

SYNTHÈSE DE CARDENOLIDES—I

PRÉPARATION D'HYDROXY-14 β ANDROSTANONES-17

V. BALOGH, J.-C. BELOEIL et M. FETIZON*

Laboratoire de Synthèse Organique, Ecole Polytechnique, 91128 Palaiseau Cedex, France

(Received in France 30 July 1976; Received in the UK for publication 7 December 1976)

Résumé—L'action des réactifs d'oxydation allylique sur l'androstène-16 **2a** a été étudiée. La photooxygénation de l'androstadiène-14,16 **11** obtenu lors de cette étude a conduit à la formation d'hydroxy-14 β androstène-15 one-17 **13**. L'utilisation du réactif de Sharpless a permis la mise au point d'une nouvelle synthèse d'androstène-15-one 17.

Abstract—Allylic oxidation of androst-16-ene **2a** with a variety of reagents has been studied. Photooxygenation of androst-14,16-diene **11**, an intermediate prepared in the course of this work, afforded 14 β -hydroxy androst-15-ene-17-one **13**. Sharpless reagent permitted a short and efficient synthesis of androst-15-ene-17-one.

Parmi les problèmes posés par la synthèse des cardénolides, et plus particulièrement de la digitoxigénine, l'obtention de la jonction cis des cycles A et B et l'introduction d'un hydroxyle en position 3 β peuvent être considérés comme définitivement résolus.¹ A l'exception de la méthode choisie par Sondheimer² la construction de la molécule est généralement effectuée à partir de stéroïdes naturels à squelette prégnane, possédant déjà une chaîne carbonée en position 17 β .^{1,3}

Cependant, beaucoup de dérivés de l'androstane diversement substitués sont facilement accessibles: ils constituent un point de départ intéressant pour la synthèse d'analogues de cardénolides naturels, éventuellement moins toxiques. Une voie d'accès à ces substances à partir du squelette androstane mérite donc d'être étudiée.

Essais d'oxydation allylique de l'androstane-16 **2a**

Initialement, on se proposait de préparer l'androstène-16 one-15 **1**; la jonction C/D cis correspond à la configuration la plus stable de cette molécule. D'autre part, il est évidemment possible d'introduire facilement par addition 1-4, une chaîne en 17 β . La cétone **1** a été effectivement préparée selon la méthode décrite par Djerassi⁴ dont la mise en oeuvre n'est pas très aisée, et qui conduit à un faible rendement global. On a donc envisagé de la préparer par oxydation allylique de l'androstène-16 **2a**.

L'androstène-16 soumis à l'action de Cr(VI) en milieu acide ou en milieu basique, conduit uniquement à l'époxyde **3a**; il s'agit d'une réaction parasite classique en milieu acide,^{5a} mais exceptionnelle avec le complexe trioxyde de chrome/pyridine. Le N-bromosuccinimide (NBS) en milieu aqueux oxyde les méthylènes allyliques.⁵ Dans le cas de l'androstène-16 le méthylène en 15^o est certainement peu accessible, car on n'observe que l'addition sur la double liaison; la bromhydrine ainsi formée est alors immédiatement oxydée en α -bromo-cétone **5**. En outre, on isole un dérivé dibromé **4**,[†] identique au produit résultant de l'addition du brome sur **2a**.

Le tétra-acétate de plomb fournit un mélange d'un diacétate et d'un acétate allylique (RMN) séparable par chromatographie. L'hydrolyse du diacétate fournit l'androstane-diol-16 β ,17 α **7**; celle de l'acétate allylique conduit à l'hydroxy-17 α androstène-15 **9a**. L'hydrogénation catalytique de **9a** donne l'androstanol-17 α **10** déjà connu.

L'oxydation de **2a** par SeO₂ fournit un composé organosélénié très stable, dont la structure n'a pas été élucidée, et qui n'a pu être transformé en alcool ou cétone éthylénique.

L'acétate mercurique ne fournit en solution¹⁰ qu'un mélange complexe de produits organomercuriques; l'acétate mercurique cristallisé mélangé intimement par broyage avec l'androstène-16 et chauffé à 160°C dans une bombe donne une petite quantité d'androstadiène-14,16 **11**.¹¹

Lorsque l'on se place dans des conditions où la réaction avec le NBS est radicalaire, on obtient un mélange de produits bromés très instables, qui conduit spontanément, ou avec un meilleur rendement sous l'action du 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undécène-5 (DBU) à l'androstadiène-14,16 **11**.¹² Celui-ci est très réactif, particulièrement vis-à-vis des diénophiles, contrairement à ses homologues de la série prégnane stabilisés par une insaturation en 20.¹¹ **11** réagit avec l'anhydride maléique pour donner uniquement l'adduit correspondant à une attaque par la face β de la molécule. La structure de ce composé **12** a été élucidée par diffraction de rayons X.¹⁴

Ainsi, l'androstène-16 **2a** n'est pas un précurseur convenable de la cétone **1**. Cependant, la formation relativement aisée de l'androstadiène-14,16 et la stéréochimie de la cycloaddition suggèrent d'utiliser ce diène comme intermédiaire de la préparation d'hydroxy-14 β -androstène-15 one -17 par photoaddition de l'oxygène singulet.

Photooxygénation de l'androstadiène-14,16 **11**

On sait que l'action de l'oxygène singulet, en milieu basique, sur le cyclopentadiène conduit, avec un rendement de 20%, à une hydroxy-cyclopenténone par réarrangement de l'endopéroxyde formé.¹⁵ La même réaction a été utilisée pour fonctionnaliser le diène stéroïde **11** (Fig. 2). Dans ce cas, le traitement basique a

[†]La configuration 16 β ,17 α a été attribuée au produit **4** après étude du spectre de RMN et comparaison avec celui du diacétoxy-16 β ,17 α androstane **6** authentique.

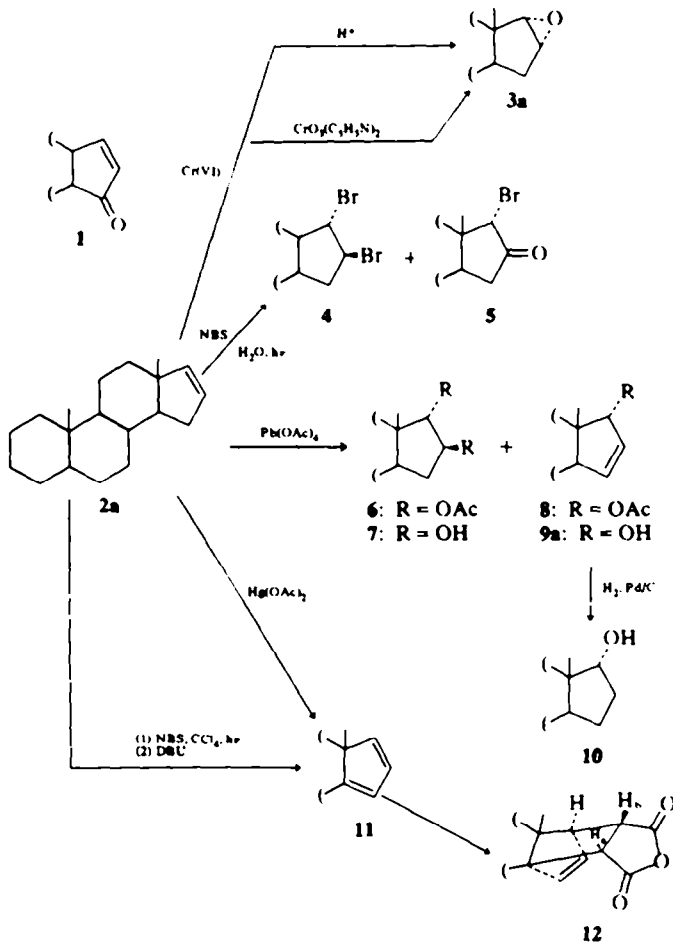


Fig. 1.

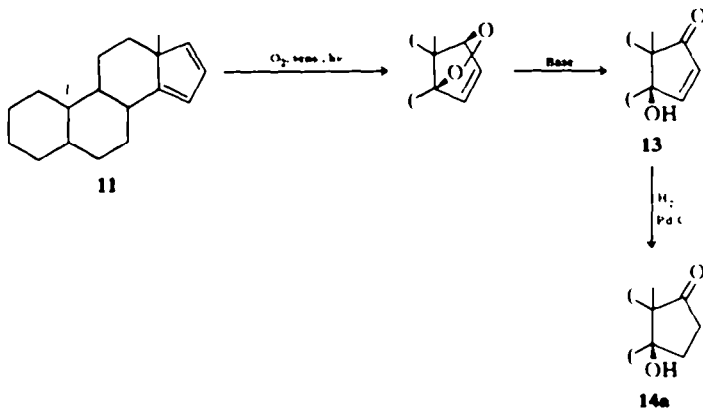


Fig. 2.

dû être dissocié de la photooxygénation: on obtient l'hydroxy-14 β androstène-15 one-17 13 avec un rendement de 30%. L'effet Cotton fortement positif de 13 montre effectivement que l'hydroxyle a la configuration 14 β .¹⁶ L'hydrogénation catalytique de cette cétone éthylénique fournit le cétone saturée 14a. La séparation du diène 11 et de l'hydroxycétone 13 de leurs mélanges réactionnels respectifs est délicate. Les rendements de ces réactions sont faibles (30%). Aussi une voie utilisant de nouveau un céto-17 stéroïde $\alpha\beta$ insaturé a-t-elle été envisagée.

Préparation de l'androstène-15 one-17

Il est connu^{16,17} que l'oxydation à l'air de l'androstène-15 one-17 18a conduit à un hydroperoxyde 14 β ; la réduction de celui-ci donne l'hydroxy-14 β androstanone-17 14a.^{17a} Afin d'utiliser cette réaction, une synthèse efficace de l'androstène-15 one-17 18a a été mise au point. Elle a été étendue à l'hydroxy-3 β (5 β)androstène-15 one-17 (Fig. 3).

L'hydroxy-3 β (5 β)androstane-17 16b a été préparée à partir de la testostérone 15: la double liaison a été hydrogénée en présence de Pd/CaCO_3 , dans la N-

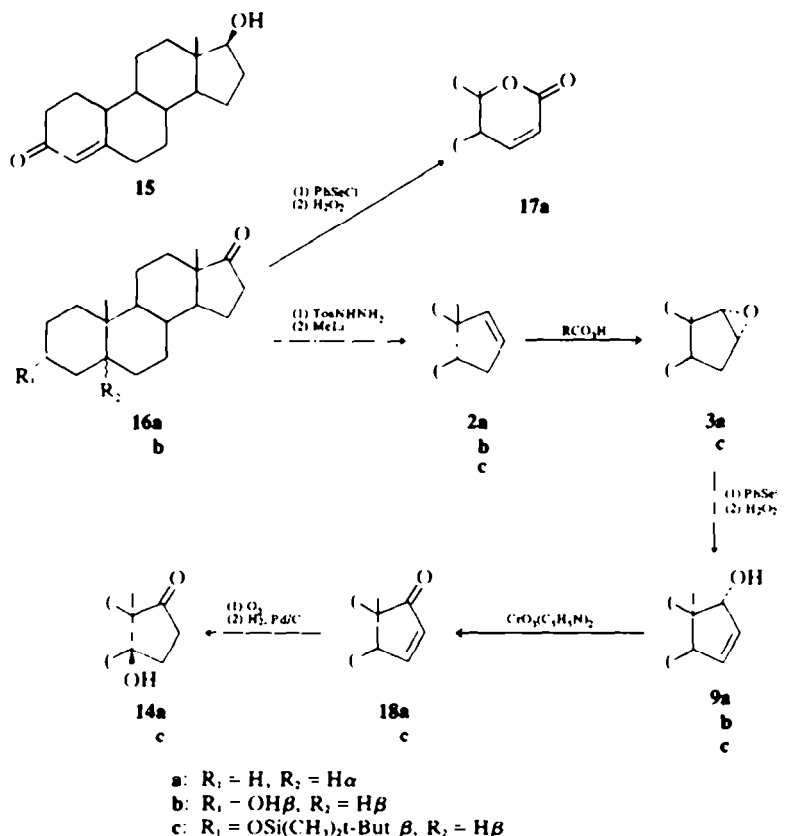


Fig. 3.

méthylpyrrolidine.¹⁸ Un essai sur l'androstène-4 dione-3,17 a fourni une proportion trop faible du dérivé 5 β , ce qui nécessite une purification par chromatographie. La présence d'un hydroxyle en 17 est donc essentielle pour la sélectivité de la réduction. Après oxydation de l'hydroxyle en 17, la dicétone a été réduite selon la méthode de Henbest¹⁹ en hydroxy-3 β (5 β)androstane-17. L'hydroxy-3 β (5 β)androstène-16 2b a été préparé selon la méthode de Shapiro et Heath.³ Avant l'étape suivante, l'hydroxyle en 3 a été protégé par un éther de diméthyl-tertiobutylsilyle.²¹

Le passage direct d'un 17-céto stéroïde à la cétone α,β -insaturée correspondante par le réactif de Sharpless²² n'a pas été possible. Par action d'un halogénure de phénylsélénium sur l'androstane-17 16a il se forme bien un produit sélénié (RMN, SM). Cependant après oxydation ($NaIO_4, O_3$) l'élimination syn²³ ne se fait pas: au lieu de la cétone éthylénique attendue, on a obtenu une lactone insaturée 17a lorsque l'oxydant est H_2O_2 . La réaction de Baeyer-Villiger est plus rapide que l'élimination dans le cas du cycle pentagonal. La δ -lactone une fois formée, l'élimination devient facile. Par contre, si l'on part de l'époxyde 16a, 17a 3a ou 3c, après ouverture du cycle époxydique, le cycle D est plus flexible et la réaction thermique de syn élimination de l'acide phénylsélenique peut avoir lieu.²⁴ L'alcool allylique 9a ou 9c a été obtenu. La cétone insaturée attendue 18a ou 18c a été préparée avec un excellent rendement par oxydation en milieu basique (complexe trioxyde de chrome/pyridine) de l'alcool allylique correspondant. Cette méthode a permis d'obtenir l'androstène-15 one-17 18a avec un rendement de 67% à partir de l'androstane-17 16a. De la même manière, l'éther silylé de l'hydroxy-3 β (5 β)an-

drostène-15 one-17 18c a été obtenu avec un rendement de 40% à partir de la testostérone. C'est donc un bon point de départ pour la synthèse de la digitoxigénine. L'introduction de l'oxygène en 14, par ailleurs décrite,¹⁷ a pu être répétée sans difficulté.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres infrarouges ont été enregistrés à l'aide d'un appareil Perkin-Elmer 577, les valeurs rapportées sont exprimées en cm^{-1} . Les spectres de masse ont été déterminés à l'aide d'un appareil Varian CH5. Les spectres de RMN 1H ont été enregistrés sur un spectromètre Varian NV-14 (60 MHz), le produit étant en solution dans le $CDCl_3$, les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (référence TMS) et les constantes de couplage en Hz (s, singulet; d, doublet; m, multiplet). Les points de fusion ont été pris au moyen d'un microscope Reichert et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été obtenus à l'aide d'un appareil Perkin-Elmer 141. Les courbes de dichroïsme circulaire ont été enregistrées sur un dichrographe Roussel-Jouan, modèle CD-185, dans le dioxanne. Les microanalyses ont donné des résultats à $\pm 0.3\%$ de la théorie pour les éléments soulignés.

Oxydation chromique de l'androstène-16 2a avec le bichromate de sodium²⁵

On ajoute 4.5 cm^3 d'acide acétique, 1.5 cm^3 d'anhydride acétique et 0.485 g de $Na_2Cr_2O_7$ à une solution de 2a (0.270 g) dans le benzène (3.5 cm^3). La solution est agitée 24 h à 40°C. Après traitement habituel, le produit brut obtenu est purifié par CCM sur silice (pentane-éther 10/1). On isole 0.108 g (38%) de 3a identique à un échantillon authentique préparé selon Fajkos.²⁶ F 109-110°C.

Oxydation chromique de l'androstène-16 2a avec le complexe trioxyde de chrome/pyridine²⁷

On dissout 0.5 g de 2a dans CH_2Cl_2 purifié (300 cm^3). On ajoute en une seule fois, à l'abri de l'humidité, 12 g de complexe trioxyde de chrome/pyridine, fraîchement préparé, en suspension dans

CH₂Cl₂ purifié (100 cm³). La solution est agitée 3 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est lavé à l'acide chlorhydrique 5% et après traitement habituel, le produit brut est purifié par chromatographie sur silice. On isole 0.110 g (20%) de **3a**.

Réaction de **2a** avec le NBS dans le dioxanne aqueux

On irradie à l'aide de deux lampes "photoflood" de 500W une solution de **2a** (0.260 g) dans le mélange dioxanne-eau (85/15) à 60°C. On ajoute 0.400 g de CaCO₃ et 0.890 g de NBS. Après 1 h de réaction, le mélange réactionnel est dilué avec de l'eau (20 cm³), extrait par CHCl₃, après traitement habituel, l'huile obtenue est chromatographiée sur colonne de silice. Le mélange pentane-éther 5/1 élue 0.150 g de **4** et ensuite 0.060 g de **5**. Dibromo-16 β ,17 α androstane **4**, F 100-102°C (CH₃OH); [α]_D²⁵ +18° (c 2.5, CHCl₃); SM: 420, 418, 416 (1-2-1; M⁺); 337, 339 (1-1; M-Br); 258 (M-Br₂); 79, 81 (Br⁺). RMN: 3H s, 0.80 (Me 19); 3H s, 1.15 (Me 18); 1H d, 4.67, J = 2 et 1H m de 4.35 à 4.70 (H16 et H17). C₁₉H₃₀Br₂ (C, H, Br). Bromo-17 α -androstanone-16 **5**, F 146-148°C (CH₃OH) (litt.²⁸ 146-147°C); [α]_D²⁵ -44.5° (c 1.0, CHCl₃) (litt. -42°). IR (CS₂): 1755 (ν C=O). SM: 352, 354 (1-1; M⁺); 337, 339 (1-1; M-15); 273 (M-Br); 79, 81 (Br⁺). RMN: 3H s 0.80 (Me 19); 3H s 1.00 (Me 18); 1H s 3.90 (H17); C₁₉H₂₈OBr (C, H, Br).

Action du tétra-acétate de plomb sur **2a**²⁹

On ajoute Pb(OAc)₄ (0.8 g) à une solution de **2a** (0.520 g) dans le benzène à reflux (20 cm³). Le reflux est maintenu 12 h. Après refroidissement, on filtre Pb(OAc)₂ formé. Le filtrat est versé dans 50 cm³ d'eau, on filtre PbO₂ formé sur célite. L'huile obtenue après traitement de la phase organique est chromatographiée sur colonne de silice. L'hexane élue 0.220 g de **2a** n'ayant pas réagi. L'hexane-éther 20/1 élue 0.128 g de **8** (20%), l'hexane-éther 10/1 élue 0.095 g de **6** (13%). Acétoxy-17 α androstène-15 **8**, F 68-70°C (CH₃OH); [α]_D²⁴ -181° (c 0.7, CHCl₃); IR (CS₂): 3060 (δ C-H) 1735 (ν C=O); SM: 316 (M⁺); 301 (M-15); 256 (M-60); RMN: 3H s 0.80 (Me 19); 3H s, 0.90 (Me 18); 1H d, 5.15 J = 2.0 (H17); 1H m, 6.00 (H16); 1H dd, 6.30, J = 6.0 J' = 1.5 (H15); C₂₁H₃₂O₂ (C, H); **8** a été hydrolysé en hydroxy-17 α androstène-15 **9a**; F 132-135°C (hexane); [α]_D²⁵ -135° (c 1.0, CHCl₃); IR (CS₂): 3160 (ν OH); 3055 (δ C-H); SM: 274 (M⁺); 259 (M-15); 256 (M-18); RMN: 3H s, 0.80 et 3H s, 0.85 (Me 19 et 18); 1H d, 4.05 J = 2.5 (H17); 1H m, 6.00 (H16); 1H d, élargi 6.2, J = 5.0 (H15); C₂₁H₃₄O (C, H). Diacétoxy-16 β ,17 α androstane **6**; F 158-159°C (hexane); [α]_D²⁵ +37° (c 1.0, CHCl₃); IR (CS₂): 1745 (ν C=O); SM: 376 (M⁺); 316 (M-60); RMN: 3H s, 0.80 (Me 19); 3H s, 0.95 (Me 18); 1H d, 4.80, J = 1.2; et 1H m, 4.80 à 5.20 (H16 et 17); C₂₁H₃₈O₄ (C, H) **6** a été hydrolysé en dihydroxy-16 α ,17 α androstane **7**; F 215°C (CHCl₃) (litt.³⁰ 215-217°C); [α]_D²⁵ -3.5° (c 0.8, dioxanne) (litt. -4°).

Réaction de **2a** avec l'acétate mercurique

0.34 g de **2a** sont placés avec 0.405 g de Hg(OAc)₂ dans une bombe à 160°C durant 3 h, après traitement habituel et chromatographie sur colonne de silice (hexane) on obtient 0.160 g de **2a** n'ayant pas réagi et 0.013 g (2.5%) du diène **11**.

Réaction de **2a** avec le NBS dans CCl₄

On irradie 0.22 g de **2a** dans 4 cm³ de CCl₄ à l'aide de 2 lampes "photoflood" de 250W qui suffisent à maintenir le solvant à l'ébullition. On ajoute 0.14 g de NBS, l'irradiation est maintenue 6 min. On refroidit la solution, filtre le succinimide, évapore. On obtient une huile qui est traitée durant 1 h à l'ébullition par une solution de 1.4 cm³ de DBU dans 30 cm³ de toluène. On refroidit, dilue à l'éther, lave avec une solution d'HCl 5%. Le traitement habituel fournit une huile incolore qui est chromatographiée sur plaques de silice imprégnée de AgNO₃ (pentane/éther 95/5). On obtient 0.085 g de produit de départ **2a**, 0.062 g de diène **11** cristallisé et 0.035 g d'une huile qui contient un diène monobromé (SM). Androstadiène-14,16 **11**: F 35-36°C (CH₃OH); [α]_D²⁵ +244° (c 0.4, CHCl₃); λ_{max} = 254 nm (hexane), ϵ = 4200, IR (CS₂): 3080, 3060 (δ C-H); (CHCl₃): 1600 (ν C=C); 730, 715 (δ C-H). SM: 256 (M⁺); 241 (M-15); RMN: 3H s, 0.90 (Me 19); 3H s, 1.05 (Me 18); 1H m, 2.20 (H8); 1H m, 5.75 à 5.90 (H15); 2H d, 6.30, J = 1.6 (H16 et H17); C₁₉H₂₈ (C, H).

Action de l'anhydride maléique sur le diène **11**

A une solution du diène **11** (0.112 g) dans le benzène sec (5 cm³), on ajoute l'anhydride maléique (0.213 g). On porte à reflux 1 h, évapore. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice, le mélange éther-pentane 2/1 élue l'adduit **12** (0.136 g, Rdt: 88%). Androstène-15 anhydride maléique adduit-14 β ,17 β **12**: F 200-203°C (hexane); [α]_D²⁵ +134° (c 0.9, CHCl₃); IR (CS₂): 3060 (δ C-H); 1865, 1775 ((CO)₂O); SM: 354 (M⁺); 256 (rétro-Diels-Alder); RMN: 3H s, 0.80 (Me 19); 3H s, 1.00 (Me 18); 1H m, 2.95 à 3.15 (H17); 1H d, 3.35, J = 7.5 (-CH₂-CO); 1H dd, 3.75 et 3.85, J₁ = 7.5, J₂ = 3.5 (-CH₂-CO); 2H m, 6.05 à 6.50 (H15 et H16). C₂₁H₃₆O₄ (C, H).

Photooxygénation du diène **11**

On dissout 0.15 g de diène **11** et 0.005 g de rose bengale dans 150 cm³ d'éthanol absolu. La solution maintenue à 20°C est irradiée à l'aide d'une lampe "photoflood" de 500W, tandis que l'on y fait barboter de l'oxygène. Après 20 min, on ajoute 10 cm³ de soude 10 N. Après 1 h d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué à l'eau salée, puis extrait à l'éther. Après traitement habituel, l'huile obtenue est chromatographiée sur plaque de silice (éther 2, hexane 1, CHCl₃, 1). On obtient 0.050 g de **13** (30%). Hydroxy-14 β androstène-15 one-17 **13**: F 192-194°C (MeOH) (litt.³¹ 190-191°C, 185-186°C³²); [α]_D²⁴ +131° (c 0.6, CHCl₃); λ_{max} 213 nm, ϵ = 7000 (EtOH); (θ)_D²⁵, π +8700; IR (KBr): 3450 (ν OH); 1705 (ν C=O); 1590 (ν C=C); SM: 288 (M⁺); 273 (M-15); 270 (M-18); RMN: 3H s, 0.77 (Me 19); 3H s, 1.10 (Me 18); 1H d, 6.20, J = 6.0 (H16); 1H d, 7.50, J = 6.0 (H15); C₂₁H₃₆O₂ (C, H).

L'hydrogénation catalytique (Pd/C) de **13** conduit avec un rendement quantitatif à **14a**. Hydroxy-14 β androstane-17 **14a**: F 185-187°C (hexane/acétone) (litt.³³ 182-185°C); [α]_D²⁵ +32° (c 0.45, CHCl₃); IR (KBr): 3510 (ν OH); 1725 (ν C=O); SM: 290 (M⁺); 275 (M-15); 272 (M-18); RMN: 3H s, 0.78 (Me 19); 3H s, 1.02 (Me 18); C₂₁H₃₈O₂ (C, H).

Action de PhSeCl, suivie d'une oxydation, sur l'androstanone **16a**

A 0.275 g de **16a** dissous dans 10 cm³ d'acétate d'éthyle on ajoute 0.250 g de PhSeCl, le mélange est maintenu sous agitation 24 h. On ajoute 4 cm³ de THF, la solution acide est lavée à l'eau. A la solution maintenue à 0°C on ajoute 0.4 cm³ d'H₂O₂ (30%), l'agitation est poursuivie 1 h. Après le traitement habituel 0.145 g de **17a** (50%) sont obtenus après chromatographie sur plaque de silice. Oxa-17 α D-homo androstène-15 one-17 **17a**: F 159°C (pentane/éther); [α]_D²⁴ -46.5° (c 0.6, CHCl₃); λ_{max} 218 nm, ϵ 7600 (EtOH); IR (KBr): 3050 (δ C-H); 1705 (ν C=O); SM: 288 (M⁺); 273 (M-15); RMN (lit.³⁴ 3H s, 0.77 et 3H s, 1.30 (Me 18 et 19); 1H dd, 5.9-6.05, J = 10, J' = 3 (H16); 1H dd, élargi 6.7-6.9, J = 10, J' = 2 (H15); C₂₁H₃₆O₂ (C, H).

Préparation de l'oléfine **2b**³⁵

A 9.18 g de tosylhydrazone de la cétone **16b** dans 450 cm³ de THF sec à 0°C on ajoute rapidement sous atmosphère d'argon 100 cm³ de MeLi (2M) dans l'éther. On élimine l'éther de la solution trouble obtenue à l'aide d'un courant d'argon. On laisse revenir à la température ordinaire. Après 48 h de réaction, la solution est diluée avec précautions avec de l'eau, puis acidifiée avec une solution d'HCl 5% et extraite par l'éther. Le produit brut obtenu par le traitement habituel est chromatographié sur colonne de silice (hexane-éther 3/1), on obtient 4.42 g de **2b** (81%). Hydroxy-3 β (5 β)androstène-16 **2b**: F 124-125°C (MeOH) (litt.³⁶ 124-125°C); [α]_D²⁴ +11° (c 0.75, CHCl₃); IR (KBr): 3340 (ν OH); 3040 (δ C-H); 1585 (ν C=C); SM: 274 (M⁺); 259 (M-15); 256 (M-18); RMN: 3H s, 0.72 (Me 19); 3H s, 0.97 (Me 19); 1H m, 4.07 (H3); 2H m, 5.70 (H16 et H17); C₂₁H₃₆O (C, H).

Protection de l'hydroxyle 3 β de **2b**

2.74 g de **2b**, 2 g de chlorure de diméthyltertiobutylsilyle et 2.6 g d'imidazole sont agités 48 h dans 15 cm³ de DMF à l'abri de l'humidité. Après dilution à l'éther et traitement habituel on obtient 3.5 g de **2c** (91%). Diméthyltertiobutylsilyloxy-3 β (5 β)androstène-16 **2c**: F 76-77°C (MeOH); [α]_D²⁴ -14° (c 0.9, CHCl₃);

RMN: 6H s, 0.0 (Me₂Si); 3H s, 0.73 (Me 18); 9H s, 0.87 (t-ButSi); 3H s, 0.97 (Me 19); 1H m, 4.0 (H3); 2H m, 5.75 (H16 et H17); C₂₁H₄₄SiO (C, H).

Préparation de l'époxyde 3c

A 2.090 g de 2c dans 5 cm³ de CHCl₃, à 0°C on ajoute 1.2 g d'acide m-chloroperbenzoïque (80%) dans 8 cm³ de CHCl₃. Après 12 h de réaction on filtre, dilue à l'éther et l'on obtient 2.150 g de 3c. Diméthyltertiobutylsilyloxy-3β époxo-16α,17α (5β)androstane 3c. F 127°C (MeOH); [α]_D²⁵ +13.5° (c 0.7, CHCl₃); IR (KBr): 3030 (νC=O); RMN: 6H s, 0.0 (Me₂Si); 3H s, 0.72 (Me 18); 9H s, 0.87 (t-ButSi); 3H s, 0.93 (Me 19); 1H d, 3.1, J = 1.5 (H17); 1H d, 3.32, J = 1.5 (H16); 1H m, 4.03 (H3); C₂₁H₄₄SiO₂ (C, H).

Préparation des alcools allyliques 9a et 9c

A 1.6 mmoles de (PhSe)₂ dans 5 cm³ d'éthanol absolu, on ajoute 4 mmoles de BH₃Na. Après cessation du dégagement gazeux, on ajoute une solution de 2.5 mmoles d'époxyde 3a ou 3c dans 6.5 cm³ de THF sec on porte à reflux 12 h. La solution est refroidie dans la glace, on ajoute lentement, sous agitation 3.5 cm³ d'H₂O₂ (30%). Le mélange réactionnel est ensuite porté à reflux 8 h. On dilue à l'éther, lave avec une solution de CO₂Na₂. Après chromatographie sur silice (hexane-éther 20-1 puis 2/1 pour 9c, 1/3 pour 9a). L'alcool allylique est obtenu avec un rendement de 70% (90% si l'on tient compte de l'époxyde récupéré). Diméthyltertiobutylsilyloxy-3β hydroxy-17α(5β)androstène-15 9a; F 133-135°C (hexane); [α]_D²⁵ -85° (c 0.4, CHCl₃); C₂₁H₄₄SiO₂ (C, H).

Libération de l'hydroxyle en 3β

0.1 g de 9c dans 2 cm³ de THF sec sont soumis à l'action de 0.28 g de fluorure de tetrabutylammonium sous atmosphère d'argon durant 8 j à température ordinaire. Après traitement habituel et séparation sur plaque de silice on obtient 0.055 g de 9b (76%, Rdt quantitatif si l'on tient compte du produit de départ récupéré). Dihydroxy-3β,17α (5β)androstène-15 9b; F 161-163°C (éther); [α]_D²⁵ -124° (c 0.5, EtOH); IR (KBr): 3350 (νOH); SM: 290 (M⁺); 275 (M-15); 272 (M-18). RMN: 3H s, 0.82 (Me 18); 3H s, 1.02 (Me 19); 2H d - m, 4.05 (H3 et H17); 2H m, 5.98 (H15 et H16); C₂₁H₄₀O₂ (C, H).

Oxydation des alcools allyliques 9a et 9c

Une solution de 4 mmoles d'alcool allylique (9a ou 9c) dans 15 cm³ de CH₂Cl₂, purifié est traitée par une suspension de 5.6 g de complexe trioxyde de chrome/pyridine, fraîchement préparé, dans 50 cm³ de CH₂Cl₂, durant 30 min. Le mélange est filtré sur célite, après le traitement habituel et chromatographie rapide sur plaque de silice on obtient la cétone insaturée 18a ou 18c avec un rendement de 80%. Androstène-15 one-17 18a; F 100-101°C (hexane) (litt²⁴ 98-101°C); [α]_D²⁵ -80° (c 2.2, CHCl₃); λ_{max} 233.5 nm, ε 6750 (EtOH); IR (KBr): 3100, 3030 (δ=C-H); 1705 (νC=O); SM: 272 (M⁺); 257 (M-15); RMN: 3H s, 0.83 (Me 19); 3H s, 1.03 (Me 18); 1H dd, 6.03, J = 6.0; J' = 3.0 (H16); 1H dd, 7.53, J = 6.0, J' = 1.5 (H15); C₂₁H₄₀O (C, H). Diméthyltertiobutylsilyloxy-3β (5β)androstène-15 one-17 18c; F 156-158°C (hexane); [α]_D²⁵ -34° (c 0.4, CHCl₃); λ_{max} 233 nm, ε 6900 (EtOH); IR (KBr): 3110, 3050, 3030 (δ=C-H); 1705 (νC=O); RMN: 6H s, 0.0 (Me₂Si); 9H s, 0.87 (t-ButSi); 3H s, 0.98 et 3H s, 1.02 (Me 19 et 18); 1H m, 4.00 (H3); 1H dd, 5.97, J = 6.0; J' = 3.0 (H16); 1H dd, 7.45, J = 6.0; J' = 1.5 (H15); C₂₁H₄₄SiO₂ (C, H).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹W. Fritsch, U. Stache, W. Haede, K. Radscheit et H. Ruschig, *Ann.* 721, 168 (1969) et 621 (1974).
²N. Daniéli, Y. Mazur et F. Sondheimer, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 875 (1962); et *Tetrahedron* 22, 3189 (1966).
³U. Valcari et S. Innocenti, *Farmaco. Ed. Sci.* 29, 194 (1974); *Chem. Abstr.* 88, 146414; *M. Okada et Y. Saito, *Steroids* 6, 645 (1965).
⁴C. Djerassi, G. von Mutzenbecher, J. Fajkos, D. H. Williams et H. Budzikiewicz, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 817 (1965); *I. M. Clark, W. A. Denny, E. R. H. Jones, G. D. Meakins, A. Pendlebury et J. T. Pinhey, *J. Chem. Soc. Perkin I* 2765 (1972).
⁵R. H. Shapiro et M. J. Heath, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 5735 (1967).
⁶R. L. Augustine, *Oxidation*, Vol. 1, p. 22. M. Dekker, New York (1969).
⁷B. W. Finucane et J. B. Thomson, *Chem. Comm.* 1220 (1970).
⁸C. N. Friedman, M. Gorodetsky et Y. Mazur, *Chem. Comm.* 874 (1971).
⁹M. G. Combe, W. A. Denny, G. D. Meakins, Y. Morisawa et E. E. Richards, *J. Chem. Soc. (C)*, 2300 (1971).
¹⁰W. Treibs et M. Weissenfelds, *Chem. Ber.* 93, 1374 (1960).
¹¹K. D. Wilberg et S. D. Nielsen, *J. Org. Chem.* 29, 3353 (1964).
¹²Depuis notre communication préliminaire, le diène 9 a également été obtenu à l'état semi-solide par A. W. Burghthaler, D. L. Boger et N. C. Naik, *Tetrahedron* 32, 309 (1976).
¹³J. C. Beloeil et M. Fétizon, *C. R. Acad. Sci.* 279, 347 (1974) et réf. citées.
¹⁴J. C. Beloeil, C. Pascard-Billy et T. Prange, *Chem. Comm.* 214 (1976).
¹⁵K. H. Schulte-Elte, B. Willham et G. Ohloff, *Angew. Chem. Intern. Ed.* 8, 985 (1969).
¹⁶A. C. Campbell, J. McLean et W. Lawrie, *Tetrahedron Letters* 483 (1969) et réf. citées.
¹⁷C. W. Shoppee et B. C. Newman, *J. Chem. Soc. (C)*, 2767 (1969); *N. L. Allinger et F. Wu, *Tetrahedron* 27, 5093 (1971).
¹⁸M. G. Combe, H. B. Henbest et W. R. Jackson, *J. Chem. Soc. (C)*, 2467 (1967).
¹⁹P. A. Browne et D. N. Kirk, *J. Chem. Soc. (C)*, 1653 (1969).
²⁰A. K. Bose et N. G. Steinberg, *Synthesis* 595 (1970).
²¹H. Hosoda, D. K. Fakushima et J. Fishman, *J. Org. Chem.* 38, 4209 (1973).
²²K. B. Sharpless, R. F. Lauer et A. Y. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 6137 (1973).
²³K. B. Sharpless, M. W. Young et R. F. Lauer, *Tetrahedron Letters* 1979 (1973); *D. N. Jones, D. Mundy et R. D. Whitehouse, *Chem. Comm.* 86 (1970).
²⁴K. B. Sharpless et R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 2697 (1973).
²⁵C. Y. Cuilleron, M. Golfier et M. Fétizon, *Bull. Soc. Chim.* 1193 (1970).
²⁶J. Fajkos, *Coll. Czech. Chem. Comm.* 20, 312 (1955).
²⁷W. G. Dauben, M. Lorber et D. S. Fullerton, *J. Org. Chem.* 34, 3587 (1969).
²⁸J. Joska, J. Fajkos et F. Sorm, *Coll. Czech. Chem. Comm.* 25, 1086 (1960).
²⁹K. B. Wiberg et S. D. Nielsen, *J. Org. Chem.* 29, 3353 (1964).
³⁰B. Berkov, L. Cuellar, R. Grezemkovsky, N. V. Avila, J. A. Edwards et A. D. Cross, *Tetrahedron* 24, 2851 (1968).
³¹V. Prelog, L. Ruzicka, P. Meister et P. Wieland, *Helv. Chim. Acta* 28, 618 (1945).