

Synthèse stéréosélective de 12α -amino et 12α -aminométhyl 19-nor-stéroïdes

Joël Doussot^a, Robert Garreau^a, Laurence Dallery^b, Jean-Paul Guetté^a, Alain Guy^{a*}

^a Laboratoire de Chimie organique (ER X 0077)

^b Laboratoire de Méthodes physico-chimiques d'analyse, Conservatoire national des Arts et Métiers,
292, rue Saint-Martin, 75141 Paris Cedex 03, France

(reçu le 2 novembre 1993, accepté le 11 février 1994)[†]

Summary – Stereoselective synthesis of 12α -amino and 12α -aminomethyl 19-nor-steroids. The regio- and stereoselective introduction of an azido or a cyano group in the 12α -position of aromatic steroids was achieved by oxidative nucleophilic substitution (S_{NO_x}). A combination of 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone (DDQ) as an oxidant and cyano(trimethyl)silane (TMSCN) or azido(trimethyl)silane (TMSA) as a nucleophile thus led to the smooth functionalization of the 12α -position with high yields and selectivity. The method involves a two-step procedure : Δ 9-11 formation by dehydrogenation with DDQ/MeOH followed by oxidative nucleophilic substitution with DDQ in the presence of TMSA or TMSCN/LiClO₄. During the second step, the carbocation generated in the medium is selectively attacked on the α face and leads to the more thermodynamically stable 12α -compounds, which were readily converted into the corresponding amino estrogens upon treatment with a variety of reducing reagents.

regioselectivity / stereoselectivity / steroids / 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone

Introduction

La fonctionnalisation régio- et stéréosélective d'une position d'un noyau stéroïde présente un très grand intérêt en pharmacologie. L'introduction de fonctions amine ou alcool permet en effet d'envisager leur utilisation comme inhibiteur des systèmes enzymatiques impliqués dans la biosynthèse des hormones stéroïdes [1]. La modification aisée de ces fonctions permet aussi d'introduire des sondes permettant l'utilisation de ces stéroïdes au cours de dosages radiologiques, fluorimétriques ou immunologiques. La position 12 est intéressante pour atteindre de tels objectifs car elle est peu impliquée dans les mécanismes de reconnaissance des récepteurs des oestrogènes et donc peu susceptible de perturber l'affinité avec des récepteurs [2].

La littérature ne fournit que quelques exemples de fonctionnalisation directe de la position 12 du cycle C des stéroïdes. Ils concernent essentiellement la formation d'une liaison C-O ou plus rarement d'une liaison C-Cl. Les méthodes proposées sont souvent communes avec celles employées pour la fonctionnalisation en 9 :

- oxydation à l'aide de DDQ en présence de méthanol [3] ;
- contrôle de la sélectivité par une approche biomimétique conduisant soit à une chloration [4], soit à une hydroxylation [5] ou encore à une déshydrogénération en 9-11 et à une hydroxylation en 12, (fig 1) [6].

– Oxydations microbiologiques [7].

Résultats et interprétations

Préparation des dérivés Δ 9-11

Nous avons décrit récemment l'oxydation de l'éther méthylique de l'oestrone par 2,5 eq de 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone (DDQ) en présence de cyano(triméthyl)silane (TMSCN) qui conduit pour 85% à un composé Δ 9-11,12-cyano et pour 15% au dérivé 9α -cyano. Cette sélectivité particulière a été attribuée à la formation intermédiaire de **2a** due à l'excès de DDQ dans le milieu [8].

Aussi dans un premier temps pour améliorer la chimiaselectivité de l'attaque en 12 et étudier une généralisation possible de la réaction nous avons cherché à mettre au point des conditions opératoires conduisant exclusivement au composé **2a** à l'aide de DDQ. Le tableau I rassemble les résultats que nous avons obtenus.

Nous remarquons (entrée 6) que la déshydrogénération de l'éther méthylique de l'oestrone **1a** par 1,3 eq de DDQ dans un solvant constitué d'un mélange 2/1 de méthanol et de dichlorométhane conduit à **2a** avec un très bon rendement et permet d'éviter toutes les réactions secondaires qui conduisent surtout au composé **3** (fig 2).

* Correspondance et tirés à part

† Par suite d'une erreur dans la transmission des épreuves, ce manuscrit a souffert d'un retard anormal. L'éditeur vous prie de bien vouloir l'en excuser.

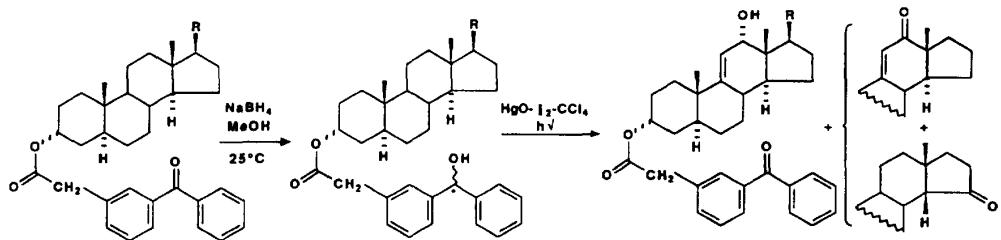


Fig 1. Hydroxylation en C12 par une approche biomimétique.

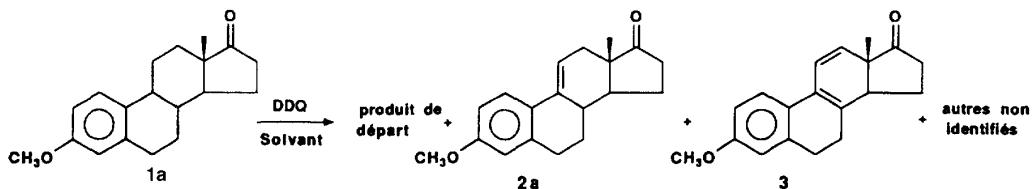


Fig 2. Déshydrogénération de **1a** par la DDQ.

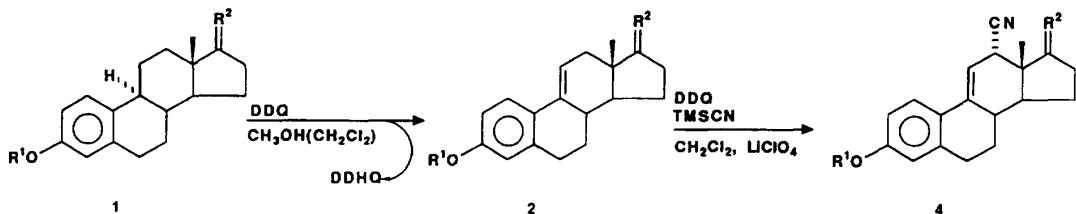


Fig 3. Cyanation en C12 par S_{NO_x} à l'aide de DDQ et de TMSCN.

Tableau I. Mise au point d'une synthèse efficace de **2a** à l'aide de DDQ.

Entrée	Conditions expérimentales			Produits obtenus (%)				
	DDQ (eq)	Solvant	Durée (H)	temp. (°C)	1a	2a	3	autres
1	1,01	CH ₂ Cl ₂	1	20	50	30	15	5
2	1,5	CH ₂ Cl ₂	3	20	25	25	30	20
3	1,1	Dioxane	24	20	44	36	17	3
4	2,1	Dioxane	24	20	12	20	62	6
5	1,5	Dioxane H ₂ O (5 eq)	1	70	48	48	0	4
6	1,3	MeOH CH ₂ Cl ₂	24	20	5	95	0	0
					(80,5) ^(a)			

(a) rendement isolé.

Cyanation en 12 α

Dans un deuxième temps, l'oxydation en position allylique par la DDQ en suivant le protocole défini pour la cyanation en 9 [8d] conduit alors à 100% de cyanation en 12, le dérivé cyané **4a** étant finalement isolé avec 74% de rendement.

La stéréochimie du dérivé 12-cyano **4a** est déterminée par une étude de RMN à haut champ [9]. La mise en évidence d'effets dipolaires (effet Overhauser

nucléaire : Noe) entre le groupe méthyle en 18 et le proton en 12 permet d'attribuer une configuration 12 α au groupement cyano introduit.

La généralisation de la cyanation en 12 α a donc été envisagée en réalisant la réaction en deux temps (fig 3) :

– déshydrogénération en Δ9-11 à l'aide de DDQ/CH₃OH

– S_{NO_x} en présence de DDQ et de TMSCN/LiClO₄.

Le protocole que nous avons mis au point a été testé sur une série de substrats 19-nor-stéroïdes. Les résultats sont présentés dans le tableau II.

En premier lieu, il ressort de cette étude que la nature de la fonction présente en 17 joue un rôle sur l'évolution du deuxième stade de la réaction. D'une manière qui semble générale, la présence d'une fonction hydroxyle comme pour l'éther méthylique de l'éthynylestradiol (entrée 1) oriente la réaction vers la formation exclusive d'un 13,17-sécostéroïde (fig 4).

La structure du composé **5** a été établie avec certitude de la manière suivante : la substitution par LiN₃ du groupement éthynyle présent sur ce composé suivie de son hydrolyse conduit au dérivé dihydrophénanthrénone **6** qui est décrit dans la littérature [10] (fig 5).

Pour expliquer la formation du 13,17-sécostéroïde nous proposons le mécanisme indiqué sur la figure 6. Le carbocation allylique en 12 formé initialement par la DDQ évoluerait très rapidement vers la formation d'un didéshydrostéroïde intermédiaire sur lequel la DDQ

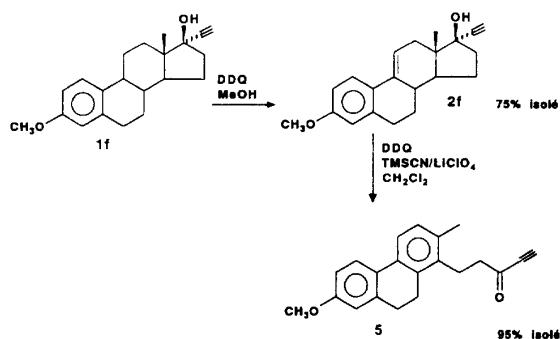


Fig 4. Oxydation de **2f** par la DDQ en présence de TMSCN.

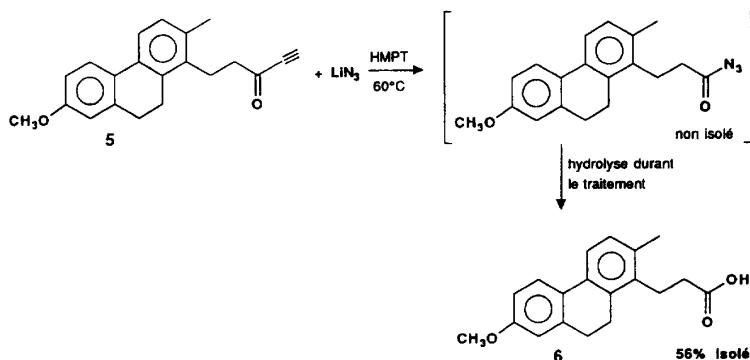


Fig 5. Identification du composé **5**.

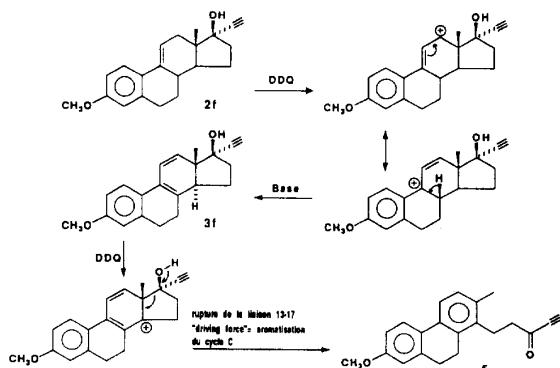


Fig 6. Mécanisme de formation du 13-17-sécostéroïde **5**.

provoquerait le départ de l'hydrure allylique en 14 pour donner naissance au carbocation tertiaire en 14. La «driving force» de la réaction due à l'aromatisation du cycle C rendue possible par la rupture de la liaison 13-17 pourrait faire alors évoluer la réaction vers la formation du composé 5.

Si une protection de l'hydroxyle en 17 par un groupeement diméthyl-*t*-butylsilyle évite toute formation d'un sécostéroïde (entrée 3) il n'en est pas de même pour le composé **2f**. La tension particulière de son cycle D due à la disubstitution en 17 favorise certainement la rupture de la liaison 13-17.

Les résultats obtenus pour tous les autres substrats prouvent que la réaction est remarquablement chimio- et stéréosélective. La configuration 12 α du groupement cyano introduit est vérifiée par RMN (NOE) pour chacun des composés isolés. Aucune attaque en position 8 ou sur la face β n'est observée.

Azidation en 12 α

Afin d'étendre encore le domaine d'application de cette stratégie nous avons remplacé le TMSCN par l'azido(triméthyl)silane (TMSA) dans le but d'accéder

Tableau II. Synthèse de 12α -cyano-19-nor-stéroïdes.

Entrée	Substrats stéroïdes Δ 9-11.	(a) Rdt. isolé (%)	12 α -cyano stéroïdes	(b) Rdt. isolé (%)
1		80,5		74
2		75,5		66
3		95		85
4		53		74,5
5		71		72
6		75	— (c)	—

(a) Rendement calculé pour la 1^{re} étape (DDQ/CH₃OH) à partir des stéroïdes non fonctionnalisés(b) Rendement calculé pour la 2^e étape (S_NO_x) à partir des stéroïdes Δ 9-11 indiqués

(c) Seul le 13,17-sécostéroïde 5 est isolé.

aux dérivés 12α -azido correspondants, précurseurs d'aminostéroïdes.

La méthode que nous avons développée pour la cyanation en 12α de composés 19-nor-stéroïdes (réaction en deux étapes DDQ/CH₃OH puis DDQ/nucléophile) appliquée dans le cas où le nucléophile est un azide (TMSA) conduit aux résultats rapportés dans le tableau III.

Un examen de ceux-ci (qui concernent uniquement la deuxième étape) montre que la réaction permet d'obtenir, comme nous l'avions escompté, les dérivés 12α -azido correspondants avec de très bons rendements et toujours d'une manière chimio-, régio- et stéréosélective. L'utilisation de perchlorate de lithium n'est pas nécessaire car l'azide est suffisamment nucléophile. La stéréosélectivité est déterminée d'une manière identique aux composés 12-cyano par une étude RMN à haut champ (NOE) [9].

Réduction des 12α -azido et 12α -cyano-19-nor-stéroïdes

Les résultats contenus dans le tableau IV montrent qu'une réduction des dérivés 12α -azido soit par LiAlH₄ (entrée 1) soit par hydrogénéation sous 4 bar catalysée par du nickel (entrée 2) conduit aisément aux 12α -aminostéroïdes. L'acide thioacétique utilisé comme

Tableau III. Synthèse de 12α -azido-19-nor-stéroïdes.

1			65
2			84
3			95
4			76

agent réducteur [11] s'avère très efficace car il réalise dans des conditions très douces en une seule étape, la réduction de l'azide et l'acétylation de l'amine tout en préservant la fonction cétone C17 (entrée 3).

Les dérivés 12α -cyano se réduisent dans d'excellentes conditions par le couple LiAlH₄/AlCl₃ (entrées 4 et 5).

Toutes les techniques testées préservent l'insaturation Δ 9-11 présente sur ces substrats, ce qui permet d'envisager ultérieurement une fonctionnalisation de ces deux positions.

Conclusion

L'application de cette nouvelle stratégie de fonctionnalisation sur une série de substrats Δ 9-11, 19-nor-stéroïdes obtenus efficacement par déshydrogénération à l'aide de DDQ dans le méthanol permet un accès totalement régio- et stéréosélectif aux dérivés substitués en 12α , nous avons pu introduire de cette façon :

- soit un groupement cyano si le nucléophile présent est TMSCN/LiClO₄

- soit un groupement azido si le nucléophile présent est TMSA.

La réduction par des techniques classiques de ces composés conduit facilement aux dérivés 12α -amino ou 12α -aminométhyl dont les applications potentielles sont très vastes en pharmacochimie.

Tableau IV. Synthèse de 12-amino et 12-aminométhyl-19-nor-stéroïdes

Entrée	Substrats	Méthode de réduction	Produits isolés	Rdt. (%)
1		LiAlH ₄		90
2		H ₂ , Ni de Raney (4 bar)		70
3		CH ₃ COSH		90
4		1) LiAlH ₄ /AlCl ₃ 2) Ac ₂ O/pyridine		50
5		1) LiAlH ₄ /AlCl ₃ 2) Ac ₂ O/pyridine		60

Partie expérimentale

Matériel

- *Chromatographie*

CCM : Plaques de gel de silice Merck Kieselgel 60F254. Révélation : lampe UV (254 nm). Chromatographie-éclair préparative : avec de la silice 60 Merck de granulométrie 0,063-0,200 mm. Eluants : *n*-heptane (H), acétate d'éthyle (A). CLHP analytique : Touzart et Matignon modèle Chromatem 38 associé à un détecteur UV/Visible Varian SA type Varichrom Colonne : Hypersil, silice 5 µm de 15 cm de longueur et de 4,6 mm de diamètre Intégrateur calculateur Hewlett Packard type 338OA. CLHP préparative : modèle Waters 590 équipé d'une colonne Partisil M 20, 10/25 ; d'une cellule analytique UV Lambda-max 481SP et d'un intégrateur Waters 740.

- *Méthodes spectrographiques*

Les données spectrales mentionnées dans cet article correspondent à des spectres réalisés à l'aide des appareils suivants : Infrarouge : spectrophotomètre Perkin-Elmer modèle 457 ou Philips modèle PU 9716. RMN : Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC 200 MHz. Le solvant utilisé est précisé pour chaque produit décrit. Le tétraméthylsilane a été utilisé comme référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm et les signaux sont décrits de la manière suivante : s = singulet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet, q = quadruplet, dd = doublet dédoublé. Le polarimètre est le modèle 141, Perkin-Elmer. Point de fusion : Les points de fusion ont été mesurés sur un banc Kofler ou à l'aide d'un appareil Buchi «méthode Dr Tottoli».

Substrat 1a-f

Les 19-nor-stéroïdes **1a** et **1f** sont commercialisés par la Société Aldrich®, les autres **1b-e** sont préparés à l'aide de méthodes classiques à partir des précurseurs hydroxylés disponibles également chez Aldrich® et Sigma®.

Préparation des dérivés Δ 9-11 2a-f

Une solution de 19-nor-stéroïde **1** (1 mmol) dans du dichlorométhane (5 mL) est ajoutée goutte à goutte à une solution agitée de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-benzoquinone (295,1 mg, 1,3 mmol, 1,2 équiv) dans du méthanol (10 mL).

Le milieu réactionnel d'abord très sombre s'éclaircit progressivement. L'agitation est poursuivie, toujours à température ambiante, pendant 24 h.

Le résidu obtenu après évaporation à sec des solvants est purifié par chromatographie-éclair (60:40 H-A) puis recristallisé dans du méthanol aqueux pour conduire au dérivé éthyénique Δ 9-11 **2**.

- *3-Méthoxyoestra-1,3,5(10),9(11)-tétraén-17-one 2a* (Rdt : 80,5%).

F : 142°C (cristaux blancs) (litt : 139-146°C) [12].

[α]_D²⁰ = +187 (*c* = 2,5 dans CH₂Cl₂).

IR (pastille KBr) : 1 740, 1 605 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃-200 MHz) : δ 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,73 (dd, *J* = 8,0 et 2,8 Hz, 1H); 6,62 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H); 6,13 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 1,65-2,90 (m, 12H); 0,94 (s, 3H).

- *3-(t-Butyldiméthylsilyloxy)oestra-1,3,5(10),9(11)-tétraén-17-one 2b*

(Rdt : 75,5%).

F : 162-164°C (cristaux blancs).

IR (pastille KBr) : 1 710, 1 590 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃-200 MHz) : δ 7,47 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 6,64 (dd, *J* = 8,6 et 2,5 Hz, 1H); 6,57 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 6,13 (m, 1H); 1,18-2,85 (m, 12H); 1,00 (s, 9H); 0,93 (s, 3H); 0,21 (s, 6H).

- *(17β)17-(t-Butyldimethylsilyloxy)-3-méthoxyoestra-1,3,5(10),9(11)-tétraène 2c*

(Rdt : 95%).

F : 84-85°C.

[α]_D²⁰ = +93,6 (*c* = 0,74 dans CH₂Cl₂).

IR (pastille KBr) : 2 920 (large), 1 600 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃-200 MHz) : δ 7,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 6,73 (dd, *J* = 8,8 et 2,6 Hz, 1H); 6,61 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 6,14 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,75 (m, 1H); 1,10-2,90 (m, 12H); 0,93 (s, 9H); 0,79 (s, 3H); 0,07 (s, 6H).

- *(17β)3,17-Bis(t-butyldiméthylsilyloxy)oestra-1,3,5(10),9(11)-tétraène 2d*

(Rdt : 53%).

F : 110°C (cristaux blancs).

IR (pastille KBr) : 2 900, 1 590 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃-200 MHz) : δ 7,47 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 6,63 (dd, *J* = 8,6 et 2,6 Hz, 1H); 6,55 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 6,12 (m, 1H); 3,76 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 1,10-2,90 (m, 12H); 0,98 (s, 9H); 0,91 (s, 9H); 0,77 (s, 3H); 0,19 (s, 6H); 0,04 (s, 6H).

- *3-Méthoxyoestra-1,3,5(10),9(11)-tétraène 2e*

(Rdt : 71%).

F : 76°C (cristaux blancs).

IR (CCl₄) : 2 930, 1 590 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃-200 MHz) : δ 7,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 6,75 (dd, *J* = 8,7 et 2,8 Hz, 1H); 6,64 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H); 6,17 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 1,30-2,90 (m, 14H); 0,82 (s, 3H).

• (17β) 17-Ethylnyl-3-méthoxyoestra-1,3,5(10),9(11)-tétraén-17-ol **2f**
(Rdt : 75%).

F : 116-118°C (cristaux blancs).

$[\alpha]_D^{20} = +68,2$ ($c = 0,17$ dans CH_2Cl_2).

IR (pastille KBr) : 3 500, 3 250, 1 600 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 -200 MHz) : δ 7,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 6,73 (dd, $J = 8,8$ et 2,1 Hz, 1H); 6,61 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 6,18 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 2,61 (s, 1H); 1,15-2,90 (m, 13H); 0,91 (s, 3H).

Synthèse de 12 α -cyano-19-nor-stéroïdes **4a-e**

Une solution de stéroïde Δ 9-11 **2** (1 mmol) dans du dichlorométhane (8 mL) est ajoutée goutte à goutte à un mélange agité de DDQ (340,5 mg, 1,5 mmol, 1,5 équiv) de perchlorate de lithium (53 mg, 0,5 mmol) et de cyanure de triméthylsilyle (0,333 mL, 2,5 mmol, 2,5 équiv) dans du dichlorométhane (12 mL). Une intense couleur brun-foncé se développe.

Le milieu réactionnel est agité pendant 2 h à température ambiante et se décolore progressivement.

Le résidu obtenu après évaporation à sec du solvant est purifié par chromatographie-éclair (70:30 H-A) puis recristallisé dans un mélange éther-pentane pour conduire au dérivé cyané **4**.

• (12α) 3-Méthoxy-17-oxooestra-1,3,5(10),9(11)-tétraène-12-carbonitrile **4a**

(Rdt : 74%).

F : 223-225°C (cristaux blancs).

$[\alpha]_D^{20} = +308,5$ ($c = 0,6$ dans CH_2Cl_2).

IR (CH_2Cl_2) : 2 240, 1 740, 1 605 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 -200 MHz) : δ 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 6,75 (dd, $J = 8,8$ et 2,6 Hz, 1H); 6,64 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H); 6,00 (dd, $J = 5,5$ et 1,6 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,33 (dd, $J = 5,5$ et 1,6 Hz, 1H); 1,30-3,40 (m, 10H); 0,99 (s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 -50,3 MHz) : δ 216,7 (C17); 159,7 (C3); 140,6 (C5); 138,4 (C10); 125,8 (C1); 125,3 (C9); 118,4 (CN); 113,5 (C4); 113,0 (C2); 109,9 (C11); 55,2 (OCH_3); 14,2 (C18).

Anal calc pour $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: C, 78,15; H, 6,88; N, 4,56.
Tr : C, 78,22; H, 6,42; N, 3,98.

• (12α) 3-[(*t*-Butyldiméthylsilyl)oxy]-17-oxooestra-1,3,5(10),9(11)-tétraène-12-carbonitrile **4b**

(Rdt : 68%).

F : 181°C (cristaux blancs).

$[\alpha]_D^{20} = +228,8$ ($c = 0,5$ dans CHCl_3).

IR (pastille KBr) : 2 240, 1 750, 1 600 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 -200 MHz) : δ 7,45 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 6,67 (dd, $J = 8,2$ et 2,1 Hz, 1H); 6,60 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 6,01 (dd, $J = 5,5$ et 1,6 Hz, 1H); 3,35 (dd, $J = 5,5$ et 1,6 Hz, 1H); 1,55-2,91 (m, 10H); 0,98 (s, 9H); 0,97 (s, 3H); 0,22 (s, 6H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 -50,3 MHz) : δ 216,7 (C17); 155,8 (C3); 140,6 (C5); 138,3 (C10); 125,8 (C9); 125,6 (C1); 120,0 (C4); 118,4 (CN); 109,9 (C11); 14,1 (C18).

Anal calc pour $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{Si}$: C, 73,67; H, 8,16; N, 3,44.
Tr : C, 73,16; H, 8,23; N, 3,40.

• ($12\alpha,17\beta$) 17-[(*t*-Butyldiméthylsilyl)oxy]-3-méthoxyoestra-1,3,5(10),9(11)-ène-12-carbonitrile **4c**
(Rdt : 85%).

F : 160°C (cristaux blancs).

$[\alpha]_D^{20} = +131,5$ ($c = 0,73$ dans CH_2Cl_2).

IR (pastille KBr) : 2 240, 1 600 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 -200 MHz) : δ 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 6,74 (dd, $J = 8,8$ et 2,6 Hz, 1H); 6,62 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H); 6,02 (dd, $J = 5,6$ et 1,6 Hz, 1H); 4,31 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,19 (dd, $J = 5,6$ et 1,6 Hz, 1H); 1,18-2,90 (m, 10H); 0,95 (s, 9H); 0,88 (s, 3H); 0,17 (s, 6H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 -50,3 MHz) : δ 159,2 (C17); 140,0 (C3); 138,3 (C5); 125,7 (C9); 125,7 (C10); 119,0 (CN); 113,2 (C1); 112,7 (C4); 110,7 (C2); 77,4 (C17); 55,1 (OCH_3); 11,3 (C18).

Anal calc pour $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_2\text{Si}$: C, 73,72; H, 8,80; N, 3,30.
Tr : C, 73,80; H, 8,82; N, 3,23.

• ($12\alpha,17\beta$) 3,17-Bis(*t*-butyldiméthylsilyl)oxy)oestra-1,3,5(10),9(11)-tétraène-12-carbonitrile **4d**

(Rdt : 74,5%).

F : 240°C (cristaux blancs).

$[\alpha]_D^{20} = +84,4$ ($c = 0,64$ dans CH_2Cl_2).

IR (pastille KBr) : 2 240, 1 600 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 -200 MHz) : δ 7,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 6,65 (dd, $J = 8,6$ et 2,4 Hz, 1H); 6,58 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,02 (dd, $J = 5,6$ et 1,6 Hz, 1H); 4,30 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,19 (q, $J = 5,6$ et 1,1 Hz, 1H); 1,30-2,90 (m, 10H); 0,87-1,00 (m, 21H); 0,06-0,20 (m, 12H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 -50,3 MHz) : δ 155,4 (C17); 140,1 (C5); 138,3 (C10); 126,3 (C9); 125,3 (C1); 120,0 (C4); 119,0 (CN); 118,3 (C2); 110,8 (C11); 77,4 (C17); 11,3 (C18).

Anal calc pour $\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{NO}_2\text{Si}$: C, 69,87; H, 9,27; N, 2,63.
Tr : C, 69,83; H, 9,31; N, 2,63.

• (12α) 3-Méthoxyoestra-1,3,5(10),9(11)-tétraène-12-carbonitrile **4e**

(Rdt : 72%).

Produit vitreux.

$[\alpha]_D^{20} = +402,5$ ($c = 1,2$ dans CH_2Cl_2).

IR (CH_2Cl_2) : 2 230, 1 605 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 -200 MHz) : δ 7,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 6,75 (dd, $J = 8,1$ et 2,1 Hz, 1H); 6,62 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 6,03 (dd, $J = 5,4$ et 1,6 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,28 (dd, $J = 5,4$ et 1,6 Hz, 1H); 1,26-2,90 (m, 12H); 0,87 (s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 -50,3 MHz) : δ 159,2 (C3); 140,3 (C5); 138,5 (C10); 125,9 (C9); 125,6 (C1); 119,4 (CN); 113,3 (C4); 112,8 (C2); 110,9 (C11); 55,2 (OCH_3); 18,2 (C18).

• Obtention du 13,17-sécostéroïde **5** (5-(7-méthoxy-2-méthyl-9,10-phénanthrén-1-yl)pent-1-yn-3-one)

Dans les conditions précédentes, le stéroïde Δ 9-11 **2f** conduit au dérivé dihydraphénanthrénique **5** avec un rendement de 95%.

F : 94°C (cristaux blancs, recristallisation dans un mélange éther-éther de pétrole).

IR (pastille KBr) : 3 200, 2 090, 1 670, 1 600 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 -200 MHz) : δ 7,64 (d, $J = 10$ Hz, 1H); 7,12-7,51 (système AB, $J = 8,0$ Hz, 2H); 6,85 (dd, $J = 10,0$ et 2,0 Hz, 1H); 6,80 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,29 (s, 1H); 3,10 (m, 2H); 2,80 (m, 6H); 2,37 (s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 -50,3 MHz) : δ 166,2 ($\text{C}=\text{O}$); 158,7 (C2); 132,8 (C4); 127,7 (C1); 112,8; 112,3 (C5, C6); 78,9; 77,1 (-C≡CH); 55,1 (OCH_3); 44,8; 29,3; 24,8; 23,3 (CH_2); 19,9 (CH_3).

Identification du composé 5 : obtention de 6 (acide 7-méthoxy-2-méthyl-9,10-dihydrophénanthrène-1-propanoïque)

Un mélange fortement agité de **5** (50 mg, 0,16 mmol) et d'azide de lithium (25 mg, 0,51 mmol, 3,2 équiv) dans le HMPT (3 mL) est chauffé à 60°C pendant 3 h. Puis, après refroidissement, le milieu réactionnel est hydrolysé par l'eau (15 mL) avant d'être extrait à l'éther (3 fois 10 mL).

Les phases organiques d'abord lavées par de l'eau (2 fois 20 mL) sont ensuite séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées.

Une recristallisation dans un mélange acétone/hexane du résidu obtenu, conduit à 26,5 mg de **6** (56%) sous la forme de cristaux blancs (F = 170°C) dont les caractéristiques sont identiques à celles précédemment décrites [9].

Synthèse de 12α-azido-19-nor-stéroïdes 7a-e

Une solution de stéroïde Δ 9-11 **2** (1 mmol) dans 8 mL de dichlorométhane est ajoutée goutte à goutte à un mélange agité de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-benzoquinone (340,5 mg, 1,5 mmol, 1,5 équiv) d'azide de triméthylsilyle (0,398 mL, 3 mmol, 3 équiv) dans le dichlorométhane (10 mL).

Le milieu réactionnel d'abord très sombre est agité pendant 2 h à température ambiante et se décolore progressivement.

Le résidu obtenu après évaporation à sec du solvant est purifié par chromatographie-éclair (70:30 H-A) et recristallisation dans un mélange éthanol-éther pour conduire au dérivé azido **7**.

- (12α) 12-Azido-3-méthoxyoestra-1,3,5(10),9(11)-tétraén-17-one **7a**

(Rdt : 65%).

F : 112°C (cristaux blancs).

[α]_D²⁰ = +518,6 (c = 0,29 dans CH₂Cl₂).

IR (pastille KBr) : 2 100, 1 740, 1 605 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃-200 MHz) : δ 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,76 (dd, J = 8,8 et 2,8 Hz, 1H); 6,65 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 6,20 (dd, J = 5,4 et 1,4 Hz, 1H); 4,17 (J = 5,4 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 1,50-2,97 (m, 10H); 0,93 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃-50,3 MHz) : δ 218,0 (C17); 159,6 (C3); 141,9 (C5); 138,7 (C10); 125,9 (C1); 125,6 (C9); 113,4 (C4); 112,9 (C2); 112,8 (C11); 61,8 (C12); 55,2 (OCH₃); 14,0 (C18).

- (12α) 12-Azido-3-[(t-butyldiméthylsilyl)oxy]oestra-1,3,5(10),9(11)-tétraén-17-one

(Rdt : 84%).

F : 120°C (cristaux blancs).

IR (pastille KBr) : 2 100, 1 750, 1 605 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃-200 MHz) : δ 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 6,68 (dd, J = 8,6 et 2,6 Hz, 1H); 6,60 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 6,19 (dd, J = 5,8 et 1,5 Hz, 1H); 4,16 (d, J = 5,8 Hz, 1H); 1,48-2,48 (m, 10H); 1,00 (s, 9H); 0,93 (s, 3H); 0,21 (s, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃-50,3 MHz) : δ 217,7 (C17); 153,3 (C3); 142,0 (C5); 138,6 (C10); 126,1 (C9); 125,8 (C1); 120,0 (C4); 118,5 (C2); 113,0 (C11); 62,0 (C12); 14,0 (C18).

- (12α,17β) 12-Azido-3,17-bis(t-butyldiméthylsilyl)oxyoestra-1,3,5(10),9(11)-tétraène **7d**

(Rdt : 95%).

F : 25°C (cristaux blancs).

IR (CCl₄) : 2 060, 1 570 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃-200 MHz) : δ 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 6,67 (dd, J = 8,6 et 2,6 Hz, 1H); 6,58 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 6,24 (dd, J = 5,2 et 1,6 Hz, 1H); 4,25 (m, 1H); 3,78 (d, J = 5,2 Hz, 1H); 1,30-2,90 (m, 10H); 0,80-1,00 (m, 21H); 0,20 (s, 6H); 0,10 (s, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃-50,3 MHz) : δ 155,4 (C3); 141,6 (C5); 138,6 (C10); 126,4 (C9); 125,5 (C1); 119,9 (C4); 118,2 (C2); 113,4 (C11); 74,5 (C17); 63,1 (C12); 14,0 (C18).

- (12α) 12-Azido-3-méthoxyoestra-1,3,5(10),9(11)-tétraène **7e**

(Rdt : 76%).

Produit vitreux.

IR (CCl₄) : 2 100, 1 580 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃-200 MHz) : δ 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,75 (dd, J = 8,8 et 2,6 Hz, 1H); 6,62 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 6,22 (dd, J = 5,6 et 1,8 Hz, 1H); 3,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 1,20-2,90 (m, 12H); 0,81 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃-50,3 MHz) : δ 159,2 (C3); 141,7 (C5); 136,7 (C10); 126,0 (C9); 125,7 (C1); 113,5 (C4); 113,2 (C2); 112,6 (C11); 65,0 (C12); 55,1 (OCH₃); 18,2 (C18).

Réduction des 12α-azido-19-nor-stéroïdes

- *Réduction par l'hydrure mixte d'aluminium et de lithium : obtention de 8 ((12α) 3-méthoxyoestra-1,3,5(10),9(11)-tétraén-12-amine)*

A une solution, maintenue à température ambiante, d'hydrure mixte d'aluminium et de lithium (1,5 g, 40 mmol) dans l'éther sec (100 mL), est ajoutée goutte à goutte sous courant d'argon, une solution d'azide **7e** (309,5 mg, 1 mmol) dans l'éther sec (10 mL). Après 24 h d'agitation, l'excès d'hydrure est détruit en additionnant lentement l'éther (10 mL) non séché puis de l'eau (10 mL). Le milieu réactionnel est filtré et le précipité retenu est rincé par de l'éther (3 fois 20 mL). Les phases éthérrées sont réunies, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporées.

Le produit vitreux obtenu **8** (255 mg, Rdt : 90%) est homogène en CCM et en RMN et ne nécessite pas de purification ultérieure.

IR (CH₂Cl₂) : 3 620, 1 590 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃-200 MHz) : δ 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,72 (dd, J = 8,8 et 2,8 Hz, 1H); 6,60 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 6,23 (dd, J = 5,4 et 1,6 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,22 (d, J = 5,4 Hz, 1H); 1,15-2,95 (m, 12H); 0,78 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃-50,3 MHz) : δ 158,6 (C3); 138,1 (C5); 136,6 (C10); 126,8 (C9); 125,3 (C1); 127,5 (C11); 113,2 (C4); 112,5 (C2); 55,1; 55,9 (C12, OCH₃); 18,9 (C18).

- *Hydrogénéation en présence de nickel de Raney : obtention de 9 ((12α) 12-Amino-3-[(t-butyldiméthylsilyl)oxy]oestra-1,3,5(10),9(11)-tétraén-17-one)*

Une solution d'azide **7b** (423,6 mg, 1 mmol) dans l'éthanol (10 mL) est agitée sous atmosphère d'hydrogène à une pression de 4 bar et en présence de 250 mg de nickel de Raney. L'agitation est maintenue 3 h 30 à la température ambiante. Le milieu réactionnel est filtré sur cérite et évaporé.

Le produit vitreux obtenu **9** (270 mg, Rdt : 70%) est homogène en CCM et en RMN et ne nécessite pas de purification ultérieure.

IR (CH₂Cl₂) : 3 550, 1 705, 1 580 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃-200 MHz) : δ 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,66 (dd, J = 8,8 et 2,8, 1H); 6,56 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 6,12 (d, J = 5,2 Hz, 1H); 4,20 (d, J = 5,2 Hz, 1H); 1,25-3,10 (m, 12H); 0,98 (s, 9H); 0,89 (s, 3H); 0,19 (s, 6H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 -50,3 MHz) : δ 221,3 (C17); 155,0 (C3); 138,0 (C5); 137,8 (C10); 126,8 (C9); 125,3 (C1); 119,9 (C4); 119,5 (C2); 118,2 (C11); 52,5 (C12); 18,0 (C18).

• Réduction par l'acide thioacétique : obtention de **10**
 (12α) 12-Acétamido-3-[(t-butyldiméthylsilyl)oxy]oestra-1,3,5(10),9(11)-tétraén-17-one

Une solution d'azide **7b** (211,8 mg, 0,5 mmol) dans l'acide thioacétique (2 mL) est agitée à température ambiante pendant 24 h. Le milieu réactionnel est évaporé et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie-éclair (50:50 H-A) pour conduire à 198 mg de **10** (90%).

IR (CH_2Cl_2) : 3 450, 1 740, 1 690, 1 600 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 -200 MHz) : δ 7,46 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 6,62 (dd, $J = 8,8$ et 2,6 Hz, 1H); 6,55 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H); 6,12 (dd, $J = 5,6$ et 1,6 Hz, 1H); 4,42 (dd, $J = 5,6$ et 1,6 Hz, 1H); 2,30 (s, 3H); 1,25-2,82 (m, 10H); 1,05 (s, 3H); 0,90 (s, 9H); 0,18 (s, 6H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 -50,3 MHz) : δ 217,4 (C17); 189,8 (C=O); 155,2 (C3); 137,9 (C5); 137,0 (C10); 126,6 (C9); 125,5 (C1); 119,9 (C4); 118,3 (C2); 117,0 (C11); 50,3 (C12); 15,5 (C18).

Réduction des 12α -cyano-19-nor-stéroïdes : obtention de **11** et **12**

Une solution de chlorure d'aluminium (533,4 mg, 4 mmol) dans de l'éther sec (20 mL) est additionnée goutte à goutte sous courant d'argon à une solution agitée et maintenue à la température ambiante, d'hydrure mixte d'aluminium et de lithium (148,6 mg, 4 mmol) dans l'éther sec (20 mL). 10 min après la fin de l'addition, une solution de cyanostéroïde **4b** ou **4c** (1 mmol) dans l'éther sec (20 mL) est ajoutée rapidement. Après 1 h à température ambiante, le milieu réactionnel est porté à reflux durant 12 h. Après refroidissement à 0°C, l'excès d'hydrure est détruit en ajoutant goutte à goutte une solution aqueuse de soude à 2% (50 mL). Le brut réactionnel est extrait par du chloroforme (3 fois 50 mL). Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées.

Le résidu obtenu est solubilisé dans un mélange d'anhydride acétique (5 mL) et de pyridine (12 mL) puis cette solution est agitée 48 h à la température ambiante. Le milieu réactionnel est versé sur de la glace pilée et extrait par du chloroforme (3 fois 50 mL). Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées.

Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair (50:50 H-A) pour conduire à **11** ou **12**.

• $(12\alpha,17\beta)$ 12-(Acétamidométhyl)-17-acétoxy-3-[(t-butyldiméthylsilyl)oxy]oestra-1,3,5(10),9(11)-tétraène **11**

(Rdt : 50%).

IR (CH_2Cl_2) : 3 400, 1 705, 1 650, 1 585 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 -200 MHz) : δ 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 6,63 (dd, $J = 8,8$ et 2,4 Hz, 1H); 6,54 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,15 (m, 1H); 6,10 (dd, $J = 5,4$ et 1,4 Hz, 1H); 5,00 (m, 1H); 3,00 et 3,50 (système ABX, 2H); 2,08 (s, 3H); 1,91 (s, 3H); 1,10-2,90 (m, 11H); 0,98 (s, 9H); 0,92 (s, 3H); 0,19 (s, 6H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 -50,3 MHz) : δ 171,6 (C=O); 169,9 (C=O); 154,7 (C3); 137,5 (C5); 135,9 (C10); 127,0 (C9);

125,0 (C1); 119,9 (C4); 119,4 (C2); 118,2 (C11); 77,1 (C17); 14,4 (C18).

• $(12\alpha,17\beta)$ 12-(Acétamidométhyl)-17-[(t-butyldiméthylsilyl)oxy]oestra-1,3,5(10),9(11)-tétraène **12**

(Rdt : 50%).

IR (CH_2Cl_2) : 3 400, 1 650, 1 590 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 -200 MHz) : δ 7,54 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 6,70 (dd, $J = 9,0$ et 2,6 Hz, 1H); 6,58 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H); 6,22 (m, 1H); 6,10 (dd, $J = 5,4$ et 1,6 Hz, 1H); 4,98 (m, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,00 et 3,40 (système ABX, 2H); 1,88 (s, 3H); 1,10-2,90 (m, 11H); 0,90 (s, 9H); 0,86 (s, 3H); 0,08 (m, 6H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 -50,3 MHz) : δ 170,0 (C=O); 158,6 (C3); 137,6 (C5); 135,8 (C10); 126,5 (C9); 125,2 (C1); 119,3 (C11); 113,2 (C4); 112,6 (C2); 77,4 (C17); 55,1 (OCH₃); 14,4 (C18).

Références

- Hall PF, *Steroids* (1986) 48 (3-4), 131
- Raynaud JP, Ojasod T, Bouton MM, Bignon E, Pons M, Crastes de Paulet A, *Structure Activity Relationships of Steroids Estrogens*, «*Estrogens in the Environment*», Mc Lachlan JA Ed, Elsevier, Amsterdam, 1985, p 24-42
- Ackrell J, Edwards JA, *Chem Ind* (1970) 1202
- Breslow R, *Acc Chem Res* (1980) 13, 170
- Stuck TL, Grieco PA, Marsh MM, *J Org Chem* (1991) 56, 2957
- Orito K, Ohto M, Sugawara N, Sugimoto H, *Tetrahedron Lett* (1990) 31, 5921
- a) *Microbial Transformations of Steroids*, Capek A, Hanc O, Tandra M, Eds, *Czechoslovak Acad Sci*, Prague, 1966
 b) Petzlodt K, Prezewowsky K, Steinbeck H, Wiechert R, Nishino Y, Ger Offen, DE 2621646
- a) Guy A, Lemor A, Doussot J, Lemaire M, *Synthesis* (1988) 900
 b) Lemaire M, Doussot J, Guy A, *Chem Lett* (1988) 10, 1581
 c) Guy A, Doussot J, Lemaire M, *Synthesis* (1991) 460
 d) Guy A, Doussot J, Guette JP, Garreau R, Lemaire M, *Synlett* (1992) 821
- Platzer N, Dallery L, L'étude complète RMN sera décrite dans la thèse de doctorat de Dallery L et publiée ultérieurement
- a) Boots SG, Johnson WS, *J Org Chem* (1966) 31, 1285
 b) Cross AD, Carpio H, Crabbe P, *J Chem Soc* (1963) 5539
 c) Bodenberger A, Dannenberg H, *Chem Ber* (1971) 104, 2389
- Rosen T, Lico IM, Chu DTW, *J Org Chem* (1988) 53, 1580
- Douglas GH, Graves JMH, Hartley D, Hughes GA, Mc Loughlin BJ, Siddal J, Smith H, *J Chem Soc* (1963) 53, 5072