $\beta$  sur le carbone 17 le rendait moins encombrant qu'un éthyne.

On sait par ailleurs, que la réduction par LAH d'un céto-20 hydroxy-17 $\beta$  stéroïde conduit presque exclusivement au composé *S*.<sup>12</sup> Si cette règle est valable pour des dérivés O-méthylés en 17, le composé **9c** doit posséder également cette configuration et, par conséquent, **9a** et **1a** seraient bien *R*.

La RMN des isomères **9** ne paraît pas pouvoir être exploitée telle quelle pour l'attribution des configurations. Cependant, la comparaison des spectres, en solution dans la pyridine, des composés **6a**, **9a**, du triol **1a**, de son épimère en 20 **1b** qui avait été isolé en très faible quantité,<sup>1</sup> du dérivé saturé en 5-6 et en 21-22 **11** de **1a** et enfin du 5 $\alpha$ -prégnanetriol-3 $\beta$ , 17 $\beta$ , 20 $\alpha_F$  **12**,<sup>13</sup> (Tableau 5), semble être susceptible d'apporter quelques éclaircissements à cet égard. On constate, en premier lieu, que l'hydrogénation de la triple liaison

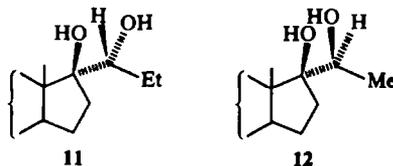


Tableau 5

	<b>6a</b>	<b>9a</b>	<b>1a</b>	<b>11</b>	<b>1b</b>	<b>12</b>
Me 18	1.09	1.09	1.20	1.21	1.14	1.12

n'affecte pas le déplacement chimique du Me 18 dans les composés ayant la chaîne latérale en  $\alpha$ . Il semble alors raisonnable de supposer que pour le dérivé saturé du triol **1b**, cette valeur sera, comme pour ce dernier, proche de 1.14 ppm. On peut admettre, de plus, que le pic correspondant du prégnanetriol **12**, de configuration *S* en 20, doit sortir très près de celui de son homologue supérieur de même configuration. Par conséquent, le triol **1b** doit être *S* en 20 et les composés **1a** et **11**, *R*.

Un dernier argument qui peut être considéré comme décisif, est apporté par la spectrographie IR des composés **9** en solution diluée. Si l'on examine un modèle de ces quatre composés, on voit que,

lorsque le MeO-17 est en  $\alpha$ , la chélation entre ce reste et le OH-20 apparaît comme très difficile du fait de l'interaction de l'éthyle avec le Me-18 si la configuration en 20 est S et, au contraire, très facile si elle est R. Pour les composés ayant le MeO en  $\beta$ , la chélation est aisée si la configuration en 20 est S et plus difficile si elle est R, à cause de l'interaction du reste éthyle avec l'hydrogène en 12 $\alpha$  ou en 14 $\alpha$ . Ceci est d'ailleurs en accord avec la règle qui veut qu'un dérivé thréo se chélate souvent plus facilement que son diastéréoisomère érythro. De ces données, on déduit les configurations en 20 suivantes pour les quatre isomères: S (20 $\alpha_F$ ) pour 9 et 9c, R (20 $\beta_F$ ) pour 9a et 9b. Le produit de départ ayant la même configuration que 9a est donc bien R (20 $\beta_F$ ).

Notons enfin, que la comparaison des rotations moléculaires des composés 9a, 9b et de leurs acétates (Tableau 4) montre que la règle d'après laquelle l'acétylation d'un OH en 20 dans un stéroïde ayant une chaîne latérale en 17- $\beta$  le rend plus dextrogyre si cet OH est en  $\beta$  et plus lévogyre s'il est en  $\alpha$ ,<sup>14</sup> est respectée ici.

On voit donc que, contrairement à ce qui avait été supposé précédemment,<sup>1</sup> "l'alcoxypropargylation" des céto-17 stéroïdes, tout comme celle des aldéhydes, conduit principalement au diastéréoisomère de configuration érythro. Il n'en reste pas moins vrai que le mécanisme proposé,<sup>2</sup> se trouve remis en question. En effet, d'après lui, la stéréosélectivité de la réaction est fonction de la taille des substituants du carbonyle. On comprend mal, dans ces conditions, la quasi-stéréospécificité observée en série stéroïde.

Les résultats obtenus ici permettent de faire encore quelques observations. On voit en particulier que l'hydrogénation de la fonction acétylénique des composés 6 et 6a, si elle n'a pratiquement pas d'effet sur l'aptitude à la chélation entre le OH et le MeO du premier, semble par contre faciliter celle-ci dans le second. L'éthynyle se comporterait donc ici comme s'il était plus gros qu'un éthyle. Ceci peut se comprendre si l'on examine un modèle de 6a et 9a. Dans la forme chélatée de la molécule, les deux restes se trouvent rapprochés du proton en 12 $\alpha$  ou en 14 $\alpha$ . Cependant, alors que dans le dérivé saturé ce sont les atomes d'hydrogène en 22 qui sont à proximité de ce proton, dans l'acétylénique c'est le carbone 23, beaucoup plus gros, qui se trouve dans cette situation.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer R-12 à 60 MHz, le tétraméthylsilane étant utilisé comme référence interne. Les mesures de spectrographie infra-rouge des produits à l'état solide ont été exécutées sur un appareil Infracord, celles en solution, sur un Perkin-Elmer U 21 à réseaux. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 141.

#### Méthoxy-3 $\beta$ dinor-21,24 cholène-5 diol-17 $\beta$ ,20 $\beta_F$

0.75 g de 1e sont hydrogénés en présence de nickel Raney. Après absorption de 2 moles d'hydrogène, on obtient 0.6 g de produit, F 135° (MeOH). Dédoublage partiel<sup>1</sup> effectué sur 0.200 g (5.52  $\times 10^{-4}$  mole) avec 0.4172 g (13.46  $\times 10^{-4}$  mole) d'anhydride  $\alpha$ -phénylbutyrique. Temps de contact, 22 h. Rendement d'estérification 12%, rendement optique 30.5%, acide phénylbutyrique libéré droit.

#### p - Toluènesulfonyloxy - 3 $\beta$ époxy - 17 $\beta$ , 20 $\alpha_F$ dinor - 21,24 cholène - 5 yne - 22 2a

5.1 g de triol 1a' dans 25 ml de pyridine et 12.5 g de chlorure de tosyl sont laissés en contact pendant 3 jours. On verse sur de la glace. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans le cyclohexane. On obtient ainsi 5.85 g (82%) de produit, F 172° (décomposition). Analyse: C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>O<sub>2</sub>S, calc. C, 72.46; H, 7.55; O, 13.31; S, 6.67; tr C, 72.59; H, 7.44; O, 13.20; S, 6.49%.

#### Chloro - 20 $\beta_F$ dinor - 21, 24 cholène - 5 yne - 22 diol - 3 $\beta$ , 17 $\beta$ 3

0.5 g d'époxyde 2b' en solution dans 24 ml de dioxanne sont additionnés de 1.5 ml d'acide chlorhydrique concentré. La solution se sépare en deux couches. On agite mécaniquement pendant 18 h. On ajoute de l'eau, essore le précipité formé et le lave à l'eau. Après séchage et recristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient 0.45 g de produit, F 165° (décomposition). Analyse: C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>Cl, calc Cl, 9.77; tr Cl, 9.44%. Le spectre IR montre une bande hydroxyle très large, empiétant sur la région des OH libres, au-delà de 3600 cm<sup>-1</sup>. En RMN, on voit une différence importante des déplacements chimiques du Me 18 en solution chloroformique et pyridinique (Tableau 1)<sup>15,16</sup> ce qui indique la présence d'un OH en 17 qui, de plus, doit être en  $\beta$ .

#### Essai de substitution du chlore par un reste acétoxy

0.1 g de 3 et 0.1 g d'acétate de potassium dans 3 ml d'éthanol, chauffés au reflux pendant 1 h, ont conduit à un composé, F 174-176° (MeOH), ne donnant pas d'abaissement par mélange avec l'époxyde 2b.

#### Méthanolyse de 2a

Diméthoxy - 3 $\beta$ , 17 $\alpha$  dinor - 21, 24 cholène - 5 yne - 22 ol - 20 $\alpha_F$  6, méthoxy - 3 $\beta$  méthyl - 17 $\beta$  trinor - 18, 21, 24 cholidène - 5, 13 yne - 22 ol - 20 $\alpha_F$  5 et diméthoxy - 3 $\beta$ , 20 $\beta_F$  dinor - 21, 24 cholène - 5 yne - 22 4. 6 g d'époxyde 2a et 70 ml d'alcool méthylique anhydre sont chauffés au reflux. Au bout d'une heure, le composé 6 cristallise. On chauffe encore pendant 2 h, puis laisse refroidir. On essore et recristallise dans AcOEt. On obtient 1.35 g de produit F (inst.) 240°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -60.5° (dioxanne, c = 0.6). Analyse: C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>, calc C, 77.37; H, 9.74; O, 12.88, tr C, 77.11; H, 9.64; O, 12.89%. Les spectres de RMN dans la pyridine et dans le chloroforme (voir Tableau 1) montrent une variation assez faible du déplacement chimique du CH<sub>3</sub>, 18,<sup>15,16</sup> ce qui indique que le OH est en 20. Ceci est confirmé par le spectre IR où l'on voit une bande OH associé vers 3370 cm<sup>-1</sup>. Dédoublage partiel<sup>1</sup> effectué sur 151.5 mg: rendement optique 36%, signe négatif. Acétate: F 191° (CH<sub>3</sub>OH), [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -43.8° (dioxanne, c = 0.9). Tosylate 8: F 119° (déc.) (éther de pétrole), Analyse: C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>S, calc C, 70.69; H, 8.04; O, 15.19; S, 6.09; tr C, 70.75; H, 7.96; O, 15.08; S, 6.00%.

Les eaux mères, évaporées, donnent 3.1 g de produit

qui a été analysé en RMN par comparaison des pics des hydrogènes en 20. Il est ainsi apparu qu'il est constitué, en moles, par environ 20% de 6, 40% de 5 et 40% de 4, ce qui, compte tenu de la fraction de 6 déjà isolée, donne des proportions, respectivement, de 40, 30 et 30%. On chromatographie sur 50 g de gel de silice. On élue avec un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{CCl}_4$  à 85 pour 15. Les fractions obtenues sont analysées par chromatographie en couche mince.

On obtient ainsi d'abord 0.9 g de composé 5 brut qui, recristallisé dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole, fond à 138–139° (0.5 g). Analyse  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_2$ , calc C, 81.13; H, 9.47; O, 9.40; tr C, 81.30; H, 9.37; O, 9.31%.

Les principales données de RMN de ce produit sont consignées dans le Tableau 1. On note également l'absence de proton vinylique, à part celui en 5. Dédoublage partiel effectué sur 0.155 g: rendement d'estérification 81%, rendement optique 9%, acide gauche. Puis on isole 1 g de 4 que l'on recristallise plusieurs fois dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole: F 157–158° (0.45 g). Analyse  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_2$ , calc C, 77.37; H, 9.74; O, 12.88; tr C, 77.41; H, 9.72; O, 12.83%. La RMN (Tableau 1) montre une variation importante du déplacement chimique lors du changement de solvant  $\text{CDCl}_3$ -pyridine. En accord avec ceci, le spectre IR montre une bande OH fine à  $3570\text{ cm}^{-1}$ . On obtient enfin une 3ème fraction de 0.65 g de 6 impur.

*Diméthoxy - 3 $\beta$ , 17 $\beta$  tétrahydropyranyloxy - 20 $\beta$ <sub>F</sub> dinor - 21, 24 cholène - 5 yne - 22 7*

3.8 g (0.007 mole) de composé 1d, dissous dans 25 ml de DMSO, sont ajoutés à une suspension de 1.3 g d'hydruure de sodium dans 25 ml de DMSO sous une atmosphère d'azote. On agite pendant 1 h, puis on ajoute goutte à goutte 5 ml de sulfate de méthyle tout en refroidissant par un bain d'eau. On laisse réagir pendant la nuit, puis on verse sur un mélange de glace et de soude 2N (30 ml). Après quelques heures, le précipité est essoré, séché et recristallisé dans l'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 2.05 g de composé 7 F 163–174° ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ). Analyse  $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_4$ , calc C, 76.27; H, 9.71; O, 14.02; tr C, 76.02; H, 9.73; O, 14.05%.

*Diméthoxy - 3 $\beta$ , 17 $\beta$  dinor - 21, 24 cholène - 5 yne - 22 ol - 20 $\beta$ <sub>F</sub> 6a*

0.8 g de 7 sont chauffés au bain-marie avec 0.8 g d'acide acétique, 0.8 g d'eau et 3 ml d'alcool pendant une heure et demie. On ajoute de l'eau, essore, lave, sèche et recristallise dans l'acétate d'éthyle. On obtient 0.4 g de produit F 218–219°,  $[\alpha]_D^{25} = -80.1^\circ$  (dioxanne,  $c = 0.7$ ). Analyse  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_2$ , calc C, 77.37; H, 9.74; O, 12.88; tr C, 77.26; H, 9.56; O, 13.14%. Dédoublage partiel effectué sur 151.5 mg: rendement optique 12.5%, acide droit. Acétate: F 150–151° ( $\text{MeOH}$ ),  $[\alpha]_D^{25} = -100.0^\circ$  (dioxanne,  $c = 0.8$ ). Tosylate 8a, F 120° (déc.) (éther de pétrole). Analyse  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{S}$ , calc C, 70.69; H, 8.04; O, 15.19; S, 6.09; tr C, 70.76; H, 7.91; O, 15.34; S, 5.99%.

*Diméthoxy - 3 $\beta$ , 17 $\alpha$  dinor - 21, 24 cholène - 5 ol - 20 $\alpha$ <sub>F</sub> 9*

Le composé 6, hydrogéné en présence de nickel Raney, donne, après absorption de 2 moles d'hydrogène, le dérivé saturé correspondant 9, F 188° ( $\text{EtOH}$ ),  $[\alpha]_D^{25} = -70.7^\circ$  (dioxanne,  $c = 1$ ). Analyse calc.  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_2$ , C, 76.55; H, 10.71; O, 12.75; tr. C, 76.85; H, 10.75; O, 12.74%. Acétate: F 139–140° ( $\text{MeOH}$ ),  $[\alpha]_D^{25} = -84.7^\circ$  (dioxanne,  $c = 1$ ), Analyse calc.  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4$ , C, 74.60; H, 10.11; O, 15.29; tr. C, 74.63; H, 9.93; O, 15.23%.

*Diméthoxy - 3 $\beta$ , 17 $\beta$  dinor - 21, 24 cholène - 5 ol - 20 $\beta$ <sub>F</sub> 9a*

Obtenu dans les mêmes conditions à partir de 6a, F 153° (éther de pétrole),  $[\alpha]_D^{25} = -67.8^\circ$  (dioxanne,  $c = 1$ ). Analyse: calc.  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_2$ , C, 76.55; H, 10.71; O, 12.75; tr. C, 76.58; H, 10.69; O, 12.80%. Acétate: F 129–130° ( $\text{MeOH}$ ),  $[\alpha]_D^{25} = -72.8^\circ$  (dioxanne,  $c = 1$ ). Analyse calc.  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4$ , C, 74.60; H, 10.11; O, 15.29; tr. C, 74.27; H, 10.13%.

*Diméthoxy - 3 $\beta$ , 17 $\alpha$  et  $\beta$  dinor - 21, 24 cholène - 5 ones - 20 10 et 10a*

Les hydroxyéthers 9 et 9a, oxydés par le réactif de Jones,<sup>10</sup> ont conduit aux composés 10 F 166° ( $\text{EtOH}$ ), et 10a F 107° ( $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ ). Analyse calc.  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3$ , C, 76.96; H, 10.23; O, 12.82; tr. 10 C, 76.86; H, 9.94; 10a C, 76.73; H, 9.96; O, 12.99%.

*Diméthoxy - 3 $\beta$ , 17 $\alpha$  dinor - 21, 24 cholène - 5 ol - 20 $\beta$ <sub>F</sub> 9b*

0.3 g de composé 10 dans 3 ml de THF anhydre et 2 ml d'une solution 1N de LAH dans l'éther sont laissés en contact 3 h. Après traitement et recristallisation dans  $\text{AcOEt}$ , on obtient 0.15 g de produit F = 148–150°,  $[\alpha]_D^{25} = -61.8^\circ$  (dioxanne,  $c = 1$ ). Analyse calc.  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3$ , C, 76.55; H, 10.71; tr. C, 76.43; H, 10.79%. Acétate: F 138° ( $\text{MeOH}$ ),  $[\alpha]_D^{25} = -18.9^\circ$  (dioxanne,  $c = 1$ ). Analyse calc.  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4$ , C, 74.60; H, 10.11; tr. C, 74.55; H, 10.04%.

*Diméthoxy - 3 $\beta$ , 17 $\beta$  dinor - 21, 24 cholène - 5 ol - 20 $\alpha$ <sub>F</sub> 9c*

Dans les mêmes conditions, le cétdiéther 10a conduit au composé 9c F 145–147° ( $\text{MeOH}$ ),  $[\alpha]_D^{25} = -83.8^\circ$  (dioxanne,  $c = 1$ ). Analyse calc.  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3$ , C, 76.55; H, 10.71; O, 12.75; tr. C, 76.43; H, 10.83; O, 12.59%. Acétate: F 136° ( $\text{MeOH}$ ),  $[\alpha]_D^{25} = -85.1^\circ$  (dioxanne,  $c = 1$ ). Analyse calc.  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4$ , C, 74.60; H, 10.11; O, 15.29; tr. C, 74.55; H, 9.94; O, 15.27%.

**Remerciement**—Nous voudrions remercier M. Horeau et Melle Nouaille pour leurs conseils et leur aide dans les mesures de dédoublage partiel.

#### REFERENCES

- H. Chwastek, R. Epsztein et N. Le Goff, *Tetrahedron* **29**, 883 (1973)
- F. Mercier, R. Epsztein et S. Holand, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 690 (1972)
- A. Horeau et H. B. Kagan, *Tetrahedron* **20**, 2431 (1964)
- G. Berti, F. Bottari, B. Macchia et F. Macchia, *Ibid.* **21**, 3277 (1965)
- K. I. H. Williams, M. Smulowitz et D. K. Fukushima, *J. Org. Chem.* **30**, 1447 (1965)
- D. N. Kirk et M. A. Wilson, *J. Chem. Soc. (C)* 414 (1971)
- M. Dvolaitzki et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2793 (1963)
- A. Butenandt et W. Grosse, *Ber.* **69**, 2776 (1936)
- R. C. Elderfield, *Heterocyclic compounds*, Wiley, New York, Vol. 1, p. 33
- K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones et B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **39** (1946)
- D. N. Kirk et A. Mudd, *J. Chem. Soc. (C)* 2045 (1970)
- C. Ouannes et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1348 (1965)
- I. Salamon, *Helv. Chim. Acta* **32**, 1306 (1949)
- L. F. Fieser et M. Fieser, *Experientia* **4**, 285 (1948)
- K. Tori et K. Aono, *Ann. Rept. Shionugu Res. Lab.* **14**, 136 (1964)
- P. V. Demarco, E. Farkas, D. Doddrell, B. L. Mylari et E. Wenkert, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5480 (1968)