

## iodo-18 PREGNANES—II†

### REACTIVITE DES IODO-18 PREGNANOL-(20R), ET IODO-18 PREGNANONE-20

PATRICK CHOAY, CLAUDE MONNERET et QUI KHUONG-HUU  
Institut de Chimie des Substances Naturelles, 91190 Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 5 August 1977; accepted for publication 27 October 1977)

**Résumé**—Les substitutions nucléophiles en C-18 de stéroïdes sont étudiées, en tenant compte des réactions de voisinage des substituants en C-20.

La synthèse de dérivés de l'androstane substitué en 18, a été réalisée et discutée.

**Abstract**—The influence of neighbouring groups at C-20 in the nucleophilic substitution at C-18 of steroids has been studied.

The synthesis of derivatives at C-18 of members of the androstane series has been effected and is discussed.

L'isolement des iodo-18 pregnanol-(20R),<sup>1</sup> intermédiaires de la "réaction à l'hypoiodite"<sup>2</sup> appliquée aux pregnanol-(20R), a permis d'obtenir de façon stéréospécifique les oxirannes-18(20R).<sup>1</sup> D'autre part, l'oxydation des iodo-18 pregnanol-(20R) donne quantitativement les iodo-18 pregnanone-20 correspondantes. La réactivité de ces deux derniers types de composés est étudiée, tant au niveau de l'iode en 18 que de la fonction oxygénée en 20.

#### Réactivité des iodo - 18 pregnanol - (20R) (Schéma 1)

En ce qui concerne ce type de dérivé, la proximité du groupement partant (iode en C-18) et du groupement nucléophile (hydroxyle en C-20) entraîne une cyclisation intramoléculaire par simple chauffage dans un solvant dipolaire aprotique comme le *N,N'*-diméthylformamide. Dans ces conditions, il est impossible de réaliser une substitution nucléophile bimoléculaire sur le carbone 18, même en présence d'un nucléophile fort comme l'azoture de sodium. En atténuant le caractère nucléophile de l'oxygène de l'hydroxyle, par acétylation, l'attaque nucléophile de  $N_3^-$ , du milieu réactionnel, devient compétitive et permet d'introduire la fonction azide en C-18. L'acétylation de 1 est réalisée par l'anhydride acétique à 20°, en présence soit d'acide de *p*-toluène sulfonique, soit de pyridine. En solution dans l'hexaméthylphosphorotriamide (HMPT) et en présence d'azoture de sodium, l'iodo-ester 2 conduit à l'azido-ester 3. Une corrélation démontrant la substitution de l'iode dans 2 par une fonction azide a été réalisée par l'obten-

tion du *N*-déméthyl-5 $\alpha$ -conanène-20(N) one-3 6. La réduction de 3 par  $LiAlH_4$  conduit à l'amine-diol 4 qui peut être, soit acétylée, 5 soit oxydée pour conduire à une base de Schiff intramoléculaire, la pyrroline 6.<sup>3</sup>

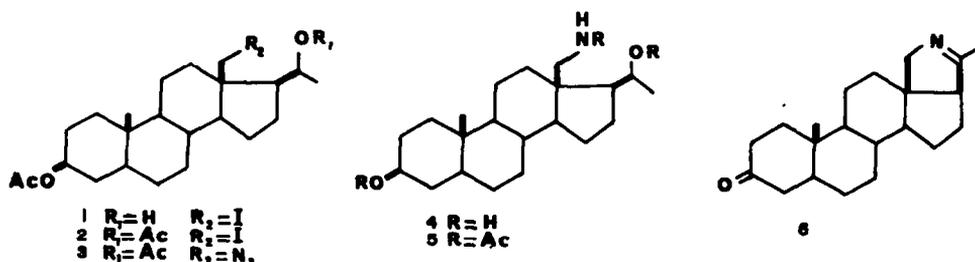
#### Réactivité des iodo - 18 pregnanone - 20 (Schéma 2)

Bien que le caractère nucléophile de la fonction oxygénée cétonique soit moins marqué que celui de la fonction hydroxylée, on peut encore observer, à partir de l'oxygène en 20, une cyclisation intramoléculaire, soit en favorisant le départ de l'iode, soit en augmentant la nucléophilie de l'oxygène.

Le premier processus s'observe lorsque l'on traite les iodo-18 pregnanones-20 par l'acétate d'argent, en présence de solvant hydroxylé, pour préparer les acétals correspondants.<sup>1</sup>

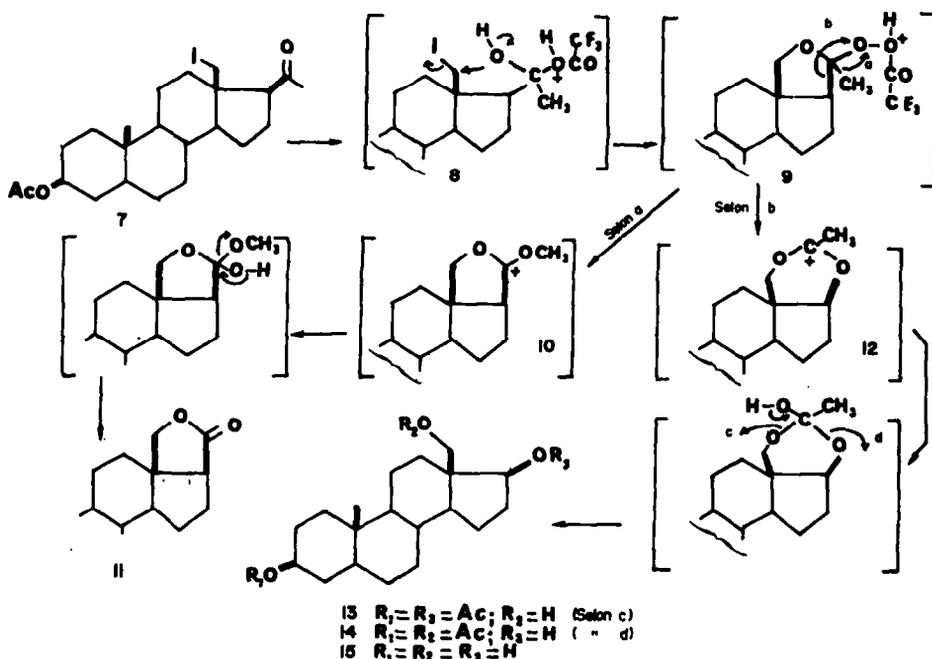
Le second processus s'observe dans les conditions de la réaction de Baeyer-Villiger avec l'acide trifluoropercétique.<sup>4</sup> L'iodo-cétone 7 conduit alors à trois produits, 11, 13 et 14, en proportions égales et avec un rendement global d'environ 75% en produits isolés.

La structure du produit le moins polaire, 11, est déduite de l'examen de son spectre IR (bande d'absorption d'une lactone) et de son spectre RMN (perte du méthyle 21). Ces données ainsi que la spectrométrie de masse et l'analyse permettent de proposer pour 11 la structure de type hydroxy-18 étanoïque-5 $\alpha$ ,17 $\alpha$ H (lactone 20 $\rightarrow$ 18). Les deux autres composés 13 et 14, de même formule brute, présentent en IR des bandes correspondantes aux vibrations d'alcool et d'ester. Leurs spectres de RMN montrent la perte du méthyle 21 et l'apparition d'une seconde fonction ester acétique. Les hydrolyses alcalines de 13 et 14 conduisent au même triol 15. Les ions M-31 et M-73 observés respectivement en spectrométrie de masse pour 13 et 14 corroborent la



Scheme 1.

†Ce travail fait partie de la thèse de Doctorat d'Etat de Patrick Choay soutenue le 21.12.1973 à la Faculté des Sciences d'Orsay. Nouvelle adresse: Institut Choay, 10, rue Morel, 92120 Montrouge, France.



Scheme 2.

nature des substitutions en 18 (rupture homolytique de la liaison C-13, C-18).<sup>5</sup> Les dérivés 13 et 14 sont donc respectivement les diacétoxy-3 $\beta$ ,17 $\beta$  hydroxy-18 et diacétoxy-3 $\beta$ ,18 hydroxy-17 $\beta$  androstanes.

La réaction de Baeyer-Villiger procéderait de façon classique par protonation du carbonyle suivie de l'addition de l'acide trifluoroacétique conduisant à l'intermédiaire 8. L'oxygène en 20 retrouverait un caractère hydroxylique et il pourrait attaquer le carbone 18 avec élimination d'iode (coloration immédiate de la solution après addition de l'acide) pour donner 9. L'élimination de l'acide trifluoroacétique provoquerait, soit la migration de la liaison C<sub>20</sub>-C<sub>21</sub> (voie a), soit celle de la liaison C<sub>17</sub>-C<sub>20</sub> (voie b). La formation de 10 expliquerait l'obtention de la lactone 11, la formation de 12, celle des alcool-esters 13 et 14.

Dans le cas des iodo-18 pregnanone-20, un deuxième type de cyclisation (Schéma 3) peut survenir lors de l'énolisation du carbonyle. C'est ainsi que l'iodo-cétone 7 fournit quantitativement la cyclopropyl-cétone 17 à 20° en présence de potasse méthanolique. La cyclopropyl-cétone 18 est obtenue à partir de 16, soit par traitement identique, soit par chauffage à 90° dans l'HMPT.

Les structures de 17 et de 18 sont déduites de leurs données physicochimiques (IR: absorption de cétone  $\alpha$ -cyclopropanique à 1675 cm<sup>-1</sup>; RMN: système AB à 0.90 et 1.20 ppm, J = 4 Hz) (CH<sub>2</sub>-18). Celle de 18 est confirmée par sa réduction par LiAlH<sub>4</sub> en cyclopropanols épimères en 20, 19, qui présentent dans leur spectre de RMN les signaux caractéristiques de protons cyclopropaniques vers 0.50 ppm.

Lorsque l'iodo-cétone 7 est traitée en phase hétérogène (acétate de sodium, eau, éther) elle donne quantitativement l'iodo-cétone épimère en C-17, 20. Ceci contraste avec ce que l'on observe habituellement pour les pregnanone-20 non substituées en 18, où l'on observe un équilibre (70%) en faveur de l'isomère 17 $\alpha$  H. La présence d'un groupement encombrant comme l'iode peut expliquer l'épimérisation de 7 en 20, épimérisation

qui supprimerait l'interaction 18,20. Lorsque cette interaction est moindre, comme dans le cas de l'azido-18 pregnanone-20, 21, l'épimérisation dans la potasse méthanolique conduit à l'équilibre thermodynamique 17 $\alpha$  H/17 $\beta$  H = 60/40. L'hypothèse suivante pourrait expliquer les différents résultats observés.

● En présence d'acétate (base faible) il y aurait après arrachement du proton en 17, protonation rapide due au milieu aqueux et formation de 20.

● De son côté, le HMPT anhydre est également susceptible d'arracher le proton en 17 mais en absence de protonation rapide c'est la cyclisation qui domine.

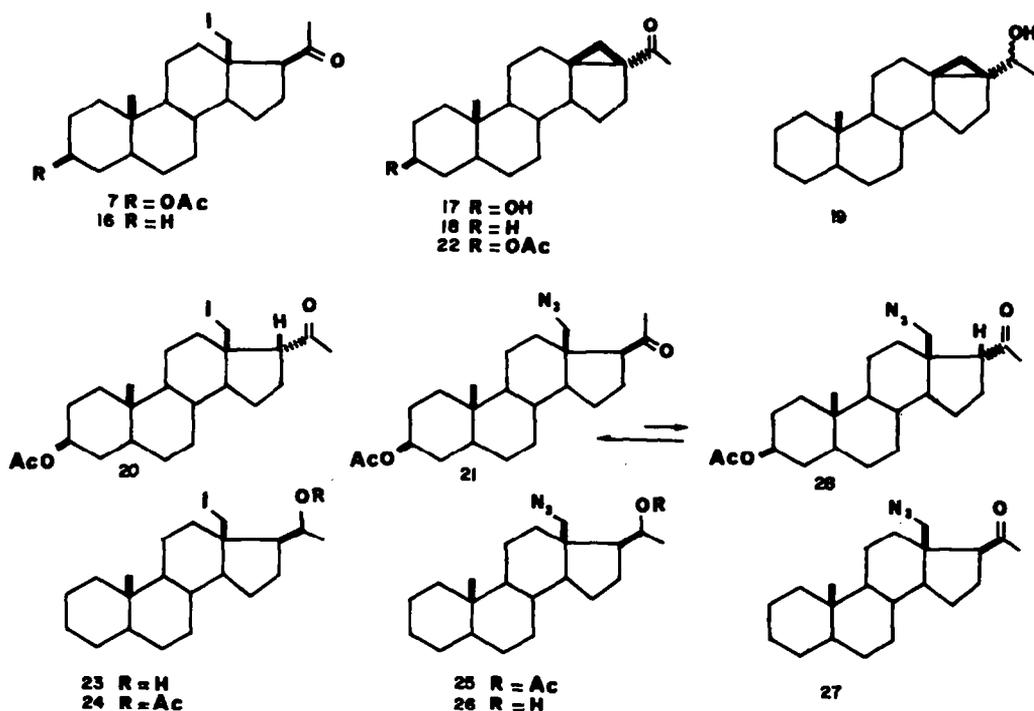
● La même explication est valable dans le milieu fortement basique qu'est la potasse méthanolique où la protonation n'est pas favorisée non plus.

L'encombrement de l'iode, déjà évoqué lors de l'épimérisation de l'iodo-cétone 7 en 20, pourrait également expliquer l'arrachement difficile du proton en 17 $\beta$  de 20. Ainsi le céto-stéroïde 20 est plus stable que son épimère 7 et n'évolue pas vers la cyclopropyl-cétone 17 dans la potasse méthanolique 0.1 N ou dans le HMPT à 90°. Il faut une base plus forte comme le méthanolate de sodium ou les conditions décrites par Kirk *et al.*<sup>6</sup> pour que la cétone 17 $\beta$  H, 20, conduise par cyclisation à la cyclopropyl cétone 17.

Le traitement du dérivé iodé 7 par l'azoture de sodium dans du HMPT donne un mélange du céto-azide 21 et de la cyclopropyl-cétone 22 identifiée après réduction par LiAlH<sub>4</sub> en mélange des dérivés hydroxylés (20R) et (20S), du même type que 19.

Une meilleure voie d'accès aux azido-18 pregnanone-20 peut être développée par azidolyse au niveau des iodo-esters comme 2 puis hydrolyse alcaline et oxydation de la fonction en 20. Selon ce principe l'azido-cétone 27 a été préparée par azidolyse de l'iodo-ester 24 (24  $\rightarrow$  25  $\rightarrow$  26  $\rightarrow$  27) (Schéma 3).

La compétition que l'on observait entre la substitution



Scheme 3.

de l'iode (formation de 21) et son élimination (formation de 22) lors de l'action de l'azoture de sodium dans du HMPT sur 7 disparaît si l'on réalise la même réaction sur l'iodo-cétone  $17\beta$  H, 20. Celle-ci ne conduit dans ces conditions qu'au seul céto-azide 28 qui présente, par ailleurs, une courbe de dichroïsme circulaire inverse de celle de 21.

L'obtention du seul produit de substitution 28 s'explique par l'éloignement de l'iode et du carbonyle dans le cas des iodo-cétones- $17\beta$  H, éloignement non favorable aux réactions de cyclisation intramoléculaire. Contrairement à ce que nous avons observé dans le cas de 7,<sup>1</sup> l'action du méthanol en présence d'acétate d'argent sur 20 ne conduit pas à la formation de l'acétal correspondant. Il est donc possible d'envisager les réactions classiques des carbonyles en C-20 sans modifications en C-18, en particulier des réactions de dégradation de la chaîne en C-17 permettant d'accéder à des iodo-18 androstanes. C'est ainsi que nous avons comparé la réactivité des iodo-18 pregnanones et épi-17 pregnanones vis à vis de différents agents nucléophiles (Schéma 4).

L'oximation de l'iodo-cétone  $17\alpha$  H 7 entraîne la formation quantitative de la nitroène 29. Ce résultat est à rapprocher de l'obtention de nitroène par oximation de  $\gamma$ -tosyl-cétone.<sup>7</sup> De son côté, l'iodo-cétone  $17\beta$  H 30 conduit dans les mêmes conditions à l'iodo-oxime 31 qui peut être tosylée pour donner 32. L'iodo-tosyloxime 32 traitée par du chlorure de thionyle puis de la potasse subit un réarrangement de Beckmann<sup>8</sup> pour fournir l'iodo-18 acétamido- $17\alpha$  androstane, 33 (rdt > 95%).

Nous avons également comparé l'action de la tosylhydrazine sur ces deux types d'iodo-cétones. Dans le cas de 7 il y a formation de deux dérivés 34 et 35 dans le rapport d'environ 1:2 et isolés avec, respectivement, 22 et 46% de rdt. La structure de tétrahydropyridazine de 34 et 35 a été établie d'après leurs données physico-chimiques et l'obtention de tels composés est à rapprocher

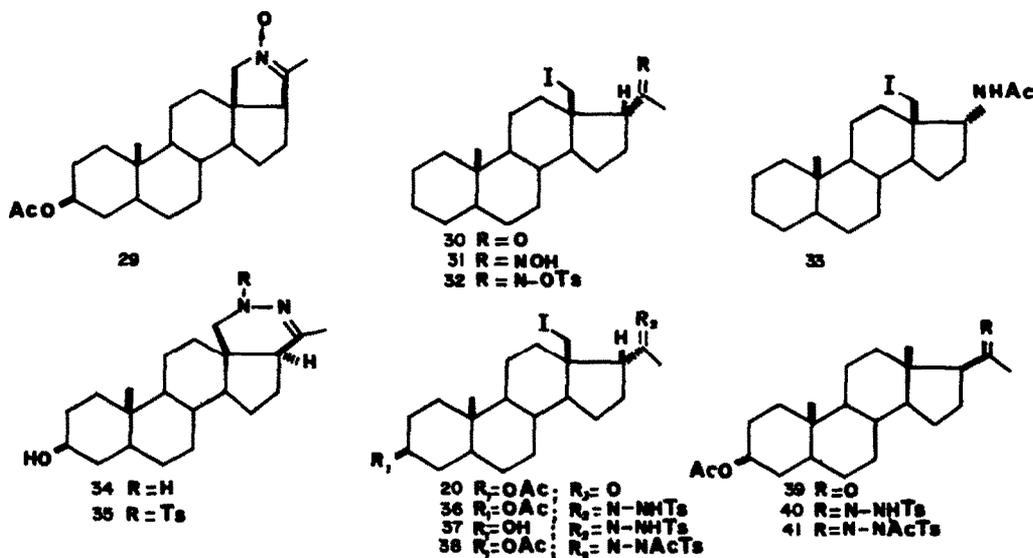
de l'action d'hydrazines sur des  $\gamma$ -chloro-cétones.<sup>9</sup> Dans le cas de 20, c'est la tosylhydrazone correspondante, 36, qui se forme. La catalyse utilisée entraîne l'hydrolyse partielle du groupement ester en C-3, pour donner 37. L'acétylation du produit brut de la réaction conduit à 38. La structure de 38 est corroborée par comparaison de ses données spectrales avec celles de 41, lui-même obtenu à partir de l'acétoxy- $3\beta$  pregnanone-20, 39, par l'intermédiaire de 40.

L'obtention aisée des azido-18 pregnanone-20 nous a conduit à étudier leur comportement dans les conditions de dégradation de la chaîne en C-17 selon Baeyer-Villiger. L'action de l'acide trifluoroperacétique sur l'azido-18 pregnanone-20, 21, provoque l'élimination de  $N_2$  avec obtention d'une *N*-acétyl azétidine 42. Ce même dérivé peut être obtenu avec un meilleur rendement (70%) par simple catalyse acide (éthérate de trifluorure de bore) (Schéma 5).

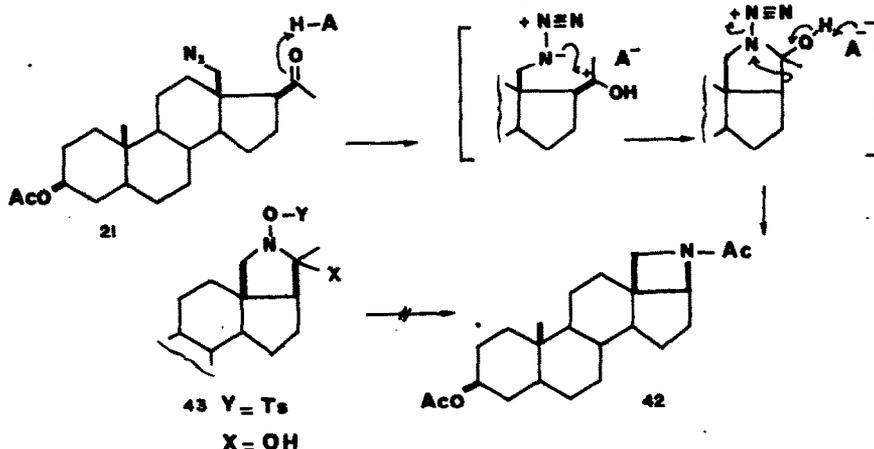
Le mécanisme proposé fait intervenir une protonation du carbonyle suivie d'une attaque nucléophile intramoléculaire par l'azote  $\alpha$  de l'azide en C-18. Le groupe  $N_2^+$  très nucléofuge pourrait déclencher ensuite la migration de la liaison C-17, C-20, pour conduire à 42. Il faut remarquer que ce réarrangement n'est pas observé par Lusinchi *et al.*<sup>10</sup> à partir de pseudo-bases 43 bien que des transpositions de même type aient déjà été décrites sur des stéroïdes par Barton *et al.*<sup>11</sup>

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion pris en tubes capillaires ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sauf indication contraire, en solution chloroformique (chloroforme RP, contenant 0,5% d'éthanol) à une concentration voisine de 1% et une température de 20°, à l'aide du Quick-polarimètre électronique Jouan-Roussel. Les spectres IR ont été obtenus, sauf exception, dans le Nujol à l'aide du Perkin-Elmer 257. Les spectres de RMN ont été mesurés en solution dans  $CDCl_3$  à l'aide du Varian A-60, les déplacements chimiques  $\delta$  étant exprimés en ppm (tétraméthyl silane, référence zéro) et les constantes de



Scheme 4.



Scheme 5.

couplage en Hz. Les spectres de masse ont été mesurés à l'aide d'un MS 9, les intensités relatives des ions étant exprimés en % de  $\Sigma_{20}$ . Les chromatographies sont faites soit sur colonne d'alumine standard (Merck), activité II et III, soit sur plaques préparatives de gel de silice G, selon Stahl (Merck), soit sur Florisil 60-100 mesh. Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. Tous les composés pour lesquels le mot "analyse" est indiqué, suivi d'une formule moléculaire explicite, ont fourni des résultats analytiques élémentaires correspondant à la théorie  $\pm 0.2\%$ .

#### Diacétoxy-3 $\beta$ , (20R) azido-18 prégnane-5 $\alpha$ , 2

Une solution de l'iodo-alcool 1 (1.1 g) dans de l'anhydride acétique (10 cm<sup>3</sup>) et de la pyridine (10 cm<sup>3</sup>) est agitée magnétiquement à la température ambiante durant une nuit. Le mélange réactionnel est alors dilué par de l'eau et extrait par du chlorure de méthylène. La phase organique est acidifiée par quelques gouttes d'acide chlorhydrique, lavée à l'eau, alcalinisée par de l'ammoniaque puis séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation sous pression réduite du solvant, on obtient un résidu (1.8 g) qui est cristallisé dans l'hexane, F 131.5°;  $[\alpha]_D^{20} -2$ ; IR:  $\nu$  (OAc), 1725, 1240 et 1025 cm<sup>-1</sup>; RMN: s, 0.82 (CH<sub>3</sub>-19), d, 1.16 (J = 6) (CH<sub>3</sub>-21), s, 2.0 (6H) (OAc-3 et -20), AB, 3.01 et 3.30 (J = 11) (CH<sub>2</sub>-18), m, 4.80 (2H) (H-3 et H-20); SM: M<sup>+</sup> 530 (absent), pics à m/e 470 (M-60, traces), 403 (M-I, 3%), 283 (M-I-60-60, 7%), 43 (13%).

#### Diacétoxy-3 $\beta$ , (20R) azido-18 prégnane-5 $\alpha$ , 3

On dissout l'iodo-ester 2 (760 mg) dans du HMPT (15 cm<sup>3</sup>) et ajoute l'azoture de sodium (1.4 g). Le mélange réactionnel est agité 3 h sous atmosphère d'azote à 90°. La solution est alors refroidie, additionnée d'eau et extraite par un mélange benzène/éther (1:1). La phase organique est lavée à l'eau jusqu'à pH neutre, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Cristallisé du méthanol, on obtient 3, F 132°;  $[\alpha]_D^{20} +20$ ; IR:  $\nu$  (azide), 2100 cm<sup>-1</sup>,  $\nu$  (OAc), 1725, 1250 et 1030 cm<sup>-1</sup>; RMN: s, 0.84 (CH<sub>3</sub>-19), d, 1.16 (J = 6) (CH<sub>3</sub>-21), s, 2.0 (6H) (OAc-3 et -20), AB, 3.11 et 3.55 (J = 13) (CH<sub>2</sub>-18), m, 4.75 (6H) (H-3 et H-20); SM: M<sup>+</sup> 445 (absent), pics à m/e 417 (M-28, 4%), 402 (M-28-15, 2.5%), 358 (M-28-59, 6%), 357 (M-28-60, 4%), 269 (2.5%), 43 (8%).

#### Dihydroxy-3 $\beta$ , (20R) amino-18 prégnane-5 $\alpha$ , 4

La solution d'azido-ester 3 (100 mg) dans du tétrahydrofurane (20 cm<sup>3</sup>) est agitée sous azote en présence d'aluminiumhydruure de lithium (200 mg). Le mélange est porté à reflux durant 3 h. Après refroidissement, la solution est diluée par de l'éther éthylique et l'excès d'hydruure est détruit par addition ménagée d'une solution saturée de sulfate de sodium. La suspension est séchée par addition de sulfate de sodium, puis filtrée. Le filtrat concentré sous pression réduite laisse un résidu (75 mg) qui, cristallisé de l'éthanol, fournit 4, F 240°; IR:  $\nu$  (OH et NH<sub>2</sub>) de 3200 à 3500 cm<sup>-1</sup>; RMN (CD<sub>3</sub>OD): s, 0.85 (CH<sub>3</sub>-19), d, 1.12 (J = 6) (CH<sub>3</sub>-

21), AB, 2.42 et 2.85 ( $J = 13$ ) ( $\text{CH}_2$ -18), m, 3.55 (2H) (H-3 et H-20); SM: pics à *m/e* 335 ( $M^+$ , 1.5%), 320 (M-15, 0.5%), 304 (M-31, 1%), 30 ( $\text{CH}_2\text{NH}_2$ , 7%).

**Diacétoxy-3 $\beta$ , (20R) acétamido-18 prégnane-5a, 5**

On dissout l'amide-diol 4 (100 mg) dans un mélange de pyridine ( $5\text{ cm}^3$ ) et d'anhydride acétique ( $6\text{ cm}^3$ ) et agite une nuit à température ambiante. Le mélange est alors acidifié par de l'eau chlorhydrique et extrait par du chlorure de méthylène. Après alcalinisation par de l'eau ammoniacale, la phase organique subit le traitement habituel pour laisser un résidu (100 mg) pur en CCM (neutre,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (9:1) qui cristallise de l'acétone/hexane,  $F$  160°;  $[\alpha]_D^{20} + 36^\circ$ ; IR:  $\omega$  (NH),  $3250\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu$  (OAc), 1735, 1240 et  $1030\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu$  (amide), 1735 et 1565; RMN: s, 0.88 ( $\text{CH}_3$ -19), d, 1.16 ( $J = 6$ ) ( $\text{CH}_3$ -21), s, 1.92 (OAc-20), s, 2.00 (OAc-3), s, 2.05 (N-Ac), m, 3.76 ( $\text{CH}_2$ -18), m, 4.80 (2H) (H-3 et H-20), m, 5.95 (NH); SM: pics à *m/e* 461 ( $M^+$ , 2%), 329 (M-60-72, 2%), 269 (M-120-72, 3%), 57 (9%), 43 (8%).

**N-Déméthylconan-5a ène-20(N) one-3, 6**

On ajoute par petites fractions une solution d'oxyde chromique (110 mg) dans  $0.5\text{ cm}^3$  d'eau à une solution de 4 (160 mg) dans de l'acide acétique ( $5\text{ cm}^3$ ). Après 12 h d'agitation magnétique, l'excès de réactif est détruit par addition d'éthanol, puis le mélange réactionnel est alcalinisé par de l'eau ammoniacale et extrait par de l'éther. Après traitement habituel de la phase organique, l'évaporation sous pression réduite du solvant laisse un résidu (132 mg) qui cristallise de l'éthanol,  $F$  135° (Réf. (3) 118°-122°) (hexane), 137°-138° (cyclohexane);  $[\alpha]_D^{20} + 56^\circ$  (Réf. (3) +59°); IR:  $\nu$  (C=O),  $1715\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu$  (C=N),  $1650\text{ cm}^{-1}$ ; RMN: s, 1.00 ( $\text{CH}_3$ -19), t, 1.93 ( $J = 1.5$ ) ( $\text{CH}_3$ -21),  $A_2$ , 3.40 ( $\text{CH}_2$ -18); Analyse:  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}$  (C, H, O).

**Réaction de Baeyer-Villiger appliquée à l'iodo-cétone, 7**

(1) *Préparation de l'acide trifluoroacétique.* On ajoute, avec précautions de l'eau oxygénée à 400 vol. ( $1.5\text{ cm}^3$ ) à une solution de chlorure de méthylène ( $2.5\text{ cm}^3$ ) refroidie à  $-5^\circ\text{C}$  et agitée magnétiquement. Toujours à  $-5^\circ\text{C}$ , l'anhydride trifluoroacétique est ensuite ajoutée en 30 min environ. Le milieu réactionnel est ensuite agité 15 min à température ambiante.

(2) *Préparation de la solution tamponnée d'iodo-cétone.* L'iodo-cétone 7' (500 mg) est dissoute dans du chlorure de méthylène ( $20\text{ cm}^3$ ) en présence de phosphate disodique (2.1 g).

(3) *Réaction proprement dite.* La solution de peracide est versée progressivement sur la suspension contenant l'iodo-cétone refroidie à  $-5^\circ\text{C}$ . Cette opération est effectuée en 1 h sous une agitation vigoureuse. Le mélange réactionnel est abandonné à la température ambiante durant une nuit puis dilué par du chlorure de méthylène. La phase organique est neutralisée par une solution aqueuse bicarbonatée, lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. Le solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient un résidu (340 mg) contenant trois produits (CCM neutre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  pur), isolés par chromatographie sur plaques préparatives de gel de silice G (solvant de migration  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (49:1)).

**Acétoxy-3 $\beta$  hydroxy-18 étiologique-5a, 17 $\beta$  (lactone 20 $\rightarrow$ 18), 11**

Le produit 11 (85 mg, 25%) le moins polaire, cristallise du méthanol,  $F$  165°;  $[\alpha]_D^{20} + 1^\circ$ ; IR:  $\nu$  (lactone),  $1780\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu$  (OAc), 1735, 1235 et  $1030\text{ cm}^{-1}$ ; RMN: s, 0.76 ( $\text{CH}_3$ -19), s, 2.00 (OAc), AB, 3.88 et 4.08 ( $J = 10$ ) ( $\text{CH}_2$ -18), m 4.63 (H-3); SM: pics à *m/e* 360 ( $M^+$ , traces), 300 (M-60, 8%), 285 (M-60-15, 3.5%), 246 (M-60-54, 6%), 188 (M-60-54-58, 4%); Analyse:  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$  (C, H, O).

**Diacétoxy-3 $\beta$ , 17 $\beta$  hydroxy-18 androstane-5a, 13**

Le produit 13 (80 mg, 25%) obtenu de la fraction de polarité intermédiaire par cristallisation du méthanol,  $F$  183°;  $[\alpha]_D^{20} + 18^\circ$ ; IR:  $\nu$  (OH),  $3560\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu$  (OAc), 1750, 1720, 1225 et  $1040\text{ cm}^{-1}$ ; RMN: s, 0.84 ( $\text{CH}_3$ -19), s, 2.00 (OAc-3), s, 2.06 (OAc-17),  $A_2$ , 3.75 ( $\text{CH}_2$ -18), m, 4.70 (2H) (H-3 et H-17); SM:  $M^+$  392 (absent), pics à *m/e* 332 (M-60, 1%), 302 (3%), 242 (2.5%), 241 (4%); Analyse:  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_5 = 392.52$ .

**Diacétoxy-3 $\beta$ , 18 hydroxy-17 $\beta$  androstane-5a, 14**

Le produit 14 (80 mg, 25%) obtenu de la fraction la plus polaire, n'est pas cristallisé, IR:  $\nu$  (OH), 3440 à 3480,  $\nu$  (OAc), 1730, 1240 et  $1020\text{ cm}^{-1}$ ; RMN: s, 0.86 ( $\text{CH}_3$ -19), s, 2.02 (OAc-3), s, 2.10 (OAc-18), Dd, 3.76 ( $J = J' = 7.5$ ) ( $A_2$ , 4.25 ( $\text{CH}_2$ -18), m, 4.70 (H-3).

**Trihydroxy-3 $\beta$ , 17 $\beta$ , 18 androstane-5a, 15**

(a) *A partir de 13.* Le diester 13 (500 mg) est hydrolysé par une solution éthanolique N de potasse ( $20\text{ cm}^3$ ). Après une nuit sous agitation magnétique à la température du laboratoire, 15 est précipité du milieu réactionnel par addition d'eau. Le précipité est recueilli sur verre fritté, lavé plusieurs fois à l'eau jusqu'à pH neutre puis redissous dans un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol (1:1). L'évaporation du solvant, sous pression réduite, laisse un résidu (290 mg) qui cristallise du méthanol.

(b) *A partir de 14.* Le diester 14 (350 mg) traité dans les mêmes conditions opératoires que précédemment (13 $\rightarrow$ 15), permet d'obtenir 200 mg de 15,  $F$  192°;  $[\alpha]_D^{20} + 13^\circ$ ; IR:  $\nu$  (OH),  $3050$  à  $3600\text{ cm}^{-1}$ ; RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): s, 0.83 ( $\text{CH}_3$ -19),  $A_2$ , 3.73 ( $\text{CH}_2$ -18), m, masqué par le  $\text{CH}_2$ -18 (2H) (H-3 et H-17); SM:  $M^+$  308 (absent), pics à *m/e* 290 (M-18, 2%), 272 (M-18-18, 1.5%), 246 (3.5%); Analyse:  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_5 = 308.45$  (C, H, O).

**Action de la potasse méthanolique sur les iodo-18 prégnanone-20, 7 ou 16**

Une solution d'iodo-cétone (100 mg) dans de la potasse méthanolique 0.1 N ( $10\text{ cm}^3$ ) est agitée à température ambiante durant 1 h. Le mélange réactionnel est dilué par de l'eau puis extrait par du chlorure de méthylène. On obtient quantitativement 17 ou 18.

**Hydroxy-3 $\beta$  cyclopropyl-13, 17 $\beta$  prégnane-5a one-20, 17**

17 cristallise de l'acétone,  $F$  198°;  $[\alpha]_D^{20} + 76^\circ$ ; IR:  $\nu$  (OH),  $3440\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu$  (C=O),  $1675\text{ cm}^{-1}$ ; RMN: s, 0.76 ( $\text{CH}_3$ -19), AB, 0.90 et 1.20 ( $J = 4$ ) ( $\text{CH}_2$ -cyclopropanique), s, 2.12 ( $\text{CH}_3$ -21), m, 3.55 (H-3).

**Cyclopropyl-13, 17 $\beta$  prégnane-5a one-20, 18**

18 cristallise de l'acétone,  $F$  167°;  $[\alpha]_D^{20} + 80^\circ$ ; IR:  $\nu$  (C=O),  $1675\text{ cm}^{-1}$ ; RMN: s, 0.74 ( $\text{CH}_3$ -19), AB, 0.90 et 1.20 ( $J = 4$ ) ( $\text{CH}_2$ -cyclopropanique), s, 2.12 ( $\text{CH}_3$ -21); SM: pics à *m/e* 301 ( $MH^+$ , 3%), 300 ( $M^+$ , 13%), 285 (M-15, 1%), 258 (M-42, 0.5%), 257 (M-43, 2%), 43 (6.5%); Analyse:  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}$  (C, H, O); Dichroïsme circulaire:  $\lambda_{\text{max}}$  284 nm ( $\Delta\epsilon = +0.8$ , dioxanne).

**Hydroxy-20 cyclopropyl-13, 17 $\beta$  prégnane-5a, 19**

Une solution de cyclopropyl-cétone 18 (180 mg) dans du THF ( $12\text{ cm}^3$ ) est agitée magnétiquement durant 1 h 30 min en présence d'aluminohydruure de lithium (120 mg). L'extraction habituelle par du chlorure de méthylène laisse un résidu de 170 mg présentant deux taches en CCM (neutre,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Les deux alcools (20R) et (20S), 19, sont séparés par chromatographie sur alumine (12 g). Le produit le moins polaire est obtenue des fractions éluées par le mélange benzène/chlorure de méthylène (1:1). Il cristallise de l'acétone,  $F$  117°;  $[\alpha]_D^{20} - 16^\circ$ ; RMN: AX,  $-0.10$  et  $0.49$  ( $J = 4.5$ ) ( $\text{CH}_2$ -cyclopropanique), s, 0.75 ( $\text{CH}_3$ -19), d, 1.22 ( $J = 6$ ) ( $\text{CH}_3$ -21), q, 3.42 ( $J = 6$ ) (H-20). Le second produit est élué par le chlorure de méthylène pur; il cristallise de l'acétone,  $F$  126°;  $[\alpha]_D^{20} - 15^\circ$ ; RMN: AX, 0.00 et 0.42 ( $J = 4.5$ ) ( $\text{CH}_2$ -cyclopropanique), s, 0.75 ( $\text{CH}_3$ -19), s, 1.18 ( $J = 6$ ) ( $\text{CH}_3$ -21), q, 3.48 (H-20). Il est à remarquer que le premier produit est le seul obtenu lorsque la réduction est effectuée par le tri-tert.-butoxy-aluminohydruure de lithium.

**Acétoxy-3 $\beta$  iodo-18 prégnane-5a, 17 $\beta$  H one-20, 20**

Une solution de 7 (200 mg) dans du chlorure de méthylène ( $20\text{ cm}^3$ ) est agitée vigoureusement durant 1 h en présence d'une solution aqueuse saturée d'acétate de sodium. La phase organique, séparée, est concentrée sous pression réduite: 20 (200 mg) cristallise du méthanol,  $F$  126°; IR: OAc, 1735, 1240 et  $1025\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu$  (CO),  $1705\text{ cm}^{-1}$ ; RMN: s, 0.82 ( $\text{CH}_3$ -19), s, 2.01 (OAc), s, 2.15 ( $\text{CH}_3$ -21), AB, 3.08 et 3.60 ( $J = 10$ ) ( $\text{CH}_2$ -18), m, 3.30 (H-17), m, 4.75 (H-3); SM:  $M^+$  486 (absent), pics à *m/e* 360 (M-1, 5%), 300 (M-1-60, 5%), 43 (11%); Analyse:  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$  (C, H, O).

**Acétoxy-3 $\beta$  azido-18 prégna-5 $\alpha$  one-20, 21**

De l'iodo-cétone 7 (100 mg), en solution dans du HMPT (5 cm<sup>3</sup>), est chauffée sous azote, à 90°, durant 3 h, en présence d'azoture de sodium (100 mg). Après refroidissement, le milieu réactionnel est extrait par un mélange benzène/éther (1:1). Le résidu obtenu après traitement habituel est cristallisé dans le méthanol. Ceci conduit à l'isolement de l'azido-cétone 21 avec un rendement de 55%, les eaux-mères étant constituées principalement de la cyclopropylcétone 22, identifiée par comparaison (IR et RMN analogues à ceux de 17 et 18). 21; F 175°-176°;  $[\alpha]_D^{25}$ : +64°; IR:  $\nu$  (azide), 2100 cm<sup>-1</sup>,  $\nu$  (OAc), 1735, 1250 et 1030 cm<sup>-1</sup>,  $\nu$  (C=O), 1705 cm<sup>-1</sup>; RMN: s, 0.83 (CH<sub>3</sub>-19), s, 2.00 (OAc), s, 2.22 (CH<sub>2</sub>-21), AB, 3.12 et 3.50 (J = 12) (CH<sub>2</sub>-18), m, 4.75 (H-3); Dichroïsme circulaire:  $\lambda_{max}$  = 293 nm ( $\Delta\epsilon$  = +3.43, dioxanne).

**Iodo-18 acétoxy-(20R) prégna-5 $\alpha$ , 24**

Première technique: Une solution d'iodo-alcool 23<sup>1</sup> (100 mg) dans de l'anhydride acétique (3.5 cm<sup>3</sup>) est agitée 24 h en présence de quelques cristaux d'acide tosylique. Le mélange réactionnel est ensuite dilué par de l'eau et extrait par du chlorure de méthylène. Après traitement habituel de la phase organique, le résidu obtenu (107 mg) présente en spectrométrie IR les vibrations caractéristiques des bandes esters, et son analyse qualitative confirme la présence d'iodo.

Deuxième technique: Elle est identique à celle suivie lors de la préparation du diacétoxy-3 $\beta$ , (20R) iodo-18 prégna-5 $\alpha$ , 2, en utilisant les quantités suivantes: 23, 120 mg; Ac<sub>2</sub>O, 1 cm<sup>3</sup>; pyridine, 1 cm<sup>3</sup>.

Le produit brut obtenu (135 mg) est identique (CCM neutre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> pur et IR) à celui issu de la première technique. Ces deux lots sont alors réunis et, cristallisés de l'acétone, laissent 24 pur. F 121°;  $[\alpha]_D^{25}$ : +2°; IR:  $\nu$  (OAc) 1740, 1240 et 1040 cm<sup>-1</sup>; RMN: s, 0.78 (CH<sub>3</sub>-19), d, 1.20 (J = 6) (CH<sub>2</sub>-21), s, 2.02 (OAc) AB, 3.01 et 3.31 (J = 11) (CH<sub>2</sub>-18), m, 4.90 (H-20).

**Azido-18 acétoxy(20R) prégna-5 $\alpha$ , 25**

La technique utilisée est identique à celle suivie lors de la préparation du diacétoxy-3 $\beta$ , (20R) azido-18 prégna-5 $\alpha$ , 3. Les quantités mises en oeuvre sont 24, 70 mg; NaN<sub>3</sub>, 140 mg; HMPT, 5 cm<sup>3</sup>.

Après extraction habituelle, 25 est cristallisé dans un mélange méthanol/hexane (rendement de 80%). F 123°-124°;  $[\alpha]_D^{25}$ : +25°; IR:  $\nu$  (azide), 2100 cm<sup>-1</sup>,  $\nu$  (OAc), 1735, 1250 et 1050 cm<sup>-1</sup>; RMN: s, 0.77 (CH<sub>3</sub>-19), d, 1.16 (J = 6) (CH<sub>2</sub>-21), s, 2.02 (OAc), AB, 3.10 et 3.55 (J = 13) (CH<sub>2</sub>-18), m, 4.80 (H-20); SM: M<sup>+</sup> 387 (absent), pics à m/e 359 (M-28, 1%), 344 (M-28-15, 2%), 300 (3%), 285 (300-15, 1%), 272 (3%), 271 (6%), 43 (7%).

**Azido-18 hydroxy-(20R) prégna-5 $\alpha$ , 26**

L'azido-ester 25 (1.25 g) dissous dans du chlorure de méthylène (10 cm<sup>3</sup>) est agité magnétiquement durant une nuit dans de la potasse méthanolique N. L'hydrolyse alcaline est complétée par chauffage du milieu réactionnel à 65° pendant 30 min (contrôle par CCM neutre, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (49:1)). L'extraction par du chlorure de méthylène laisse un résidu (1.1 g) qui donne 26 (880 mg) par cristallisation de l'acétone, F 136°;  $[\alpha]_D^{25}$ : +48°; IR:  $\nu$  (OH), 3550 cm<sup>-1</sup>,  $\nu$  (azide), 2100 cm<sup>-1</sup>; RMN: s, 0.81 (CH<sub>3</sub>-19), d, 1.12 (J = 6) (CH<sub>2</sub>-21), AB, 3.23 et 3.61 (J = 12) (CH<sub>2</sub>-18), m, 3.55 (H-20); SM: pics à m/e 345 (M<sup>+</sup>), 317 (M-28, 0.5%), 302 (M-28-15, 2.5%), 299 (M-28-18, 2%), 289 (M-56, 0.5%), 271 (M-56-18, 3%); Analyse: C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O (C, H, N).

**Azido-18 prégna-5 $\alpha$ , one-20, 27**

L'azido-alcool 26 (868 mg) est dissout dans de l'acétone (25 cm<sup>3</sup>) et la solution est refroidie à 0°C. On ajoute progressivement le réactif de Kiliani (0.9 cm<sup>3</sup>) et agite à 0°C durant 30 min. Après dilution par de l'eau l'extraction par du benzène laisse un résidu (815 mg). 27 (660 mg) cristallise de l'acétone, F 136°;  $[\alpha]_D^{25}$ : +88°; RMN: s, 0.79 (CH<sub>3</sub>-19), s, 2.18 (CH<sub>2</sub>-21), AB, 3.09 et 3.52 (J = 12.5) (CH<sub>2</sub>-18); Analyse: C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O (C, H, N).

**Acétoxy-3 $\beta$  azido-18 prégna-5 $\alpha$ , 17 $\beta$  H one-20, 28**

L'iodo-cétone 20 (80 mg), en solution dans du HMPT (5 cm<sup>3</sup>), est chauffée à 90° durant 3 h en présence de 110 mg d'azoture de

sodium. Après refroidissement, l'extraction par le mélange benzène/éther (1:1) laisse quantitativement l'azido-cétone 28 qui cristallise du méthanol, F 152°;  $[\alpha]_D^{25}$ : -56°; IR:  $\nu$  (azide), 2100 cm<sup>-1</sup>,  $\nu$  (OAc), 1735, 1245 et 1025 cm<sup>-1</sup>,  $\nu$  (C=O), 1705 cm<sup>-1</sup>; RMN: s, 0.83 (CH<sub>3</sub>-19), s, 2.01 (OAc), s, 2.13 (CH<sub>2</sub>-21), AB, 2.95 et 3.62 (J = 12) (CH<sub>2</sub>-18), m, 3.25 (H-17), m, 4.65 (H-3); SM: M<sup>+</sup> 401 (absent), pics à m/e 386 (M-15, traces), 373 (M-28, 1%), 359 (M-42, 1.5%), 343 (M-58, 1.5%), 301 (M-42-58, 3%), 285 (3.5%), 43 (13%); Dichroïsme circulaire:  $\lambda_{max}$  289 nm ( $\Delta\epsilon$  = -1.9, dioxanne).

**Acétoxy-3 $\beta$  N-déméthyl N-oxido conan-5 $\alpha$  éne-20 (N), 29**

Une suspension de chlorhydrate d'hydroxylamine (500 mg) et d'acétate de sodium (500 mg) dans 10 cm<sup>3</sup> de méthanol, est chauffée à reflux durant 10 min. Le mélange réactionnel est filtré; et le filtrat additionné à l'iodo-cétone 7 (500 mg). La solution ainsi obtenue est portée à reflux pendant 3 h, puis extraite par du chlorure de méthylène. Ce traitement habituel de la phase organique fournit un résidu (440 mg) pur en CCM (neutre, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>/AcOEt 1:1) qui est cristallisé dans l'acétone, F 202°;  $[\alpha]_D^{25}$ : +85°; IR:  $\nu$  (OAc), 1730, 1240 et 1025 cm<sup>-1</sup>,  $\nu$  (N-O) 1240 cm<sup>-1</sup>,  $\nu$  (C=N), 1625 cm<sup>-1</sup> (12); RMN: s, 0.78 (CH<sub>3</sub>-19), s, 2.03 (6H) (OAc-3 et CH<sub>2</sub>-21), A<sub>2</sub>, 3.75 (CH<sub>2</sub>-18), m, 4.70 (H-3); SM: pics à m/e 373 (M<sup>+</sup>, 16%), 357 (M-16, 2%); UV:  $\lambda_{max}$  232 nm ( $\epsilon$  = 10.000, éthanol) (13).

**Iodo-18 prégna-5 $\alpha$ , 17 $\alpha$  one-20, 30**

Le produit est issu de 16 en suivant la même technique que celle appliquée à 7 pour obtenir 28. Il cristallise de l'acétone ou de l'hexane, F 98° (acétone), F 100° (hexane);  $[\alpha]_D^{25}$ : -75°; IR:  $\nu$  (C=O), 1700 cm<sup>-1</sup>; RMN: s, 0.74 (CH<sub>3</sub>-19), s, 2.12 (CH<sub>2</sub>-21), AB, 3.00 et 3.50 (J = 10) (CH<sub>2</sub>-18), m, 3.18 (H-17); SM: M<sup>+</sup> 428 (absent), pics à m/e 302 (M-1, 1.5%), 301 (M-1H, 5.5%), 283 (2%), 43 (7%); Analyse: C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>OI (C, H, O); Dichroïsme circulaire:  $\lambda_{max}$  292 nm ( $\Delta\epsilon$  = -2.7, dioxanne).

**Iodo-18 prégna-5 $\alpha$ , 17 $\beta$  one-20 oxime, 31**

On dissout du chlorhydrate d'hydroxylamine (200 mg) dans du méthanol (90 cm<sup>3</sup>) puis ajoute de l'acétate de sodium (200 mg). La suspension est chauffée à reflux durant 10 min puis filtrée à chaud. Le filtrat est versé sur l'iodo-cétone 30 (200 mg). La solution ainsi obtenue est chauffée à reflux 2 h 30 min, puis diluée par de l'eau et extraite par du chlorure de méthylène selon la technique habituelle. On obtient un résidu (205 mg) pur en CCM (neutre, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1)) qui cristallise, F 172°;  $[\alpha]_D^{25}$ : -32°; IR:  $\nu$  (N-OH), 3300 cm<sup>-1</sup>,  $\nu$  (C=N), 1650 cm<sup>-1</sup> (faible); RMN: s, 0.77 (CH<sub>3</sub>-19), s, 1.88 (CH<sub>2</sub>-21), AB, 3.10 et 3.58 (J = 10) (CH<sub>2</sub>-18), signal centré à 8.2 (N-OH); SM: M<sup>+</sup> 443 (absent), pics à m/e 316 (M-1, 24%), 300 (M-1H-15, 1%); Analyse: C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>NOI (C, H, N).

**Iodo-18 prégna-5 $\alpha$ , 17 $\beta$  one-20 O-tosyloxime, 32**

Un mélange d'iodo-oxime 31 (165 mg) et de chlorure de tosyloxy (185 mg) dans de la pyridine (8 cm<sup>3</sup>) est agité magnétiquement une nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel est alcalinisé par de l'eau ammoniacale, puis extrait par du chlorure de méthylène selon la technique habituelle. Le produit brut (250 mg) cristallise de l'acétone, F 152°;  $[\alpha]_D^{25}$ : -96°; IR:  $\nu$  (C=N), 1650 cm<sup>-1</sup> (faible); RMN: s, 0.77 (CH<sub>3</sub>-19), s, 1.93 (CH<sub>2</sub>-21), s, 2.54 (Ar-CH<sub>3</sub>), AB, 3.00 et 3.50 (J = 10) (CH<sub>2</sub>-18), A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 7.30 et 7.82 (J = 8) (4H aromatiques); SM: pics à m/e 597 (M<sup>+</sup>, traces); Analyse: C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>2</sub>SI (C, H, N, I).

**Iodo-18 acétamido-17 $\alpha$  androstane-5 $\alpha$ , 33**

Après purification par distillations successives sur quinoléine, puis sur huile de lin, le chlorure de thionyle (6 cm<sup>3</sup>) est refroidi à -5° dans un bain d'acétone et de glace. L'iodo-tosyloxime 32 (180 mg) est ajouté et le mélange est versé avec précaution sur une solution de potasse 4N (50 cm<sup>3</sup>) portée à 90°. Après refroidissement, le mélange réactionnel est extrait par de l'éther (4 fois 100 cm<sup>3</sup>). La phase organique est lavée à l'eau chlorhydrique puis neutralisée par une solution aqueuse bicarbonatée. Après traitement de la phase étherée, on obtient un résidu (170 mg) presque pur en CCM (neutre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1)) cristallisant du benzène, F 167°-168°;  $[\alpha]_D^{25}$ :  $\pm$ 1°; IR:  $\nu$  (NHAc), 3270, 1645 et 1555 cm<sup>-1</sup>; RMN: s, 0.77 (CH<sub>3</sub>-19), s, 1.93 (N-Ac), AB, 2.93 et 3.40 (J = 10) (CH<sub>2</sub>-18), Dd, 4.63 (J = J' = 8) (H-17), d, 6.08 (J = 8)

(NH); SM: M<sup>+</sup> 443 (absent), pics à *m/e* 316 (M-I, 3%), 257 (M-I-CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, 8%); Analyse: C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>NOI (C, H, N).

#### Action de la tosylhydrazine sur l'iodo-cétone. 7

On dissout l'iodo-cétone 7 (480 mg) dans du méthanol anhydre (40 cm<sup>3</sup>) puis ajoute de la tosylhydrazine (165 mg) et une goutte d'acide sulfurique concentré. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux durant 3 h, puis concentré sous pression réduite, alcalinisé par de l'eau ammoniacale, extrait par du chlorure de méthylène. Après traitement habituel, on obtient un résidu (418 mg, 95%) présentant deux taches principales en CCM (neutre, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 19:1).

Deux techniques de séparation ont été utilisées pour isoler ces produits:

(a) un échantillon (140 mg) est purifié par chromatographie sur plaque préparative (solvant de migration: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 19:1). Le produit le moins polaire correspond à 34 (30 mg, 22%) 35 (65 mg, 46%) est éluée de la bande la plus polaire.

(b) par chromatographie sur alumine (30 fois le poids) d'un échantillon de 815 mg, l'élution par le mélange C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) fournit 34 (170 mg). Le mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH (49:1) procure 430 mg de 35.

(Méthyl-3' H-4 $\alpha$  tétrahydro-4',5': 6',1' pyridazino)-d-17,13 androstane-5 $\alpha$  ol-3 $\beta$ , 34

Il cristallise de l'acétone, F 214°; IR:  $\nu$  (OH), 3440 cm<sup>-1</sup>,  $\nu$  (C=N), 1675 cm<sup>-1</sup>; RMN: s, 0.80 (CH<sub>2</sub>-19), s, 2.15 (CH<sub>2</sub>-21), m, 3.65 (H-3); SM: M<sup>+</sup> 330 (absent), pics à *m/e* 329 (M-I, 8.5%), 316 (1.5%), 278 (2.5%), 246 (2%); Analyse: C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>H<sub>2</sub>O (C, H, O).

(Tosyl-1' méthyl-3' H-4 $\alpha$  tétrahydro-4',5': 6',1' pyridazino)-d-17,13 androstane-5 $\alpha$  ol-3 $\beta$ , 35

Ce produit cristallise de l'acétone, F 181°-182°;  $[\alpha]_D^{25} +86^\circ$ ; IR:  $\nu$  (OH), 3480 cm<sup>-1</sup>,  $\nu$  (C=N), 1680 cm<sup>-1</sup>,  $\nu$  (aromatiques) 1630 et 1600 cm<sup>-1</sup>; RMN: s, 0.66 (CH<sub>2</sub>-19), s, 2.05 (CH<sub>2</sub>-21), s, 2.38 (Ar-CH<sub>3</sub>), m, 3.65 (H-3), s (élargi), 3.75 (CH<sub>2</sub>-18), A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 7.20 et 7.75 (J = 8) (4H aromatiques); SM: pics à *m/e* 484 (M<sup>+</sup>, 1%), 329 (M-Ts, 15%), 316 (1.5%), 300 (3%), 91 (15%); Analyse: C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (C, H, N, O).

#### Action de la tosylhydrazine sur l'iodo epi-17 prégnanone, 20

L'iodo-cétone 17 $\beta$ -H 20 (1.30 g), est traitée dans les mêmes conditions que l'iodo-cétone 17 $\alpha$ -H 7 (cf. obtention de 34).

Le résidu (1.48 g) présente en CCM (neutre, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1) deux taches principales. Pour suivre la chronologie des isollements, 37 sera décrit avant 16.

Iodo-18 tosylhydrazino-20 prégnane-5 $\alpha$ , 17 $\beta$ H ol-3, 37

Par cristallisation dans l'acétone, on isole le produit le plus polaire 37 (400 mg), F 204°-205°;  $[\alpha]_D -87^\circ$ ; IR:  $\nu$  (OH), 3500 cm<sup>-1</sup>,  $\nu$  (C=N), 1675 cm<sup>-1</sup>; RMN: s, 0.77 (CH<sub>2</sub>-19), s, 1.77 (CH<sub>2</sub>-21), s, 2.42 (Ar-CH<sub>3</sub>), m, 2.80 (H-17), AB, 3.00 et 3.48 (J = 10) (CH<sub>2</sub>-18), m, 3.60 (H-3) A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 7.26 et 7.83 (J = 8) (4H aromatiques); SM: M<sup>+</sup> 612 (absent), pics à *m/e* 315 (M-I-NTs, 18%), 255 (M-I-NTs-60, 1.5%), 91 (Ar-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>, 5%); Analyse: C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SI (C, H, N, O).

Acétoxy-3 $\beta$  iodo-18 tosylhydrazino-20 prégnane-5 $\alpha$ , 17 $\beta$ H, 36

Les eaux-mères de la cristallisation de 37 sont chromatographiées sur "Florisis" (30 fois le poids). Des fractions éluées par le chlorure de méthylène pur, on isole 220 mg de 36 (l'élution par le mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (49:1) permet d'obtenir 700 mg supplémentaires de 37 pur). RMN: s, 0.76 (CH<sub>2</sub>-19), s, 1.78 (CH<sub>2</sub>-21), s, 2.02 (OAc), s, 2.42 (Ar-CH<sub>3</sub>), m, 3.15 (H-17), AB, 3.00 et 3.48 (J = 10) (CH<sub>2</sub>-18), m, 4.65 (H-3), A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 7.26 et 7.83 (J = 8) (4H aromatiques).

Acétoxy-3 $\beta$  iodo-18 acétyl-tosylhydrazino-20 prégnane-5 $\alpha$ , 17 $\beta$ H, 38

Le mélange d'iodo-tosylhydrazones 36 + 37 (177 mg) est agité durant 48 h dans de la pyridine (1 cm<sup>3</sup>) et de l'anhydride acétique (1 cm<sup>3</sup>). La solution est diluée par de l'eau puis extraite par du chlorure de méthylène. On obtient un résidu brut (285 mg) qui, cristallisé de l'acétone, donne un premier jet de 38 (127 mg), F 166°;  $[\alpha]_D -88^\circ$ ; IR:  $\nu$  (OAc), 1730, 1250 et 1030 cm<sup>-1</sup>,  $\nu$  (N-Ac),

1695 cm<sup>-1</sup>;  $\nu$  (aromatiques), 1610 et 1595 cm<sup>-1</sup>; RMN: s, 0.83 (CH<sub>2</sub>-19), s, 2.00 (OAc-3), s, 2.05 (NAC), s, 2.23 (CH<sub>2</sub>-21), s, 2.45 (Ar-CH<sub>3</sub>), AB, 3.13 et 3.63 (J = 10) (CH<sub>2</sub>-18), m, 4.60 (H-3), A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 7.31 et 7.86 (J = 8) (4H aromatiques); SM: M<sup>+</sup> 696 (absent), pics à *m/e* 568 (M-IH, 2%), 526 (M-IH-42, traces), 466 (M-IH-42-60, traces), 254 (4%), 91 (Ar-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>, 10%); Analyse: C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SI (C, H, N, O).

Acétoxy-3 $\beta$  acétyl-tosylhydrazino-20 prégnane-5 $\alpha$ , 41

La solution de 39 (500 mg) dans le méthanol anhydre (30 cm<sup>3</sup>) est acidifiée par une goutte d'acide sulfurique concentré puis chauffée à reflux durant 3 h après addition de tosylhydrazine (300 mg). Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite à un volume de 10 cm<sup>3</sup>, puis alcalinisé par de l'eau ammoniacale (2 cm<sup>3</sup>). L'extraction par du chlorure de méthylène laisse, après traitement habituel 500 mg de tosylhydrazone 40 (absence de bandes correspondant aux vibrations d'une cétone). Comme dans le cas des dérivés iodés, il y a eu désacétylation partielle en position 3.

Le produit est donc immédiatement acétylé dans un mélange d'anhydride acétique (2.5 cm<sup>3</sup>) et de pyridine (2.5 cm<sup>3</sup>). Après une nuit sous agitation magnétique à la température du laboratoire, l'extraction habituelle fournit 400 mg de 41 pratiquement pur en CCM (neutre, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (19:1)), IR:  $\nu$  (OAc), 1735, 1240 et 1030 cm<sup>-1</sup>,  $\nu$  (N-Ac), 1710 cm<sup>-1</sup>,  $\nu$  (aromatiques), 1620 et 1600 cm<sup>-1</sup>; RMN: s, 0.60 (CH<sub>2</sub>-18), s, 0.82 (CH<sub>2</sub>-19), s, 2.00 (OAc), s, 2.11 (N-Ac), s élargi, 2.43 (Ar-CH<sub>3</sub>), A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 7.30 et 7.89 (J = 8) (4H aromatiques).

Acétoxy-3 $\beta$  acétamido-17 $\beta$  cyclo-18(N) androstane-5 $\alpha$ , 42

1. Obtention par réaction de Baeyer-Villiger appliquée à l'azido-cétone 21. L'azido-cétone 21 (800 mg) est traitée selon la technique déjà appliquée à l'iodo-cétone 7 (quantités mises en oeuvre: 2 cm<sup>3</sup> d'eau oxygénée à 400 vol.; 12 cm<sup>3</sup> d'anhydride trifluoroacétique; 2.5 g de phosphate disodique; 4 cm<sup>3</sup> + 20 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène). Une chromatographie sur alumine (21 g) du produit brut (700 mg) conduit par élution par du benzène à 107 mg de produit de départ 21 puis par élution par du chlorure de méthylène et du méthanol à 435 mg de 42 pur, cristallisant de l'éther.

2. Action de l'éthérate de trifluorure de bore sur 21. On dissout 21 (900 mg) dans du benzène (20 cm<sup>3</sup>) et ajoute de l'éthérate de trifluorure de bore (2 cm<sup>3</sup>). La solution est agitée durant 18 h à 50° puis extraite par de l'éther après alcalinisation par une solution de soude N. Ceci conduit après évaporation de solvant sous pression réduite à 870 mg de produit brut. Après cristallisation dans l'éther on isole 400 mg de 42, F 193°;  $[\alpha]_D +41^\circ$ ; IR:  $\nu$  (OAc), 1730, 1250, 1040 cm<sup>-1</sup>,  $\nu$  (NAC), 1650 cm<sup>-1</sup>; RMN: s, 0.75 (CH<sub>2</sub>-19), d, 1.84 (J = 2) (N-Ac), s, 2.00 (OAc), m, 3.60 (CH<sub>2</sub>-18); SM: pics à *m/e* 374 (MH<sup>+</sup>, 2.4%), 373 (M<sup>+</sup>, 8.4%), 358 (M-15, 0.6%), 331 (M-42, 1%), 316 (M-42-15, 1.2%), 314 (MH<sup>+</sup>-60, 1.2%), 302 (2%); Analyse: C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub> (C, H, N, O).

Remerciements—Les auteurs remercient le Docteur R. Goutarel pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

#### REFERENCES

- <sup>1</sup>P. Choay, C. Monneret et Q. Khuong-Huu, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1456 (1973).
- <sup>2</sup>C. Meystre, K. Heusler, J. Kalvoda, G. Anner et A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* 45, 1317 (1962).
- <sup>3</sup>J. Hora, V. Cerny et F. Sorm, *Coll. Czech. Chem. Comm.* 27, 2771 (1962).
- <sup>4</sup>W. D. Emmons et G. B. Lucas, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 2287 (1955); <sup>5</sup>M.-M. Janot, Q. Khuong-Huu et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1940 (1960).
- <sup>6</sup>M.-M. Janot, Q. Khuong-Huu, C. Monneret, I. Kabore, J. Hildenbeim, S. D. Gero et R. Goutarel, *Tetrahedron* 26, 1965 (1970).
- <sup>7</sup>D. N. Kirk et M. S. Rajagopalan, *J. Chem. Soc., Perkin I* 1064 (1976).
- <sup>8</sup>G. Stork, S. D. Darling, I. T. Harrison et P. S. Wharton, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 2018 (1962).

- <sup>4</sup>C. W. Shoppee et G. Krueger, *J. Chem. Soc.* 3641 (1961).
- <sup>5</sup>H. Wohlgenuth, *Ann. Chim. (Paris)*, 2, 403 (1914); <sup>6</sup>J. B. Conant, J. B. Segur et W. R. Kirner, *J. Am. Chem. Soc.* 46, 1882 (1924).
- <sup>10</sup>J. P. Alazard, B. Khemis et X. Lusinchi, *Tetrahedron* 31, 1427 (1975).
- <sup>11</sup>D. H. R. Barton, M. J. Day, R. H. Hesse et M. M. Pechet, *Chem. Comm.* 945 (1971).
- <sup>12</sup>J. Hamer et A. Macaluso, *Chem. Rev.* 64, 473 (1964).
- <sup>13</sup>X. Lusinchi, *Tetrahedron Letters* 177 (1967).