



Préparation d'androst-5-ènes modifiés en position 11 via l'étude de la réactivité de cétones énolisables et d'alcools tertiaires en série encombrée.

Vincent Lecomte

► To cite this version:

Vincent Lecomte. Préparation d'androst-5-ènes modifiés en position 11 via l'étude de la réactivité de cétones énolisables et d'alcools tertiaires en série encombrée.. Chemical Sciences. Chimie ParisTech, 2004. English. NNT: . pastel-00001108

HAL Id: pastel-00001108

<https://pastel.hal.science/pastel-00001108>

Submitted on 7 Mar 2005

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE de DOCTORAT de l'UNIVERSITÉ PARIS VI

Spécialité Chimie Organique

Présentée par Mr. Vincent LECOMTE

Pour obtenir le grade de Docteur de l'Université Paris VI

Sujet de la thèse :

Préparation d'androst-5-ènes modifiés en position 11 *via*
l'étude de la réactivité de cétones énolisables et d'alcools
tertiaires en série encombrée.

Soutenue le 9 juillet 2004

devant le jury composé de :

Dr. Élie STÉPHAN (Université Paris VI, E.N.S.C.P.)

Directeur de thèse

Pr. Jacques BROCARD (Université Lille I)

Rapporteur

Pr. Yves Le MERRER (Université Paris V)

Rapporteur

Pr. Max MALACRIA (I.U.F., Université Paris VI)

Examineur

Pr. Gérard JAOUEN (I.U.F., Université Paris VI, E.N.S.C.P.)

Examineur

À mes Parents,

Pour Delphine,

Les travaux présentés dans cette thèse ont été réalisés au Laboratoire de Chimie et Biochimie des Complexes Moléculaires à l'E.N.S.C.P. sous la direction du Dr. Élie STÉPHAN. Je le remercie très chaleureusement d'avoir partagé avec moi sa connaissance étendue de la chimie et de toute l'aide qu'il m'a apportée, ainsi que des bons moments que nous avons partagés. Je remercie aussi le professeur Gérard JAOUEN de m'avoir accueilli dans son laboratoire et permis de réaliser ces travaux dans de bonnes conditions.

Je remercie respectueusement les membres du Jury :

M. Jacques BROCARD,

M. Yves LE MERRER,

M. Max MALACRIA,

qui m'ont fait l'honneur de juger ce travail.

Je remercie Marie-Noelle RAGER, pour son aide dans la réalisation et l'interprétation des spectres RMN, et Jacqueline VAISSERMANN pour l'étude cristallographique.

Je remercie Christopher HOUSSEMAN et Samy HAMROUNI ainsi que Maude BROSSAT qui m'ont fait le plaisir de travailler avec moi et dont le travail transparaît dans certaines parties de cette thèse.

Je remercie le professeur Jan-Erling BÄCKVALL pour m'avoir accueilli dans son Laboratoire de l'Université de Stockholm, ainsi que tout son groupe, pour m'avoir permis d'approfondir ma pratique et ma connaissance de la chimie de coordination dans une excellente ambiance.

Un grand merci à Franck, Samuel et Pierre, qui ont pris sur leur temps pour la relecture de ce manuscrit.

Je remercie l'ensemble des membres passés et présents du laboratoire pour les bons moments que j'y ai passés et pour l'aide qu'ils m'ont apportés, et plus particulièrement Franck, Nathalie D., Samuel, Siden, Pascal, Pierre, Mme Vessières-Jaouen, Nathalie O., Annie C., sans oublier, Jan-Martin, Leila, Julien, Luc, Marie, Nicolas, Stéphane, Benoit, Abir et Olivier.

Et toutes mes pensées vont aussi à Delphine pour avoir relu et corrigé ce manuscrit mais surtout pour m'avoir soutenu et aidé durant ces trois dernières années.

SOMMAIRE

Introduction Générale	8
-----------------------	---

Chapitre I – Addition de dérivés organométalliques aux cétones encombrées et/ou énolisables – application à l’adrénostérone protégée.

Partie 1 – Réactivité, mécanisme et stéréochimie de l’addition de réactifs organométalliques aux cétones encombrées et/ou énolisables.	13
11-Réactivité de certains dérivés organométalliques des colonnes 1, 2 et 13.	13
111-Réactivité des lithiens et magnésiens.	13
112-Réactivité des dérivés organométalliques à base d’aluminium et d’indium.	15
12-Stéréochimie de l’addition nucléophile aux cyclohexanones.	16
13-Autres dérivés organométalliques et mécanisme.	18
Partie 2 – Addition d’aryl- et alkylolithiens aux cétones encombrées et/ou énolisables – cas de l’adrénostérone protégée 10 .	20
21-Effet de solvant.	20
211-Addition d’aryllithiens.	20
212-Addition d’alkyllithiens.	23
22-Temps de réaction et température.	25
23-Utilisation d’une activation.	27
24-Discussion des résultats.	29
Partie 3 – Addition de réactifs de <i>Grignard</i> allyliques au 11-oxo-stéroïde 10 – encombrement relatif.	32
31-Étude de l’addition de différents <i>Grignard</i> allyliques substitués dans différentes conditions.	32
32-Discussion des résultats.	34
Partie 4 – Addition sur un 11-oxo-androstène hydroxylé en 17 β .	35
Conclusion du chapitre I	37

Chapitre II – Déoxygénation d’alcools tertiaires encombrés en série 11 β -hydroxyandrost-5-ène.

Partie 1 – Méthodes de déoxygénation des alcools tertiaires encombrés.	39
--	----

11-Méthodes classiques de déoxygénation des alcools tertiaires.	40
111-Utilisation des sulfonates.	40
112-Utilisation de phosphates ou d'oxydes de phosphinites.	41
113-Hydrogénation ionique.	42
114-Hydrogénolyse.	43
12-Déoxygénations radicalaires.	43
Partie 2 – Déoxygénation de 11 β -hydroxyandrost-5-ènes substitués en position 11 α <i>via</i> dérivation en sulfonates et phosphonates et par hydrogénation.	46
21-Utilisation de sulfonates.	46
22-Utilisation de dérivés phosphorés.	47
23-Hydrogénation ionique et hydrogénation du 11 α -phényl-11 β -hydroxy androst-5-ène 18a .	48
Partie 3 – Déoxygénation radicalaire d'alcools tertiaires encombrés.	48
31-Préparation des oxalates de départ.	48
32-Réactivité des oxalates en conditions radicalaires et de thermolyse.	49
33-Détermination RMN de la configuration absolue de <i>R</i> - 32a , <i>R</i> - et <i>S</i> - 32b .	51
34-Thermolyse des oxalates.	52
35-Mécanisme de la déoxygénation radicalaire.	55
Partie 4 – Exploitation de la double liaison 11(12) du composé insaturé 33a .	56
Conclusion du chapitre II	57

Chapitre III – Éthynylation du 11-oxo androst-5-ène 10 et préparation de la 11 β -hydroxyméthyl-testostérone.

A – Étude de l'addition d'acétylures métalliques au 11-oxo-androst-5-ène 10.	60
Partie 1 – Éthynylation des cétones encombrées et énolisables.	60
A11-Résultats bibliographiques.	60
A12-Préparation de composés bioorganométalliques.	62
Partie 2 – Préparation du 11 β -éthynyl-androst-5-ène 45 et application.	63
A21-Éthynylation du stéroïde 10 .	63

A22-Réduction radicalaire du dérivé 41a comportant le groupe (triméthylsilyl)-éthynyle.	66
A23-Applications à la chimie bioorganométallique.	69
B – Synthèse de la 11β-hydroxyméthyl-testostérone.	72
Partie 1 – Méthylénation des cétones encombrées et application.	72
B11-Méthylénation des dérivés carbonylés encombrés.	72
B12-Hydroboration-oxydation sélective des composés 11-méthylidèn-androstènes.	73
Partie 2 – Méthylénation du 11-oxo-stéroïde 10 et applications.	74
B21-Étude de la méthylation du 11-oxo-stéroïde 10 .	74
B22-Hydroboration sélective de la 11-méthylidèn-adrénostérone protégée 34c .	76
B23-Déprotection des 11 β -hydroxyméthyl-stéroïdes 48 et 49 .	78
C – Préparation de testostérone substituée en position 11.	80
Conclusion du chapitre III	82
Conclusion Générale	84
Partie Expérimentale	
Considérations générales.	87
Description des produits du chapitre I.	90
Description des produits du chapitre II.	116
Description des produits du chapitre III.	129
Annexes	
Annexe I : liste des publications relatives à cette thèse.	150
Annexe II : résumé du stage effectué à l'Université de Stockholm	151

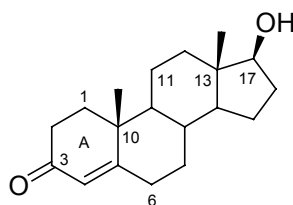
Abréviations

9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
AE	Acétate d'éthyle
AIBN	Azobis- <i>iso</i> -butyronitrile
APTS	Acide <i>para</i> -toluène sulfonique
BMS	Borane.diméthylsulfure
CCM	Chromatographie sur couche mince
COSY	Technique RMN de couplages H/H
DMF	Diméthylformamide
DMS	Diméthylsulfure
DMSO	Diméthylsulfoxyde
Δ	Chauffage
Eda	Éthylènediamine
EP	Éther de pétrole (E = 40-65 °C)
éq.	Équivalents
HMBC	Technique RMN de couplages H/C longues distances
HMQC	Technique RMN de couplages H/C courtes distances
<i>i</i> -Pr	Groupe <i>iso</i> -propyle
<i>J</i>	Constante de couplage RMN
MAD	bis(2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylphénolate) méthyl aluminium
MAT	bis(2,4,6-tri- <i>tert</i> -butylphénolate) méthyl aluminium
Me	Groupe méthyle
MOM	Méthoxyméthyle
<i>n</i> -Bu	Groupe <i>n</i> -butyle
NOESY	Technique RMN exploitant l'effet nucléaire Overhauser
Ph	Groupe phényle
PMDTA	N,N,N',N'',N''-pentaméthyl-diéthylènetriamine
t.a.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
<i>tert</i> -Bu	Groupe <i>tert</i> -butyle
THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine
TMSCl	Chlorure de triméthylsilyle

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les hormones stéroïdiennes sont impliquées dans un très grand nombre de mécanismes biologiques naturels dont certains, pathologiques, posent de graves problèmes de santé publique (notamment des cancers). Cette activité biologique peut être modifiée par des transformations de la structure de ces hormones. Ceci a été démontré dans de nombreux cas dont celui des oestrogènes, hormones femelles.

Les androgènes sont une autre classe d'hormones stéroïdiennes à laquelle appartient la testostérone, ou 17 β -hydroxyandrost-4-èn-3-one¹ **1**.



Testostérone **1**

D'un point de vue structure, ils présentent la particularité de posséder un cycle A non aromatique et deux méthyles « angulaires » en position 10 β et 13 β (appelés méthyles 19 et 18 respectivement).

La préparation de testostérone modifiée pour l'analyse de leurs relations structure-activité est en cours dans de nombreux laboratoires, dont le nôtre. Récemment, un certain nombre de testostérone ou dihydrotestostérone modifiée en position 1,² 6,³ 7⁴ et 17² ont été décrites (Schéma 1 – quelques exemples). L'activité biologique de tels composés peut être intéressante, comme dans le cas de la 7 α -méthyltestostérone **3** (contre l'infertilité).⁵

¹ La nomenclature utilisée est celle définie par l'IUPAC : *Pure Appl. Chem.* **1989**, 61, 1783-1822 ou disponible à l'adresse suivante : <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/steroid/>. La numérotation des carbones suit aussi cette règle mais sera cependant rappelée sur les structures proposées le cas échéant.

² Hauptmann, H., Metzger, J., Schnitzbauer, A., Cuilleron, C.Y., Mappus, E., Lippa, P.B. *Steroids* **2003**, 68, 629-639.

³ Chougnet, A., Stoessel, C., Woggon, W.-D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 3643-3645.

⁴ Zheng, Y., Li, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1603-1606.

⁵ Kendle, K.E. *J. Reprod. Fertil.* **1978**, 52, 373-377.

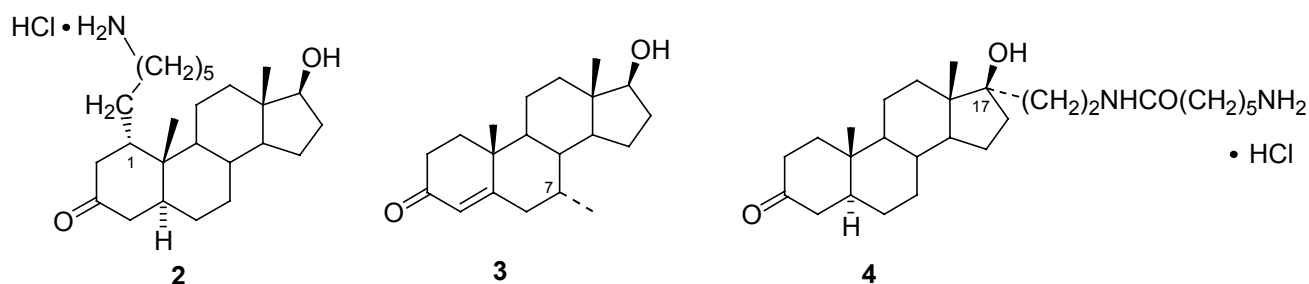


Schéma 1. Différentes testostérone ou dihydrotestostérone modifiées.

La position 11 des hormones stéroïdiennes est une position importante car sa modification, principalement la présence de substituants en 11β, entraîne généralement des changements dans leur comportement biochimique.⁶ Cependant, à notre connaissance, très peu d'androgènes modifiés en 11 ont été synthétisés jusqu'à présent : des alcools ou dérivés 5-7, et quelques rares autres exemples sont représentés dans le schéma 2.⁷

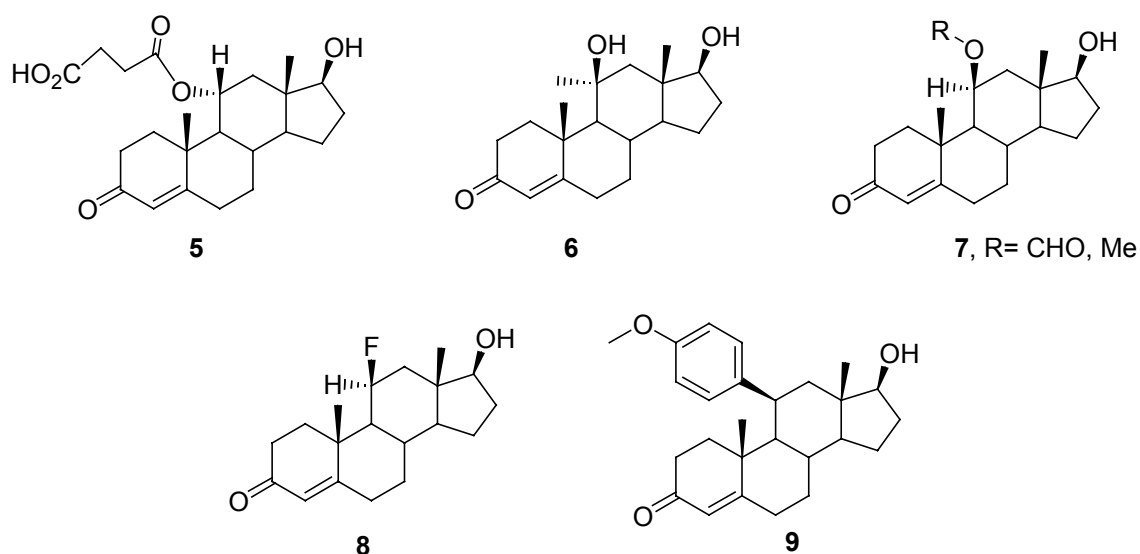


Schéma 2. Testostérone modifiées en 11 décrites dans la littérature.

La présence des méthyles angulaires 18 et 19 rend cette position 11 très peu réactive,⁸ ce qui explique en partie pourquoi si peu d'exemples existent. Ainsi, la 11β-anisyl-

⁶ Teutsch, G., Ojassoo, T., Raynaud, J.-P. *J. Steroid Biochem.* **1988**, 31, 549-565.

⁷ Dérivés d'alcool en 11α : Upjohn; US 4013688; **1977**; Chem.Abstr.; 87, 102534 ; en 11β : Zderic, J.A., Batres, E., Chavez Limon D., Carpio, H., Lisci, J., Monroy, G., Necoechea, E., Ringold, H.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 3404-3409 ; *Collect. Czech. Chem. Comm.* **1980**, 1845 ; Zhao, Q., Li, Z. *Steroids* **1994**, 59, 190-195 ; autres exemples : Schering; DE2410443; **1975**; Chem.Abstr.; 84, 59869 ; Cleve, A., Fritzemeier, K.-H., Heinrich, N., Klar, U., Müller-Fahrnow, A., Neef, G., Ottow, E., Schwede, W. *Tetrahedron* **1996**, 52, 1529-1542.

⁸ Loewenthal, H.J.E. *Tetrahedron* **1959**, 6, 269-303.

testostérone **9** est préparée en 12 étapes avec un rendement global de 0.6 %. La préparation de **6**, dans les années 1960, était plus directe (Schéma 3) mais ce type de synthèse ne pouvait pas être étendu à d'autres lithiens, notamment le phényllithium.⁹

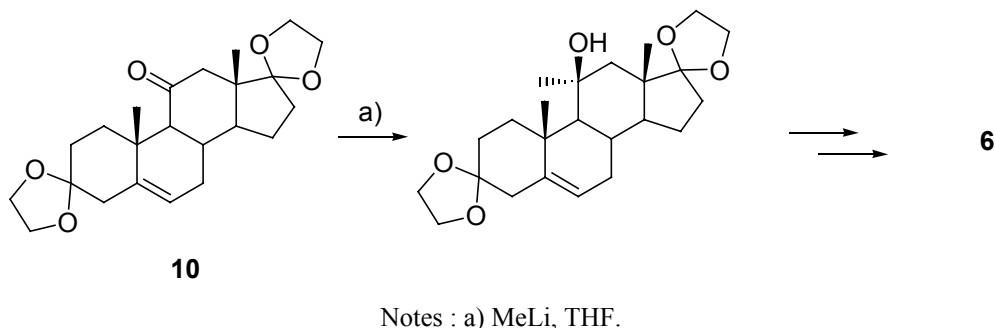


Schéma 3. Exemple de modification de la position 11 des androstènes.

Cette approche est cependant conceptuellement intéressante pour deux raisons. Premièrement, un grand nombre de substituants différents peuvent être introduits et deuxièmement, le produit de départ est facilement accessible diminuant d'autant la longueur du schéma rétrosynthétique.¹⁰

Ainsi la préparation de testostérone modifiée suivrait le schéma rétrosynthétique suivant :

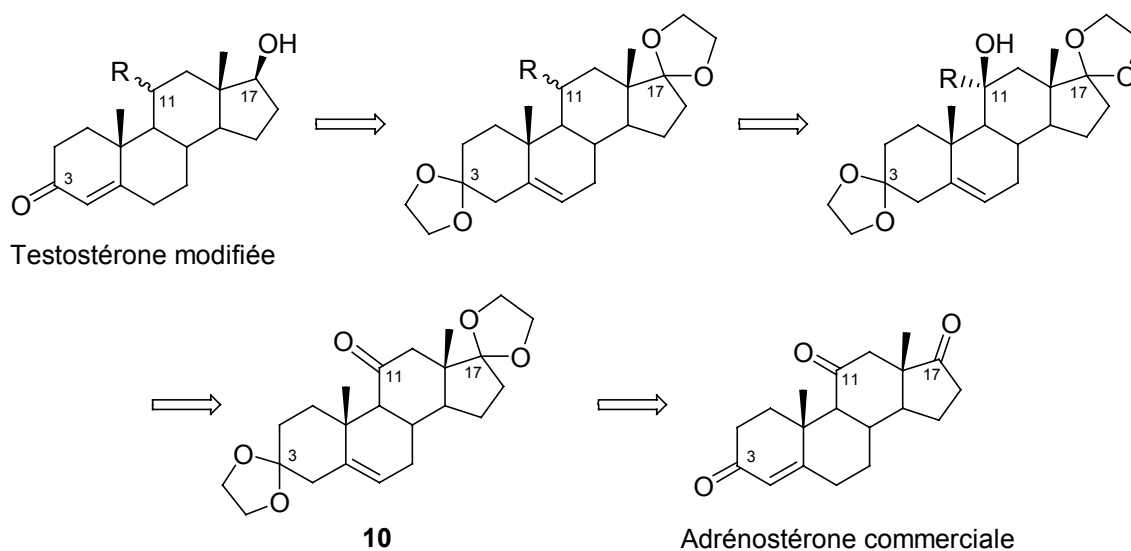


Schéma 4. Schéma rétrosynthétique de la préparation de testostérone modifiée en 11.

⁹ Fonken, G.S. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2095-2096.

¹⁰ Le produit de départ, l'adrénostérone ou androst-4-èn-3,11,17-trione, est commercial et la protection sélective des cétones 3 et 17 est décrite : Bernstein, S., Littell, R., Williams, J.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 1481-1482.

La déprotection des carbonyles 3 et 17 et la réduction sélective de la position 17 suivraient une étape de réduction d'un alcool tertiaire en position 11. Cet alcool serait obtenu par addition nucléophile sur la cétone 11 de l'adrénostérone, protégée sélectivement selon un mode opératoire disponible.¹⁰

Le travail que nous allons présenter est ainsi basé sur l'étude des deux réactions principales du schéma précédent. Il concernera donc la réactivité des cétones et alcools stéroïdiens encombrés vis-à-vis des réactions d'addition nucléophile pour les premières et de réduction pour les seconds.

Le premier chapitre traitera de l'addition de dérivés organométalliques (lithiens et magnésiens principalement) aux cétones encombrées et énolisables, dont le 11-oxo-stéroïde **10**. Cette réaction, bien que conceptuellement simple, n'est en général pas du tout évidente en pratique dans les cas où la réactivité du substrat est faible.

Cette approche conduira cependant à la préparation d'un certain nombre d'alcools tertiaires, eux-mêmes encombrés, en série androstène. Pour disposer de substituants en 11 α ou 11 β , la déoxygénation de ces alcools encombrés sera étudiée dans un second chapitre. La difficulté de dérivation de ce type de substrat rendra caduques nombre d'approches classiques au problème.

Enfin dans un troisième chapitre, la chimie développée dans les chapitres un et deux sera étendue à la réactivité de **10** vis-à-vis de la méthylation et vis-à-vis des dérivés acétyléniques. Ces derniers points ouvriront la voie vers la chimie bioorganométallique et vers le marquage radioactif des stéroïdes.

CHAPITRE I

ADDITION DE DÉRIVÉS ORGANOMÉTALLIQUES AUX CÉTONES ENCOMBRÉES ET/OU ÉNOLISABLES – APPLICATION À L'ADRÉNOSTÉRON PROTÉGÉE

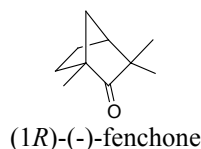
Chapitre I – Addition de dérivés organométalliques aux cétones encombrées et/ou énolisables – application à l’adrénostérone protégée.

Partie 1 – Réactivité, mécanisme et stéréochimie de l’addition de réactifs organométalliques aux cétones encombrées et/ou énolisables.

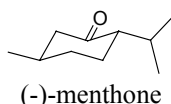
11-Réactivité de certains dérivés organométalliques des colonnes 1, 2 et 13.

111-Réactivité des lithiens et magnésiens.

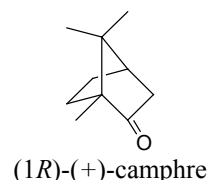
L’addition d’un lithien ou magnésien sur une cétone encombrée et/ou énolisable est généralement conduite dans un éther (THF, diéthyléther, ou mélanges) à reflux pendant des temps généralement longs (de 1 à 24 h).¹¹ A titre d’exemple, il a été rapporté, dans ces conditions, des rendements de 35 à 64 % pour l’addition de phényllithium à la (-)-fenchone **11**,¹² 31 % pour la (-)-menthone **12**^{12a} et 58 % pour le camphre **13**.¹³



11



12



13

La présence d’un « activateur » dans le milieu permet dans certains cas une augmentation de la vitesse et du taux d’addition. Ces activateurs sont globalement de deux types (acides de Lewis ou agents chélatants) mais peuvent avoir différents effets complémentaires.

¹¹ Curtin, D.Y., Koehl, W.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1967-1972 ; Eastham, J.F., Gibson, G.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2171-2172 ; Waack, R., Doran, M.A., Stevenson, P.E. *J. Organomet. Chem.* **1965**, 3, 481-484.

¹² a) Pallaud, R., Pleau, J. *C. R. Acad. Sci. Paris* **1967**, 265, 1479-1482 ; b) Coxon, J.M., Steel, P.J. *Aust. J. Chem.* **1979**, 32, 2441-2453.

¹³ Kozlov, N.G., Popova, L.A., Vyalimayae, T.K., Knizhnikov, V.A., Ol’dekop, Y.A. *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1989**, 25, 702-705.

Les acides de Lewis peuvent activer les composés carbonylés en les complexant, les rendant plus électrophiles (par exemple LiBr, LiClO₄, cf. schéma I 1, voie **A**).¹⁴ Ils peuvent aussi former, avec le dérivé organométallique, une espèce mixte plus nucléophile et moins basique, appelée *ate-complexe* (par exemple avec BF₃ à froid, cf. schéma I 1, voie **B**).¹⁵ Enfin, par transmétallation, ils conduisent à la formation d'un nouveau réactif organométallique (cas de CeCl₃, cf. schéma I 1, voie **C**).¹⁶

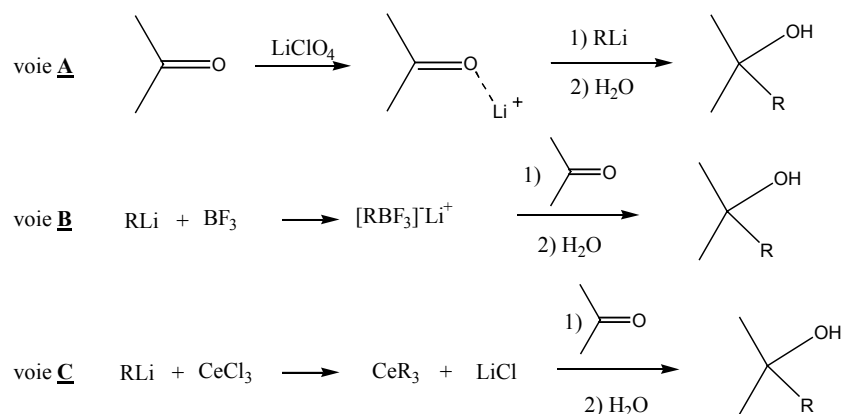


Schéma I 1. Différents modes d'activation par les acides de Lewis.

Les agents chélatants (TMEDA, PMDTA par exemple) ont pour effet de diminuer le taux d'agrégation des lithiens¹⁷ en complexant le cation Li⁺ et sont connus pour influencer sur la réactivité des dérivés organométalliques.¹⁸

L'agrégation des organolithiens est en effet un phénomène caractéristique et important. Leur état d'agrégation dépend du lithien lui-même, du solvant, de la température et de la présence d'agent chélatant dans le milieu. Le tableau I 1 présente l'état d'agrégation de divers lithiens dans différents solvants.

¹⁴ Chastrette, M., Amouroux, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 12, 4348-4353 ; Ashby, E.C., Noding, S.A. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4371-4377.

¹⁵ Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 947-959 ; voir aussi par exemple Stéphan, E., Afférgan, T., Weber, P., Jaouen, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9427-9430.

¹⁶ Pour des sels de cérium voir : Imamoto, T. *Pure & Appl. Chem.* **1990**, 62, 747-752 ; pour des sels de titane : Reetz, M.T., Westermann, J., Steinbach, R., Peter, R., Ostarek, R., Maus, S. *Chem. Ber.* **1985**, 118, 1421-1440.

¹⁷ Collum, D.B. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 448-454.

¹⁸ Par exemple : Beak, P., Zajdel, W.J., Reitz, D.B. *Chem. Rev.* **1984**, 84, 471-523 ; Beak, P., Meyers, A.I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 356-363 ; Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879-933.

Tableau I 1. État d'agrégation de différents lithiens en fonction du solvant.

Entrée	Lithien	Solvant	Structure	Réf.
1	PhLi	Et ₂ O	Tétramère $\rightleftharpoons$ Dimère	19, 20
2	"	THF	Dimère $\rightleftharpoons$ Monomère	"
3	"	Et ₂ O / TMEDA	Dimère	21
4	"	Cyclohexane / Et ₂ O	Tétramère	19
5	"	Toluène / THF (1eq)	Tétramère	21
6	<i>tert</i> -BuLi	Et ₂ O	Dimère	"
7	"	THF	Monomère	"
8	"	Cyclohexane	Tétramère	"
9	<i>n</i> -BuLi	THF	Dimère $\rightleftharpoons$ Tétramère	22
10	"	Hydrocarbures	Hexamère	"
11	MeLi	Et ₂ O	Tétramère	23
12	"	THF	Tétramère	"

Dans les solvants hydrocarbonés (cyclohexane, toluène) ou dans des mélanges hydrocarbure-éther (tableau I 1, entrées 4, 5, 8), le phényllithium et le *tert*-butyllithium sont tétramériques, tandis que dans des solvants éthers (THF ou diéthyldéther – tableau I 1, entrées 1, 2, 6, 7) ils existent sous une forme moins agrégée. Le *n*-butyllithium est, quant à lui, hexamérique dans les solvants hydrocarbonés (tableau I 1, entrée 10) et en équilibre tétramère/dimère dans le THF (tableau I 1, entrée 9). Enfin le méthyllithium existe sous forme de tétramère dans le THF ou le diéthyldéther (tableau I 1, entrées 11, 12).

Ces états d'agrégation ont été déterminés par différentes méthodes spectroscopiques (RMN) ou cristallographiques (RX).

112-Réactivité des dérivés organométalliques à base d'aluminium et d'indium.

Les composés organoaluminium et organoindium sont oxophiles et le carbone de la liaison C-M (M = Al, In) a un caractère nucléophile marqué.²⁴

¹⁹ Jackman, L.M., Scarmoutzos, L.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4627-4629.

²⁰ Reich, H.J., Green, D.P., Medina, M.A., Goldenberg, W.S., Gudmudsson, B.Ö., Dykstra, R.R., Phillips, N.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7201-7210.

²¹ Bauer, W., Winchester, W. R., Schleyer, P. von R. *Organometallics* **1987**, *6*, 2371-2379.

²² McGarrity, J. F., Ogle, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1805-1810.

²³ McKeever, L. D., Waack, R., Doran, M. A., Baker, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1057-1061.

Par exemple, l'addition d'un groupe méthyle à la benzophénone en présence de Me_3Al à chaud a été décrite (Schéma I 2).²⁵

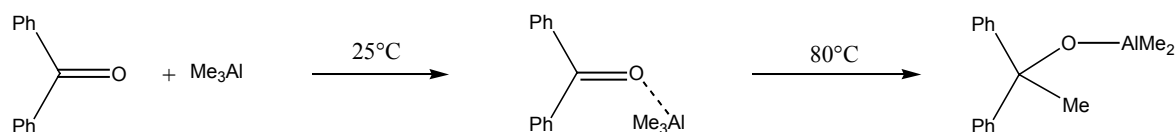


Schéma I 2. Activation et alkylation de la benzophénone par Me_3Al .

De même, un à deux équivalents de triphénylaluminium s'additionnent sur différentes cétones encombrées cycliques dans le benzène ou le diéthyldéther.²⁶

Les composés organoaluminium peuvent aussi jouer le rôle d'acides de Lewis et catalyser efficacement l'addition d'un autre nucléophile. Le phényllithium a été additionné à différentes cétones plus ou moins encombrées (de la cyclohexanone à la di-*tert*-butylcétone) en utilisant un amidure de diméthylaluminium par exemple (Schéma I 3).²⁷

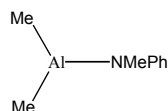


Schéma I 3. Amidure de diméthylaluminium.

Enfin, des allylations d'aldéhydes et de cétones dans différents milieux (organiques ou aqueux) utilisant l'indium métal ont été rapportées dans les conditions de Barbier notamment.²⁸

12-Stéreochimie de l'addition nucléophile aux cyclohexanones.

La stéréochimie de l'addition de dérivés organométalliques aux cétones cycliques a été très étudiée et de nombreux résultats sont disponibles.²⁹ En règle générale, cette stéréochimie dépend principalement de la conformation de la cétone et du réactif nucléophile utilisé.

²⁴ Maruoka, K., Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1988**, 44, 5001-5032.

²⁵ Mole, T., Surtees, J.R. *Aust. J. Chem.* **1964**, 17, 961-966.

²⁶ Jeffery, E.A., Meisters, A. *J. Organomet. Chem.* **1974**, 82, 307-314.

²⁷ Maruoka, K., Anaki, Y., Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3101-3104.

²⁸ Lobben, P.C., Paquette, L.A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6990-6998 ; Li, C.J., Chan, T.H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7017-7020 ; Cintas, P. *Synlett* **1995**, 1087-1096.

²⁹ Ashby, E.C., Laemmle, J.T. *Chem. Rev.* **1975**, 75, 521-546.

En résumé, pour les cyclohexanones, deux attaques sont possibles et le rapport attaque équatoriale/attaque axiale dépend de la taille du nucléophile et de la présence de substituants sur la cétone.

Un réactif encombré (*tert*-Butyl-) préférera une attaque équatoriale qui minimisera les répulsions stériques avec les groupes axiaux de la cétone, tandis qu'un réactif peu encombré (Ethyngyl-) sera plus sensible à la gêne de torsion de la part de la liaison C-R en α du carbonyle et préférera une addition axiale (Schéma I 4).

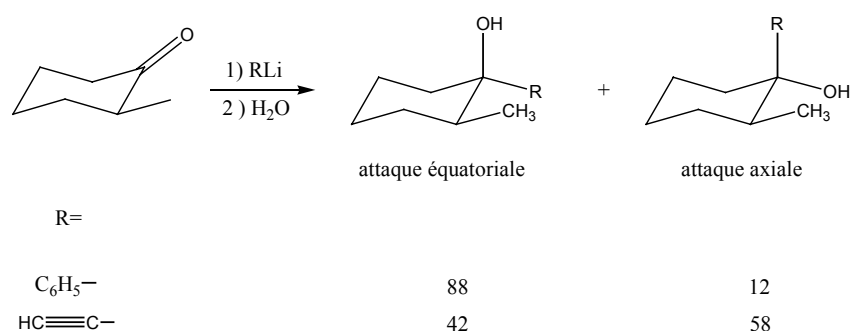


Schéma I 4. Attaques axiale et équatoriale sur une cyclohexanone substituée.

Une utilisation intéressante de certains acides de Lewis, à base d'aluminium notamment, permet l'inversion de la stéréochimie d'addition par encombrement sélectif d'une seule face du dérivé carbonylé. Ainsi en chimie des stéroïdes, cette activation « amphiphile » a permis de préparer sélectivement le 3 α -méthylcholestan-3 β -ol en utilisant MAD ou MAT (schéma I 5).³⁰

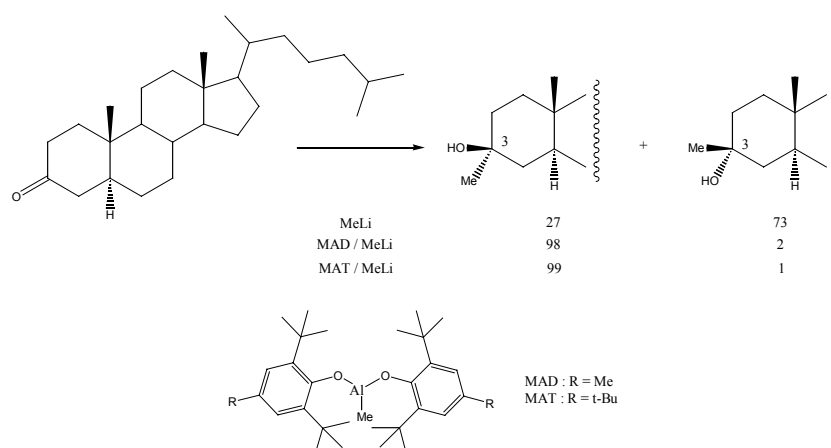


Schéma I 5. Utilisation d'organoaluminium pour inverser la stéréosélectivité d'une réaction.

³⁰ Maruoka, K., Itoh, T., Sakurai, M., Nonoshita, K., Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3588-3597.

13-Autres dérivés organométalliques et mécanisme.

Pour la création de liaisons C-C, les autres dérivés communément utilisés sont les magnésiens et les zinciques.

L'addition nucléophile du dérivé organométallique est en concurrence avec la réaction acido-basique d'énolisation et avec, principalement dans le cas de certains organomagnésiens, la réduction du carbonyle (Schéma I 6).

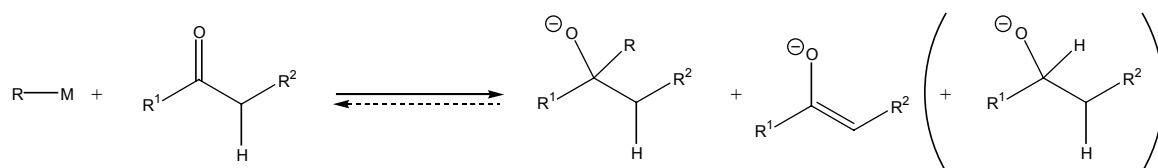


Schéma I 6. Intermédiaire de réaction d'un organométallique avec une cétone énolisable.

Le mécanisme de réaction d'un dérivé organométallique sur un carbonyle n'est pas connu avec précision. Il a cependant été montré³¹ que, pour des alkyllithiens dans un milieu étheré, le monomère (issu par exemple de la dissociation du dimère) s'additionne directement sur la cétone (Schéma I 7, voie **A**), tandis que dans un solvant hydrocarboné, il y a en premier lieu apparition d'un complexe $[RLi]_n$ -cétone qui se réarrange en produit d'addition (Schéma I 7, voie **B**). La structure de ce complexe n'est pas connue précisément.

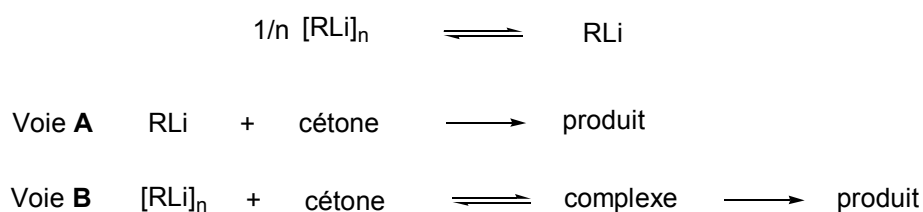


Schéma I 7. Mécanismes de réaction d'un lithien sur un carbonyle.

En outre, la réversibilité de ces réactions est un phénomène important, généralement peu constaté pour des carbonyles peu encombrés. Il a cependant clairement été montré dans le cas des dérivés allyliques³² que l'augmentation de l'encombrement stérique de l'alcoolate

³¹ Al-Aseer, M.A., Smith, S.G. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2608-2613.

³² Benkeser, R.A., Siklosi, M.P., Mozdzen, E.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2134-2139.

résultant de l'addition de l'organométallique à la cétone augmentait la vitesse de la rétroaddition (dans l'ordre de réactivité zincique > lithien > magnésien).³³ L'alcoolate branché **B**, produit cinétique, évolue, selon son encombrement, vers l'alcoolate linéaire **L** (Schéma I 8). La proportion de produit linéaire a été utilisée par ces auteurs pour évaluer l'encombrement d'un carbonylé donné.³⁴

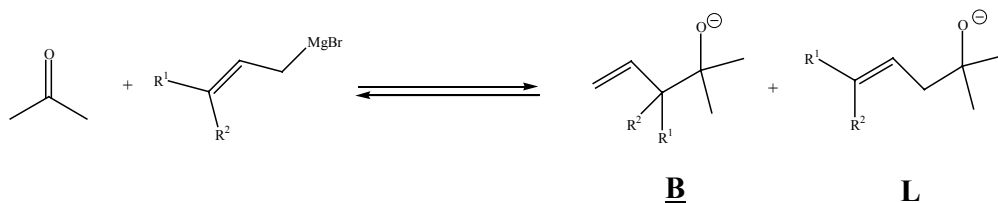


Schéma I 8. Réversibilité de l'addition de *Grignard* allyliques substitués.

De cette façon, pour des cyclohexanones substituées, Chérest et Felkin ont, à titre d'exemple, distingué la réactivité des faces axiale et équatoriale.³⁵ De même, en ce qui concerne les cétones cycliques encombrées, Dimitrov a récemment décrit l'allylation du (+)-camphre (attaque endo exclusivement) et de la (-)-fenchone (attaque exo) par le bromure de crotylmagnésium (Schéma I 9).³⁶ La réaction avec le camphre conduit à des produits branchés, avec une faible diastéroselectivité (32% e.d.). La réaction avec la fenchone conduit au seul produit linéaire Z.

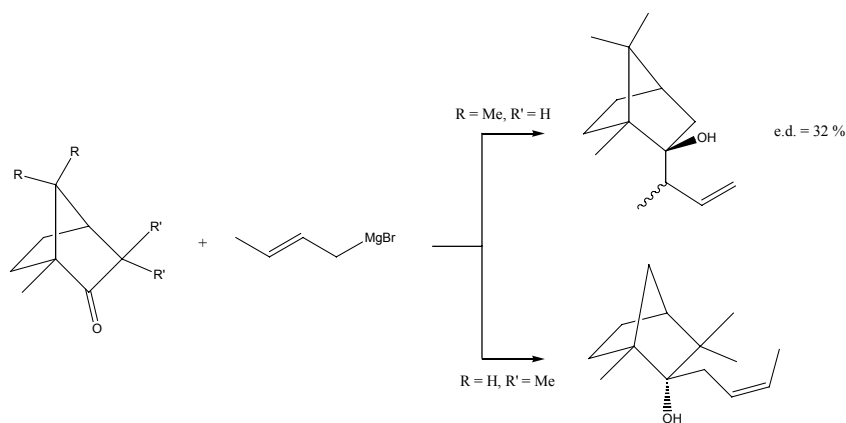


Schéma I 9. Addition de bromure de crotylmagnésium au camphre et à la fenchone.

³³ Barbot, F., Miginiac, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1977**, 113-116 ; Gérard, F., Miginiac, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 2527-2533.

³⁴ Chérest, M., Felkin, H., Frajeman, C. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 5, 379-382 ; Benkeser, R.A., Young, W.G., Broxterman, W.E., Jones Jr., D.A., Piaseczynski, S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 132-137.

³⁵ Chérest, M., Felkin, H. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 5, 383-386.

³⁶ Dimitrov, V., Simova, S., Kostova, K. *Tetrahedron* **1996**, 52, 1699-1706.

La réaction d'addition des organométalliques à une cétone encombrée et/ou énolisable est donc une réaction qui, bien que très souvent envisagée, pose encore des problèmes de réactivité et dont le mécanisme n'est pas connu avec précision. Dans le but d'apporter quelques informations complémentaires sur la réactivité de ces cétones particulières et pour proposer une voie d'accès simple, rapide et facilement modulable à des testostérone modifiées en 11, nous allons dans une seconde partie envisager la réaction d'aryl- et alkylolithiens à une gamme de sept cétones choisies pour leur encombrement, dont l'adrénostérone protégée.

Partie 2 – Addition d'aryl- et alkylolithiens aux cétones encombrées et/ou énolisables – cas de l'adrénostérone protégée **10**.

Les cétones retenues pour cette étude sont représentées dans le schéma I 10. La (1*R*)-(-)-fenchone **11**, encombrée mais non énolisable, permettra d'apprécier la nucléophilie des lithiens. Les autres cétones présentent des encombrements variables et sont toutes énolisables. Les cyclohexanones **14** et **15**, qui présentent un ou deux méthyles axiaux, ont été choisies comme modèles potentiels de la réactivité des 11-oxo-androstènes.

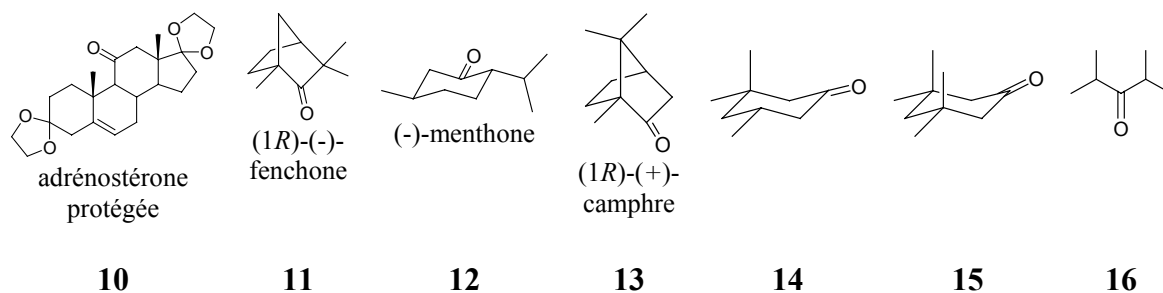


Schéma I 10. Liste des cétones encombrées et/ou énolisables utilisées.

21-Effet de solvant.

211-Addition d'aryllithiens.

Le premier effet que nous proposons d'étudier est celui du solvant de réaction. Les cétones **10** à **16** sont mises à réagir avec le phényllithium pris pour modèle des aryllithiens, sous atmosphère inerte, dans différents solvants. Les conditions expérimentales retenues

consistent à travailler en excès de lithien (trois équivalents) à température ambiante pendant deux heures. Par ailleurs le mode d'addition semble avoir son importance. Il a en général été choisi d'ajouter le lithien à la cétone dissoute dans le solvant de réaction sauf concernant l'anisyl- et le *p*-(N,N-diméthylamino)phényllithium pour des raisons de commodité.

Les solvants retenus sont apolaires (toluène), polaires (THF ou diéther) en fonction de la solubilité du produit, ou de polarité moyenne (mélanges toluène/diéther). Chaque avancement a été mesuré en RMN ¹H par comparaison des signaux caractéristiques de la cétone de départ et du produit d'addition obtenu (Tableau I 2). Les produits d'addition aux cétones **10**, **15**, et **16** qui ne sont pas décrits dans la littérature, ont été caractérisés complètement par ailleurs (Cf. partie expérimentale).

Tableau I 2. Addition de PhLi aux cétones 10 à 16 dans différents solvants.

Ent.	Cétone	Stéréochimie obtenue	Avancement (%) ^a		
			Toluène	Toluène/Diéther 6/4	Solvant polaire ^b
1	10	OH-β	50	-	0 ^c
2	11	OH-endo	100	100	100
3	12	OH-ax	98	98	98
4	13	OH-exo	23	38	42
5	14	OH-ax	79	73	69
6	15	OH-ax	78	83	78
7	16	-	100	100	93

^a déterminé par RMN ¹H ; ^b diéther sauf mention contraire ; ^c THF.

La stéréochimie des produits obtenus a été déterminée par comparaison avec les produits connus quand ils existaient ou par RMN ¹H et ¹³C notamment. Dans le cas du stéroïde **10**, les déplacements chimiques des protons des méthyles 18 et 19 sont caractéristiques et permettent de conclure en utilisant des incréments disponibles dans la littérature.³⁷

Dans un premier temps il est à remarquer que, quel que soit le solvant, dans les conditions choisies, la réaction d'addition du phényllithium sur les cétones prochirales retenues est stéréosélective à 100% et la stéréochimie observée correspond aux considérations

³⁷ Bridgeman, J.E., Cherry, P.C., Clegg, A.S., Avans, J.M., Sir Jones, E.R.H., Kasal, A., Kumar, V., Meakins, G.D., Morisawa, Y., Richards, E.E., Woodgate, P.D. *J. Chem. Soc. (C)* **1970**, 250-257.

développées par Ashby.²⁹ Ce résultat intéressant est par exemple différent de celui obtenu pour l'addition de phényllithium à la fenchone **11** avec une activation par CeCl₃ dans le THF, qui donne quantitativement un mélange des alcools de stéréochimie endo/exo=17/83³⁸. De plus, cette réaction est totale sur **11**, **12** et **16** (Tableau I 2, entrées 2, 3, 7). Ce résultat est surprenant si on le compare à ceux de la littérature rappelés dans l'introduction.

Par ailleurs on observe qu'un milieu apolaire ou peu polaire permet un taux d'addition meilleur (Tableau I 2, entrée 5) ou équivalent (Tableau I 2, entrée 6) aux cyclohexanones **14** et **15**. Les taux d'addition au camphre **13** sont tous faibles à moyens (Tableau I 2, entrée 4). L'effet de solvant est particulièrement marquant pour l'addition au 11-oxo-stéroïde **10** (Tableau I 2, entrée 1).

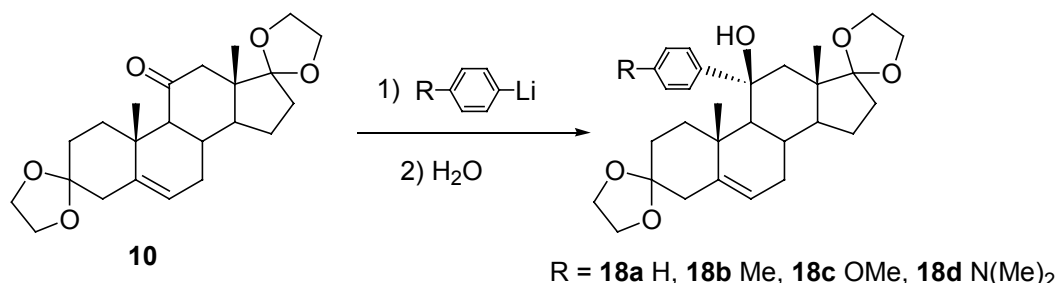


Schéma I 11. Préparation de nouveaux stéroïdes modifiés en position 11.

Ces milieux peu polaires ont été utilisés pour étendre la réaction à d'autres aryllithiens (le tolyllithium, l'anisyllithium et le *p*-(N,N-diméthylamino)phényllithium - voir schéma I 11) et préparer ainsi de nouveaux stéroïdes potentiellement intéressants (Tableau I 3).

Tableau I 3. Préparation de nouveaux 11 α -hydroxy-11 β -aryl-androst-5-ènes.

Entrée ^a	Stéroïde	Avancement ^b (%)	Rdt (%) ^c
1	18a	55	50
2	18b	50	40
3	18c	30	20
4	18d ^d	50	25

^a réaction effectuée en 2 heures à température ambiante dans entrée 1 : toluène, entrées 2 et 3 : toluène/diéthyléther 6/4, entrée 4 : toluène/diéthyléther 7/3 ; ^b déterminé par RMN ¹H ;

^c rendement en produit isolé ; ^d isolé sous forme du chlorhydrate déprotégé.

³⁸ Dimitrov, V., Bratovanov, S., Simova, S., Kostova, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6713-6716.

Les lithiens utilisés ont été préparés par action du lithium métallique sur le dérivé bromé correspondant (Tableau I 3, entrées 2, 4) ou par échange halogène-métal entre le dérivé bromé et le *n*-butyllithium (Tableau I 3, entrée 3). La purification du produit d'addition **18d** n'a pu être réalisée par colonne chromatographique éclair. La méthode retenue a consisté à faire précipiter **18d** sous sa forme de chlorhydrate déprotégé.

212-Addition d'alkyllithiens.

Buhler³⁹ avait choisi le *n*-butyllithium et le *tert*-butyllithium comme alkyllithiens de référence pour une étude de l'addition de ces organométalliques sur des aldéhydes et des cétones. Il préconisait l'addition du composé carbonylé en solution dans l'éther ou l'hexane à l'alkyllithium à -78°C suivie d'une agitation du milieu de -78°C à température ambiante. Cette méthode conduisait à de très bons taux d'addition du *n*-butyllithium aux cétones mais la concurrence de la réaction d'énolisation était forte concernant l'addition de *tert*-butyllithium (44% d'énolisation pour la cyclohexanone par exemple).

Nous avons donc additionné ces deux lithiens sur les cétones **10**, **11**, **12**, et **14** en solution soit dans le toluène soit dans un solvant étheré (Et_2O ou THF). Le tableau I 4 rassemble les avancements obtenus.

Tableau I 4. Addition de *n*-BuLi et *tert*-BuLi au 11-oxo-stéroïde **10, à la fenchone **11**, menthone **12** et à la triméthylcyclohexanone **14**.**

Entrée ^a	Cétone	Lithien	Avancement (%) ^b		
			Et_2O	THF	Toluene
1	10	<i>n</i> -BuLi	-	95	92
2	"	<i>tert</i> -BuLi	-	99	98
3	11	<i>n</i> -BuLi	100	-	100
4	"	<i>tert</i> -BuLi	100	70	100
5	12	<i>n</i> -BuLi	100	-	100
6	"	<i>tert</i> -BuLi	100	-	100
7	14	<i>n</i> -BuLi	100	-	100
8	"	<i>tert</i> -BuLi	98	-	98

^a lithien commercial, 3 équivalents, 0.5 h, t.a. ; ^b avancement déterminé par RMN ^1H .

³⁹ Buhler, J.D.J. *Org. Chem.* **1973**, 38, 904-906.

Chaque cétone est mise en solution dans le solvant retenu (diéthyléther, THF ou toluène), trois équivalents de lithien sont alors additionnés à température ambiante puis le mélange est agité, toujours à température ambiante pendant une demi-heure avant d'être hydrolysé. Les produits d'addition sont les produits obtenus après attaque par la face la moins encombrée. Chaque produit a été comparé aux données de la littérature ou caractérisé complètement.

Les résultats du tableau I 4 indiquent que le toluène est un excellent milieu pour l'addition des deux alkylolithiens à toutes les cétones retenues (conversion en alcool de 92 à 100%, tableau I 4).

Les conditions retenues pour l'addition des lithiens aux cétones **11**, **12** et **14** permettent également une addition quantitative dans le diéthyléther (98 à 100%). Les faibles rendements décrits par la littérature pour l'addition de *n*-BuLi à la fenchone **11** (30%) et à la triméthylcyclohexanone **14** (<10%) tiennent évidemment à des conditions expérimentales différentes (reflux de l'éther pendant 1 à 3 heures).

L'utilisation du THF comme milieu réactionnel donne des résultats mitigés : le taux d'addition du *tert*-BuLi à la fenchone **11** (Tableau 4, entrée 4) est moins bon pour cause probable de réaction du lithien avec le solvant, tout comme les taux d'addition des deux lithiens à la menthone **12** décrits dans la littérature (50 et 56 % pour *n*-BuLi et *tert*-BuLi).⁴⁰ Dans ce dernier cas l'énolisation est une autre réaction concurrente possible.

Il est très surprenant d'obtenir une addition quasi-quantitative des deux lithiens sur le 11-oxo-stéroïde **10** dans le THF à température ambiante (Tableau 4, entrées 1 et 2). La réaction d'addition est cette fois plus rapide que les réactions concurrentes et permet de préparer avec de très bons rendements, les deux nouveaux stéroïdes **18e** et **18f** (Schéma I 12).

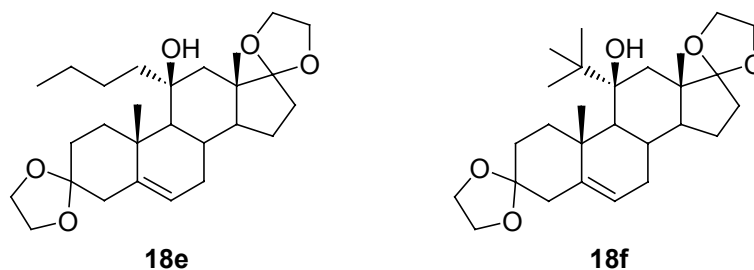


Schéma I 12. Précurseurs **18e** et **18f**.

⁴⁰ Panev, S., Dimitrov, V. *Tetrahedron : Asymmetry* **2000**, *11*, 1517-1526.

22-Temps de réaction et température.

Les résultats précédents montrent que les moins bons taux de conversion en alcool concernent l'addition de phényllithium sur le 11-oxo-stéroïde **10** et le camphre **13** (Tableau I 2). Les influences du temps et de la température de réaction ont donc été étudiées pour ces deux exemples. Dans chaque cas, l'évolution de la réaction a été suivie par RMN ^1H de prélèvements. La réaction d'addition est concurrencée par la réaction d'énolisation. Les cétones **10** et **13** peuvent a priori subir ces réactions. Un test avec une solution de chlorotriméthylsilane⁴¹ confirme dans ce cas l'énolisation de la cétone (Schéma I 13).

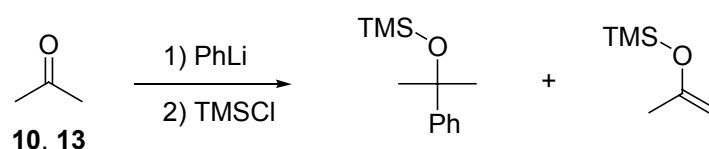


Schéma I 13. Utilisation de TMSCl pour la mise en évidence de la réaction d'énolisation.

Le tableau I 5 présente un suivi de la réaction d'addition du phényllithium sur le camphre **13** au cours du temps à deux températures différentes.

Tableau I 5. Avancement de l'addition de PhLi au camphre **13** à différents temps de réaction dans un mélange toluène/diéthyléther 6/4.

Entrée	T (°C)	t(h)	Avancement (%) ^a
			alcool OH-exo
1 ^b	t.a.	0	32
2	"	1/2	52
3 ^c	"	1	40
4	"	2	38
5	-20	1/2	46
6	"	1	30
7	"	2	32

^a déterminé par RMN ^1H ; ^b mesure effectuée juste après l'addition de PhLi ;

^c addition d'une solution de TMSCl à la fin de la réaction.

⁴¹ House, H.O., Czuba, L.J., Gall, M., Olmstead, H.D. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2324-2333.

La réaction d'addition est donc assez rapide à température ambiante puisqu'une mesure faite juste après l'addition du lithien indique que l'avancement de l'addition est déjà de 32 % (Tableau I 5, entrée 1). La réaction d'énolisation est concurrente et limite l'addition puisque le test au TMSCl indique que dans le milieu réactionnel, au bout d'une heure de réaction, il n'y a que du produit d'addition (observé sous forme d'éther silylé) et de l'énol (observé sous forme d'éther d'énol silylé) (Tableau I 5, entrée 3).

La régression du taux d'addition après trente minutes à température ambiante ou à -20°C indique que la réaction d'addition du phényllithium sur le camphre est réversible (Tableau I 5, entrées 2-3, 5-6).

Il est à noter que dans le cas du 11-oxo-stéroïde **10** il peut y avoir formation de deux énolates différents qui, après hydrolyse, conduisent soit au composé carbonylé de départ **10**, soit à un épimère de configuration 9β noté **19** (Schéma I 14). La présence de cet épimère est une preuve indirecte que l'énolisation s'est produite.

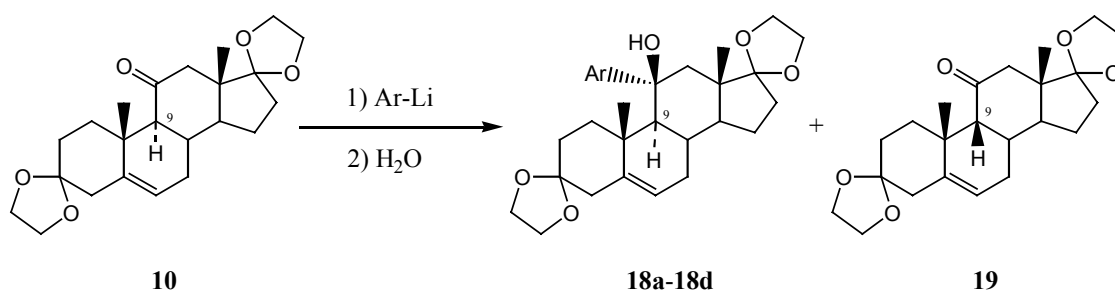


Schéma I 14. Produits de réaction d'un lithien avec le 11-oxo-stéroïde 10.

Le tableau I 6 concerne l'addition de phényllithium au 11-oxo-stéroïde **10** dans différentes conditions de température et de temps. Le test au TMSCl (Tableau I 6, entrée 1) a permis de conclure que l'énolisation ne se produit pas avant deux heures de réaction dans le toluène à température ambiante. A plus haute température comme après un temps de réaction long, la réaction d'énolisation prend de l'importance (Tableau I 6, entrée 3, 4).

Ces résultats (Tableau I 5, I 6 et d'autres non décrits ici) montrent clairement que l'addition d'aryllithiens sur certaines cétones encombrées peut être réversible comme décrit dans d'autres cas (Cf. introduction).

Tableau I 6. Avancement de l'addition de PhLi à **10 dans le toluène à différentes température en fonction du temps.**

Entrée	T (°C)	t(h)	Conversion (%) ^a	
			18a	19
1 ^b	t.a.	2	50	0
2	"	4	41	0
3	"	17	44	27
4	60	'	30	38

^a déterminé par RMN ¹H ; ^b addition d'une solution de TMSCl à la fin de la réaction.

23-Utilisation d'une activation.

Pour essayer d'améliorer les taux d'addition de lithiens au stéroïde **10**, l'utilisation d'activateurs a été envisagée.

Le tableau I 7 rassemble les résultats obtenus pour étudier l'effet de sel (LiBr) dans le milieu. Le phényllithium « free salt » a été préparé par échange halogène-métal entre le bromobenzène et le *n*-butyllithium « free salt » commercial tandis que pour étudier l'effet d'un équivalent de LiBr, la quantité correspondante de LiBr anhydre a été ajoutée au milieu. Le phényllithium commercial, quant à lui, contient une faible quantité de LiBr (de l'ordre de 3%). Le méthyllithium est disponible « free salt » ou avec un équivalent de LiBr.

Tableau I 7. Addition de PhLi et de MeLi à **10 avec ou sans LiBr.**

Entrée ^b	Lithien	LiBr (éq.)	Produit d'addition	Conversion (%) ^a
				19
1 ^c	PhLi	0	43 (18a)	10
2 ^c	"	~0.01	42 (18a)	24
3 ^c	"	1	45 (18a)	32
4 ^d	MeLi	0	97(18g)	0
5 ^d	"	1	95 (18g)	0

^a déterminé par RMN ¹H ; ^b 3 équivalents de RLi à t.a. pendant 0.5h ; ^c toluène/diéthyléther 55/45 ; ^d THF.

Concernant la réaction d'addition, il semble que l'effet de sel soit négligeable dans le cas d'un aryllithien (Tableau I 7, entrées 1 à 3) comme d'un alkylolithien (Tableau I 7, entrées 4-5). Le produit d'addition du méthyllithium au 11-oxo-stéroïde **10**, **18g**, était le seul adduit

de ce type décrit jusqu'alors dans la littérature.⁷ Dans le cas du phényllithium on remarque néanmoins une augmentation de l'énolisation avec la proportion de sel dans le milieu.

De même, lors d'un essai complémentaire en présence de TMEDA dans le toluène, ni le phényllithium, ni le tolyllithium ne s'additionnent.

Dans le cas du phényllithium pour lequel les rendements d'addition au stéroïde **10** restent moyens, des essais d'utilisation d'un organoaluminium comme activateur ont été envisagés. Le tableau I 8 présente les résultats obtenus après addition de phényllithium à un mélange de triméthylaluminium et de stéroïde **10**.

Tableau I 8. Addition de PhLi au stéroïde 10 en présence de Me₃Al.

Entrée ^a	Me ₃ Al (éq.)	PhLi (éq.)	T (°C)	t (min)	Conversion (%) ^b	
					18a	19
1	1	2	t.a.	5	0	10
2	"	"	"	390	0	77
3	0.1	2	t.a.	10	33	14
4	"	"	"	240	35	47

^a triméthylaluminium et **10** en solution dans le toluène pendant une nuit puis addition du PhLi ;

^b déterminé par RMN ¹H .

En présence de triméthylaluminium seul (1 équivalent ou 10 mol%), des essais témoins montrent qu'aucune addition de méthyle ne se produit, à température ambiante comme à chaud. Par contre si, après avoir laissé le dérivé d'aluminium se complexer au carbonylé,⁴² deux équivalents de PhLi sont présents dans le milieu, la réaction d'énolisation se produit (Tableau I 8 , entrées 1, 2). La quantité d'organoaluminium est importante. Il est en effet possible d'utiliser une quantité catalytique de triméthylaluminium pour catalyser une addition nucléophile sur un époxyde par exemple.⁴³ Ainsi dans notre cas, en utilisant une quantité catalytique de Me₃Al, il est possible d'obtenir une addition du lithien en quelques minutes (Tableau I 8, entrée 3). Cependant, le taux d'addition n'égale pas le résultat obtenu sans acide de Lewis (50 %, voir tableau I 2, entrée 1).

⁴² Pour assurer une complexation maximale, le triméthylaluminium et le 11-oxo stéroïde **10** sont laissés à réagir pendant une nuit.

⁴³ Ooi, T., Kagoshima, N., Ichikawa, H., Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3329-3333.

La stéréochimie d'addition est dictée par l'encombrement relatif des deux faces du stéroïde. Par activation amphiphile causée par l'aluminium, on pouvait espérer un encombrement de la face α plus important que celui de la face β et ainsi provoquer une addition axiale du phényllithium (Schéma I 15).

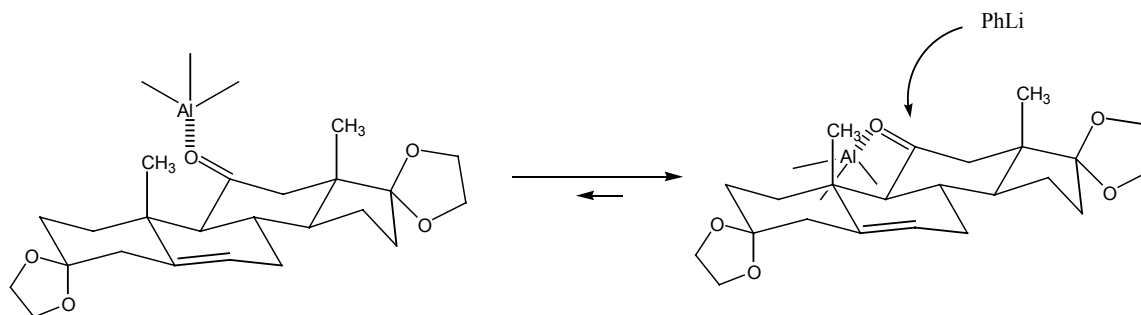


Schéma I 15. Vue schématique de l'addition de PhLi par la face la moins encombrée du stéroïde complexé par AlMe_3 .

Cependant le produit d'addition obtenu est toujours le produit d'addition par la face α .

Une expérience complémentaire dans le benzène deutéré, a permis néanmoins de montrer que la complexation de l'organoaluminium se produit effectivement. En suivant l'évolution du déplacement chimique des méthyles angulaires du 11-oxo-stéroïde **10** en présence d'un équivalent de triméthylaluminium dans le benzène deutéré par rapport à une référence sans aluminium dans le même solvant, cette coordination se traduit par un déplacement de ces signaux de 0.26 ppm vers les champs forts.

L'utilisation d'autres acides de Lewis de la même colonne ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, AlCl_3 , InCl_3) dans différentes conditions ne permet pas non plus d'obtenir un taux d'addition satisfaisant (maximum 10% avec le chlorure d'indium).

24-Discussion des résultats.

Les résultats décrits précédemment montrent qu'il est généralement possible d'obtenir de bons taux d'addition d'organolithiens aux cétones encombrées et/ou énolisables en choisissant de bonnes conditions de milieu, de temps et de température. L'ordre d'addition du lithien et de la cétone semble aussi avoir son importance.

Les taux d'addition les moins bons concernent l'addition du phényllithium au camphre et au 11-oxo-stéroïde ainsi que l'addition d'alkyllithiens à la menthone et à la fenchone dans le THF. Un milieu peu polaire permet alors d'obtenir des résultats satisfaisants.

Comme décrit dans l'introduction, le milieu intervient à la fois sur l'état d'agrégation des lithiens et sur le mécanisme réactionnel. Ainsi, l'addition sur une cétone de monomères de phényllithium (dans le THF ou en présence de TMEDA) semble être défavorisée par l'encombrement de cette cétone, tandis que la formation du complexe phényllithium-cétone encombrée est possible (dans le toluène) et évolue vers la formation du produit d'addition (Schéma I 16). Au final, le changement de mécanisme (provoqué par le solvant ou par un additif) est ainsi la cause de la plus forte nucléophilie du phényllithium vis-à-vis des cétones encombrées.

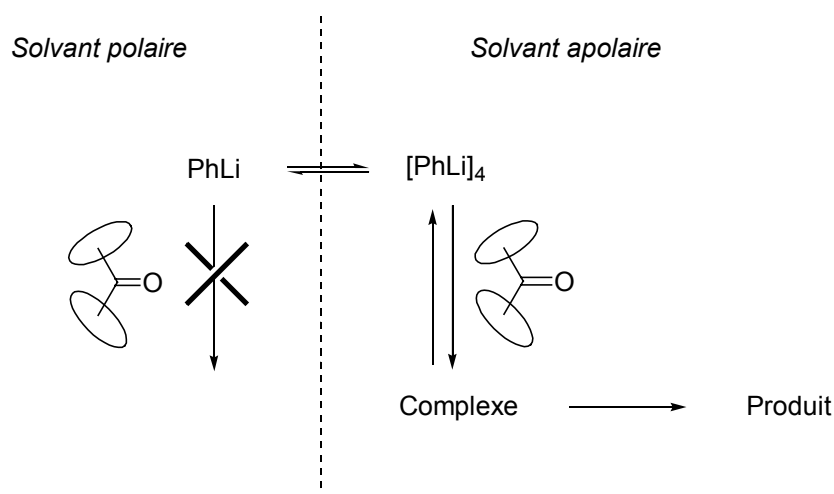


Schéma I 16. Représentation schématique des mécanismes de réaction du PhLi sur une cétone encombrée.

En ce qui concerne l'addition d'alkyllithiens, encombrés ou non, elle peut se faire a priori selon les deux voies d'addition décrites, c'est à dire par l'addition d'un monomère ou par complexation d'un agrégat.

La présence d'un sel de lithium dans le milieu augmente le degré d'association des organolithiens.⁴⁴ Dans un solvant peu polaire, le phényllithium et le méthyllithium étant déjà à un degré d'agrégation élevé, la présence ou non de sel de lithium n'influe pas sur la réaction

⁴⁴ Smith, S.G., Charbonneau, L.F., Nowak, D.P., Brown, T.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7059-7063.

d'addition. Les acides de Lewis utilisés pour activer la cétone stéroïdienne conduisent à des taux d'énolisation supérieurs. Ce résultat est à rapprocher de celui obtenu par Gliński qui a préparé quantitativement l'alcoolate aluminé de la (2, 4, 6-tri-*iso*-propyl)phényl méthyl cétone (sous forme de dimère) par réaction dans le toluène de cette cétone encombrée avec le triphénylaluminium sans observer de produit d'addition (Schéma I 17).⁴⁵ L'encombrement accru provoqué par la présence de l'aluminium semble être responsable de la chute du taux d'addition, rendant ainsi le lithien, basique, plus disponible pour déprotoner le stéroïde.

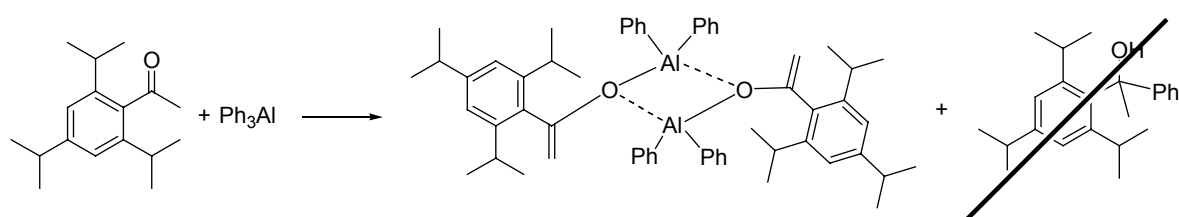


Schéma I 17. Enolisation quantitative dans la réaction d'une cétone encombrée avec Ph_3Al .

Certains résultats montrent que la réaction d'addition de phényllithium (et plus généralement d'aryllithiens) à des cétones encombrées peut être réversible. Ce résultat est à rapprocher de la réversibilité de l'addition d'allyllithiens au même type de cétones. Nous pouvons donc postuler que, de façon similaire, la présence d'un groupe aryle dans des systèmes encombrés comme le 11-oxo-stéroïde **10** ou le camphre **13** déstabilise suffisamment l'alcoolate résultant de l'addition pour provoquer l'inversion de cette addition. Le retour à la cétone de départ, en milieu basique, peut alors favoriser, le cas échéant, l'énolisation. Par contre, un groupe alkyle ne provoque pas de déstabilisation suffisante et les produits d'addition sont stables jusqu'à l'hydrolyse. Il conviendrait donc de relativiser la notion de réactivité de certaines cétones en tenant compte de leur encombrement relatif et de l'environnement réactionnel.

L'utilisation de réactifs de *Grignard* allyliques substitués a donc été envisagée pour évaluer de façon plus précise l'encombrement du 11-oxo-stéroïde **10**. Les réactions d'allylation réversibles peuvent en effet conduire à un mélange de composés linéaire et branché et la proportion relative des produits formés permet de discuter de l'encombrement du composé carbonyle de départ.

⁴⁵ Kunicki, A.R., Chojecski, A., Zachara, J., Gliński, M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 664, 136-141.

Partie 3 – Addition de réactifs de *Grignard* allyliques au 11-oxo-stéroïde **10** – encombrement relatif.

L'addition de dérivés allylorganométalliques sur la cétone en 11 de l'adrénostérone protégée **10** a été étudiée avec les bromures d'allyl-, crotyl-, prényl- et cinnamyl-magnésium **20a-d**. L'addition de magnésiens allyliques substitués à des cétones prochirales peut conduire en général à la formation de plusieurs produits comme décrit au schéma I 18 : les alcools diastéréomères branchés seront notés ici **21** et les linéaires **22**.

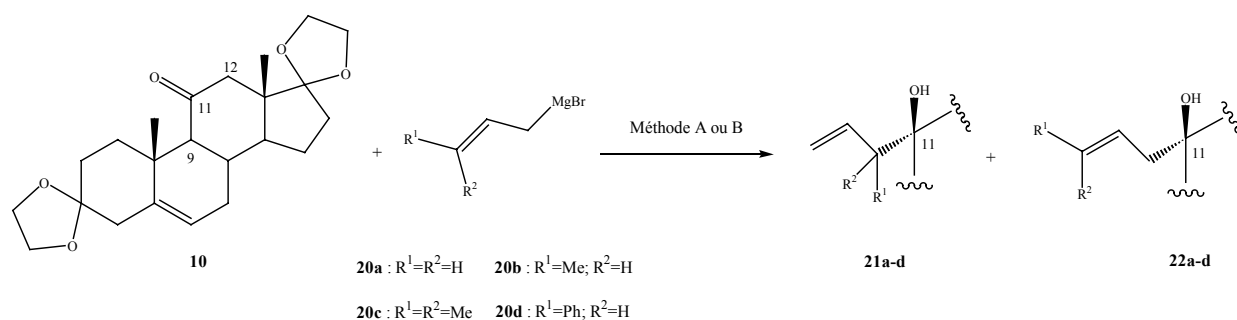


Schéma I 18. Réaction générale de *Grignard* allyliques substitués à 10.

31-Étude de l'addition de différents *Grignard* allyliques substitués dans différentes conditions.

Le tableau I 9 rassemble les résultats obtenus dans le THF au reflux selon la réaction de Barbier-Grignard, méthode A (le bromure d'allyle, le magnésium et la cétone sont mélangés au même moment), ou, le cas échéant, selon la méthode B qui consiste en la préparation du magnésien suivie de l'addition du stéroïde.

Tableau I 9. Résultats de l'addition de 20a-d à 10.

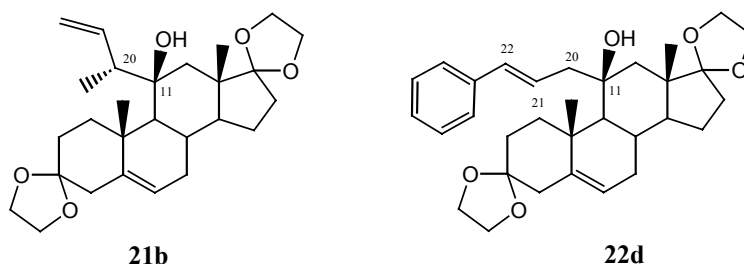
Entrée	RMgBr	Méthode	t (h)	Avancement (%) ^b	Rdt (%) ^c
1	20a	A	0.7	100 (21a)	90
2	20b	A	1	100 (21b)	80
3	20c	A	1 ^a	0	-
4	"	B	7.5	"	-
5	20d	A	24	23 (22d)	17

^a pas d'addition au reflux au bout de 1h par la méthode A, ni à t.a. au bout de 15h ; ^b déterminé par RMN ¹H ; ^c rendement en produit isolé.

En utilisant la réaction de Barbier-Grignard, l'addition de bromure d'allylmagnésium **20a** et de bromure de crotylmagnésium **20b** est totale en 40 min, respectivement une heure, dans le THF au reflux pour conduire aux alcools branchés **21a** et **21b** (Tableau I 9, entrées 1, 2). Dans les mêmes conditions le bromure de cinnamylmagnésium **20d** s'additionne partiellement sur le 11-oxo-stéroïde **10** en 24 heures (Tableau I 9, entrée 5) pour conduire à **22d**. Par contre le dérivé prényle **20c** ne s'additionne pas sur **10**.

Plusieurs essais, non décrits ici, ont été menés avec **20c** : dans le THF, dans des mélanges diéthyléther/toluène ou diéthyléther/THF, avec le magnésien ou le lithien⁴⁶ à température ambiante ou en chauffant jusqu'au reflux mais aucun produit d'addition n'a jamais été observé.

L'addition se produit exclusivement par la face α du stéroïde. De plus, les produits d'addition du bromure de crotyle magnésium **20b** et du bromure de cinnamyle magnésium **20d** sont à 100%, dans un cas, le diastéréoisomère branché **21b** de configuration *11R-20R*, et dans l'autre cas, le diastéréoisomère linéaire **22d** de configuration *E-11S*.



La configuration du carbone 11 des alcools obtenus a été déterminée par analogie avec les résultats précédemment décrits et en considérant le déplacement chimique des méthyles angulaires. De plus, dans le cas de **21b**, la configuration du carbone 20 a été déterminée par cristallographie aux rayons X et la structure de l'alcool correspondant est présentée au schéma I 19. La configuration de la double liaison de **22d** a été déterminée par RMN ¹H étant donné la constante de couplage $^3J_{\text{trans}} = 15.8$ Hz observée entre les protons éthyléniques.

⁴⁶ Les allyllithiens sont préparés à partir de l'éther d'allyle et de phényle correspondant selon Eisch, J.J., Jacobs, A.M. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2145-2146.

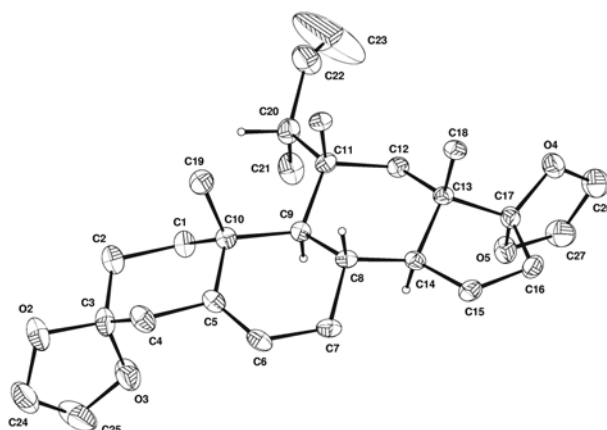


Schéma I 19. Structure RX de 21b.

32-Discussion des résultats.

Les réactifs de *Grignard* **20a** et **20b** s'additionnent quasi quantitativement par la face α et **20b** donne un produit branché à 100%. Un *Grignard* plus encombré, **20c**, ne s'additionne pas. Quant au réactif **20d**, qui comporte un phényle supplémentaire par rapport à **20a**, il conduit au seul produit linéaire **22d**.

Du point de vue de la stéréochimie, l'addition du bromure de crotylmagnésium **20b** à des cétones prochirales peut conduire à des alcools branchés de configuration relative *syn* ou *anti* (Schéma I 20). En série acyclique, Sjöholm⁴⁷ avait observé une faible diastéréosélectivité de cette réaction, à l'exception des cétones comportant un groupe tertibutyle encombrant (max 84 % e.d.). Dans ces cas, la configuration préférentielle *anti* du produit d'addition provient, selon Sjöholm, d'états de transition du type TS1 et TS2 (Schéma I 20) dans lesquels les interactions entre le tertibutyle (R_L) et le méthyle du *Grignard* sont minimisées.

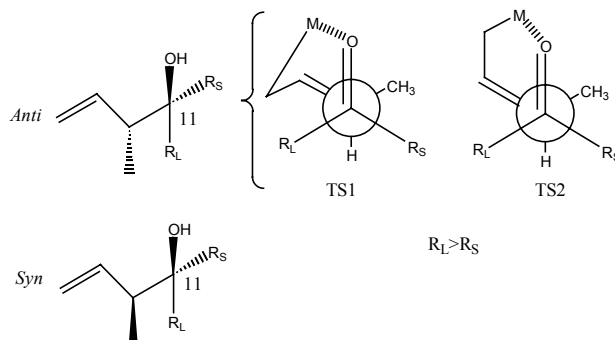


Schéma I 20. États de transition menant à 21b.

⁴⁷ Sjöholm, R.E. *Acta Chim. Scand.* **1990**, 44, 82-89.

Le stéroïde **21b**, décrit ici, présente une configuration relative *anti* et les états de transition de type TS1 et TS2 ($R_L=C-9$ et $R_S=C-12$ cf. schéma I 20) sont pertinents pour rendre compte de la stéréochimie observée. La moindre réactivité du *Grignard* **20d** pourrait provenir d'une interaction entre R_S et le phényle, le produit branché formé évoluant vers la formation de l'alcool allylique **22d**. Cette réactivité rappelle celle du bromure de cinnamylzinc vis-à-vis de cétones acycliques encombrées (rendements assez moyens et évolution à chaud dans le THF vers l'alcool linéaire).⁴⁸ L'absence de réaction observée avec le *Grignard* **20c** proviendrait, quant à elle, d'une interaction gauche entre R_L et le méthyle supplémentaire. Le stéroïde **10** est moins réactif que la diisopropylcétone, pour laquelle des rendements de 30 à 45 % en alcool ont été décrits lors de l'addition de chlorure de prénylmagnésium dans le THF.⁴⁹

Il est désormais ainsi possible de rationaliser l'encombrement respectif des deux faces du 11-oxo-stéroïde **10** : par sa face α , il peut être considéré comme une cétone moyennement encombrée : un *Grignard* peu encombré (**20b**) conduit au produit d'addition branché tandis que si on augmente la taille du nucléophile (**20d**), on constate une augmentation importante de la proportion en produit linéaire, pour arriver (**20c**) à n'avoir aucune addition. Quant à l'addition par la face β (addition axiale) elle est rendue impossible par les deux méthyles angulaires.

Partie 4 – Addition sur un 11-oxo-androstène hydroxylé en 17 β .

La réactivité de la position 11 est influencée par l'encombrement dû aux méthyles angulaires mais semble aussi être influencée par le substituant en position 17. En effet un bon taux d'addition du bromure de prényle magnésium à un 11-oxo-prégnène a été décrit (Schéma I 21 – les prégnènes possèdent un substituant carboné en position 17 β),⁵⁰ alors que ce réactif ne s'additionne pas sur le 11-oxo-androstène **10** (voir chapitre I, partie 3)

⁴⁸ Benkeser, R.A., Siklosi, M.P., Mozdzen, E.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2134-2139 ; Gérard, F., Miginiac, P. *Bull. oc. Chim. Fr.* **1974**, 2527-2533.

⁴⁹ Barbot, F., Miginiac, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1977**, 113-116.

⁵⁰ Wieland, P., Kalvoda, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5603-5606.

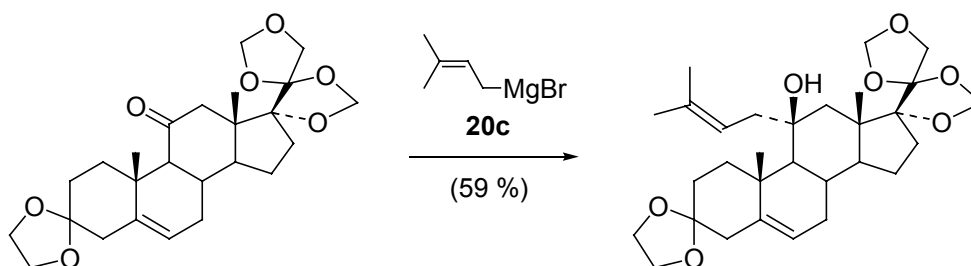
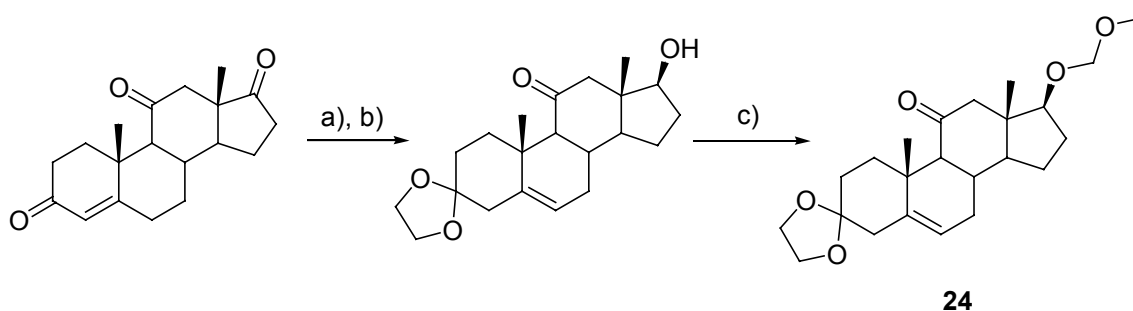


Schéma I 21. Addition du prényl *Grignard* à un 11-oxo-prégnène.

Pour estimer le rôle de la position 17 dans la réactivité du 11-oxo-androstène **10**, nous avons décidé de préparer le composé 17 β -hydroxylé correspondant et de lui faire subir, après protection, une addition de phényllithium. Un alcool protégé par un MOM en 17 β , groupe linéaire et donc peu encombrant a priori, se rapproche de la structure d'un prégnène (schéma I 22).



Notes : a) NaBH_4 , MeOH, 10°C ; b) Ethylène glycol, APTS, Toluène, Dean Stark ; c) MOMCl, iPr_2NEt , THF.

Schéma I 22. Préparation du 3,3-éthylènedioxy-17 β -méthoxyméthyléther-androst-5-èn-11-one **24**.

Trois équivalents de PhLi sont alors additionnés à **24** en solution dans le toluène dans les mêmes conditions que celles décrites dans le cas de **10**. Le produit d'addition **25** est obtenu avec un rendement en produit isolé de 7 % au bout de deux heures.

La position 17 joue donc un rôle dans la réactivité de la position 11 comme pressenti par les résultats bibliographiques. Il semble qu'une cétone protégée en 17 soit un meilleur choix qu'un alcool protégé en 17.

Conclusion du chapitre I

Ce premier chapitre avait pour objectif principal de montrer que la cétone en position 11 de l'adrénostérone protégée **10**, un stéroïde d'intérêt biologique probable, était suffisamment réactive pour pouvoir y additionner divers nucléophiles.

Cet objectif a été atteint avec la préparation de nouveaux adduits stéroïdiens en utilisant des nucléophiles classiques (lithiens, magnésiens) sans activateur mais en mettant à profit l'effet de solvant.

Ce résultat a pu en outre être généralisé au cas d'autres cétones encombrées et/ou énolisables. Malgré des efforts dans la compréhension des mécanismes d'addition des lithiens aux cétones, cette réaction, dans le cas particulier des cétones énolisables encombrées, reste problématique. Notre contribution permet ainsi d'envisager des solutions plus économiques que l'emploi d'activateurs.

Il a en outre été possible de montrer que l'addition d'aryllithiens était réversible dans certains cas, résultat connu uniquement pour les dérivés allyliques et acétyléniques.

En mettant à profit cette réversibilité, il nous a été possible de rationaliser l'encombrement relatif des deux faces α et β de ce stéroïde.

Cette partie pourrait être complétée par l'étude cinétique de la réaction d'addition, par l'étude de la complexation de l'aluminium ou par l'addition d'autres dérivés organométalliques à **10**. En outre, une modification judicieuse des groupes protecteurs en 17 et 3 peut éventuellement conduire à une amélioration des taux d'addition en 11.

Nous avons choisi de ne pas poursuivre dans les deux premières voies pour passer à l'étude de la seconde étape principale de notre schéma rétrosynthétique, c'est-à-dire, à l'étude de la déoxygénation des alcools tertiaires encombrés préparés ici. Quant à la troisième voie, elle sera exploitée au chapitre III avec l'utilisation de dérivés organométalliques fonctionnalisés. L'optimisation des protections n'a pas été réalisée par manque de temps.

CHAPITRE II

DÉOXYGÉNATION D'ALCOOLS TERTIAIRES ENCOMBRÉS EN SÉRIE 11 β -HYDROXYANDROST-5-ÈNE

Chapitre II – Déoxygénation d'alcools tertiaires encombrés en série 11 β -hydroxyandrost-5-ène.

La première étape vers la préparation de testostérone modifiées a conduit à synthétiser des alcools tertiaires en position 11 de l'adrénostérone protégée, comportant divers substituants : alkyles, allyles, et aryles. Le but de ce chapitre est d'étudier la réduction de ces alcools en alcanes (étape de déoxygénation) en inversant si possible la configuration du carbone stéréogène C-11 pour obtenir des dérivés 11 β -androst-5-ène (Schéma II 1).

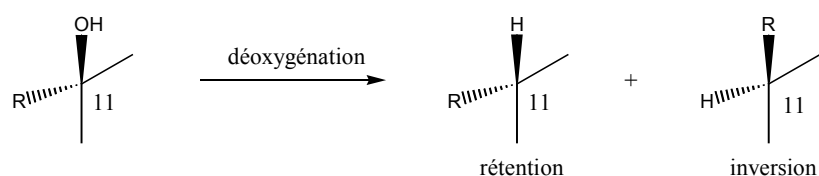


Schéma II 1. Représentation schématique de la déoxygénation des 11 β -hydroxyandrost-5-ènes substitués en 11 α .

La première partie rappellera les quelques méthodes classiques appliquées en général pour la déoxygénation d'alcools tertiaires encombrés. Puis dans une seconde partie, ces méthodes seront appliquées à trois stéroïdes du chapitre I.

Partie 1 – Méthodes de déoxygénation des alcools tertiaires encombrés.

Parmi les nombreuses méthodes de la littérature utilisées pour réduire un alcool en alcane,⁵¹ peu peuvent être appliquées aux alcools tertiaires ; du fait de leur faible réactivité, d'une part, et de la possibilité importante de réactions secondaires d'autre part (la réaction d'élimination notamment), la déoxygénation d'alcools tertiaires encombrés est un problème récurrent de chimie organique. Nous présentons ici quelques données bibliographiques concernant les méthodes de réduction qui seront employées.

⁵¹ McCombie, S.W. in *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M., Ed.; Pergamon Press : Oxford U.K., 1991; Vol. 8, pp 811-826.

11-Méthodes classiques de déoxygénation des alcools tertiaires.

La dérivation d'un alcool tertiaire en composé comportant un bon groupe partant puis addition d'un hydrure est une méthode qui, quand elle est applicable (la dérivation d'un alcool encombré est difficile) peut conduire à l'alcane correspondant avec inversion de configuration mais aussi aux alcènes issus de la réaction d'élimination.

111-Utilisation des sulfonates.

Différents groupes sont cependant envisageables, dont les sulfonates (*p*-toluenesulfonate ou tosylate, méthanesulfonate ou mésylate ou trifluorométhanesulfonate ou triflate).

Ils se préparent par addition directe du chlorure de sulfonyle, soit à l'alcool en présence d'une base (triéthylamine ou pyridine),⁵² soit à l'alcoolate,⁵³ ou par oxydation du sulfinat **26** (préparé comme ci-avant par réaction entre le chlorure de sulfinyle et l'alcool).⁵⁴ Cette dernière méthode a l'avantage d'utiliser un réactif moins encombré et est compatible avec des alcools tertiaires comme le *tert*-butanol, ou le 2-(trifluorométhyl)propan-2-ol (Schéma II 2).⁵⁴

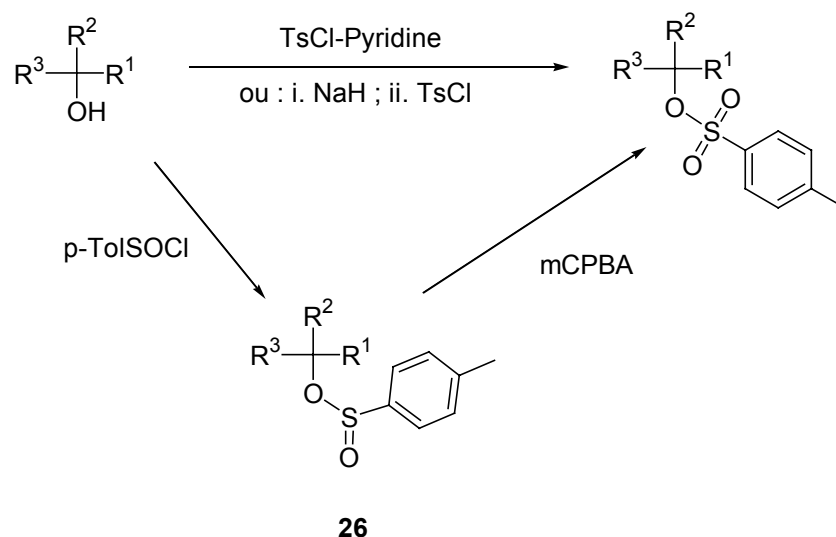


Schéma II 2. Préparation de sulfonates.

⁵² Par exemple : Dijkstra, G., Kruizinga, W.H., Kellogg, R.M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4230-4234 ; Beard, C.D., Baum, K., Grakulas, V. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3673-3677 ; Koch, C. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2725-2737.

⁵³ Kochi, J. K., Hammond, G.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3443-3444.

⁵⁴ Coates, R.M., Chen, J.P. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 32, 2705-2708.

112-Utilisation de phosphates ou d'oxydes de phosphinites.

De la même manière, la préparation de dérivés phosphorés à partir d'un alcool (tertiaire ou non) peut se faire par addition directe du composé chloré correspondant⁵⁵ ou par oxydation d'un composé intermédiaire au phosphore III⁵⁶ (Schéma II 3). Les dérivés de degré d'oxydation V peuvent ensuite être réduits par des métaux (lithium/EtNH₂) ou éventuellement par des hydrures. D'autres réactifs ont été utilisés, comme les phosphorodiamidates [(Me₂N)₂P(=O)OR], qui sont plus réactifs.⁵⁷

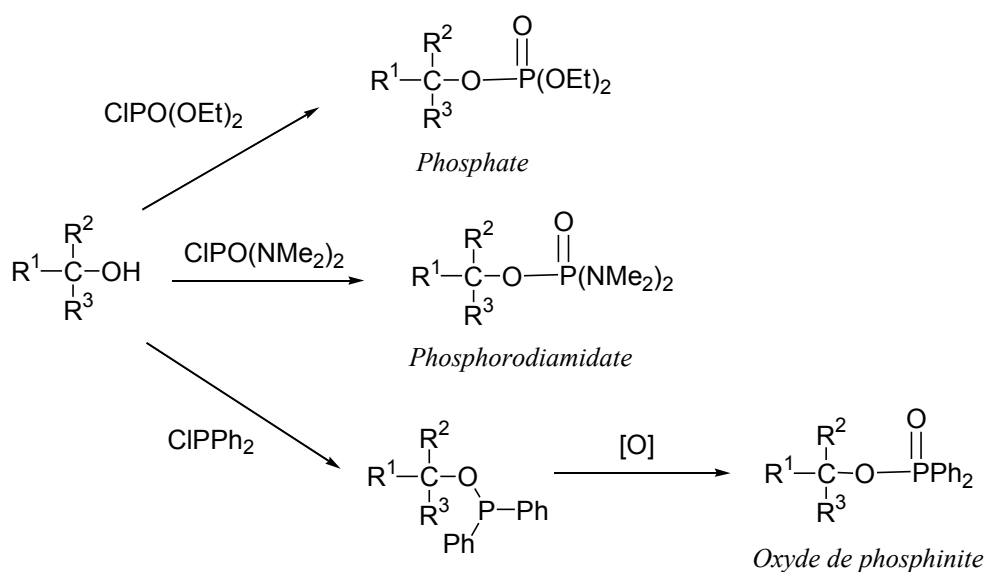


Schéma II 3. Préparation de divers dérivés phosphorés et nomenclature.

L'intérêt des dérivés phosphorés est leur oxophilie, caractéristique utilisée dans les réactions de type Wittig. De plus, le dérivé phosphoré étant sous forme de sel après la déoxygénation, la réaction pourra être déplacée dans le sens de sa formation dans un solvant approprié.

⁵⁵ Par exemple : Chodkiewicz, W., Capmau, M.-L., Gerde-Boisard, C. *R. Acad. Sc. Paris*, **1968**, 267, 911-914 ; Satoh, T., Okuda, T., Kaneko, Y., Yamakawa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 1401-1410 ; Jönsson, S., Hansson, B.S., Liljefors, T. *Bioorg. & Med. Chem.* **1996**, 4, 499-504.

⁵⁶ Par exemple : pour les phosphates : Jie, Z., Rammoorthy, V., Fischer, B. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 711-719 ; pour les phosphinites : Fuerte, A., Iglesias, M., Sánchez, F. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 588, 186-194 ; Yamashita, M., Hiramatsu, K., Yamada, M., Suzuki, N., Inokawa, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 2917-2921.

⁵⁷ Ireland, R.E., Muchmore, D.C., Hengartner, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5098-5100.

113-Hydrogénation ionique.

L'hydrogénation ionique utilise une activation *in situ* de l'alcool par un acide de Lewis ou de Brønsted compatible avec un hydrure.⁵⁸ L'hydrure effectue alors une substitution nucléophile. Les couples acide/hydrure les plus employés sont CF₃COOH-Et₃SiH ou BF₃-Et₃SiH. Cette réaction a été appliquée à certains alcools tertiaires parmi lesquels des composés encombrés (Schéma II 4) et procède stéréosélectivement avec une entrée de l'hydrure favorisée du côté le moins encombré.^{59, 60}

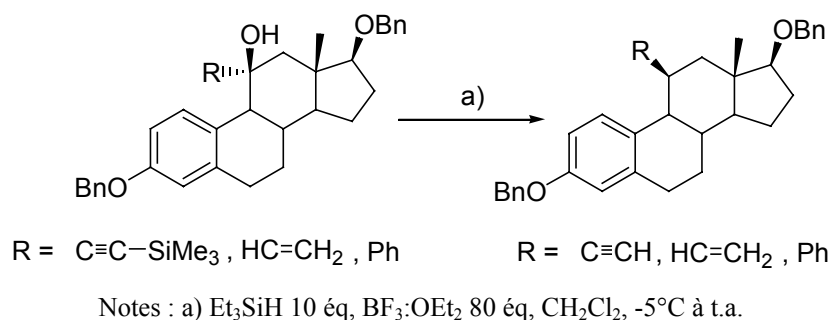


Schéma II 4. Exemple d'hydrogénation ionique en série œstrogène.

Une variante de cette technique met en oeuvre le couple de réactifs chlorodiphényle silane/trichlorure d'indium et fonctionne par transfert d'hydrure intramoléculaire catalysé par l'indium(III) (Schéma II 5).⁶¹

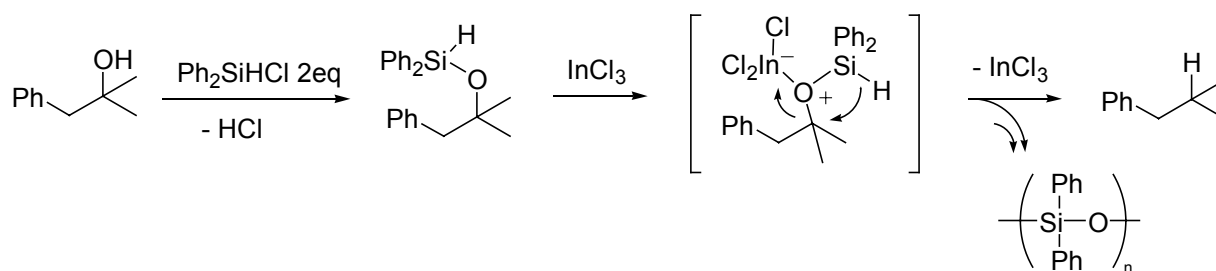


Schéma II 5. Mécanisme de la déoxygénation d'un alcool tertiaire catalysée par le chlorure d'indium.

⁵⁸ Kursanov, D.N., Parnes, Z.N., Loim, N.M. *Synthesis* **1974**, 633-651.

⁵⁹ Tedesco, R., Fiaschi, R., Napolitano, E. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5316-5318.

⁶⁰ Wichai, U., Woski, S.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 1465-3468.

⁶¹ Yasuda, M., Onishi, Y., Ueba, M., Miyai, T., Baba, A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7741-7744.

114-Hydrogénolyse.

Enfin, l'action du dihydrogène (ou hydrogénolyse) sur un alcool peut conduire directement à l'alcane correspondant en présence d'un catalyseur adéquat. Cette méthode est intéressante dans le cas d'alcools insaturés (benzyliques par exemple).⁶² Différents systèmes ont été utilisés, comme par exemple le dihydrogène en présence de Pd/Charbon, ou le mélange cyclohexène, trichlorure d'aluminium en présence de Pd/Charbon⁶³.

Il est parfois possible de faire varier la stéréochimie de la réduction en changeant le métal catalyseur.⁶⁴ En chimie des stéroïdes, voir schéma II 6, les 3-phényl-cholestanols (**27** et **28**, X=OH) sont déoxygénés en présence de nickel pour conduire aux cholestanes correspondant (**27** et **28**, X=H) avec rétention de configuration. Par contre, en présence de palladium sur charbon dans l'éthanol, l'hydrogénolyse conduit stéréospécifiquement aux produits déoxygénés mais avec inversion de configuration.

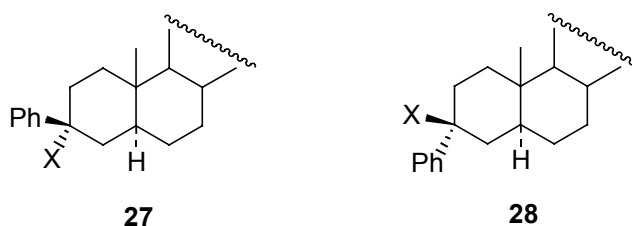


Schéma II 6. Hydrogénation catalytique en série stéroïde.

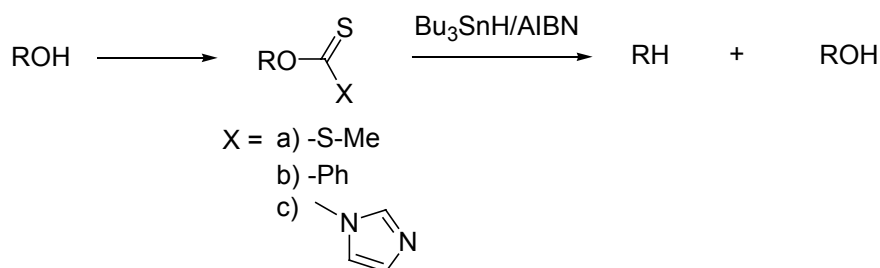
12-Déoxygénations radicalaires.

Barton et McCombie ont utilisé des conditions radicalaires pour déoxygéner des xanthates ou dérivés (Schéma II 7). Le choix du dérivé soufré dépend de la réactivité de l'alcool de départ.

⁶² Entwistle, I.D., Wood, W.W. in *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M., Ed.; Pergamon Press : Oxford U.K., 1991; Vol. 8, pp 955-963.

⁶³ Olah, G.A., Prakash, G.K.S. *Synthesis* 1978, 397-398.

⁶⁴ Khan, A.M., McQuillin, F.J., Jardine, I. *J. Chem. Soc. (C)*, **1967**, 136-139 ; Garbisch, Jr., E.W., Schreder, L., Frankel, J.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 4233-4235.



Notes : a) NaH, cat. Imidazole ; CS₂ ; MeI ; b) PhCCl=NMe₂⁺Cl⁻, py. ; H₂S, py ; c) diimidazothiocarbonyl.

Schéma II 7. Préparation de quelques dérivés soufrés pour la déoxygénation radicalaire.

Différents composés peuvent alors être obtenus : les produits de réduction et l'alcool de départ sont les plus souvent observés. Cependant, dans certains cas, une cyclisation intramoléculaire du radical intermédiaire peut se produire. A chaud, la thermolyse du produit de départ est aussi souvent observée, et par réaction dite de Chugaev, les xanthates conduisent ainsi aux alcènes (Schéma II 8).⁶⁵

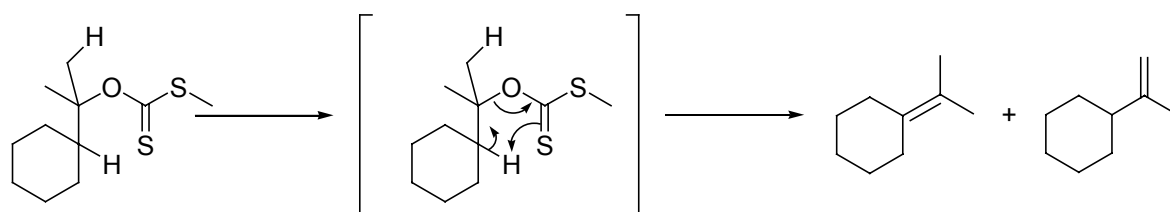


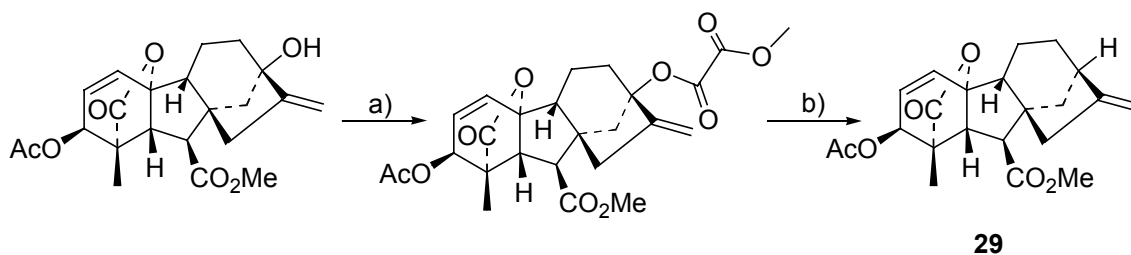
Schéma II 8. Réaction de Chugaev et mécanisme.

L'instabilité thermique des xanthates a conduit de nombreux groupes à rechercher d'autres dérivés susceptibles de subir une déoxygénation radicalaire.⁶⁶ Ainsi, l'utilisation d'oxalates a été rapportée.⁶⁷ La préparation des oxalates à partir de chlorure d'oxalyle ou à partir de chlorooxoacétate de méthyle [Cl(CO)₂OMe] est assez aisée, même dans le cas des alcools tertiaires. Cette méthode a été utilisée pour préparer la Gibbereline **29** (Schéma II 9).

⁶⁵ Nace, H.R. *Org. React.* **1962**, 12, 57-100.

⁶⁶ Très récemment des trifluoroacétates : Kim, J.-G., Cho, D. H., Jang, D. O. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3031-3033 ; voir aussi : Dang, H.-S., Franchi, P., Roberts, B.P. *Chem. Comm.* **2000**, 499- ; Barton, D.H.R., Hartwig, W., Motherwell, R.S.H., Motherwell, W.B., Stange, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2019-

⁶⁷ Dolan, S.C., MacMillan, J. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1985**, 1588-1589.



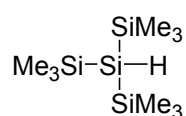
Notes : a) $\text{Cl}(\text{CO})_2\text{OMe}$, THF, reflux ; b) Bu_3SnH , AIBN, Toluène, reflux (65% - 2 étapes).

Schéma II 9. Utilisation d'un oxalate pour la déoxygénation d'un alcool tertiaire.

Le mécanisme (qui sera développé dans la partie 2 de ce chapitre) de la déoxygénation radicalaire fait intervenir un radical centré sur le carbone qui portait l'alcool. Les produits de la réaction sont donc dépendants de la stabilité de ce radical.

Dans certains cas, une inversion de configuration par rapport à l'alcool initial a été observée.⁶⁸ En règle générale, la stéréochimie de la réaction de déoxygénation dépend des facteurs contrôlant l'abstraction d'hydrogène et, dans le cas de radicaux portés par un cycle à 6 chaînons, ils sont similaires à ceux invoqués pour rationaliser l'addition d'hydrures à une cyclohexanone.⁶⁹

D'autres systèmes hydrure/initiateur de radicaux ont été décrits. Par exemple, il est possible d'initier la réaction radicalaire à température ambiante en utilisant le système triéthylbore/air comme activateur.⁷⁰ Les dérivés d'étain étant toxiques, il est possible dans certains cas d'utiliser des silanes ou des thiols. Le tris(triméthylsilyl)silane est le plus connu de ces composés.⁷¹



Tris(triméthylsilyl)silane

⁶⁸ Olivo, H.F., Colby, D.A., Hemenway, M.S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4966-4968.

⁶⁹ Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 969-980.

⁷⁰ Nozaki, K., Oshima, K., Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2547-2549.

⁷¹ Chatgililoglu, C. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 188-194.

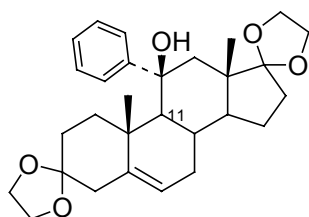
Partie 2 – Déoxygenation de 11 β -hydroxyandrost-5-ènes substitués en position 11 α *via* dérivation en sulfonates et phosphonates et par hydrogénation.

Cette partie rend compte des différents essais réalisés pour tenter de déoxygené des alcools tertiaires encombrés préparés au chapitre I par des méthodes non radicalaires.

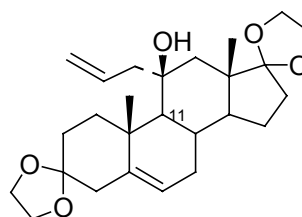
21-Utilisation de sulfonates.

La préparation de sulfonates dérivés du 11 α -phényl-11 β -hydroxyandrost-5-ène **18a** a été tentée en utilisant les conditions suivantes :

- a) NaH, THF, reflux ; b) chlorure de mésyle, -20°C à température ambiante
- a) *n*-BuLi, DMF ; b) chlorure de mésyle, -20°C à température ambiante
- anhydride de mésyle, pyridine, dichlorométhane



18a



21a

Chacune des conditions précédentes conduit dans tous les cas, et de façon reproductible, à de l'alcool de départ majoritaire, mais aussi à la formation du produit d'élimination en position 11(12). Par ailleurs, dans certains cas, des stéroïdes déprotégés sont identifiés.

De même, dans le cas du 11 α -allyl-11 β -hydroxyandrost-5-ène **21a**, les mêmes conditions conduisent au même type de produits.

La présence des produits d'élimination est une preuve indirecte de la formation *in situ* du sulfonate, en quantités cependant faibles. Devant le faible avancement de la sulfonation et devant la faible stabilité de ces dérivés, cette voie a été abandonnée.

22-Utilisation de dérivés phosphorés.

Un modèle de réactivité pour le 11-oxo-stéroïde **10** a été employé pour étudier cette voie possible de déoxygenation. La molécule retenue est la 3,3,5-triméthyl-cyclohexanone **14**.⁷² Elle possède un méthyle axial qui peut mimer l'un des deux méthyles angulaires du stéroïde **10**. De plus, comme décrit au chapitre I, la cétone **14** subit l'addition de phényllithium et conduit à l'alcool **14a** avec un rendement de 70%.

Le chlorure de diphenyle phosphine ne s'additionne pas sur l'alcoolate dérivé de **14a** (Schéma II 10), sans doute à cause de l'encombrement stérique causé par le méthyle axial.

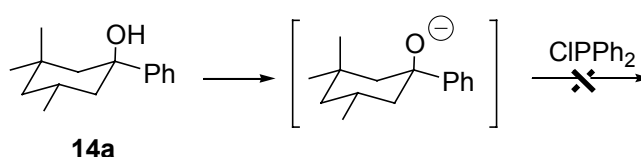
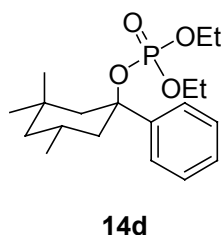


Schéma II 10. Utilisation d'un modèle de la réactivité de **10**.

De même, l'addition directe du chlorure de diéthylphosphate sur l'alcoolate correspondant ne se produit pas. Par contre, des conditions optimisées (-40°C, THF, TMEDA 4 équivalents) permettent d'obtenir 50% du dérivé phosphoré désiré **14d** (observé en RMN ³¹P) :



Devant la difficulté de dériver le modèle (moins encombré que le stéroïde cible), cette technique a été abandonnée même si, récemment, de nouvelles méthodes de phosphorylation ont été décrites.⁷³

⁷² La 3,3,5,5-tétraméthylcyclohexanone possède deux méthyles angulaires et aurait aussi pu servir de modèle.

⁷³ Par exemple : Jones, S., Smanmoo, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1585-1588 ; Jones, S., Selitsianos, D., Thompson, K.F., Toms, S.M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5211-5216.

23-Hydrogénation ionique et hydrogénation du 11 α -phényl-11 β -hydroxyandrost-5-ène **18a**.

L'alcool benzylique **18a** a été soumis aux conditions de déoxygénation décrites dans l'introduction, que sont BF₃.OEt₂/Et₃SiH. Différentes proportions acide/silane ont été employées mais aucun des essais n'a conduit aux produits de déoxygénation espérés. L'utilisation d'acide trifluoroacétique a conduit aux mêmes résultats. La présence de produits d'élimination et de déprotection a été observée.

Dans les conditions de Yasuda,⁶¹ InCl₃ cat. / Ph₂SiHCl, **18a** ne conduit pas non plus aux produits déoxygénés. L'encombrement de l'alcool doit empêcher le silane de réagir avec lui dans ces conditions douces.

Enfin, sous pression atmosphérique de dihydrogène, en présence de palladium sur charbon, l'alcool benzylique **18a** ne subit aucune réaction. Comme la dérivation en sulfonate n'est pas possible, cette méthode a été abandonnée, elle-aussi, pour passer aux méthodes radicalaires.

Partie 3 – Déoxygénation radicalaire d'alcools tertiaires encombrés.

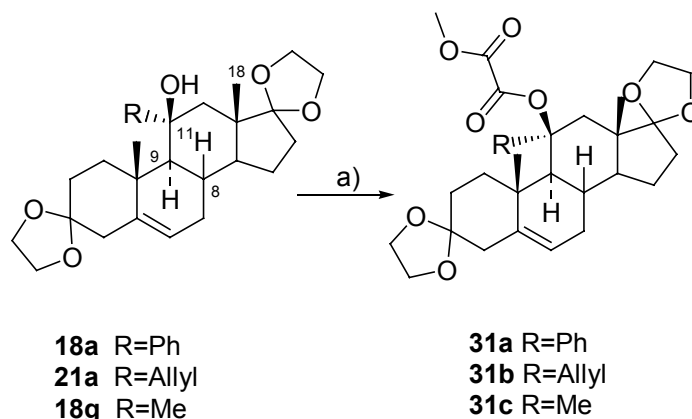
La méthode de Dolan et McMillan a été appliquée à trois des stéroïdes préparés au chapitre I. Ils ont été choisis pour étudier l'influence de la gêne stérique et de la stabilisation du radical carboné formé pendant la déoxygénation.

31-Préparation des oxalates de départ.

La dérivation de l'alcool benzylique **18a** en xanthate selon les conditions de la littérature⁷⁴ n'a pas été possible. La préparation des oxalates par addition de chlorure d'oxalyle à l'alcoolate correspondant n'est pas non plus une bonne technique dans notre cas.

Par contre, l'addition de chlorooxoacétate de méthyle à froid sur les alcoolates dérivés de **18a**, **21a** et **18g**, suivie d'une hydrolyse basique, permet de préparer quantitativement les oxalates **31a-c** en deux étapes en un seul pot (Schéma II 11).

⁷⁴ Barton, D.H.R., McCombie, S.W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1975**, 1574-1585.



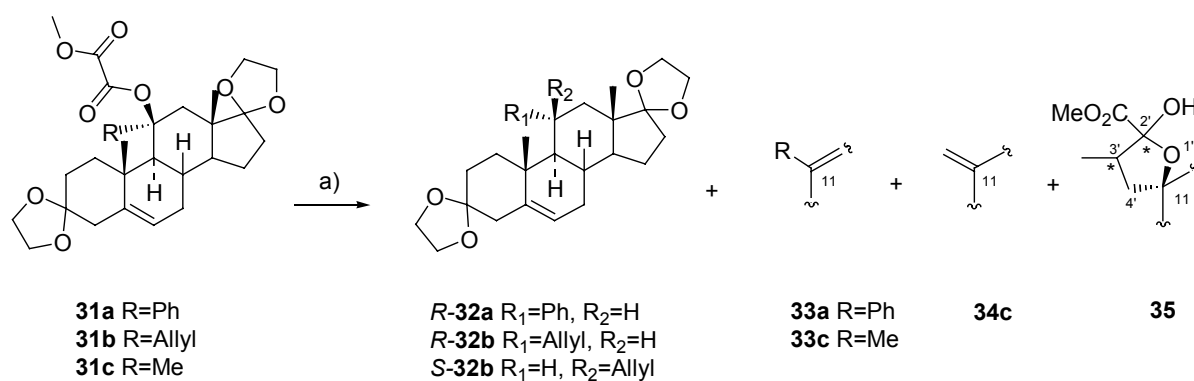
Notes : a) *n*-BuLi, -78°C puis Cl(CO)₂OMe de -70 à -50°C.

Schéma II 11. Préparation des oxalates 31a-c.

La température de l'addition est importante et dépend du dérivé utilisé. Les oxalates **31b** et **31c** ont été isolés et purifiés. **31a** est utilisé brut.

32-Réactivité des oxalates en conditions radicalaires et de thermolyse.

Dans un premier temps, les oxalates **31a-c** ont été mis en présence d'hydruure de tributyle étain et, soit d'AIBN dans le toluène à chaud, soit de Et₃B-air dans le toluène à température ambiante. Les produits obtenus sont présentés au schéma II 12.



Notes : a) *n*-Bu₃SnH, initiateur de radicaux, PhCH₃.

Schéma II 12. Produits formés à partir des oxalates 31a-c en conditions radicalaires.

Les résultats obtenus sont présentés au tableau II 1.

Tableau II 1. Réactivité des oxalates en conditions radicalaires.

Ent. ^a	oxalate	T (°C)	t (h)	Réduction (%) ^b		Élimination (%) ^b	35 (%) ^b	alcool (%) ^b
				<i>R</i> - 32a-c	<i>S</i> - 32a-c			
1	31a	110	2	28	0	46 (33a)	-	26 (18a)
2	31a	110	22	28	0	46 (33a)	-	26 (18a)
3	31a	80	2	33	0	33 (33a)	-	34 (18a)
4 ^c	31a	t.a.	3	0	0	0	-	100 (18a)
5	31b	110	1	24	38	0	38	0 (20b)
6	31b	80	1	22	40	0	38	0 (20b)
7 ^c	31b	t.a.	2	0	0	0	0	100 (20b)
8	31c	110	2	0	0	45 (33c) / 55 (34c)	-	0 (6)
9 ^c	31c	t.a.	2	0	0	0	-	100 (6)

^a n-Bu₃SnH 2 éq., initiateur de radicaux (AIBN 20 mol% sauf mention contraire), toluène ; ^b avancement déterminé par RMN ¹H en utilisant les signaux correspondant aux hydrogènes H-6 dans les mélanges après traitements ; ^c air-Et₃B comme initiateur de radicaux.

La déoxygénation de **31a** et **31b** est observée à 110°C en utilisant l'AIBN comme initiateur (Tableau II 1, entrées 1 et 5). Dans le cas de **31a**, seul *R*-**32a** a été obtenu avec une rétention relative de configuration (17 % de rendement en produit isolé). Par contre, dans le cas de **31b**, les deux diastéréoisomères *R*- et *S*-**32b** sont produits avec 21 % et 31 % de rendement en produits isolés. Il s'agit ici de l'obtention, avec un rendement acceptable, d'un composé précurseur de testostérone, substitué en position 11β par un groupement allylique. La déoxygénation de **31c** ne s'est pas produite (Tableau II 1, entrée 8).

Si la température dépasse 80°C, les oxalates **31a** et **31c** subissent une réaction d'élimination pour conduire aux produits insaturés **33a**, **33c** et **34c**. L'élimination ne concerne que les hydrogènes *cis* par rapport à l'oxalate. A température ambiante (avec le couple Et₃B/air comme initiateur), l'élimination ne se produit pas mais la réaction conduit alors à la formation exclusive des alcools de départ (Tableau II 1, entrées 4, 7, 9).

Un produit de cyclisation, **35**, a été obtenu dans le cas de **31b** à des températures supérieures ou égales à 80°C (Tableau II 1, entrées 5 et 6). Ce produit est en fait un dérivé de tétrahydrofurane en position 11. Le composé **35** est produit sous la forme d'un mélange de

trois des quatre différents isomères possibles selon la proportion 1/0.4/0.2, avec un rendement global de 27% en produit isolé.

Pour tenter d'éviter l'utilisation de dérivés de l'étain, des essais ont été menés avec le tris(triméthylsilyl)silane, qui, dans les mêmes conditions que celles du tableau II 1, ne conduit jamais à des produits de déoxygenation mais à des mélanges contenant l'alcool de départ et des produits d'élimination. Cette voie a donc été abandonnée.

33-Détermination RMN de la configuration absolue de *R*-**32a**, *R*- et *S*-**32b**

Les composés *R*-**32b** et *S*-**32b** présentent un déplacement chimique pour H-9 à δ 1.06 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H) et δ 1.47-1.55 (m, 1H) respectivement.

Pour *R*-**32b**, la multiplicité du signal de H-9 sous forme de triplet a été attribuée à deux couplages équivalents de type axial-axial entre le proton H-9 d'une part et H-11 et H-8 d'autre part (Schéma II 13), ce qui justifie la configuration *R* pour le centre 11. Cette détermination a été confirmée par un spectre NOESY qui montre une corrélation entre les protons H-18 et H-11. La stéréochimie de *S*-**32b** est déduite de celle de *R*-**32b**.

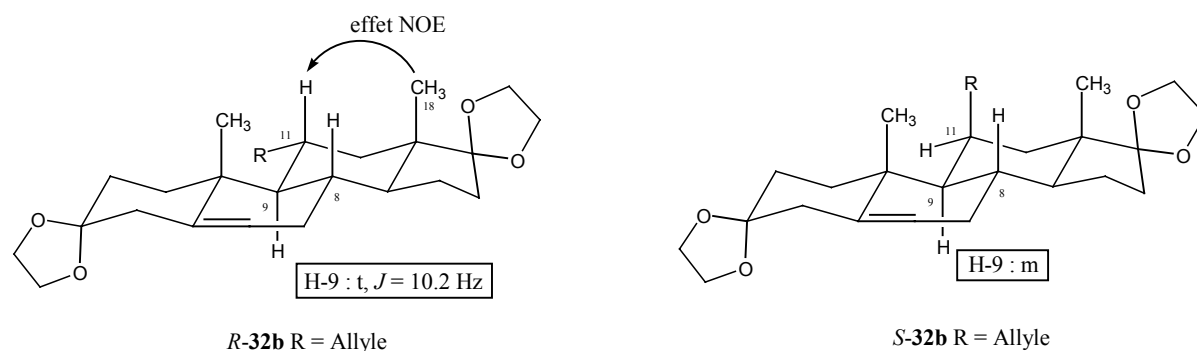


Schéma II 13. Détermination de la configuration de *R*-**32b** et *S*-**32b**.

La stéréochimie de *R*-**32a** a été déterminée en utilisant le fait que le proton H-11 sort sous forme d'un ddd à 2.91 ppm (ddd, $J = 12.5, 10.4, 4.7$ Hz, 1H). Ceci s'explique par deux couplages de type axial-axial non équivalents avec H-9 et H-12_{ax} et un autre de type axial-équatorial avec H-12_{eq} (schéma II 14).⁷⁵

⁷⁵ Le proton H-9 qui doit sortir sous forme d'un triplet ici aussi est masqué par d'autres signaux et ne peut donc pas être exploité.

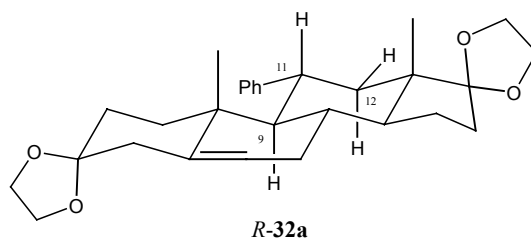


Schéma II 14. Représentation de R-32a.

Le diastéréomère majoritaire de **35** a été isolé et sa configuration a été déterminée par RMN. Cet isomère présente un déplacement chimique pour H-3' à 2.95 (7 lignes, 1H) et pour CH₃-ester à 3.83 (s, 3H). Le spectre NOESY montre des corrélations entre les protons H-3' et H-12, ce qui indique la configuration *R* pour le centre C-3'. De même des corrélations entre les hydrogènes du méthyle de l'ester et H-12 sont visibles ce qui indique une relation *cis* entre les substituants du tétrahydrofurane et donc la configuration *R* du centre C-2' (Schéma II 15).

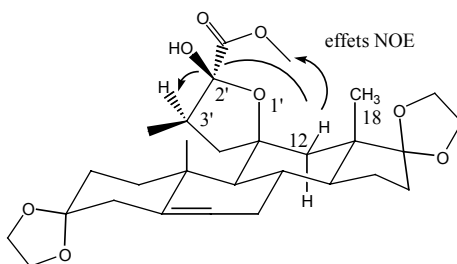


Schéma II 15. Détermination de la configuration de 35.

34-Thermolyse des oxalates.

La présence de composés d'élimination dans le mélange réactionnel à chaud pourrait s'expliquer, par analogie avec la réaction de Barton-McCombie, par une thermolyse des oxalates. Il n'a pas été possible de trouver dans la littérature de mentions de la thermolyse des oxalates. Ainsi, pour tester cette hypothèse, le tableau II 2 présente les résultats obtenus lorsque les oxalates **31a-c** sont chauffés au reflux du toluène (ou du mésitylène) sans autre réactif.

Tableau II 2. Thermolyse des oxalates 31a-c.

Entrée ^a	substrat	Avancement (%)
1	31a	100 (33a)
2	31b	100 (34b)
3	31c	45 (33c) / 55 (34c)
4 ^b	31c	65 (33c) / 35 (34c)

^a reflux du toluène jusqu'à disparition des produits de départ;

^b reflux du mésitylène (E = 162-164 °C).

Les produits d'élimination sont rappelés au schéma II 16.

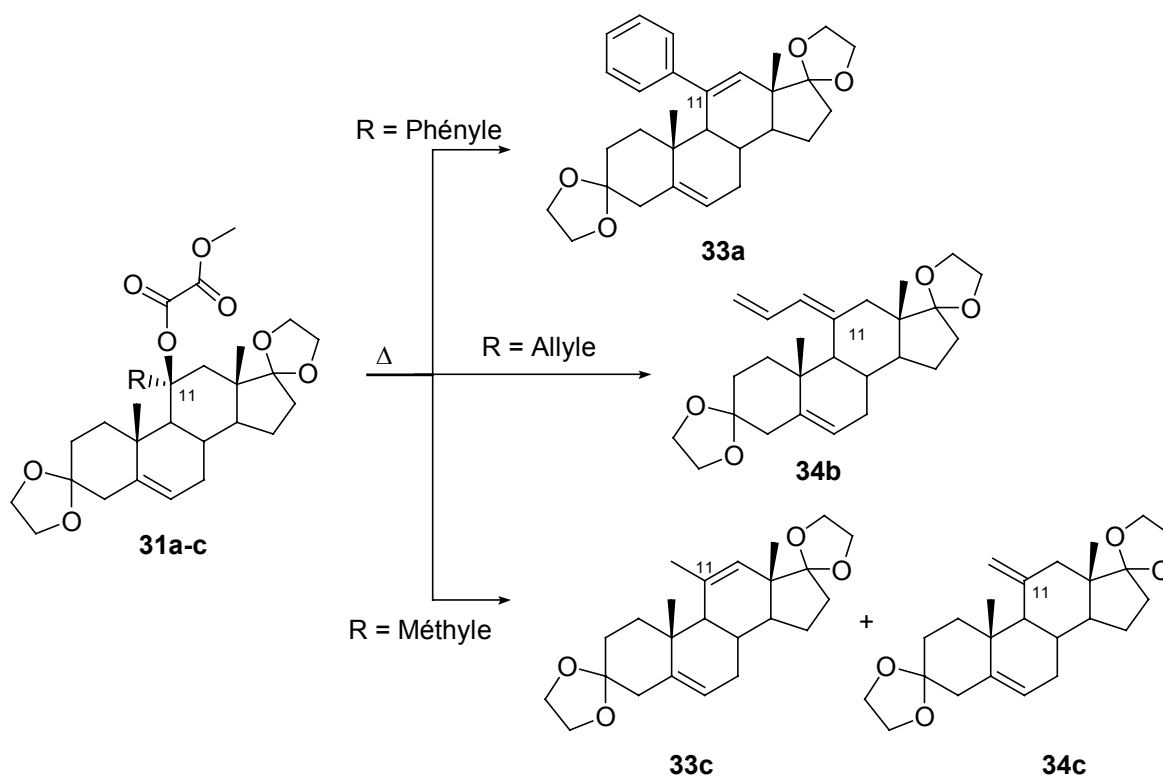


Schéma II 16. Produits de thermolyse des oxalates 31a-c.

Ainsi, l'oxalate **31a** conduit exclusivement au composé endocyclique **33a** (Tableau II 2, entrée 1), et l'oxalate **31b**, au composé exocyclique **34b** (Tableau II 2, entrée 2). L'oxalate **31c**, quant à lui, produit un mélange non statistique des composés endo- et exocycliques **33c** et **34c** dans un ratio 45/55 (Tableau II 2, entrée 3). Dans ce cas, une augmentation de la température fait augmenter le rapport **33c/34c** à 65/35 (Tableau II 2, entrée 4).

L'élimination d'alcools du type de **18a** dans des conditions acides (acides formique ou perchlorique)⁷⁶ ou basiques (chlorure de thionyle/pyridine)⁷⁷ a déjà été décrite. Dans ce cas, des produits d'élimination endocycliques (en position 9(11)) et exocycliques ont été rapportés. Cependant, des produits endocycliques 11(12) n'ont jusqu'à présent jamais été décrits.

Pour expliquer cette différence, nous proposons un mécanisme de type E_i concerté à 6 centres. Un tel mécanisme nécessite la participation d'un hydrogène *cis* (Schéma II 17) et avait été proposé pour la thermolyse des xanthates.⁶⁵

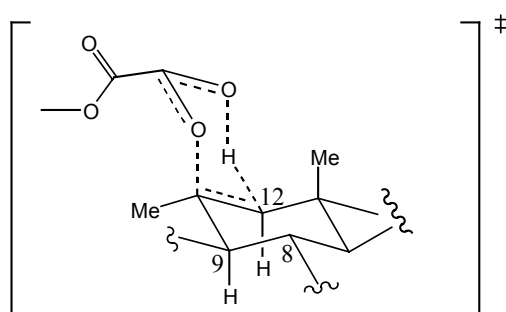


Schéma II 17. État de transition cyclique à 6 centres pour la formation de **33c** par thermolyse.

Ainsi l'augmentation du rapport **33c/34c** pourrait s'expliquer par la plus faible stabilité d'un produit exocyclique par rapport à un composé endocyclique, les mécanismes E_i conduisant majoritairement, dans certains cas dont ceux des composés cycliques, au produit le plus stable.⁷⁸

Ces résultats expliquent comment des produits d'élimination sont formés dans les conditions radicalaires utilisées. Malheureusement, comme rapporté au tableau II 1, une diminution de température, qui aurait permis de faire chuter la proportion des produits d'élimination, ne conduit pas à la déoxygénation.

⁷⁶ Elks, J. *J. Chem. Soc.* **1961**, 3333-3339.

⁷⁷ Kirk, D.N., Petrow, V. *J. Chem. Soc.* **1961**, 2091-2098.

⁷⁸ Smith, M.B., March, J. In *March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, mechanisms, and structure*, 5th Ed., Hoffman, T., Ed., Wiley, New York, 2001, pp1322-1326.

35 – Mécanisme de la déoxygénation radicalaire.

Jusqu'à présent il n'a pas été possible de trouver une étude du mécanisme de la déoxygénation radicalaire des oxalates. Nous proposons, au schéma II 18, un mécanisme pour la formation de **32a-b** et **35** inspiré du mécanisme de la réaction Barton-McCombie.

La première étape serait alors une addition réversible du radical stannyle à l'un des carbonyles de l'oxalate. L'addition peut se produire sur le carbonyle le plus proche du stéroïde comme sur le plus éloigné. Dans ce dernier cas, on devrait observer par exemple un produit de cyclisation comportant encore le motif *gem*-dicarbonyle, ce qui n'est pas le cas et ce qui renforce donc l'hypothèse de l'étape réversible.

A partir de cet adduit, trois chemins réactionnels distincts conduisent aux produits observés. Une rupture homolytique de la liaison C(11)-O dans la voie A conduit à des radicaux carbonés qui peuvent abstraire un hydrogène pour donner finalement les produits déoxygénés. Cette rupture nécessiterait une énergie incompatible avec la température ambiante et doit donc se faire par chauffage. En ce qui concerne l'oxalate **31c**, la stabilité du radical correspondant est trop faible pour donner le produit déoxygéné *via* cette voie. La voie B décrit l'abstraction d'hydrogène au stade de l'adduit stannylé. Le produit obtenu évolue, vraisemblablement à l'hydrolyse, vers les alcools de départ. Enfin dans le cas de l'oxalate **31b**, la voie C montre comment le radical stannylé se cyclise *via* un mode 5-endo favorisé, pour conduire aux composés **35**. Un état de transition stabilisé de conformation chaise noté **A**, conforme à la littérature, rend compte de la formation majoritaire du diastéréomère *cis* observé. En effet, les groupes les plus volumineux, à savoir C-9 et -OSnBu₃, se retrouvent en position pseudo-équatoriale.⁷⁹

⁷⁹ Beckwith, A.L.J. *Tetrahedron* **1981**, 37, 3073-3100.

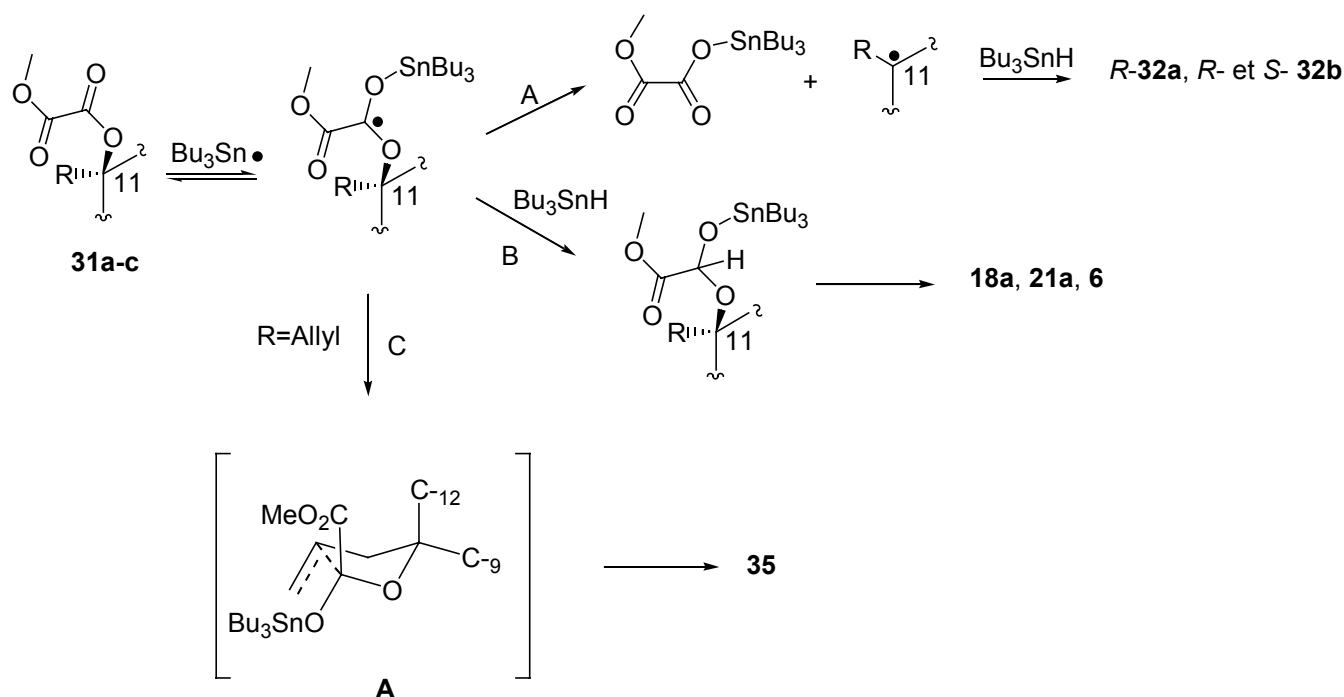


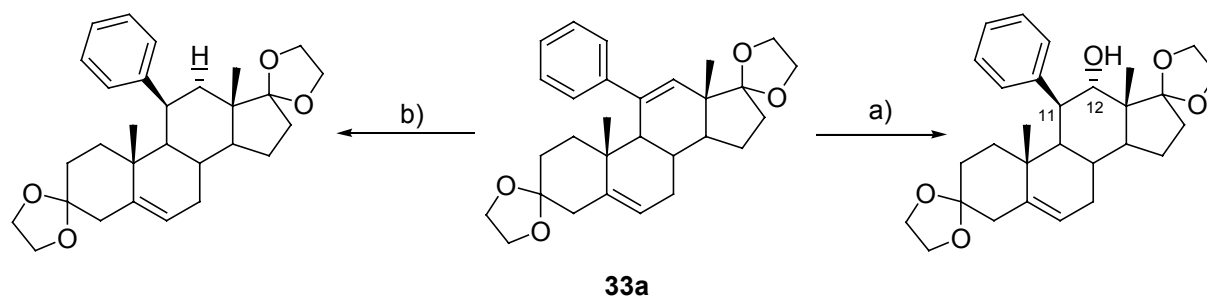
Schéma II 18. Proposition de mécanisme pour la déoxygénation des oxalates 31a-c.

Partie 4 – Exploitation de la double liaison 11(12) du composé insaturé 33a.

La déshydratation des alcools tertiaires du type **18** conduit, *via* les oxalates, à une insaturation supplémentaire en position 11 qui peut éventuellement être mise à profit pour la préparation d'androstènes possédant un substituant en 11 β .

Nous présentons donc ici quelques résultats concernant l'hydrogénation catalytique et l'hydroboration de **33a**.

Étant donnée la sélectivité de ces réactions, les produits espérés dans ces conditions sont ceux représentés au schéma II 19.



Notes : a) i. R_2BH , ii. H_2O_2 , OH^- ; b) H_2 , cat.

Schéma II 19. Hydroboration-oxydation et hydrogénation de 33a (produits espérés).

L'hydroboration-oxydation (Schéma II 19, voie a) a été tentée avec BMS comme borane dans le THF à différentes températures. Après oxydation, les signaux correspondant aux protons H-6 et H-12 sont observés en RMN ^1H : le proton éthylénique H-6 disparaît dans toutes les expériences tandis que le signal correspondant à l'autre proton éthylénique, attribué à H-12, est toujours présent.

Avec ce borane, pourtant le plus réactif vis-à-vis de ce type de double liaison, l'hydroboration de la double liaison 11(12) ne se produit donc pas.

L'hydrogénation catalytique a été envisagée en utilisant Pd/C comme catalyseur. Encore une fois, un proton éthylénique attribué à H-12 reste visible après réaction.

Ces différents essais nous ont conduit à arrêter l'exploitation d'une telle double liaison endocyclique portant un groupe phényle volumineux. Il est à noter que Cleve avait dû utiliser une époxidation suivie d'ouverture pour faire réagir une double liaison équivalente et obtenir la stéréochimie 11 β désirée (préparation du composé 9).⁷

Conclusion du chapitre II

Ce chapitre a traité de différentes méthodes de déoxygenation des alcools tertiaires encombrés préparés au chapitre I en vue d'obtenir des dérivés stéroïdes substitués en position 11 β .

Il a ainsi été possible de préparer, pour la première fois en peu d'étapes, un dérivé 11 β -allyl-androst-5-ène en adaptant une méthode de la littérature.

De plus, dans d'autres cas, cette technique permet d'avoir accès sélectivement et avec de bons rendements à des stéroïdes modifiés dans une position « intermédiaire », comportant une liaison C=C en 11(12) ou 11-exo.

Ce chapitre important valide donc notre schéma rétrosynthétique global en démontrant qu'il est envisageable d'utiliser une séquence « addition d'organométallique/déoxygenation » pour la modification de la position 11 des androstanes.

De plus, la réaction présentée dans ce chapitre introduit la thermolyse des oxalates qui n'avait jamais été décrite auparavant. Cette thermolyse présente l'avantage de se dérouler à beaucoup plus basse température que celle des xanthates ou des esters.

Il est donc maintenant possible d'explorer les relations structure/activité des testostérone modifiées en 11 car le groupement allyle introduit peut permettre des fonctionnalisations très variées. Il serait aussi possible d'étudier la cyclisation des oxalates homoallyliques en condition radicalaire pour la préparation de tétrahydrofuranes substitués.

Nous avons cependant choisi de continuer d'étudier la chimie du 11-oxo-stéroïde **10** vis-à-vis, cette fois, de dérivés acétyléniques et vis-à-vis du réactif de Peterson.

CHAPITRE III

ÉTHYNYLATION DU 11-OXO-ANDROST-5-ÈNE **10** ET PRÉPARATION DE LA 11 β -HYDROXYMÉTHYL- TESTOSTÉRONNE

PARTIE A

ÉTUDE DE L'ADDITION D'ACÉTYLURES MÉTALLIQUES AU 11-OXO-ANDROST-5-ÈNE **10**

Chapitre III – Éthynylation du 11-oxo-androst-5-ène **10** et préparation de la 11 β -hydroxyméthyl-testostérone.

Ce chapitre rassemble les résultats obtenus, dans un premier temps (partie A), pour l'addition de dérivés acétyléniques au 11-oxo-stéroïde **10** et, dans un second temps (partie B), pour la préparation de la 11 β -hydroxyméthyltestostérone.

Ces deux parties ont été réunies ici pour bien montrer la continuité et la généralité des résultats des chapitres I et II concernant la modification des testostérone en position 11 β .

A – Étude de l'addition d'acétylures métalliques au 11-oxo-androst-5-ène **10**.

L'éthynylation des dérivés carbonylés est une réaction importante de la chimie organique car elle ouvre la voie à de nombreuses fonctionnalités qui se retrouvent dans de nombreux composés naturels notamment (par exemple les allènes⁸⁰, des furanes⁸¹...).

Dans notre cas, un alcool propargylique en 11 devrait se déoxygené rapidement par la méthode radicalaire de Dolan et McMillan, à cause de la stabilisation importante du radical intermédiaire, et conduire ainsi à des composés du type 11 β -acétylène. Diverses applications potentielles sont alors possibles, en chimie bioorganométallique notamment.

Partie 1- Éthynylation des cétones encombrées et énoles.

A11-Résultats bibliographiques.

Il est possible de trouver quelques exemples de l'utilisation d'acétylures en série stéroïde encombrée. Le bromure d'acétylène magnésium conduit à des rendements d'addition de 35 à 65 % dans le cas de 11-oxo-prégnanes ou 11-oxo-prégnènes, dans le THF au reflux pendant 18 heures.⁸² Par exemple, dans ces conditions, le 11-oxo-prégnène **36** conduit à l'alcool **37** avec des rendements de 40 à 45 % (Schéma III 1).

⁸⁰ Pasto, D.J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2805-2827.

⁸¹ Danheiser, R.L., Stoner, E.J., Koyuma, H., Yamashita, D.S., Klade, C.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4407-.

⁸² Shoppee, C.W., Lack, R.E. *J. Chem. Soc.* **1962**, 3624-3629.

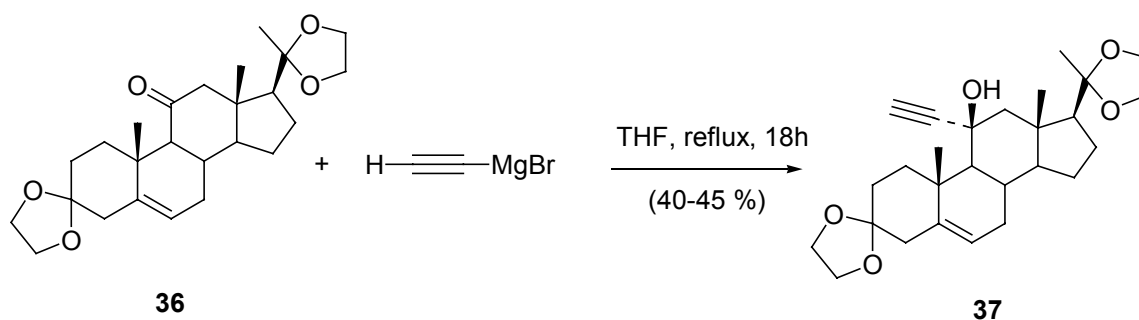


Schéma III 1. Addition de bromure d'acétylène magnésium en série prénène.

D'autres exemples en série encombrée (17-oxo-stéroïdes notamment), indiquent une réactivité moyenne des magnésiens acétyléniques avec des rendements d'addition de l'ordre de 30% (THF, température ambiante, 45 min).⁸³ Dans certains cas (addition au camphre par exemple), l'utilisation de dérivés sodés, ou potassiques, permet d'augmenter les rendements.⁸⁴

A l'instar des dérivés allyliques, les réactions d'addition d'acétylures métalliques sont toujours réversibles.⁸⁵

Plus récemment de nouvelles méthodes d'alkynylation des composés carbonylés (aldéhydes et cétones) ont été décrites dans des solvants polaires avec différents contre-ions (Schéma III 2).⁸⁶

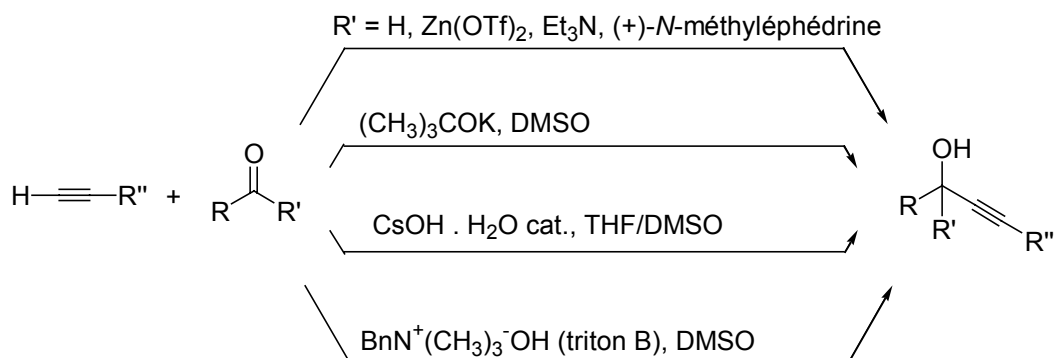


Schéma III 2. Nouvelles méthodologies d'alkynylation des dérivés carbonylés.

⁸³ Teutsch, G., Costerousse, G., Deraedt, R., Benzoni, J., Fortin, M., Philibert, D. *Steroids* **1981**, *38*, 651-665.

⁸⁴ Capmau, M.L., Chodkiewicz, W., Cadiot, P. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 1619-1624.

⁸⁵ Chodkiewicz, W. *Ann. Chim.* **1957**, *11*, 819-852.

⁸⁶ Voir par exemple : Frantz, D.E., Fässler, R., Carreira, E.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806-1807 ; Babler, J.H., Liptak, V.P., Phan, N. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 416-417 ; Tzalis, D., Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1463-1465 ; Ishikawa, T., Mizuta, T., Hagiwara, K., Aikawa, T., Kudo, T., Saito, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3702-3705.

A12-Préparation de composés bioorganométalliques.

Les composés bioorganométalliques sont de plus en plus étudiés et présentent de plus en plus d'applications thérapeutiques ou en imagerie.⁸⁷

Les hormones, ou précurseurs, comportant des fonctions alcynes sont d'intéressants outils pour introduire des complexes organométalliques dans des tissus vivants.

Par exemple, il est possible de fonctionnaliser un estradiol par des complexes du cobalt ou du molybdène (Schéma III 3) en utilisant ce qui est considéré comme une protection des alcynes.⁸⁸

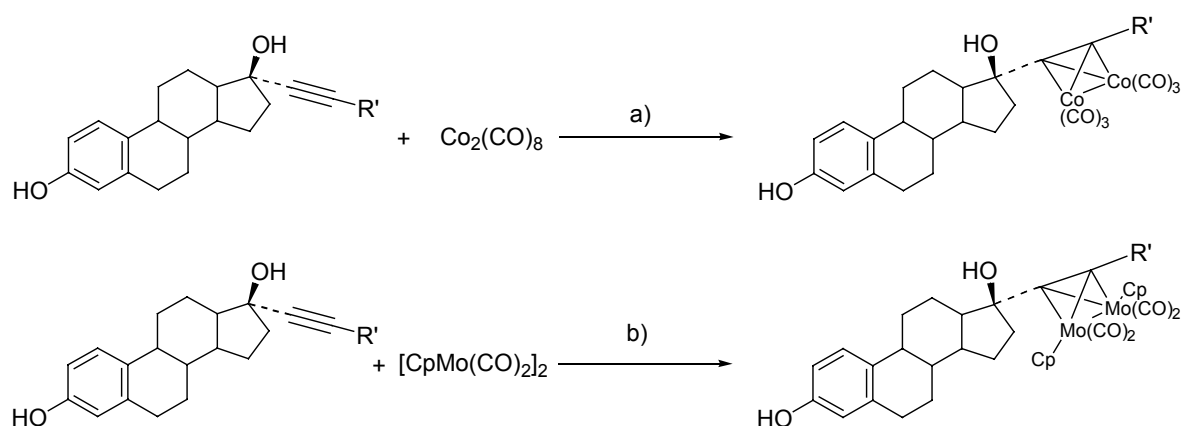


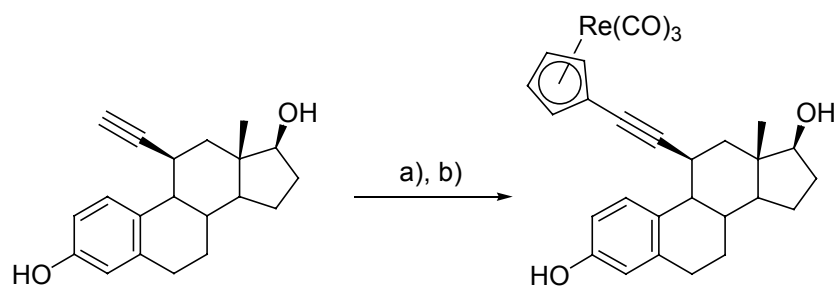
Schéma III 3. Préparation de composés bioorganométalliques du cobalt et du molybdène.

Le greffage d'éléments de la colonne 7 (Tc, Re) sur une hormone stéroïdienne modifiée est d'intérêt dans la préparation de composés jouant le rôle mixte de marqueur (¹⁸⁶Re et ¹⁸⁸Re, émetteurs γ), pour l'imagerie, et d'agent thérapeutique potentiel dans la lutte contre les cancers (^{99m}Tc, émetteur β^-). A cette fin, un couplage de type Sonogashira permet par exemple d'introduire le groupe CpM(CO)₃, M = Mn ou Re, à l'extrémité libre d'un alcyne vrai (Schéma III 4).⁸⁹

⁸⁷ Jaouen, G., Top, S., Vessièrès, A., Alberto, R. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 600, 23-36 ; Numéro spécial sur ce thème : *J. Organomet. Chem.* **1999**, 589.

⁸⁸ Savignac, M., Jaouen, G., Rodger, C.A., Perrier, C., Sayer, B.G., McGlinchey, M.J. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2328-2332.

⁸⁹ Morel, P., Top, S., Vessièrès, A., Stéphan, E., Laïos, I., Leclercq, G., Jaouen, G. *C. R. Acad. Sci. Paris, Chimie*, **2001**, 4, 201-205.



Notes : a) Bu_3SnOMe , 80% ; b) $\text{Re}(\text{CO})_3(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5\text{I})$, $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$ 51%.

Schéma III 4. Fonctionnalisation d'un alcyne vrai par le groupe $\text{CpRe}(\text{CO})_3$.

Partie 2 – Préparation du 11 β -éthynyl-androst-5-ène **45** et application.

A21-Éthynylation du stéroïde **10**.

Les différents dérivés acétyléniques utilisés pour cette étude sont ceux représentés au schéma III 5 ; ils ont l'avantage de présenter des caractéristiques électroniques variées.

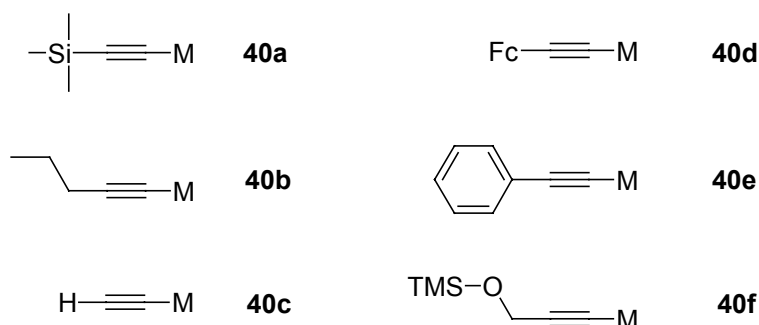


Schéma III 5. Dérivés acétyléniques utilisés.

Les acétyléniques **40a**, **40b** et **40e** ($\text{M}=\text{H}$) sont commerciaux. **40d** et **40f** ($\text{M}=\text{H}$) ont été préparés d'après des modes opératoires de la littérature.⁹⁰ Les lithiens **40a-b** et **40d-f** ($\text{M}=\text{Li}$) ont été préparés par déprotonation au BuLi à froid de l'alcyne vrai correspondant; **40c** ($\text{M}=\text{Li}$) est commercialisé sous forme d'un complexe avec l'éthylènediamine. Les sodés utilisés sont préparés par action du sodium métal ou de l'amidure de sodium sur l'alcyne vrai correspondant, les potassiques, quant à eux, par action de l'hydruure de potassium (voir partie expérimentale).

⁹⁰ Pour **40d** ($\text{M}=\text{H}$) voir : Rosenblum, M., Brawn, N., Papenmeier, J., Applebaum, M. *J. Organomet. Chem.* **1966**, 6, 173-180 ; pour **40f** ($\text{M}=\text{H}$) voir : Solladie, G., Hamdouchi, C. *Synthesis* **1991**, 979-982.

Chaque dérivé organométallique **40a-f** peut réagir avec le 11-oxo-stéroïde **10** et conduire aux produits d'addition notés **41a-f** et/ou à l'épimère **19** (Voir page 25 – cet épimère provenant de l'énolisation de la cétone **10** est une preuve indirecte de son énolisation). Les résultats obtenus pour la réaction d'addition de **40a-f** à **10** dans différentes conditions sont réunis au tableau III 1.

Tableau III 1. Addition des acétyléniques **40a-f** à **10** dans différentes conditions.

Entrée ^a	Acétylénique	Métal	T (°C)	t (min)	Solvant	Avancement (%) ^b		
						41a-f	19	10
1	40a	Li	t.a.	90	THF	43	1	56
2 ^c	"	"	"	"	"	31	18	51
3	"	Na	"	"	"	0	6	94
4	40b	Li	"	"	"	34	9	57
5	"	"	"	150	"	30	8	62
6	40c.eda	"	"	90	"	0	17	83
7	"	"	"	"	Toluène	0	0	100
8	"	"	10	"	THF	7	21	72
9	"	"	"	15	"	10	10	80
10	40d	"	t.a.	90	"	25	0	75
11	"	"	"	150	"	10	0	90
12	40e	"	"	90	"	0	0	100
13	"	Na	"	"	"	9	7	84
14	"	"	"	180	"	15	44	41
15	"	"	"	90	DMF	0	39	62
16	40f	Li	"	"	THF	<1	0	>99

^a le dérivé organométallique est préparé comme décrit puis le stéroïde en solution est additionné sous argon à la température choisie ; ^b déterminé par RMN ¹H ; ^c 1 éq de TMEDA.

Les lithiens **40a-d** (M = Li) et le sodé **40e** (M = Na) s'additionnent sur le 11-oxo stéroïde **10** avec des avancements variables (de 43 à 10 %) dans le THF à température ambiante au bout de 1h30 de réaction (tableau III 1, entrées 1, 4, 9, 10 et 14). Les produits obtenus sont ceux dérivant d'une attaque du nucléophile par la face α , moins encombrée ; cette stéréochimie habituelle (Voir chapitre I) étant déterminée par RMN.

Dans certains cas, une amélioration de l'addition est obtenue en utilisant un dérivé sodé (quand il est faisable) (Tableau III 1, entrée 13) ou en travaillant à plus basse température (Tableau III 1, entrée 8).

Des solvants très polaire (DMF, tableau III 1, entrée 15) ou apolaire (toluène, entrée 7) ne favorisent pas l'addition mais l'énolisation semble, quant à elle, favorisée dans les milieux polaires.

Le temps de réaction a été optimisé dans le cas de **40d** en suivant la réaction par RMN ^1H (des échantillons du milieu réactionnel sont prélevés régulièrement, traités puis analysés). Il semble ainsi que 1h30 à 2h soit un optimum dans ce cas (Tableau III 1, entrées 10 et 11, ainsi que les résultats aux temps intermédiaires non documentés ici). Si le temps de réaction est trop long, la réaction d'énolisation devient prépondérante (Tableau III 1, entrées 13 et 14).

La présence d'une diamine chélatante favorise la déprotonation au détriment de l'addition (Tableau III 1, entrées, 2, 6-9).

Comme rappelé dans l'introduction, la réversibilité de l'addition d'un dérivé acétylénique est vérifiée ici (Tableau III 1, entrées 10-11).

La réactivité globale de ces acétylures métalliques vis-à-vis du 11-oxo-stéroïde est ainsi généralement faible à moyenne. Les effets d'une variation du solvant, de la température, du temps de réaction et d'additifs éventuels semblent aussi être similaires à ceux développés au chapitre I. Cependant il semble que l'effet électronique du substituant de l'acétylure ait un rôle. Le tableau III 2 présente une comparaison entre leurs constantes de Hammet et le rendement d'addition à la cétone **10**.⁹¹

Tableau III 2. Comparaison des constantes de Hammet des substituants et du rendement d'addition des acétylures utilisés.

Entrée	Substituant	σ_m	σ_p	rendement d'addition à 10 (%)
1	SiMe ₃	-0.04	-0.07	34
2 ^a	Et	-0.07	-0.15	23
3	Fc	-0.15	-0.18	11
4	Ph	0.06	-0.01	6
5	Me ₃ SiO-CH ₂ -	-0.04	-0.05	0

^a les valeurs du substituant propyle sont assimilées à celle de l'éthyle.

⁹¹ Les valeurs proviennent de la revue : Hansch, C., Leo, A., Taft, R.W. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 165-195.

Sans qu'il soit possible de quantifier les relations, il semble que les substituants « donneurs » (σ négatif) aient tendance à favoriser l'addition sauf en ce qui concerne le dérivé d'alcool propargylique protégé **40f**.

Il est ainsi possible de préparer une série de précurseurs de testostérone portant un substituant acétylénique en 11 α avec des rendements de 6 à 34 % (Schéma III 6).

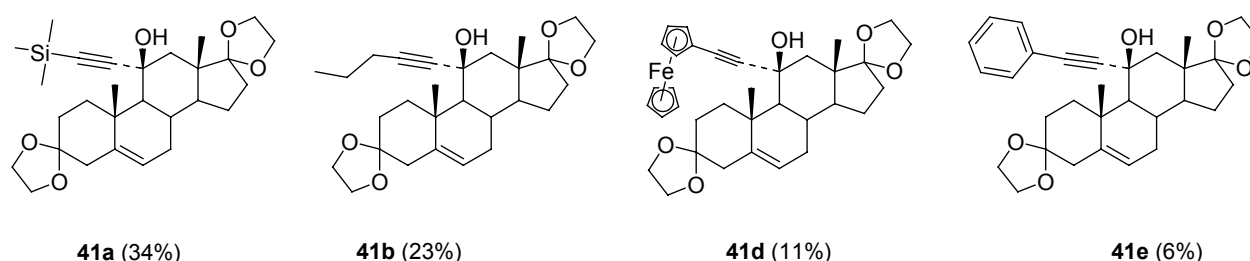


Schéma III 6. Préparation de précurseurs de testostérone (rendements en produits isolés).

D'autres systèmes d'addition d'acétylures aux carbonyles, décrits dans l'introduction, ont été essayés dans le cas du phénylacétylène **40e** (M=H) à **10** sans jamais conduire à un produit d'addition.

A22-Réduction radicalaire du dérivé **41a** comportant le groupe (triméthylsilyl)-éthynyle.

L'alcool **41a**, préparé avec un rendement de 34%, peut être considéré comme un dérivé acétylénique vrai protégé par le groupe triméthylsilyle. Après déprotection, un tel précurseur ouvre la voie à toute la chimie des acétyléniques vrais. Ainsi, il semble particulièrement intéressant d'étudier l'application de la méthode de réduction du chapitre II sur ce dérivé (Schéma III 7).

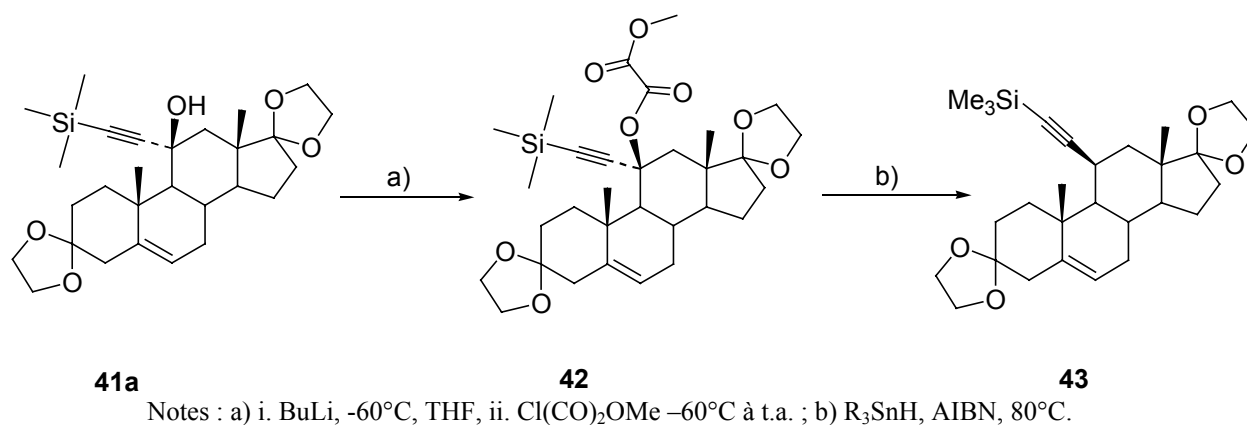
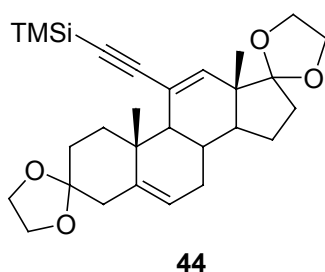


Schéma III 7. Réduction radicalaire de 41a.

L'oxalate **42** est préparé quantitativement par la méthode décrite au chapitre II. La température d'addition est apparue comme étant un facteur important et -60°C est la température optimale pour la formation de ce dérivé.

La réduction est ensuite conduite dans le toluène à 80°C , pour limiter au maximum la thermolyse que l'on peut prévoir se produire de façon importante à cause de la grande stabilisation de l'ényne conjugué **44** résultant (par comparaison avec le chapitre II, la réduction à température ambiante ne fonctionne pas).



Ainsi dans les conditions du schéma III 7, l'oxalate **42** est déoxylé par $\text{Ph}_3\text{SnH}/\text{AIBN}$ pour donner un mélange composé d'un seul diastéréoisomère du stéroïde **43**, isolé avec un rendement de 20 % (40 % d'avancement), et de l'ényne **44**, isolé avec un rendement de 49%. Si l'hydruire utilisé est $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, la réaction conduit aussi à la formation de l'alcool **41a**, faisant ainsi tomber l'avancement de la réduction à 20 %.

La stéréochimie du carbone 11 de **43** a été déterminée par RMN. Le proton H-11 a un déplacement chimique de 3.12 ppm et se présente sous la forme d'un doublet de triplet avec pour constantes 2.0 et 5.9 Hz. La forme du signal laissait présupposer une stéréochimie H-11

axiale (Schéma III 8 – hypothèse 1). Cependant la constante $J = 5.9$ Hz est trop faible pour être une J_{aa} (par comparaison, la constante J_{aa} entre H-11 et H-9 dans *R*-**32b** vaut 10.2 Hz). Cette valeur est néanmoins compatible avec une constante J_{ae} dont la valeur serait supérieure à la moyenne à cause d'une distorsion du cycle C qui augmente l'angle de torsion entre les liaisons H-C(11)-C(9)-H (Schéma III 8 – hypothèse 2).⁹²

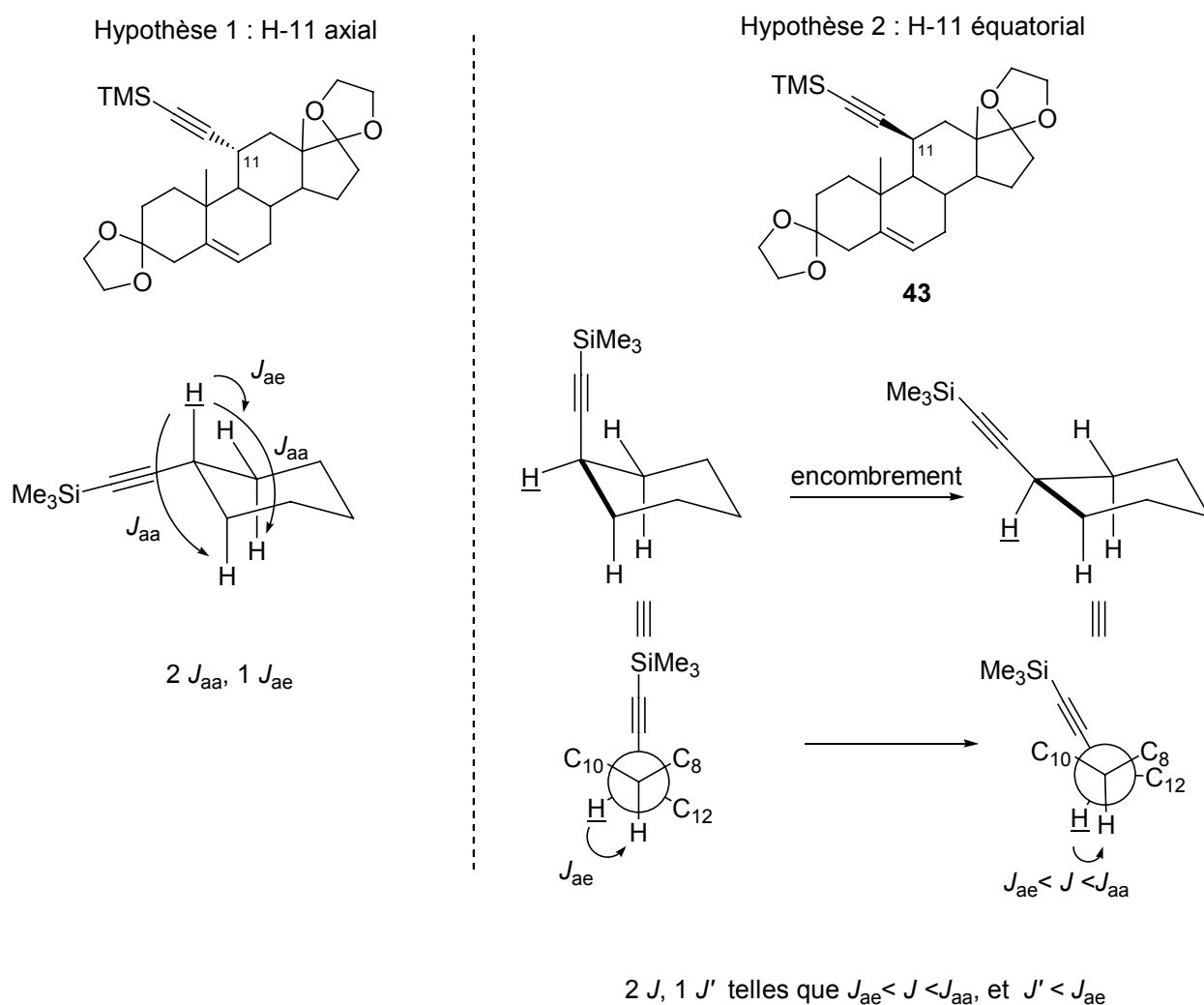


Schéma III 8. Hypothèses explicatives pour la stéréochimie de **43** (seul le cycle C est représenté et H-11 est noté H).

Ainsi la réaction de réduction a procédé par inversion de configuration, comme espéré, et la stéréochimie du carbone 11 de **43** est (*S*) avec le substituant acétylénique en position 11 β .

⁹² La relation entre l'angle de torsion et la constante de couplage dans ce cas est exprimée par la règle de Karplus.

Un essai d'hydrogénation ionique avait été tentée sur **41a**, dans les conditions de Napolitano ou dans les conditions plus douces de Woski (Chapitre II).^{59, 60} Cependant, ces conditions ne conduisent qu'à une désilylation du dérivé acétylénique sans réduction. La méthode radicalaire est donc dans ce cas aussi la seule méthode disponible applicable à nos systèmes très encombrés.

A23-Applications à la chimie bioorganométallique.

La désilylation du composé **43** en **45** est conduite dans le THF par *n*-Bu₄NF (1.5 équivalent) avec un rendement de 46 % :

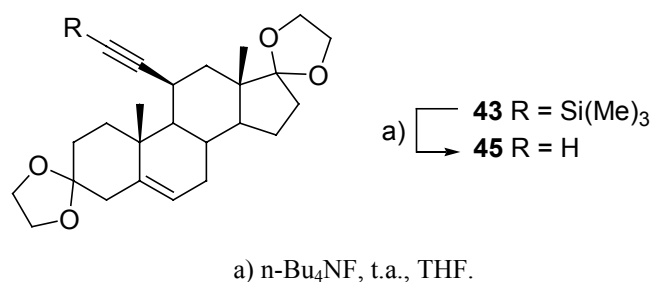


Schéma III 9. Désilylation de **43**.

Le composé **45** va être utilisé comme produit de départ pour la préparation de composés bioorganométalliques. Un couplage de type Sonogashira est réalisé à partir d'iodoferrocène (Schéma III 10).⁹³

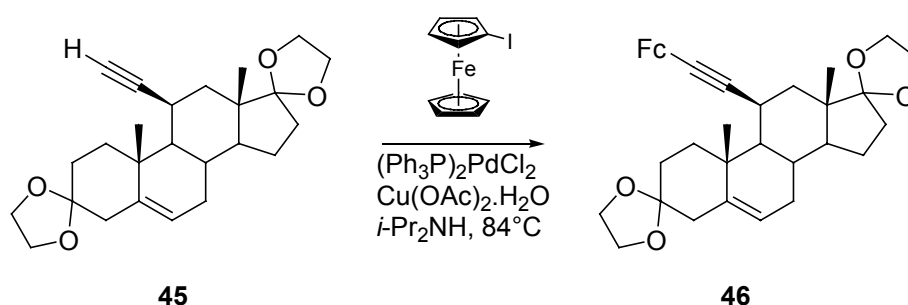


Schéma III 10. Couplage de l'alkyne **45** avec l'iodoferrocène.

⁹³ Pudelski, J.K., Callstrom, M.R. *Organometallics* **1994**, 13, 3095-3109.

Le stéroïde **46** est alors isolé avec un rendement de 14 % (non optimisé). Cette réaction, réalisée ici avec l'iodoferrocène comme modèle, peut être étendue aux complexes du rhénium par exemple (Voir introduction).

L'extension de notre chimie au domaine de la chimie bioorganométallique est ainsi réalisée. Nous pouvons aborder maintenant une voie de synthèse plus longue (une étape supplémentaire) mais globalement plus intéressante pour préparer des 11 β -hydroxyméthyl-testostérone.

PARTIE B

SYNTHÈSE DE LA 11 β -HYDROXYMÉTHYL-TESTOSTÉRONE

B – Synthèse de la 11 β -hydroxyméthyl-testostérone.

Le chapitre précédent a montré qu'il est possible de préparer des androsta-5,11-diènes substitués en position 11, composés **33** et **34**, à partir des 11-hydroxyandrostènes **18** correspondants. Des méthodes de réduction sélectives des doubles liaisons C=C existent mais ont été appliquées sans succès au dérivé insaturé endocyclique **33a**. Cependant, un composé moins encombré, tel que **34c**, semble mieux approprié pour une telle étude.

Pour aborder cette partie, nous envisagerons dans un premier temps la préparation de composés insaturés en 11 directement à partir de l'adrénostérone protégée **10** (réaction de méthylation du 11-oxo-stéroïde **10**). Ensuite, dans une seconde partie, nous présenterons les résultats de leur hydroboration-oxydation (Schéma III 12).

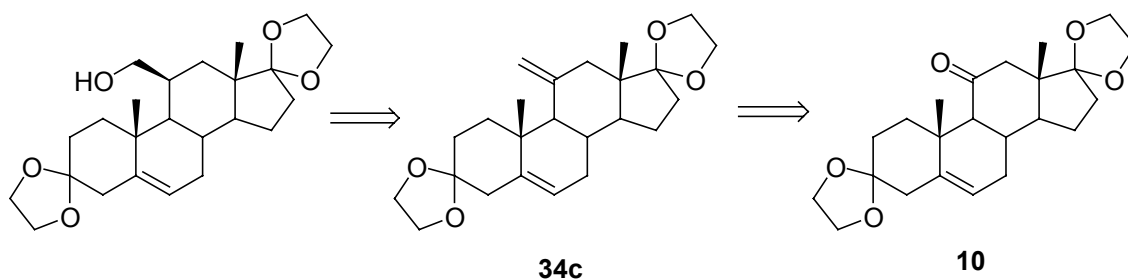


Schéma III 12. Précurseur de 11 β -hydroxyméthyl-testostérone *via* le diène **34c**.

Partie 1 – Méthylation des cétones encombrées et application.

B11- Méthylation des dérivés carbonylés encombrés.

Diverses méthodes ont été employées pour convertir une double liaison C=O en double liaison C=C, réaction particulièrement difficile en série encombrée.

La réaction de Wittig (modifiée par Corey⁹⁴) a ainsi été appliquée avec succès, en position 11 de divers 19-nor-stéroïdes. Cependant, en série androstane ou prégane, cette technique ne donne aucun résultat.⁹⁵ D'autres systèmes sont aussi envisageables en série

⁹⁴ Greenwald, R., Chaykovsky, M., Corey, E. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1128-1129.

⁹⁵ Van der Broek, A.J., van Bokhoven, C., Hobbelen, P.M.J., Leemhuis, J. *J. Royal Netherlands Chem. Soc.* **1975**, 94, 35-39.

encombrée, comme le réactif de Tebbe ($\text{Cp}_2\text{TiCH}_2\text{AlCl}_2$),⁹⁶ le mélange SOCl_2 , pyridine après addition d'un lithien à une cétone,⁹⁷ ou encore le système CH_2Br_2 , Zn, TiCl_4 .⁹⁸

Enfin, en série oestrogène, la méthode de Peterson⁹⁹ (ou silyl-Wittig) a permis l'obtention d'une liaison $\text{C}=\text{C}$ en position 11 alors que la réaction de Wittig avait échoué dans ce cas.⁹⁵ Dans les cas de cétones encombrées et éno lisables, l'utilisation de l'anion dérivé du TMS est intéressante car ce nucléophile est en général moins basique que les ylures au phosphore de Wittig. L'élimination du dérivé β -hydroxysilylé peut se faire spontanément *in situ* ou alors, après isolation, en milieu acide ou basique.

B12-Hydroboration-oxydation sélective des composés 11-méthylidène-androstènes.

L'hydrogénation catalytique est en général une bonne méthode pour la réduction de doubles liaisons. Cependant elle ne permet pas de fonctionnaliser cette position et est sensible à l'encombrement stérique.

La méthode de choix qui sera appliquée ici est l'hydroboration.¹⁰⁰ L'utilisation d'un borane suffisamment encombré doit permettre la réduction sélective de la double liaison exocyclique 11 et non de celle endocyclique 5(6). Le borane le plus couramment utilisé à cette fin est le 9-BBN.¹⁰¹

L'oxydation du borane obtenu en alcool est conduite en général par addition de peroxyde d'hydrogène en milieu basique. L'halogénéation des boranes est aussi possible. L'amine primaire correspondante peut être obtenue par l'utilisation de l'acide sulfonique dérivé de l'hydroxylamine après la réaction d'hydroboration.¹⁰²

Un alcool primaire ainsi obtenu permet d'envisager la préparation de dérivés 11-halogénométhyle, avec introduction de l'halogène à la dernière étape, *via* sulfonation de l'alcool et substitution nucléophile. Cette séquence est intéressante dans le cadre de la préparation de dérivés de testostérone comportant des halogènes marqués.

⁹⁶ Pine, S.H., Shen, G.S., Hoang, H. *Synthesis* **1991**, 165-167.

⁹⁷ Olah, G.A., Wu, A.-H., Farooq, O. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1375-1378.

⁹⁸ Takai, K., Hotta, Y., Oshima, K., Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1698-1702.

⁹⁹ Peterson, D.J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780-784.

¹⁰⁰ Par exemple : Brown, H.C., Murray, K.J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5497-5504 ; Midland, M., Kwon, Y.C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 229-230.

¹⁰¹ Brown, H.C., Knights, E.F., Scouten, C.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7765-7770.

¹⁰² Kabalka, G.W., Sastry, K.A.R., McCollum, G.W., Yoshioka, H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4296-4298.

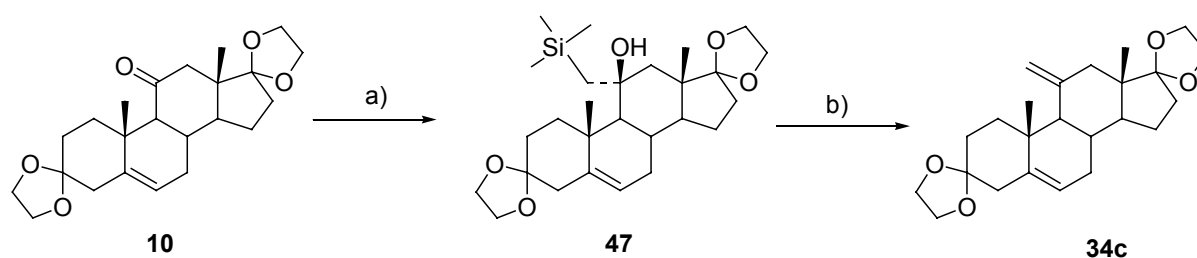
Partie 2 - Méthylénation du 11-oxo-stéroïde **10** et applications.

B21-Étude de la méthylation du 11-oxo-stéroïde **10**.

Au laboratoire, l'application successive des différentes méthodes de méthylation rappelées dans la partie B11 au 11-oxo-stéroïde **10** n'a permis d'aboutir à un alcène exocyclique en 11 que dans le cas de la méthode de Peterson.¹⁰³ En collaboration avec Maude Brossat,¹⁰⁴ cette technique, qui rentre dans le cadre des additions de dérivés organométalliques au 11-oxo stéroïde **10** a été reprise et est développée ici.

La réaction d'addition de l'anion dérivé du tétraméthylsilane à **10** a été étudiée et optimisée pour conduire au 11-méthylidène-androst-5-ène protégé **34c** avec un bon rendement.

L'utilisation du *Grignard*¹⁰⁵ ou du lithien¹⁰⁶ correspondant a été envisagée. Dans notre cas, l'élimination du dérivé silylé intermédiaire **47** n'est pas spontanée et doit être conduite après son isolement (Schéma III 13).



Notes : a) TMSiCH₂M; b) KH, THF, reflux.

Schéma III 13. Réaction de Peterson appliquée au 11-oxo stéroïde **10.**

Les résultats de l'addition sont rassemblés au tableau III 3.

¹⁰³ Résultats non publiés du laboratoire obtenus par Luc Guillou, DEA Multinational de Chimie Moléculaire 2002-2003.

¹⁰⁴ Maude Brossat, ENSCP 3^{ème} année et DEA Multinational de Chimie Moléculaire 2003-2004.

¹⁰⁵ Le chlorure de (triméthylsilyl)méthyle magnésium est commercial.

¹⁰⁶ Le (triméthylsilyl)méthyle lithium est préparé à partir du chlorure de TMS et de lithium selon : Anderson, R. *Synthesis* **1985**, 717-734.

Tableau III 3. Préparation de **47** dans différentes conditions.

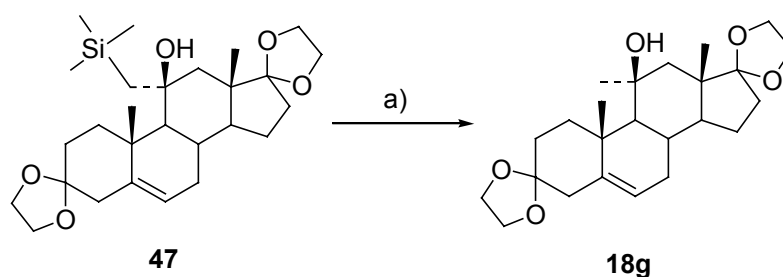
Entrée ^a	M	Solvant	T (°C)	t (h)	47 (%) ^b
1	MgCl	THF/Et ₂ O	t.a.	2	0
2	"	THF	"	"	0
3	"	"	50	1.5	0
4	"	Toluène	t.a.	2	0
5	"	"	110	2	23
6	Li	"	t.a.	3	45
7	"	"	110	1	95
8	"	THF	t.a.	3	50

^a addition de 3 équivalents du magnésien, ou du lithien sur une solution de **10** ;

^b avancements déterminés par RMN ¹H.

Le *Grignard* dérivé du TMS n'est pas suffisamment nucléophile pour s'additionner au 11-oxo-stéroïde **10**, dans les conditions standard (Tableau III, entrées 1-2), ou dans des conditions forcées (THF à chaud ou reflux du toluène, tableau III, entrées 3, 5). Par contre, le lithien conduit à **47** avec un très bon avancement au reflux du toluène (Tableau III, entrée 7). L'alcool β -silylé **47** a ainsi pu être isolé avec un rendement de 88 % dans ces conditions.

La réaction d'élimination est alors tentée en milieu basique pour préserver les protections en 3 et 17. En présence d'hydruire de potassium en excès, au reflux du THF, l'élimination est quantitative en 3 heures et conduit au composé insaturé **34c** avec un rendement de 80 %. Dans le DMF à température ambiante, l'élimination ne se produit pas mais **47** subit une désilylation¹⁰⁷ pour conduire à la 11 α -méthyl-11 β -hydroxy-adrénostérone protégée **18g** (Schéma III 14).



Note : a) KH, DMF.

Schéma III 14. Désilylation de l'adduit **47**.

¹⁰⁷ Hudrlik, P.F., Gebreselassie, P., Tafesse, L., Hudrlik, A.M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3409-3412.

B22-Hydroboration sélective de la 11-méthylidène-adrénostérone protégée **34c**.

Dans notre cas, l'hydroboration-oxydation du stéroïde insaturé **34c** peut, entre autre, conduire aux 2 hydroxy-stéroïdes **48** et **49** (Schéma III 15).

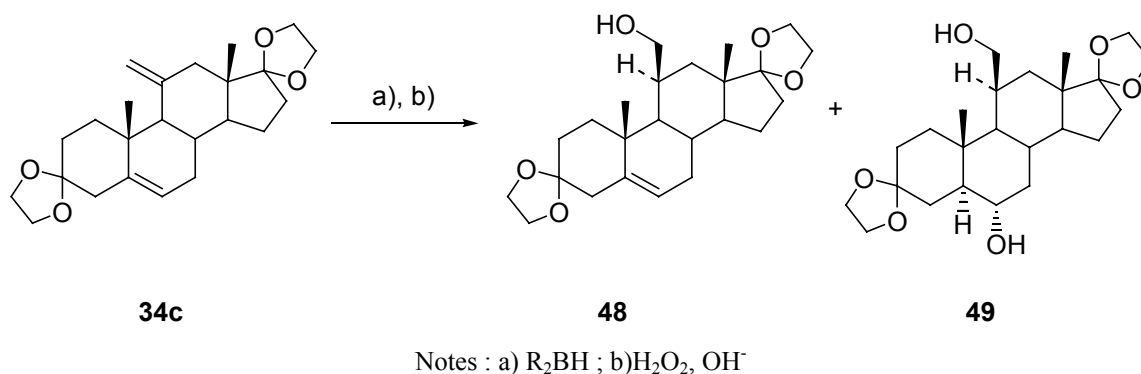


Schéma III 15. Hydroboration-oxydation de **34c.**

L'hydroboration du diène **34c** a été tentée dans un premier temps en utilisant $BH_3.DMS$ (10M dans le THF) ou $BH_3.THF$ (1M dans le THF) comme réactifs. Les résultats sont rassemblés au tableau III 4 et sont exprimés en fonction de la proportion des alcools obtenus après l'oxydation des boranes intermédiaires.

Tableau III 4. Hydroboration-oxydation de **34c dans différentes conditions.**

Entrée ^b	borane	t (h)	Avancement (%) ^a		
			34c	48	49
1	$BH_3.DMS$	1	0	0	100
2 ^c	"	3	2	58	40
3 ^{c,d}	"	3	0	48	53
4	$BH_3.THF$	4	13	56	31
5 ^e	"	15	34	28	38

^a déterminé par RMN 1H ; ^b 1 à 1.1 éq de borane (sauf e) additionné à **34c** en solution puis, sous argon, addition d'éthanol, de soude 3M et de peroxyde d'hydrogène, voir partie expérimentale ; ^c le borane est dilué 2.5 fois dans du THF avant addition à 0°C ; ^d toluène comme solvant ; ^e défaut de borane : 0.6 éq.

Il est ainsi possible d'obtenir le mélange d'alcools **48/49** en utilisant BH_3 comme agent d'hydroboration. Une meilleure sélectivité de la réaction en faveur de l'alcool **48** peut

être obtenue en diluant le $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ ou en travaillant dans le toluène (Tableau III 4, entrées 2, 3). En utilisant $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, l'avancement en alcool **48** est identique mais le mélange contient cependant moins du diol **49** (Tableau III 4, entrée 4). Dans des conditions plus dures (Tableau III 4, entrée 1) **34c** est quantitativement converti en diol **49**.

En utilisant ces résultats, il est possible d'isoler l'alcool **48** avec un rendement de 40 % ($\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$, THF, température ambiante, 3h). En travaillant dans des conditions dures, le diol **49** est isolé avec un rendement de 91 %.

Pour augmenter la régiosélectivité de l'hydroboration, la réaction a été tentée en utilisant le 9-BBN commercial (0.5M dans le THF). Les résultats sont rassemblés au tableau III 5.

Tableau III 5. Utilisation du 9-BBN pour l'hydroboration de 34c.

Entrée ^a	Solvant	Avancement (%) ^b	
		48	49
1	THF	37	0
2	Toluène	0	0

^a 9-BBN, reflux du solvant 5h de réaction ; ^b déterminé par RMN ^1H après oxydation.

La stéréochimie de l'hydroboration a été très étudiée et il est connu que le borane s'additionne généralement du côté le moins encombré de l'alcène. La stéréochimie du carbone 11 de l'alcool **48** ou du diol **49** a ainsi été vérifiée par RMN ^1H . Le signal de H-11 a été identifié et correspond à un massif avec une constante 3J de 7 Hz environ et trois constantes $^3J_{\text{e-a}}$, $^3J_{\text{e-a}}$ et $^3J_{\text{e-e}}$ faibles.³⁷ De même, la stéréochimie du carbone 6 de **49** a été vérifiée par RMN. Le signal de H-6 a été identifié et correspond à un ddd avec deux grandes constantes $^3J_{\text{a-a}}$ et une plus faible $^3J_{\text{e-a}}$ (Schéma III 16).

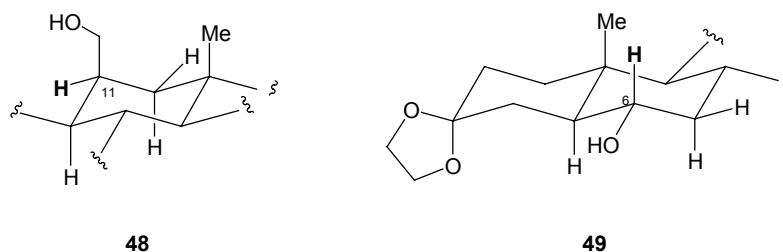


Schéma III 16. Représentations partielles de 48 et 49.

B23-Déprotection des 11 β -hydroxyméthyl-stéroïdes **48** et **49**.

L'hydroboration-oxydation sélective de **34c** décrite dans la partie précédente permet d'accéder aux alcools **48** et **49** de façon plus ou moins sélective. L'objectif étant de préparer des testostérone, la déprotection des carbonyles 3 et 17 sera exposée ici sur ces exemples.

L'obtention du diol **49** avec un rendement de 91 % peut, dans cette optique, être une piste intéressante, puisque dans les conditions de déprotection des acétals, l'alcool secondaire en 6 α devrait de déshydrater pour donner un alcène conjugué en position 4(5) (Schéma III 17). Cette déshydratation permettrait d'utiliser **49** pour la préparation des testostérone, **49** qui est préparé avec un bien meilleur rendement que **48**.

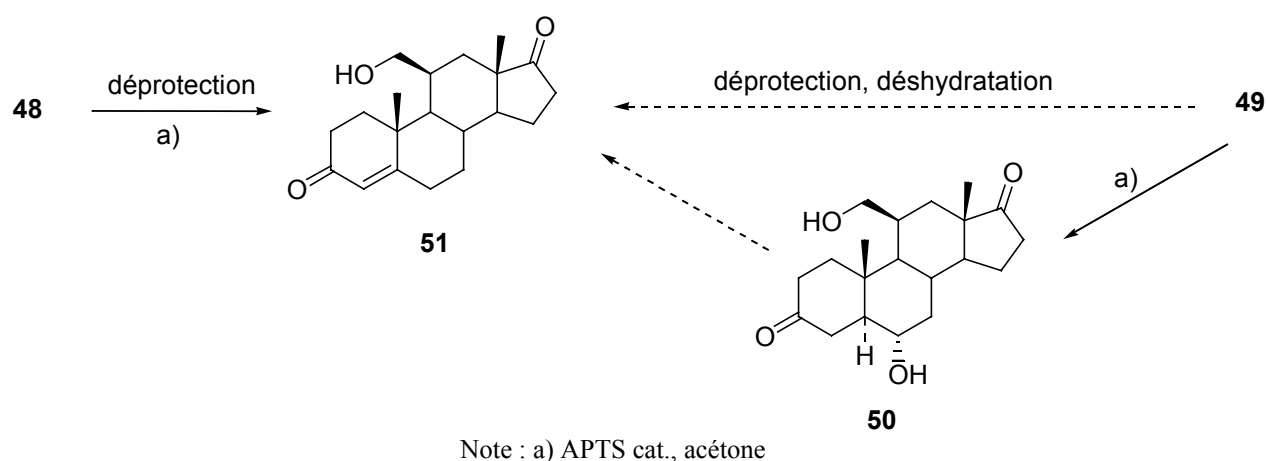


Schéma III 17. Déprotection de **48** et **49** conduisant au précurseur de 11 β -(hydroxyméthyl)testostérone **51**.

La déprotection de l'alcool **48** est effectuée en 3 heures dans l'acétone en milieu acide (APTS) d'après une méthode de la littérature.⁷ La dicétone **51** est ainsi préparée avec un rendement de 44 %. Malheureusement, dans les mêmes conditions, le diol **49** ne subit qu'une déprotection sans déshydratation. Le diol déprotégé **50** est isolé avec un rendement de 80 %.

PARTIE C

PRÉPARATION DE TESTOSTÉRONES SUBSTITUÉES EN POSITION 11

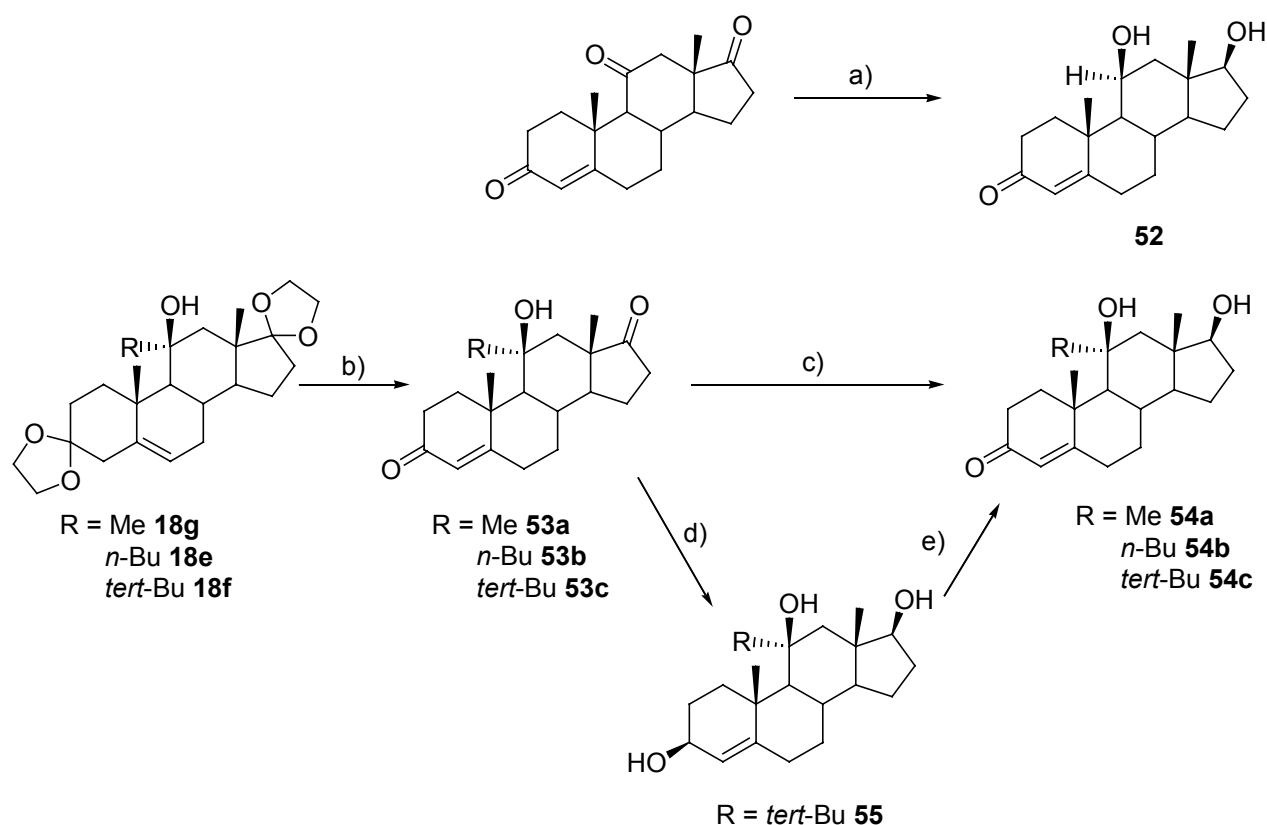
C – Préparation de testostérone substituée en position 11.

Comme rappelé dans l'introduction générale, l'influence de la substitution de la position 11 sur les propriétés biologiques des testostérone n'est pas connue puisqu'aucune étude de SAR n'a été réalisée, faute, en partie, de composés à tester.

Nous ne présenterons pas de résultats biologiques dans cette partie, mais nous proposerons une méthode de préparation de testostérone substituée en 11, achevant ainsi la voie de synthèse que nous nous sommes imposés.

Une première série de testostérone est préparée afin d'envisager l'étude de la substitution de la position 11 α par une chaîne alkyle (Schéma III 18). La 11 β -hydroxy-testostérone **52** est préparée par une méthode de la littérature à partir d'adrénostérone.¹⁰⁸ Les acétals **18e-g** sont déprotégés dans l'acétone en milieu acide (APTS) comme décrit dans la partie précédente pour conduire aux dicétone **53a-c** avec des rendements de 63 à 87 % (la dicétone **53c** n'est pas isolée). Cette série présente une position 11 β hydroxylée constante ainsi qu'un encombrement variable en position 11 α .

¹⁰⁸ Mancera, O., Rosenkranz, G. Sondheimer, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2189-2191.



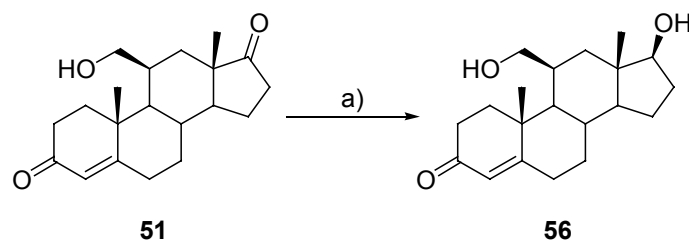
Notes : a) i. LiAlH₄, Et₂O, reflux ; ii. MnO₂ ; b) APTS, acétone ; c) NaBH₄, MeOH, 10 °C ; d) NaBH₄, MeOH, t.a. ; e) MnO₂.

Schéma III 18. Préparation de la 11β-hydroxytestostérone 52 et d'une série de 11β-hydroxy-11α-alkyl-testostérone 54a-c.

La réduction du carbonylé 17 peut se faire sélectivement dans les cas **53a,b** par le borohydrure de sodium à basse température, à cause de la conjugaison de la cétone 3. Par contre, dans le cas de **53c**, la réduction n'est pas sélective et conduit à un mélange de **54c** avec le triol **55**. Dans ce cas, les deux cétones en 3 et 17 sont réduites totalement, puis l'alcool allylique du triol **55** (non isolé) est oxydé sélectivement par MnO₂ pour conduire à **54c** (Schéma III 18). Les testostérone modifiées **54a-c** sont ainsi obtenues avec des rendements de 44 et 64 % pour **54a** et **54b**¹⁰⁹ et de 10 % (sur deux étapes) pour **54c**.

Enfin, la 11β-(*S*)-hydroxyméthyl-testostérone **56** est préparée selon cette procédure et isolée avec un rendement de 22 % en partant de la dicétone **51** (Schéma III 19).

¹⁰⁹ Une méthode de réduction sélective faisant intervenir des mélanges de solvants peut aussi être envisagée : Ward, D.E., Rhee, C.K. *Can. J. Chem.* **1989**, 67, 1206-1211.



Notes : a) NaBH₄, MeOH, 10°C.

Schéma III 19. Préparation de la 11β-(S)-hydroxyméthyl-testostérone 56.

Conclusion du chapitre III

La préparation de cette première série de testostérone modifiées en 11 conclut ce chapitre qui a étendu l'utilisation de l'adrénostérone comme produit de départ intéressant de notre schéma général. Il est ainsi possible, pour la première fois, de préparer le 11β-éthynyl-androst-5-ène et la 11β-hydroxyméthyl-testostérone.

Ces stéroïdes ouvrent la voie à une chimie bioorganométallique au sens large avec l'introduction possible d'atomes radioactifs sur une testostérone (¹¹C, ¹³¹I, ^{99m}Tc, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, etc...).

Les tests biologiques de ces testostérone sont une suite logique à ce présent travail. Dans un premier temps, des tests de reconnaissance au niveau du récepteur ainsi que des mesures de lipophilie sont à effectuer. Ces tests n'ont pas été réalisés dans le cadre de cette thèse de chimie mais les produits sont maintenant disponibles pour les effectuer.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Ce travail de thèse avait pour objectif de démontrer la réactivité d'un 11-oxo-stéroïde en série androstane dans le but de préparer des séries de précurseurs de testostérone modifiées. Ces testostérone modifiées sont d'intérêt dans l'étude des relations structure-activité de ces hormones. Cependant l'encombrement important causé par les deux méthyles angulaires rend l'étude de la position 11 difficile.

Nous avons néanmoins choisi un schéma rétrosynthétique court et permettant l'introduction potentielle d'un grand nombre de dérivés. Il consiste en l'addition d'un nucléophile (lithien, magnésien,...) à la cétone libre de l'adrénostérone (commerciale) protégée, puis en la réduction de l'alcool tertiaire obtenu. La testostérone correspondante est obtenue par déprotection et réduction sélective du carbonyle 17.

Dans une première partie, nous avons montré que l'addition de lithiens et magnésiens à la cétone encombrée et énolisable choisie se faisait dans des solvants apolaires à température ambiante, sans activation. Ce résultat inhabituel a été étendu à une série d'autres cétones du même type et constitue une avancée dans l'utilisation de ces substrats, connus pour leur faible réactivité. Cette approche a été validée par la préparation de nouveaux stéroïdes avec des rendements de 17 à 90 %. Nous avons aussi pu réévaluer l'encombrement du 11-oxo-stéroïde utilisé à l'aide de *Grignard* allyliques et ainsi montrer que la face α est seulement moyennement encombrée.

La réduction des alcools tertiaires en alcanes reste un problème d'actualité et les méthodes classiques mises en œuvre se sont révélées inefficaces. Nous avons cependant montré que l'application de conditions radicalaires aux oxalates dérivés de ces alcools permettait de réduire deux des trois alcools du chapitre I choisis pour cette étude. Cette méthode est applicable au cas des alcools formant un radical carboné stabilisé. Ainsi, il a été possible de préparer les 11 α - et 11 β -allyl-androst-5-ène protégés, ce qui a validé notre approche générale. En outre, nous avons mis au jour la réaction de thermolyse des oxalates et une méthode de cyclisation originale des alcools homoallyliques en tétrahydrofuranes substitués.

Dans une troisième partie, nous avons repris le schéma précédent que nous avons appliqué aux dérivés acétyléniques. Il a ainsi été possible d'additionner quatre alcynes substitués au 11-oxo-stéroïde dont le (triméthylsilyl)acétylène. Le produit d'addition obtenu, une fois déoxygené avec inversion de configuration et déprotégé, permet de préparer le 11 β -éthynyl-androst-5-ène protégé qui est un précurseur intéressant en chimie bioorganométallique. Ceci a été montré par la réaction de couplage avec l'iodoferrocène.

Dans ce chapitre, nous avons aussi additionné le réactif de Peterson qui permet d'accéder au 11-méthylidène-androst-5-ène **34c** de façon rapide et efficace. Ce composé subit alors une hydroboration-oxydation sélective qui le convertit, après déprotection et réduction en 17, en 11 β -hydroxyméthyl-testostérone. Une série de testostérone modifiées en 11 a été préparée.

En dehors de l'intérêt des produits préparés, pour un usage éventuel en biochimie, ce travail a été l'occasion de réfléchir à la réactivité en série encombrée de fonctions *a priori* bien connues (cétones, alcools). Cet encombrement est cependant encore source de nombreuses difficultés qui rendent ces substrats délicats à manipuler. Cependant, en choisissant judicieusement les conditions réactionnelles et les intermédiaires employés, il est possible d'obtenir des résultats intéressants.

Ce travail peut ainsi constituer un point de départ intéressant pour qui voudrait étudier les relations structure-activité des testostérone. Cette approche a été validée dans d'autres séries par la mise au point de composés utiles dans le traitements de diverses maladies. Dans notre cas, cela supposerait un travail de mise au point des conditions de déoxygenation radicalaire en étudiant par exemple d'autres hydrures (hydrures supportés, silanes...) à plus basse température (pour diminuer la thermolyse). L'application de notre chimie aux composés marqués est aussi d'intérêt.

D'un autre point de vue, l'étude de la thermolyse des oxalates, et la cyclisation intramoléculaire des oxalates homoallyliques sont aussi deux voies de recherche prometteuses. L'usage des stéroïdes en catalyse est peu développé. Nous disposons désormais de techniques de fonctionnalisation qui rendent ces composés naturels, hautement chiraux et facilement recyclables, potentiellement utilisables en tant que ligands en catalyse énantiosélective.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Considérations générales.

Les réactions sont conduites sous atmosphère d'argon dans une verrerie préalablement séchée et dans des solvants anhydres, distillés avant usage selon les procédures classiques :

THF, diéthyléther et toluène sur sodium / benzophénone

Dichlorométhane sur hydrure de calcium

Les CCM sont réalisées sur des plaques préenduites d'un gel de silice MERCK 60 F 254 sur feuille d'aluminium ou d'alumine ALUGRAM ALOX N/UV 254 et révélées par une solution acide de *p*-anisaldéhyde ou par une lampe UV (254 nm).

Les chromatographies préparatives sur colonne flash sont réalisées avec de la silice 60 Å (40-63µm) Gerudan SI Merck selon la méthode de Still.¹¹⁰

Les spectres Infrarouge sont réalisés sur un spectrophotomètre BOMEN MB, les fréquences d'absorption sont exprimées en cm⁻¹ au maximum d'intensité. Les échantillons sont analysés en film (pur ou en solution dans du chloroforme) sur pastilles de chlorure de sodium ou en suspension solide sous forme de pastilles de bromure de potassium.

Les spectres de RMN sont enregistrés sur un appareil Bruker AC 200, Avance 300 (200 ou 300 MHz) ou Avance 400 (400 MHz). Les solvants utilisés sont le chloroforme deutéré, le benzène deutéré ou le méthanol deutéré. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au signal résiduel du solvant (RMN ¹H : 7.26 ppm pour CDCl₃, 7.16 pour C₆D₆, 3.31 pour CD₃OD ; RMN ¹³C : 77.0 ppm pour CDCl₃ (raie centrale), 128.0 pour C₆D₆ et 49.9 pour CD₃OD), ou par rapport à un standard externe pour la RMN ³¹P (85 % H₃PO₄). Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz. Les cas échéant, l'attribution complète des signaux est établie par l'enregistrement de spectres 2D : COSY (H, H), HMQC, HMBC et par des expériences NOESY d'échantillons dégazés.

L'analyse élémentaire des échantillons est réalisée au service de Microanalyse de l'Université Pierre et Marie Curie.

¹¹⁰ Still, W.C., Kahn, M., Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923-2925.

Les mesures de masse exacte (HRMS) sont réalisées au service de Spectrométrie de Masse de l'Ecole Normale Supérieure, rue Lhomond, Paris.

Les spectres de masse sont effectuées sur un appareil NERMAG R1010C par impact électronique (EI) ou par ionisation chimique à l'ammoniac (ICP/NH₃).

L'enregistrement et la résolution des structures aux rayons X ont été réalisés par Jacqueline Vaissermann au Laboratoire de Chimie Inorganique et Matériaux Moléculaires de l'Université Pierre et Marie Curie.

Les points de fusion sont enregistrés sur un banc Kofler Büchi B-510 et ne sont pas corrigés.

PRODUITS DU CHAPITRE I

Composés **11-16a-c**, **18a-c** :

Méthode générale pour l'addition de phényllithium, *n*-butyllithium et *tert*-butyllithium aux cétones **10** à **16**.

Le lithien commercial (PhLi : 1.8 M in cyclohexane/ether, 5 mL ; *n*-BuLi : 1.6 M in hexanes, 5.6 mL ; *tert*-BuLi : 1.6 M in hexanes, 5.6 mL, 9 mmol) est additionné lentement à une solution de **10** (1.165 g, 3 mmol) dans 25 mL de toluène sous argon. La solution est agitée pendant 2 heures à température ambiante puis hydrolysée. Après traitements usuels, une chromatographie colonne sur gel de silice flash permet d'isoler le produit d'addition. Le produit obtenu est comparé aux données de la littérature quand elles existent :

11a (1*R*, 2*R*)-2-*endo*-Hydroxy-2-*exo*-phényl-1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]heptane,¹¹¹

12a (1*S*, 2*S*, 5*R*)-1-Phényl-2-isopropyl-5-méthyl-cyclohexan-1-ol,¹¹²

12b (1*S*, 2*S*, 5*R*)-1-*n*-Butyl-2-isopropyl-5-méthyl-cyclohexan-1-ol²,

12c (1*S*, 2*S*, 5*R*)-1-*tert*-Butyl-2-isopropyl-5-méthyl-cyclohexan-1-ol²,

13a (1*R*, 2*R*)-2-*exo*-Hydroxy-2-*endo*-phényl-1,7,7-triméthylbicyclo[2.2.1]heptane,¹¹³

14a (±)-1-Phényl-3,3,5-triméthylcyclohexan-1-ol,¹¹⁴

14c (±)-1-*tert*-butyl-3, 3, 5-triméthylcyclohexan-1-ol.¹¹⁵

ou caractérisé complètement :

¹¹¹ Coxon, J.M., Steel, P.J. *Aust. J. Chem.* **1979**, 32, 2441-2453.

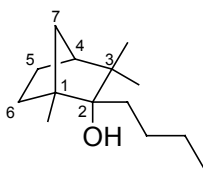
¹¹² Panev, S., Dimitrov, V. *Tet. Asym.* **2000**, 11, 1517-1526.

¹¹³ Bergdahl, M., Vilsson, M., Olsson, T., Stern, K. *Tetrahedron* **1991**, 47, 9691-9702 ; Coxon, J. M.; Steel, P. J.; Coddington, J.M., Rae, I.D., Jones, A.J. *Aust. J. Chem.* **1978**, 31, 1223-1233.

¹¹⁴ Manoharan, M., Eliel, E.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 367-372.

¹¹⁵ Landor, S.R., O'Connor, P.W., Tatchell, A., Balir, I. *J. Chem. Soc., Perkin trans. I* **1973**, 473-478.

Composé **11b** C₁₄H₂₆O (M = 210.36)



(1*R*, 2*S*)-2-*endo*-Hydroxy-2-*exo*-*n*-butyl-1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]heptane

Huile visqueuse, 76 % de rendement (100% d'avancement).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.86-0.94 (m), 0.96 (3H, s), 0.99 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.23-1.75 (m), 1.98 (1H, m).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 14.0, 18.0, 22.5, 23.7, 24.8, 27.1, 27.5, 30.6, 35.4, 40.9, 44.2, 50.1, 52.5 (C-1), 80.9 (C-2).

MS (EI 70eV)

m/z 210 [M⁺] (2.6), 192 [M-H₂O⁺] (5.3), 128 (80), 81 (100), 69 (91).

IR (NaCl, pur)

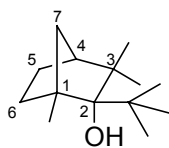
(cm⁻¹) 3630, 3508, 2963, 2870.

Analyse élémentaire

Calculée : C 79.94, H 12.46

Trouvée : C 79.74, H 12.64.

Composé **11c** C₁₄H₂₆O (M = 210.36)



(1*R*, 2*S*)-2-*endo*-Hydroxy-2-*exo*-*tert*-butyl-1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]heptane

Poudre blanche, 58 % de rendement (70 % d'avancement).

F = 110 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.85-1.01 (2H, m), 1.03 (3H, s), 1.06 (1H, d, *J* = 1.7 Hz), 1.11 (6H, s), 1.28 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.35-2.11 (5H, m).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 22.4, 23.3, 23.5, 26.3, 29.5, 30.0, 30.3, 35.7, 41.5, 43.6, 49.6, 51.1, 54.3, 84.8

MS (EI 70eV)

m/z 210 [*M*⁺] (5.3), 193 [*M*-H₂O+H⁺] (100).

IR (NaCl, pur)

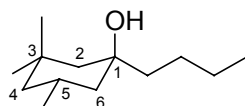
(cm⁻¹) 3627, 2938, 1476, 1050, 984.

Analyse élémentaire

Calculée : C 79.94, H 12.46

Trouvée : C 79.27, H 12.65.

Composés **14b** C₁₄H₂₆O (M = 210.36)



(±)-1-*n*-Butyl-3, 3, 5-triméthylcyclohexan-1-ol

Huile visqueuse, 74 % de rendement (100 % d'avancement).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.66-0.82 (3H, m), 0.86 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CH₃-5), 0.86 (3H, s, CH₃-3), 1.08 (3H, s, CH₃-3), 1.23-1.43 (7H, m), 1.59 (1H, bd), 1.92 (1H, 17 lines, H-5).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 14.0, 22.4, 23.2, 24.0, 25.1, 27.3, 31.1, 34.4, 45.4, 45.9, 48.5, 48.6, 73.1.

MS (ICP/NH₃)

m/z 216 [M+NH₄⁺] (23), 198 [M-H₂O+NH₄⁺] (100), 181 [M-H₂O+H⁺] (14).

IR (NaCl, pur)

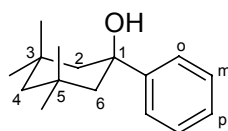
(cm⁻¹) 3464, 2953, 2930, 1457, 1216, 759.

Analyse élémentaire

Calculée : C 78.72, H 13.21

Trouvée : C 78.53, H 13.33.

Composé **15a** C₁₆H₂₄O (M = 232.18)



1-*eq*-Phényl-3,3,5,5-tétraméthylcyclohexa-1-*ax*-ol

Huile visqueuse, 63 % de rendement (80 % d'avancement)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.99 (6H, s, CH₃-3_{ax} et CH₃-5_{ax}), 1.25 (2H, d, J = 13.8 Hz, H-2), 1.37 (6H, s, CH₃-3_{eq} and CH₃-5_{eq}), 1.53 (2H, d, J = 13.8 Hz, H-2), 1.67 (2H, s, H-4), 7.23-7.42 (3H, m, H_p+H_m), 7.51-7.57 (2H, m, H_o).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 28.7 (CH_{3ax}), 31.7 (C-3), 36.5 (CH_{3eq}), 50.2 (C-2), 51.6 (C-4), 76.2 (C-1), 124.6 (C_o), 126.5 (C_p), 128.4 (C_m), 150.9 (C_i).

MS (EI 70eV)

m/z 232 [M⁺] (10), 217 [M-H₂O] (1), 161 (100), 105 (21).

IR (NaCl, pur)

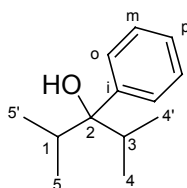
(cm⁻¹) 3560, 2949, 2894, 749, 639.

Analyse élémentaire

Calculée : C 82.70, H 10.41

Trouvée : C 82.60, H 10.56.

Composé **16a** C₁₃H₂₀O (M = 192.30)



2,4-Diméthyl-3-phénylpentan-3-ol

Huile visqueuse, 90% de rendement (97 % d'avancement).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.78 (6H, d, $J = 6.9$ Hz, CH₃), 0.87 (6H, d, $J = 6.6$ Hz, CH₃), 2.33 (2H, hept, $J = 6.8$ Hz, H-1 et H-3), 7.24-7.45 (5H, m, H_{arom}).

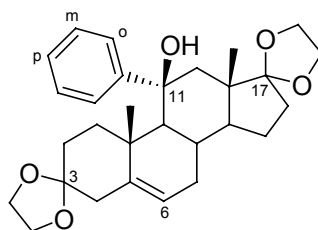
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 16.5 (CH₃), 17.4 (CH₃), 33.7 (CH), 80.9 (C-2), 126.1, 126.6, 127.2 (C_p,C_m,C_o), 142.8 (C_i).

IR (NaCl, pur)

(cm⁻¹) 3505, 2969, 759, 705.

Composé **18a** C₂₉H₃₈O₅ (M = 466.61)



11β-Hydroxy-11α-phényl-3,3,17,17-(éthylènedioxy)-androst-5-ène

Poudre blanche, 50 % de rendement (55% d'avancement).

F = 182 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.66 (1H, dt, *J* = 4.0, 13.8 Hz), 0.99 (1H, dt, *J* = 9.8, 3.6 Hz), 1.22 (3H, s, CH₃-18), 1.37 (3H, s, CH₃-19), 1.40-2.27 (10H, m), 2.55 (1H, dm, *J* = 2.5 Hz), 3.67-3.92 (8H, m, CH₂-acétals), 5.35 (1H, s, H-6), 7.15 (2H, m, H_{mm'}), 7.30 (1H, m, H_p), 7.40 (2H, m, H_{oo'}).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 16.0, 21.8, 23.3, 30.8, 31.1, 32.5, 34.2, 37.6, 40.3, 41.4, 44.9, 51.2, 52.5, 56.7, 63.9-64.9 (C-acétals), 79.4 (C-11), 108.6 et 119.5 (C-17 et C-3), 121.0 (C-6), 125.7, 127.7, 141.4 (C-5), 152.5.

MS (EI 70eV)

m/z 466 [M⁺] (2), 448 [M-H₂O⁺] (1.5), 346 (3), 99 (100).

IR (NaCl, CHCl₃)

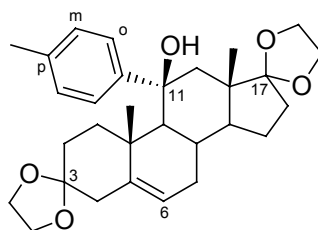
(cm⁻¹) 668, 757, 1212, 3018, 3493.

Analyse élémentaire

Calculée : C 74.65, H 8.21

Trouvée : C 74.51, H 8.21.

Composé **18b** C₃₀H₄₀O₅ (M = 480.64)



11β-Hydroxy-11α-tolyl-3,3,17,17-(éthylènedioxy)-androst-5-ène

Du lithium métal (450 mg, 65.2 mmol) est lavé par de l'éther de pétrole, coupé en petits morceaux et introduit dans un tricol sous argon. 40 ml de diéthylerther sont ajoutés puis une solution de *p*-bromotoluène (5.1 g, 30 mmol) dans 5 ml de diéthylerther est additionnée. Le mélange est agité 22 heures à t.a. puis une solution de **10** (1.8g, 4.6 mmol) dans 30 ml de toluène est alors additionnée goutte-à-goutte. Le mélange est agité à t.a. pendant 4.5 heures puis hydrolysé. La phase organique est séparée, lavée plusieurs fois à l'eau, séchée sur MgSO₄ puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice flash (EP/AE = 6/4) pour donner 0.5g de **18b** sous forme de cristaux blancs (40% de rendement).

F = 171 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.69 (1H, dt, *J* = 4.0, 13.9 Hz), 1.04 (1H, dt, *J* = 20.1, 3.4 Hz), 1.21 (3H, s, CH₃-18), 1.36 (3H, s, CH₃-19), 1.38-2.25 (12H, m), 2.25 (3H, s, CH₃-arom), 2.56 (1H, m), 3.54-3.72 (8H, m, CH₂-acétals), 5.33 (1H, s, H₆), 7.11 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H_{mm'}), 7.29 (2H, m, H_{oo'}).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 15.9, 20.8, 21.8, 23.3, 30.8, 31.1, 32.5, 34.2, 40.3, 41.3, 44.9, 51.2, 52.6, 56.6, 63.9-64.8 (C-acétals), 79.3 (C-11), 108.7 et 119.5 (C-17 et C-3), 121.0 (C-6), 128.4, 135.0, 141.5 (C-5), 149.6.

MS (EI 70eV)

m/z 480 [M⁺] (4.6), 462 [M-H₂O⁺] (1.3), 346 (5.3), 99 (100).

IR (NaCl, CHCl₃)

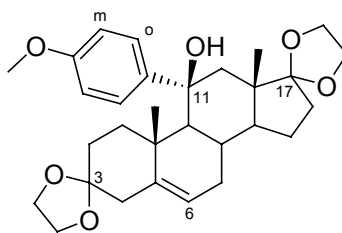
(cm⁻¹) 3493, 3019, 2974, 2889, 1212, 1104, 759, 668.

Analyse élémentaire

Calculée : C 74.97, H 8.39

Trouvée : C 74.86, H 8.57.

Composé **18c** C₃₀H₄₀O₆ (M = 496.63)



11β-Hydroxy-11α-anisyl-3,3,17,17-(éthylènedioxy)-androst-5-ène

Du *p*-iodoanisole (3 mmol, 702 mg) est placé dans un tricol sous argon. 3 ml de diéthyléther sont ajoutés, puis une solution commerciale de *n*-BuLi 2.5M (1.53 ml, 3 mmol) est introduite goutte-à-goutte à t.a.. La solution est agitée à t.a. pendant 30 min puis elle est additionnée à une solution de **10** (388 mg, 1 mmol) dans 11 mL de toluène. La solution résultante est agitée à t.a. pendant 3.5 heures puis hydrolysée. La phase organique est séparée, lavée plusieurs fois à l'eau, séchée sur MgSO₄ puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice flash (EP/AE = 7/3) pour donner 0.1g de **18c** sous forme de cristaux blancs (20% de rendement).

F = 153 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 1.18 (3H, s, CH₃-18), 1.33 (3H, s, CH₃-19), 3.69-3.85 (8H, m, CH₂-acétals), 3.79 (3H, s, CH₃-anisyl), 5.29 (1H, s, H-6), 6.81 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H_{mm'}), 7.33 (2H, m, H_{oo'}).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 16.0, 21.8, 23.3, 30.9, 31.1, 32.5, 34.2, 37.6, 40.3, 41.4, 45.0, 51.2, 52.6, 55.1, 56.8, 63.9-64.9 (C-acétals), 79.1 (C-11), 108.7 et 113.7 (C-17 et C-3), 119.5, 121.1 (C-6), 126.5, 141.5 (C-5), 144.8, 157.5.

MS (EI 70eV)

m/z 496 [M⁺] (2.8), 346 (2.1), 152 (100).

IR (KBr)

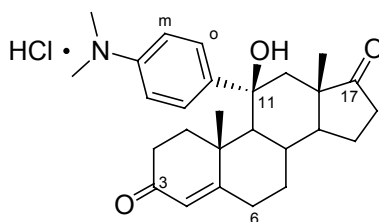
(cm⁻¹) 3491, 2944, 2878, 2832, 1509, 1247.

Analyse élémentaire (18c + 1 H₂O)

Calculée : C 70.01, H 8.23

Trouvée : C 70.33, H 7.95.

Composé **18d** C₂₇H₃₅NO₃.HCl (M = 458.03)



Chlorhydrate de 11β-hydroxy-11α-*p*-(N,N-diméthylamino)phényl-androst-4-èn-3,17-dione

Du lithium métal (83 mg, 12 mmol) est lavé par de l'éther de pétrole, coupé en petits morceaux et introduit dans un tricol sous argon. 1 ml de diéthyldéther est ajouté puis une solution de *p*-bromo-(N,N-diméthylamino)aniline (1.2 g, 6 mmol) dans 2 ml de diéthyldéther est additionnée doucement. Le mélange est agité 2 heures au reflux. La solution de lithien est alors ramenée à t.a. puis une solution de **10** (777 mg, 2 mmol) dans 12 ml de toluène est alors additionnée goutte-à-goutte. Le mélange est agité à t.a. pendant 4.5 heures puis hydrolysé. La phase organique est séparée, lavée plusieurs fois à l'eau, séchée sur MgSO₄ puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut ainsi obtenu est cristallisé dans le cyclohexane et filtré. Le précipité est dissout dans 10 mL de THF et 10 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 0.2M sont alors ajoutés. La solution est agitée à t.a. pendant 15 min. Le solvant est évaporé puis le solide est repris au toluène. Le chlorhydrate précipite et est filtré, lavé plusieurs fois au toluène pour donner 250 mg de **18d** sous forme d'une poudre bleue (25 % de rendement).

RMN ¹H (200 MHz, CD₃OD) :

δ (ppm) 1.16 (3H, s, CH₃-18), 1.45 (3H, s, CH₃-19), 3.59 (6H, s, CH₃-N⁺), 5.58 (1H, s, H-6), 7.60–7.89(5H, m, H_{arom}).

RMN ¹³C (50 MHz, CD₃OD) :

δ (ppm) 15.2, 23.1, 23.8, 33.0, 34.5, 36.3, 37.3, 43.5, 47.4, 52.0, 52.2, 59.6, 64.2, 80.6, 121.2, 122.8, 127.9, 129.9, 142.1, 156.4, 176.2, 202.4.

IR (NaCl, CH₂Cl₂)

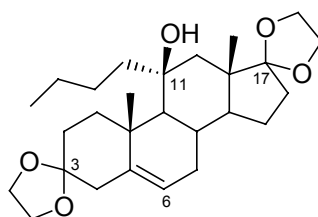
(cm⁻¹) 3468, 3415, 2941, 2914, 2858, 2315, 1720, 1633.

Analyse élémentaire

Calculée : C 70.01, H 8.23

Trouvée : C 70.33, H 7.95.

Composé **18e** C₂₇H₄₂O₅ (M = 446.62)



11β-Hydroxy-11α-*n*-butyl-3,3,17,17-(éthylènedioxy)-androst-5-ène

La procédure suivie est la même que pour les autres cétones. Cristaux blancs, 88% de rendement.

F = 130 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.88 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 1.05 (3H, s, CH₃-18), 0.25-1.38 (5H, m), 1.38 (3H, s, CH₃-19), 1.50-2.25 (10H, m), 2.60 (1H, dd, *J* = 2.5, 14.5 Hz), 3.85-3.95 (8H, m, CH₂-Ketal), 5.31 (1H, m, H-6).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 14.0, 15.2, 21.3, 23.2, 23.5, 27.1, 30.9, 32.6, 33.1, 33.9, 37.3, 41.1, 41.6, 44.4, 46.3, 47.6, 49.6, 53.7, 64.1-64.9 (C-acétals), 77.4 (C-11), 108.8 et 118.9 (C-3 et C-7), 121.6 (C-6), 142.2 (C-5).

MS (EI 70eV)

m/z 446 [M⁺] (3.3), 428 [M-H₂O⁺] (3.5), 99 (100).

IR (KBr)

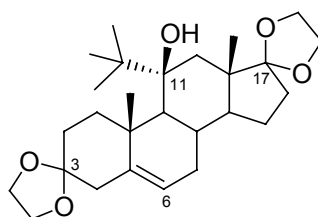
(cm⁻¹) 3503, 2952, 2872.

Analyse élémentaire

Calculée : C 72.61, H 9.48

Trouvée : C 72.63, H 9.44.

Composé **18f** C₂₇H₄₂O₅ (M = 446.62)



11β-Hydroxy-11α-*tert*-butyl-3,3,17,17-(éthylènedioxy)-androst-5-ène

La procédure suivie est la même que pour les autres cétones. Cristaux blancs, 85% de rendement.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.97 (9H, s, CH₃-*tert*-butyl), 1.04 (3H, s, CH₃-18), 1.46 (3H, s, CH₃-19), 3.90-4.12 (8H, m, CH₂-ketal), 5.39 (1H, s, H-6).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 17.2, 19.7, 23.3, 26.9, 31.3, 33.3, 33.8, 36.1, 38.1, 42.3, 43.0, 44.4, 44.9, 45.4, 51.4, 64.3, 65.2, 80.6, 109.2, 119.9, 122.9, 144.8.

MS (EI 70eV)

m/z 446 [M⁺] (8), 428 [M-H₂O⁺] (4.6), 49 (100).

IR (KBr)

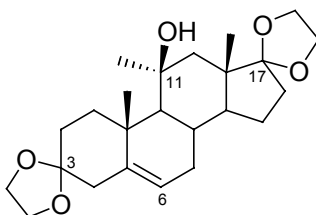
(cm⁻¹) 3535, 2957, 2876, 1468, 1370.

Analyse élémentaire

Calculée : C 71.49, H 9.46

Trouvée : C 71.46, H 9.64.

Composé **18g** C₂₄H₃₅O₅ (M = 404.62)



11β-Hydroxy-11α-méthyl-3,3,17,17-(éthylènedioxy)-androst-5-ène

1.6 mL de méthyllithium “free salt” 1.6M (1 mL, 1 mmol) est additionné doucement à une solution de **10** (140 mg, 0.33 mmol) dans le THF. La solution jaunâtre est agitée à t.a. pendant 30 min. Après hydrolyse, la phase organique est lavée plusieurs fois à l’eau, séchée sur MgSO₄ puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit est purifié par une chromatographie colonne sur gel de silice flash (EP/AE 6/4), ce qui permet d’isoler 122 mg de **18g** sous forme de cristaux blancs (84% de rendement).

F = 176 °C

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 1.03 (3H, s, CH₃), 1.34 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.60-2.26 (15H, m), 2.58 (1H, bd, *J* = 14.3 Hz), 3.92 (8H, m, acétals), 5.27 (1H, bs, H-6).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 15.2, 21.0, 23.4, 31.0, 32.7, 33.9, 37.2, 38.1, 40.5, 41.5, 44.8, 50.0, 50.4, 56.7, 64.0-65.0, 75.3, 108.7, 119.5, 121.4, 141.7.

MS (EI 70eV)

m/z 404 [M⁺] (5), 386 [M-H₂O⁺] (3.3), 99 (100).

IR (KBr)

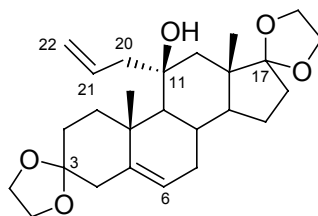
(cm⁻¹) 3507, 2965, 2945, 1879, 1118.

Méthodes générales d'allylation du 11-oxo-stéroïde **10** :

Méthode A : une suspension de 24.3 mg de magnésium (24.3 mg, 1mmol) dans le THF est agitée dans un tricol sous argon. Une goutte de bromure d'allyle et un cristal d'iode sont alors ajoutés. Une solution de **10** (132.1 mg, 0.34 mmol) et de bromure d'allyle (quantité totale 0.04 mL, 0.5 mmol) dans 4 mL de THF sont alors ajoutés. L'agitation est alors poursuivie pendant 40 min au reflux du THF. Le mélange réactionnel est hydrolysé, la phase organique est séparée, lavée plusieurs fois à l'eau puis séchée sur MgSO₄. Le brut obtenu est purifié sur colonne chromatographique de silice flash (EP/AE 8/2) pour donner **21a** sous forme d'une poudre blanche (90 % de rendement).

Méthode B : une suspension de 60.7 mg de magnésium (60.7mg, 2.5mmol) dans le diéthyléther est agitée sous argon. Une goutte de bromure de prényle et un cristal d'iode sont ajoutés. Une solution de bromure de prényle (quantité totale 0.07 mL, 0.5 mmol) dans 3 mL de diéthyléther est alors ajoutée. L'agitation est alors poursuivie pendant 2 heures à -10°C. Une solution de **10** (132 mg, 0.34 mmol) dans 1 mL de THF est ajoutée doucement à -10°C. Après l'addition, le bain froid est retiré et le mélange est agité à t.a. pendant 7.5 heures au reflux. Le brut est alors traité comme dans la méthode A.

Composé **21a** C₂₆H₃₈O₅ (M = 430.27)



11β-Hydroxy-11α-allyl-3,3,17,17-(éthylènedioxy)-androst-5-ène

F = 104 °C

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 1.03 (3H, s, CH₃-18), 1.20-1.42 (5H, m), 1.39 (3H, s, CH₃-19), 1.59-2.14 (11H, m), 2.26 (1H, dt, J = 2.9, 11.3 Hz), 2.35 (1H, dd, J = 6.9, 13.4 Hz), 2.55-2.73 (2H, m), 3.77-3.99 (8H, m, CH₂-acétals), 5.07 (1H, dd, J = 2.2, 14.4 Hz, H-22_{trans}), 5.15 (1H, dd, J = 2.2, 7.9 Hz, H-22_{cis}), 5.31 (1H, m, H-6), 5.85 (m, 1H, H-21).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 10.1, 16.5, 18.8, 26.2, 28.1, 28.4, 29.1, 33.0, 36.5, 36.8, 39.6, 42.0, 44.6, 47.2, 49.7, 59.4-60.2 (C-acétals), 71.7 (C-11), 104.0, 114.13, 114.8, 116.8, 130.0, 137.6.

MS (EI 70eV)

m/z 430 [M^+] (2.3), 412 [$M-H_2O^+$] (4), 99 (100).

IR (KBr)

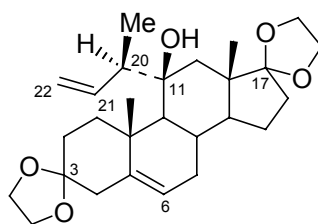
(cm^{-1}) 3508, 2952, 2871

Analyse élémentaire

Calculée : C 72.53, H 8.90

Trouvée : C 72.78, H 9.17

Composé **21b** C₂₇H₄₀O₅ (M = 444.29)



(20*R*)-11β-Hydroxy-11α-(1-méthylprop-2-ényl)-3,3,17,17-(éthylénedioxy)-androst-5-ène

La méthode A donne **21b** sous forme d'une poudre blanche (80 % de rendement) cristallisée par diffusion de l'heptane dans une solution au dichlorométhane.

F = 114 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 1.05 (3H, s, CH₃-18), 1.08 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, CH₃-20), 1.29 (2H, m), 1.23 (3H, s, CH₃-19), 1.54-2.15 (14H, m), 2.34 (1H, dt, *J* = 3.4, 12.2 Hz), 2.62 (1H, dq, *J* = 2.5, 14.3 Hz), 2.93 (1H, dq, *J* = 6.8, 8.8 Hz, CH₃-20), 3.80-3.98 (8H, m, acétals), 5.10 (1H, dd, *J* = 2.2, 17.8 Hz, H-23_{trans}), 5.13 (1H, dd, *J* = 2.2, 9.6 Hz, H-23_{cis}), 5.32 (1H, m, H-6), 5.74 (2H, ddd, *J* = 9.0, 16.2, 10.8 Hz, H-22).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 15.1, 16.9, 21.2, 23.5, 31.0, 32.9, 33.2, 33.8, 37.3, 40.3, 41.7, 43.9, 49.0, 49.7, 50.6, 64.1-64.9 (acétals), 78.3 (C-11), 108.8, 117.6 (C-23), 119.7, 121.4 (C-6), 141.2 (C-22), 142.8 (C-5).

MS (EI 70eV)

m/z 444 [M⁺] (4), 426 [M-H₂O⁺] (1), 99 (100).

IR (KBr)

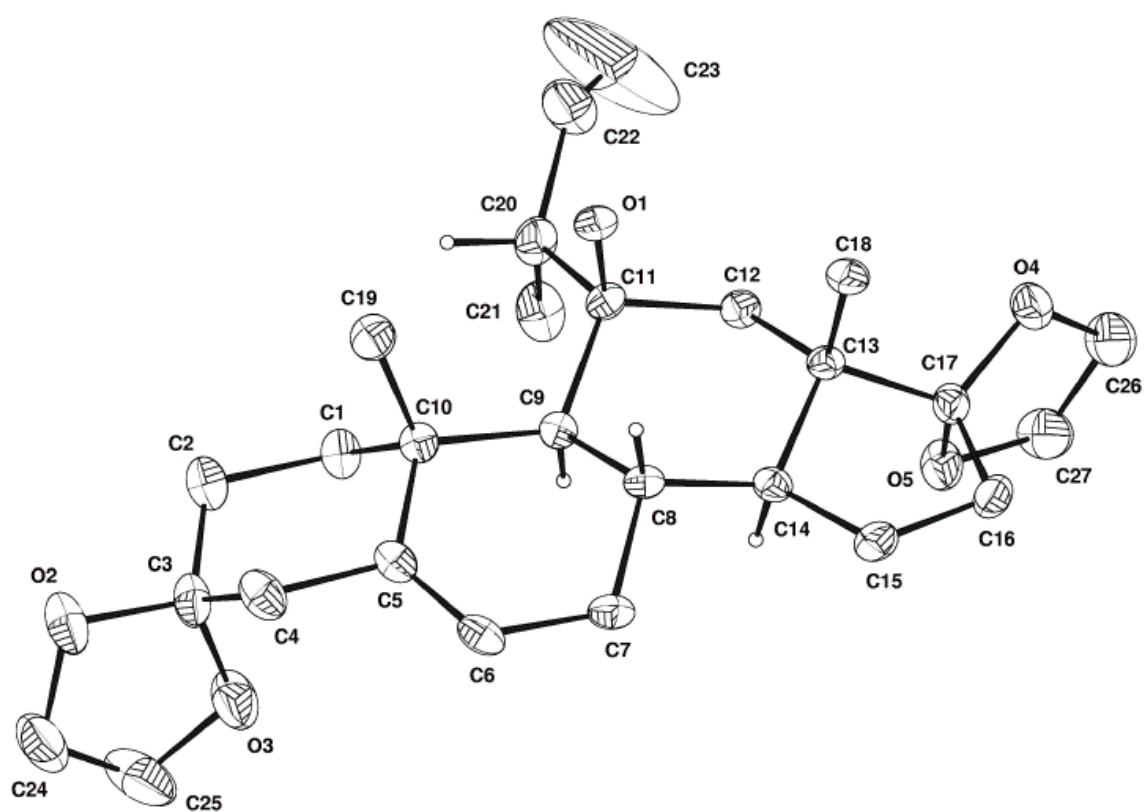
(cm⁻¹) 3541, 2979, 2886.

Analyse élémentaire

Calculée : C 72.94, H 9.07

Trouvée : C 73.10, H 8.88.

Structure RX



CRYSTAL DATA for $C_{27}H_{40}O_5$

Fw	444.6
a (Å)	6.515(2)
b (Å)	17.637(4)
c (Å)	20.435(7)
α (°)	90.
β (°)	90.
γ (°)	90.
V (Å³)	2348(1)
Z	4
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 2₁2₁2₁
Linear absorption coefficient μ (cm⁻¹)	0.79
Density ρ (g.cm⁻³)	1.26
Diffractometer	Enraf-Nonius CAD4
Radiation	MoKα (λ = 0.71069 Å)
Scan type	ω / 2θ
Scan range (°)	0.8 + 0.345 tgθ
θ Limits (°)	1 - 26
Temperature of measurement	295K
Octants collected	0,18; 0,21 ; 0,25
Nb of data collected	2667
Nb of unique data collected	2640
Nb of unique data used for refinement	1724 (Fo)² > 3σ(Fo)²
R = $\Sigma F_o - F_c / \Sigma F_o$	0.0624
Rw = $[\Sigma w(F_o - F_c)^2 / \Sigma w F_o^2]^{1/2}$	0.0770
Extinction parameter	256
Goodness of fit s	1.16
Nb of variables	291
$\Delta\rho_{min}$ (e.Å⁻³)	-0.59
$\Delta\rho_{max}$ (e.Å⁻³)	0.57

Table 1. Fractional parameters for C₂₇H₄₀O₅

Atom	x/a	y/b	z/c	U(eq)
O(1)	1.1791(5)	0.3374(2)	0.3390(2)	0.0511
O(2)	0.8728(9)	0.6595(3)	0.5422(2)	0.0809
O(3)	0.6064(9)	0.6031(3)	0.4892(3)	0.0871
O(4)	0.7405(7)	0.1431(2)	0.2247(2)	0.0669
O(5)	0.4974(6)	0.2319(2)	0.2462(2)	0.0611
C(1)	0.8920(9)	0.5348(3)	0.3934(2)	0.0542
C(2)	0.937(1)	0.6027(3)	0.4375(3)	0.0660
C(3)	0.821(1)	0.5972(3)	0.5008(3)	0.0609
C(4)	0.866(1)	0.5230(3)	0.5331(2)	0.0633
C(5)	0.8272(9)	0.4552(3)	0.4887(2)	0.0468
C(6)	0.699(1)	0.4017(3)	0.5077(2)	0.0519
C(7)	0.6537(9)	0.3330(3)	0.4709(2)	0.0512
C(8)	0.8005(7)	0.3176(2)	0.4142(2)	0.0384
C(9)	0.8580(7)	0.3910(2)	0.3763(2)	0.0387
C(10)	0.9417(7)	0.4560(3)	0.4232(2)	0.0437
C(11)	0.9920(7)	0.3693(2)	0.3149(2)	0.0434
C(12)	0.8794(7)	0.3094(2)	0.2727(2)	0.0444
C(13)	0.8162(7)	0.2379(2)	0.3094(2)	0.0398
C(14)	0.6928(7)	0.2634(2)	0.3684(2)	0.0413
C(15)	0.6042(9)	0.1874(3)	0.3952(3)	0.0565
C(16)	0.5638(8)	0.1403(3)	0.3333(3)	0.0569
C(17)	0.6566(8)	0.1874(2)	0.2755(3)	0.0482
C(18)	0.9996(8)	0.1870(3)	0.3263(2)	0.0500
C(19)	1.1730(9)	0.4489(3)	0.4375(3)	0.0592
C(20)	1.047(1)	0.4365(3)	0.2677(3)	0.0591
C(21)	0.865(1)	0.4750(3)	0.2368(3)	0.0696
C(22)	1.214(1)	0.4135(4)	0.2188(4)	0.0849
C(23)	1.182(3)	0.4202(8)	0.1563(8)	0.2155
C(24)	0.693(2)	0.6903(4)	0.5666(4)	0.0947
C(25)	0.534(2)	0.6647(7)	0.5218(5)	0.1116
C(26)	0.587(1)	0.1319(5)	0.1787(3)	0.0834
C(27)	0.437(1)	0.1967(5)	0.1863(3)	0.0792

Table 2. Anisotropic thermal parameters for C₂₇H₄₀O₅

Atom	U(11)	U(22)	U(33)	U(23)	U(13)	U(12)
O(1)	0.035(2)	0.061(2)	0.064(2)	-0.005(2)	0.004(2)	0.001(2)
O(2)	0.112(4)	0.066(2)	0.086(3)	-0.028(2)	-0.021(3)	0.008(3)
O(3)	0.085(3)	0.077(3)	0.130(4)	-0.038(3)	-0.024(3)	0.023(3)
O(4)	0.065(2)	0.072(2)	0.073(2)	-0.025(2)	-0.003(2)	0.000(2)
O(5)	0.056(2)	0.064(2)	0.075(2)	-0.014(2)	-0.023(2)	0.005(2)
C(1)	0.069(4)	0.047(2)	0.051(2)	0.002(2)	-0.012(3)	0.000(3)
C(2)	0.087(4)	0.051(3)	0.067(3)	-0.007(2)	-0.008(3)	0.004(3)
C(3)	0.072(4)	0.050(3)	0.074(3)	-0.016(2)	-0.021(3)	0.001(3)
C(4)	0.080(4)	0.075(3)	0.047(3)	-0.012(2)	-0.012(3)	0.015(3)
C(5)	0.056(3)	0.052(2)	0.037(2)	-0.001(2)	-0.006(2)	0.012(2)
C(6)	0.068(3)	0.063(3)	0.036(2)	-0.002(2)	0.007(2)	0.017(3)
C(7)	0.049(3)	0.062(3)	0.050(3)	0.007(2)	0.015(2)	0.003(2)
C(8)	0.035(2)	0.046(2)	0.037(2)	0.008(2)	0.002(2)	0.005(2)
C(9)	0.039(2)	0.040(2)	0.039(2)	0.005(2)	-0.005(2)	0.005(2)
C(10)	0.045(2)	0.048(2)	0.040(2)	0.002(2)	-0.008(2)	0.002(2)
C(11)	0.041(2)	0.046(2)	0.044(2)	0.008(2)	0.002(2)	-0.004(2)
C(12)	0.047(3)	0.050(2)	0.038(2)	0.004(2)	0.002(2)	-0.001(2)
C(13)	0.034(2)	0.042(2)	0.045(2)	0.002(2)	0.002(2)	0.004(2)
C(14)	0.036(2)	0.044(2)	0.046(2)	-0.001(2)	-0.000(2)	0.009(2)
C(15)	0.058(3)	0.053(3)	0.068(3)	0.007(2)	0.016(3)	-0.010(3)
C(16)	0.045(3)	0.044(2)	0.095(4)	-0.002(3)	0.001(3)	-0.006(2)
C(17)	0.042(2)	0.041(2)	0.068(3)	-0.009(2)	-0.004(2)	0.004(2)
C(18)	0.042(2)	0.051(2)	0.061(3)	-0.003(2)	0.006(2)	0.008(2)
C(19)	0.049(3)	0.070(3)	0.067(3)	-0.007(3)	-0.015(3)	0.004(3)
C(20)	0.089(4)	0.057(3)	0.048(3)	0.006(2)	0.014(3)	-0.022(3)
C(21)	0.126(6)	0.056(3)	0.053(3)	0.016(2)	-0.002(4)	-0.005(4)
C(22)	0.156(8)	0.068(4)	0.078(4)	0.006(3)	0.054(5)	-0.011(5)
C(23)	0.94(8)	0.13(1)	0.50(4)	0.10(2)	0.62(5)	0.09(2)
C(24)	0.151(8)	0.081(4)	0.084(5)	-0.027(4)	0.029(6)	0.004(6)
C(25)	0.109(7)	0.172(9)	0.110(6)	-0.051(6)	-0.008(6)	0.062(7)
C(26)	0.082(5)	0.117(5)	0.069(4)	-0.027(4)	-0.010(4)	-0.010(4)
C(27)	0.071(4)	0.124(5)	0.061(3)	-0.015(4)	-0.011(3)	0.001(4)

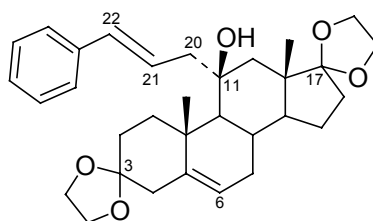
Table 3. Interatomic distances (Å) for C₂₇H₄₀O₅

O(1) - C(11)	1.430(6)	O(2) - C(3)	1.426(7)
O(2) - C(24)	1.39(1)	O(3) - C(3)	1.423(9)
O(3) - C(25)	1.36(1)	O(4) - C(17)	1.409(6)
O(4) - C(26)	1.390(8)	O(5) - C(17)	1.433(6)
O(5) - C(27)	1.429(7)	C(1) - C(2)	1.527(7)
C(1) - C(10)	1.552(6)	C(2) - C(3)	1.50(1)
C(3) - C(4)	1.495(8)	C(4) - C(5)	1.522(7)
C(5) - C(6)	1.318(8)	C(5) - C(10)	1.532(7)
C(6) - C(7)	1.457(7)	C(7) - C(8)	1.527(6)
C(8) - C(9)	1.553(5)	C(8) - C(14)	1.511(6)
C(9) - C(10)	1.591(6)	C(9) - C(11)	1.577(6)
C(10) - C(19)	1.540(7)	C(11) - C(12)	1.548(6)
C(11) - C(20)	1.568(6)	C(12) - C(13)	1.525(6)
C(13) - C(14)	1.518(6)	C(13) - C(17)	1.534(6)
C(13) - C(18)	1.533(6)	C(14) - C(15)	1.560(6)
C(15) - C(16)	1.536(8)	C(16) - C(17)	1.565(8)
C(20) - C(21)	1.51(1)	C(20) - C(22)	1.533(9)
C(22) - C(23)	1.30(2)	C(24) - C(25)	1.45(1)
C(26) - C(27)	1.51(1)		

Table 4. Bond angles (°) for C₂₇H₄₀O₅

C(3) - O(2) - C(24)	108.4(6)	C(3) - O(3) - C(25)	108.5(6)
C(17) - O(4) - C(26)	107.3(5)	C(17) - O(5) - C(27)	108.6(4)
C(2) - C(1) - C(10)	115.5(4)	C(1) - C(2) - C(3)	111.1(5)
O(2) - C(3) - O(3)	106.0(5)	O(2) - C(3) - C(2)	110.0(5)
O(3) - C(3) - C(2)	110.3(6)	O(2) - C(3) - C(4)	111.5(5)
O(3) - C(3) - C(4)	109.2(6)	C(2) - C(3) - C(4)	109.8(5)
C(3) - C(4) - C(5)	113.1(4)	C(4) - C(5) - C(6)	119.4(5)
C(4) - C(5) - C(10)	115.7(5)	C(6) - C(5) - C(10)	124.9(4)
C(5) - C(6) - C(7)	124.9(4)	C(6) - C(7) - C(8)	114.4(4)
C(7) - C(8) - C(9)	112.4(3)	C(7) - C(8) - C(14)	107.0(4)
C(9) - C(8) - C(14)	109.3(3)	C(8) - C(9) - C(10)	112.5(3)
C(8) - C(9) - C(11)	109.1(3)	C(10) - C(9) - C(11)	117.7(4)
C(1) - C(10) - C(5)	104.5(4)	C(1) - C(10) - C(9)	109.7(3)
C(5) - C(10) - C(9)	110.7(4)	C(1) - C(10) - C(19)	110.6(4)
C(5) - C(10) - C(19)	108.1(4)	C(9) - C(10) - C(19)	113.0(4)
O(1) - C(11) - C(9)	107.0(3)	O(1) - C(11) - C(12)	109.2(4)
C(9) - C(11) - C(12)	110.3(4)	O(1) - C(11) - C(20)	108.3(4)
C(9) - C(11) - C(20)	115.6(4)	C(12) - C(11) - C(20)	106.4(4)
C(11) - C(12) - C(13)	114.8(3)	C(12) - C(13) - C(14)	106.7(3)
C(12) - C(13) - C(17)	116.2(4)	C(14) - C(13) - C(17)	99.8(3)
C(12) - C(13) - C(18)	112.6(4)	C(14) - C(13) - C(18)	114.0(3)
C(17) - C(13) - C(18)	106.9(3)	C(8) - C(14) - C(13)	115.7(4)
C(8) - C(14) - C(15)	119.9(4)	C(13) - C(14) - C(15)	102.7(3)
C(14) - C(15) - C(16)	103.8(4)	C(15) - C(16) - C(17)	105.6(4)
O(4) - C(17) - O(5)	106.1(4)	O(4) - C(17) - C(13)	113.0(4)
O(5) - C(17) - C(13)	111.1(3)	O(4) - C(17) - C(16)	114.3(4)
O(5) - C(17) - C(16)	109.1(4)	C(13) - C(17) - C(16)	103.3(4)
C(11) - C(20) - C(21)	114.7(5)	C(11) - C(20) - C(22)	111.3(5)
C(21) - C(20) - C(22)	113.9(5)	C(20) - C(22) - C(23)	120.2(2)
O(2) - C(24) - C(25)	104.7(5)	O(3) - C(25) - C(24)	108.2(8)
O(4) - C(26) - C(27)	106.7(5)	O(5) - C(27) - C(26)	103.8(5)

Composé **22d** C₃₂H₄₂O₅ (M = 506.30)



11β-Hydroxy-11α-cinnamyl-3,3,17,17-(éthylènedioxy)-andro-5-ène

La méthode A permet d'obtenir **22d** sous forme d'une poudre blanche (17 % de rendement).

F = 120 °C

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 1.04 (3H, s, CH₃-18), 1.35 (2H, m), 1.43 (3H, s, CH₃-19), 1.69-2.17 (14H, m), 2.35 (1H, m), 2.42 (1H, dd, *J* = 13.7, 7.6 Hz, CH₃-20), 2.61 (1H, dm, *J* = 15.2 Hz), 2.95 (1H, dd, *J* = 13.7, 7.6 Hz, CH₃-20), 3.78-3.99 (8H, m, acétals), 5.33 (1H, m, H-6), 6.26 (1H, ddd, *J* = 6.6, 7.5, 15.9 Hz, CH₃-21), 6.45 (1H, d, *J* = 15.9 Hz, CH₃-22), 7.18-7.4 (5H, m, H_{arom}).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 14.9, 21.3, 23.6, 31.1, 33.1, 33.2, 33.9, 38.1, 41.3, 41.7, 44.5, 47.1, 49.5, 51.2, 55.3, 64.2, 64.4, 65.1, 108.8, 119.6, 121.7, 126.1, 126.3, 127.2, 128.5, 134, 137.4, 142.4.

MS (ICP/NH₃)

m/z 524 [M+NH₄⁺] (91), 507 [M+H⁺] (100).

IR (KBr)

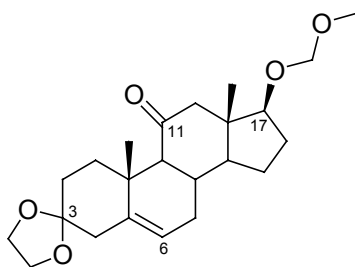
(cm⁻¹) 3494, 2946, 2874, 750, 695.

Analyse élémentaire

Calculée : C 75.86, H 8.36

Trouvée : C 75.74, H 8.47.

Composé **24** C₂₃H₃₄O₅ (M = 390.51)



17β-Méthoxyméthyléther-3,3-(éthylènedioxy)-androst-5-èn-11-one

300 mg (1 mmol) d'adrénostérone sont dissous dans un mélange méthanol/pyridine 1/1 (20 mL) puis la solution est refroidie par un bain eau/glace. NaBH₄ (37.8 mg, 1 mmol) est introduit puis la suspension est agitée à 0°C jusqu'à disparition du produit de départ (environ 30 min). Une solution aqueuse saturée de NH₄Cl est ajoutée. La phase organique est diluée au dichlorométhane et lavée plusieurs fois avec NH₄Cl sat, de l'eau et séchée sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut est cristallisé dans le pentane. Le produit solide obtenu est filtré et la 17β-hydroxy-adrénostérone (298 mg, 98 % de rendement) est engagée ainsi dans la seconde étape.

140 mg de 17β-hydroxyadrénostérone (0.46 mmol) sont dissous dans 5 mL de toluène dans un ballon muni d'un Dean Stark. 10 mg d'APTS et 2 mL d'éthylène glycol sont ajoutés et le mélange est porté au reflux pendant 2h. La suspension est refroidie puis traitée immédiatement avec une solution aqueuse saturée de K₂CO₃. Après plusieurs lavages à l'eau, la phase aqueuse est séchée sur MgSO₄ puis le solvant est évaporé pour donner 129 mg de 17β-hydroxy-3,3-(éthylènedioxy)-androst-5-èn-11-one (80 % de rendement).

Le produit précédent (120 mg, 0.35 mmol) est dissous dans 4 mL de dichlorométhane. 0.18 mL de N,N-diisopropylamine (1.05 mmol) puis 0.08 mL de chlorométhylméthyléther (1.05 mmol) sont alors ajoutés sous argon. La solution est agitée à t.a. pendant 2h avant d'être hydrolysée par de l'eau à 0°C. Du dichlorométhane est ajouté pour diluer la phase organique qui est lavée à l'eau plusieurs fois et séchée sur Na₂SO₄. Le solvant est alors évaporé. Le brut est purifié par chromatographie sur silice flash (EP/AE 7/3) pour donner 70 mg de **24** sous forme d'une poudre blanche (40 % de rendement sur 3 étapes).

CCM (EP/AE = 7/3) : R_f = 0.38.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

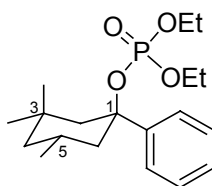
δ (ppm) 0.72 (3H, s, CH₃-18), 1.20 (3H, s, CH₃-19), 1.36 (1H, m), 1.51-1.88 (8H, m), 2.07 (2H, dd, $J = 3.1, 14.1$ Hz), 2.17 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 2.46 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 2.55 (1H, m), 2.61 (1H, m), 3.30 (3H, s, O-CH₃), 3.68 (1H, dd, $J = 8.5, 8.5$ Hz, H-17), 3.88-3.94 (8H, m, H-acétal), 4.55 et 4.57 (1H, d, $J = 15.2$ Hz, H-MOM), 5.31 (1H, m, H-6).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 11.3, 16.8, 21.8, 27.1, 29.6, 30.9, 32.5, 33.9, 35.8, 40.4, 44.5, 48.3, 53.9, 54.0, 59.2, 63.0, 63.2 (C-acétal), 83.4 (C-17), 94.7 (CH₂-MOM), 107.9 (C-3), 119.3 (C-6), 140.0 (C-5), 208.9 (C-11).

PRODUITS DU CHAPITRE II

Composé **14d** C₁₉H₃₁O₄P (M = 354.42)



(±)-Diéthyl-1-phényl-3, 3, 5-triméthylcyclohexan-1-ol phosphate

218 mg de l'alcool **14a** (1 mmol) sont introduits dans un tricol et dissous dans 5 mL de THF. n-BuLi (2.5 M in hexanes, 0.44 mL, 1.1 mmol) est introduit goutte-à-goutte à t.a., puis 1.25 mL de TMEDA (7 mmol) et 0.16 mL de diéthylchlorophosphate (1.1 mmol) sont ajoutés successivement à t.a.. Le milieu est agité pendant 3h, dilué au diéthyléther et hydrolysé par une solution de carbonate de potassium saturée. La phase organique est lavée plusieurs fois et séchée sur MgSO₄. Le solvant est évaporé. Le brut est analysé comme tel.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.95 (3H, s, CH_{3eq}-3), 1.00 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CH₃-5), 1.27 (3H, s, CH_{3ax}-3), 1.34-1.41 (6H, m, CH₃-Et), 4.06-4.20 (4H, m, CH₂-Et).

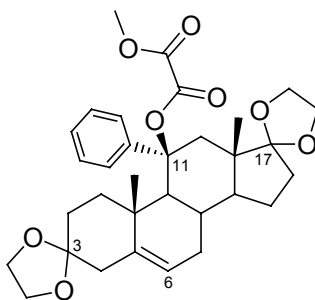
RMN ³¹P (80 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) -4.64.

Méthode générale pour la préparation des oxalates **31a-c** :

Une solution de *n*-BuLi (2.1 M in hexanes, 1.6 mL, 3.36 mmol) est ajoutée lentement à une solution de l'alcool **18a** (2.1 mmol) dans 20 mL de THF refroidie à la température d'addition (-35 °C pour **18a**). Cette solution est agitée pendant 5 min à cette température puis 0.4 mL de chlorooxoacétate de méthyle (4.2 mmol) sont additionnés très lentement à cette température. La solution est agitée pendant 1h à cette température puis le bain est enlevé et la température remonte à t.a.. Une heure après avoir enlevé le bain la solution est diluée à AE (50 mL) puis hydrolysée par une solution aqueuse de K₂CO₃ sat. La phase organique est séparée, lavée à l'eau puis le solvant est évaporé pour donner une poudre blanchâtre qui est utilisée sans purification. Si nécessaire, un échantillon peut être obtenu dans le cas de **31b-c** par chromatographie sur gel de silice flash (DC/AE 100/1).

Composé **31a** C₃₂H₄₀O₈ (M = 552.66)

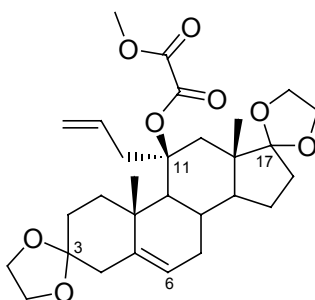


11 α -Phényl-11 β -(O-méthyloxoacétate)-3,3,17,17-(éthylènedioxy)androst-5-ène

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : brut

δ (ppm) 0.65 (2H, m), 0.94 (2H, m), 1.01 (3H, s, CH₃-18), 1.37 (3H, s, CH₃-19), 1.40-2.35 (11H, m), 2.54 (1H, m), 3.20 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 3.74-3.93 (8H, m, H-acétals), 3.94 (3H, s, O-CH₃), 5.29 (1H, m, H-6), 7.14-7.29 (5H, m, H_{arom}).

Composé **31b** C₂₉H₄₀O₈ (M = 516.62)



11 α -Allyl-11 β -(O-méthoxyacétate)-3,3,17,17-(éthylènedioxy)androst-5-ène

Température d'addition optimale : - 60 °C.

F = 72 °C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.85 (4H, m), 0.92 (3H, s), 1.25 (5H, m), 1.42 (3H, s), 1.61-2.17 (16H, m), 2.63 (1H, m), 2.65 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 2.91 (1H, dd, $J = 15.0, 6.0$ Hz), 3.48 (1H, dd, $J = 15.0, 6.0$ Hz), 3.86 (3H, s, CH₃-O), 3.81-3.96 (8H, m), 5.14 (1H, d, $J_{\text{trans}} = 17.4$ Hz), 5.16 (1H, d, $J_{\text{cis}} = 10.5$ Hz), 5.31 (1H, bs), 5.82 (1H, m).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 14.3, 21.5, 23.5, 31.0, 31.9, 32.9, 34.1, 36.8, 38.0, 41.1, 41.7, 44.2, 44.7, 50.3, 52.4, 53.2, 64.2, 64.5, 64.6, 65.1, 94.1, 108.5, 119.5, 119.7, 121.4, 134.1, 141.8, 156.6, 158.8.

MS (EI 70eV)

m/z 516 [M]⁺(3), 457 [M-CO₂Me]⁺(5), 413 (9), 99 (100).

IR (KBr)

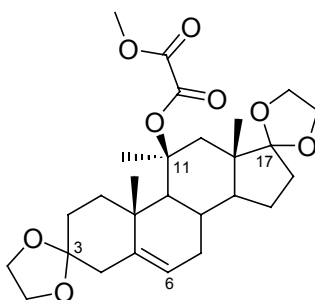
(cm⁻¹) 1763, 1737.

Analyse élémentaire

Calculée : C, 67.42; H, 7.80

Trouvée : C, 67.28; H, 7.99.

Composé **31c** C₂₇H₃₈O₈ (M = 490.59)



11 α -Méthyl-11 β -(O-méthylxoacétate)-3,3,17,17-(éthylènedioxy)androst-5-ène

Température d'addition optimale : - 70 °C.

F = 82 °C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.91 (3H, s), 1.28-1.47 (4H, m), 1.38 (3H, s), 1.60-2.21 (21H, m), 1.90 (3H, s), 2.61 (1H, bd, J = 14.8 Hz), 2.69 (1H, d, J = 14.9 Hz), 3.86 (3H, s), 3.82-3.96 (8H, m), 5.35 (1H, m).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 14.5, 21.0, 23.3, 31.1, 31.3, 32.1, 32.4, 34.2, 38.4, 40.4, 41.6, 41.8, 44.6, 51.2, 53.2, 59.4, 64.2, 64.4, 64.6, 65.1, 90.8, 108.6, 119.3, 121.5, 141.0, 156.4, 158.8.

MS (EI 70eV)

m/z 490 [M]⁺ (1), 431 [M-CO₂Me]⁺ (1), 387 (4), 99 (100)

IR (KBr)

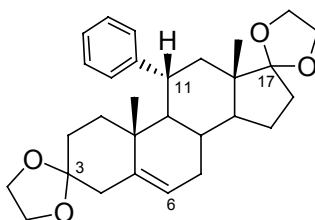
(cm⁻¹) 1764, 1740.

Analyse élémentaire

Calculée : C, 66.10; H, 7.81

Trouvée : C, 65.58; H, 8.08.

Composé **R-32a** C₂₉H₃₉O₄ (M = 450.61)



11α-(*R*)-Phényl-3,3,17,17-(éthylènedioxy)androst-5-ène

Une solution de **31a** (100 mg, 0.18 mmol), *n*-Bu₃SnH (0.09 mL, 0.36 mmol) et AIBN (5 mg, 20 mol%) dans du toluène (2.2 ml) est chauffée à 80°C pendant 2h. Le solvant est évaporé et le brut est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice flash (EP 100 % puis EP/AE 9/1) pour donner 13.8 mg de **R-32a** (17 % de rendement) sous forme d'une poudre blanche.

F = 91 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.70-0.91 (3H, m), 0.98 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.21-1.85 (20H, m), 2.01-2.08 (3H, m), 2.48 (1H, dq, *J* = 13.7, 3.6 Hz), 2.99 (1H, ddd, *J* = 12.5, 10.4, 4.7 Hz, H-11), 3.71-3.94 (8H, m, acétals), 5.41 (1H, bs, H-6), 7.03-7.21 (5H, m, H_{arom}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 14.5, 18.4, 23.4, 31.1, 31.7, 33.6, 34.3, 38.0, 39.8, 40.7, 42.3, 43.7, 45.6, 49.4, 53.0, 64.0, 64.3, 64.5, 65.1 (acétals), 68.2, 77.2, 108.9, 119.1, 119.5, 122.4, 125.6, 128.4, 140.6, 149.2.

MS (EI 70eV)

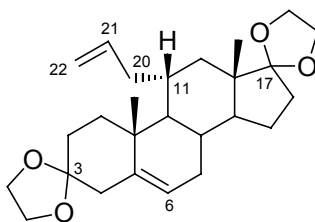
m/z 451 [M⁺+H] (100), 389 (32)

HRMS for (M⁺+H)

Calculée : 451.2848

Trouvée : 451.2849.

Composé **R-32b** C₂₉H₃₉O₄ (M = 414.58)



11α-(*R*)-Allyl-3,3,17,17-(éthylènedioxy)androst-5-ène

Une solution de **31b** (200 mg, 0.39 mmol), *n*-Bu₃SnH (0.21 mL, 0.77 mmol) et AIBN (10 mg, 20 mol%) dans du toluène (4.8 ml) est chauffée au reflux pendant 1h. Le milieu réactionnel est refroidi, hydrolysé et la phase organique est séparée, lavée et séchée sur MgSO₄. Le solvant est évaporé et le brut est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice flash (EP 100 % puis EP/AE 9/1), préalablement neutralisée par une solution de NEt₃ à 5% v/v dans EP, pour donner 34 mg de **R-32b** (21 % de rendement), 50 mg de **S-32b** (31 % de rendement), et 49 mg de **35** (27 % de rendement).

F = 132 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.84 (3H, s, CH₃-18), 1.06 (1H, t, *J* = 10.2 Hz, H-9), 1.15 (3H, s, CH₃-19), 1.19-1.29 (1H, m, H-15), 1.35-1.47 (5H, m, H-1, 8, 12, 12, 14), 1.61-1.71 (3H, m, H-2, 4, 15), 1.74-1.97 (5H, m, H-2, 4, 11, 16, 16), 2.03-2.22 (3H, m, H-1, 7, 20), 2.42 (1H, dm, *J* = 14.7 Hz, H-20), 2.58 (1H, dq, *J* = 14.0, 2.6 Hz, H-7), 3.81-3.98 (8H, m, H-acétals), 4.97 (1H, bd, *J*_{trans} = 15.9 Hz, H-22), 4.98 (1H, bd, *J*_{cis} = 11.5 Hz, H-22), 5.43 (1H, bd, *J* = 5.6 Hz, H-6), 5.73-5.82 (1H, m, H-21).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 14.8 (C-18), 17.7 (C-19), 23.4 (C-15), 31.3 (C-2), 31.6 (C-4), 32.7 (C-11), 34.2 (C-8, 16), 37.9 (C-1), 38.3 (C-12), 39.9 (C-10), 41.5 (C-20), 42.7 (C-7), 45.3 (C-13), 49.4 (C-14), 52.2 (C-9), 64.3, 64.4, 64.6, 65.2 (C-acétals), 109.0 (C-3), 116.1 (C-22), 119.7 (C-17), 122.8 (C-6), 137.0 (C-21), 140.7 (C-5).

MS (EI 70eV)

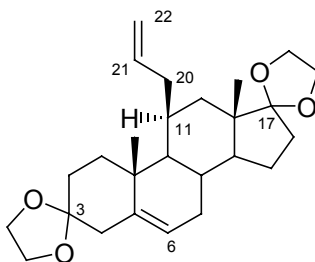
m/z 414 [M⁺] (1), 99 (100)

Analyse élémentaire

Calculée : C 75.32, H 9.24

Trouvée : C 74.97, H 9.44.

Composé **S-32b** C₂₉H₃₉O₄ (M = 414.58)



11β-(*S*)-Allyl-3,3,17,17-(éthylènedioxy)androst-5-ène

F = 132 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.95 (3H, s, CH₃-18), 1.15 (3H, s, CH₃-19), 1.19-1.30 (1H, m, H-15), 1.35-1.42 (1H, m, H-14), 1.46-1.55 (3H, m, H-1, 9, 12), 1.63-1.78 (7H, m, H-2, 2, 4, 8, 12, 15, 16), 1.85 (1H, dt, *J* = 13.1, 3.6 Hz, H-1), 1.97-2.03 (1H, m, H-16), 2.09-2.25 (4H, m, H-4, 7, 11, 20), 2.48-2.52 (1H, m, H-20), 2.56 (1H, dq, *J* = 14.0, 2.6 Hz, H-7), 3.81-3.98 (8H, m, H-acétals), 4.96-5.02 (2H, m, H-22, 22), 5.16-5.17 (1H, m, H-6), 5.68-5.78 (1H, m, H-21).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 16.0 (C-18), 21.6 (C-19), 22.9 (C-15), 29.4 (C-8), 30.9 (C-2), 31.8 (C-4), 32.2 (C-12), 34.2 (C-16), 34.7 (C-1, 11), 36.9 (C-10), 37.2 (C-20), 40.8 (C-7), 45.6 (C-13), 52.4 (C-9), 53.4 (C-14), 64.2, 64.5, 64.6, 65.1 (C-acétals), 109.0 (C-6), 115.6 (C-22), 119.8 (C-17), 120.9 (C-3), 139.7 (C-21), 141.7 (C-5).

MS (EI 70eV)

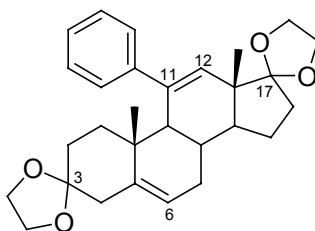
m/z 414 [M⁺] (1), 99 (100).

HRMS pour (M⁺-H)

Calculée : 413.2692

Trouvée : 413.2690.

Composé **33a** C₂₉H₃₇O₄ (M = 448.61)



11-Phényl-3,3,17,17-(éthylènedioxy)androst-5,11(12)-diène

Une solution de **31a** (604 mg, 1.09 mmol) dans 30 mL de toluène est portée au reflux toute une nuit. La phase organique est lavée avec de l'eau, séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous vide. Le brut est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice flash (EP/EA 85/15) pour donner 374 mg de **33a** (76 % de rendement) sous forme d'une poudre blanche.

F = 211 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.77 (1H, dt, *J* = 13.3, 3.7 Hz), 1.00 (1H, dt, *J* = 13.7, 4.1 Hz), 1.06 (6H, s), 1.23-1.52 (4H, m), 1.74 (1H, m), 1.82-2.12 (8H, m), 2.41 (1H, dq, *J* = 13.7, 2.1 Hz), 2.60 (1H, m), 3.75-3.95 (8H, m, H-acétals), 5.52 (1H, bs), 5.80 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, H-12), 7.13-7.29 (5H, m)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 17.6, 18.5, 21.9, 31.9, 33.6, 35.0, 38.2, 41.4, 42.3, 46.4, 47.5, 55.6, 64.0, 64.1, 64.3, 65.2, 77.2, 109.0, 118.5, 123.4, 125.9, 126.9, 127.6, 128.1, 128.4, 136.9, 140.9, 141.9, 146.7.

MS (EI 70eV)

m/z 448 [M⁺] (9), 386 (1), 99 (100)

IR (KBr)

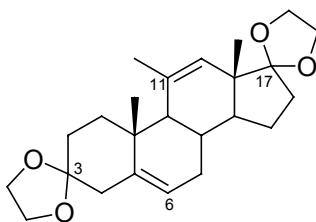
(cm⁻¹) 759, 694.

Analyse élémentaire

Calculée : C 77.64, H 8.09

Trouvée : C 77.48, H 8.16.

Composés **33c** C₂₄H₃₄O₄ (M = 386.52)



11-Méthyl-3,3,17,17-(éthylènedioxy)androst-5,11(12)-diène

Une solution de **31c** (613 mg, 1.25 mmol) dans 30 mL de mésitylène est portée au reflux pendant 2 h. La phase organique est lavée avec de l'eau, séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous vide. Le brut est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice flash (EP/EA 9/1) pour donner 173 mg de **33c** (36 % de rendement) et 69 mg de **34c** (14 % de rendement) sous forme de poudres blanches.

F = 80 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) δ 0.92 (3H, s), 1.07 (3H, s), 1.30 (2H, m), 1.48 (1H, dt, *J* = 13.8, 3.9 Hz), 1.66 (2H, m), 1.81 (3H, s), 1.75-1.97 (10H, m), 2.14 (1H, dd, *J* = 13.7, 3.0 Hz), 2.31 (1H, dt, *J* = 13.1, 3.6 Hz), 2.52 (1H, dq, *J* = 13.7, 2.1 Hz), 3.87-4.01 (8H, m, H-acétals), 5.51 (1H, bd, *J* = 6.0 Hz, H-6), 5.70 (1H, s, H-12).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 17.6, 18.0, 22.1, 27.6, 30.9, 31.3, 33.7, 34.9, 37.4, 40.5, 42.6, 46.7, 47.1, 56.7, 64.2, 64.3, 64.4, 65.2 (C-acétals), 109.0, 118.7, 123.4, 133.3, 135.0, 141.7

MS (EI 70eV)

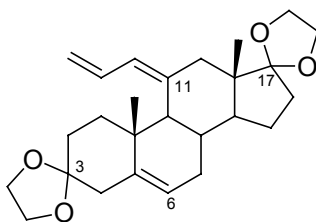
m/z 386 [M]⁺ (5), 99 (100).

Analyse élémentaire

Calculée : C 74.58, H 8.87

Trouvée : C 74.55, H 8.96.

Composé **34b** C₂₆H₃₆O₄ (M = 412.56)



11-(Vinylméthylidène)-3,3,17,17-(éthylènedioxy)androst-5-ène

Une solution de **31b** (100 mg, 0.19 mmol) dans 2 mL de toluène est portée au reflux toute une nuit. La phase organique est lavée avec de l'eau, séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous vide. Le brut est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice flash (EP/EA 9/1) pour donner 33 mg de **34b** (42 % de rendement) sous forme d'une poudre blanche.

F = 110 °C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.91 (3H, s), 1.08 (3H, s), 1.18-1.37 (3H, m), 1.51 (1H, dt, *J* = 13.8, 3.9 Hz), 1.66-2.03 (13H, m), 2.13 (1H, dd, *J* = 13.8, 3.3 Hz), 2.25 (1H, dt, *J* = 13.2, 3.6 Hz), 2.48 (1H, bd, *J* = 13.8 Hz), 2.84 (2H, m), 3.90-4.01 (8H, m), 5.01 (1H, bd, *J*_{trans} = 17.4 Hz), 5.02 (1H, bd, *J*_{cis} = 10.2 Hz), 5.51 (1H, bd, *J* = 5.7 Hz, H-6), 5.76 (2H, m).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 17.5, 17.7, 21.9, 30.9, 31.3, 33.9, 35.0, 37.5, 41.0, 42.6, 42.7, 46.5, 47.3, 55.9, 64.3, 64.3, 64.4, 65.3 (C-acétals), 108.9, 115.9, 118.7, 123.6, 133.5, 137.4, 137.5, 141.7.

MS (ICP/NH₃)

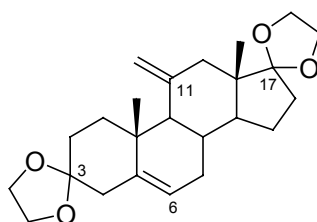
m/z 430 [M+NH₄] (100).

Analyse élémentaire

Calculée : C 75.69, H 8.80

Trouvée : C 75.53, H 8.97.

Composé **34c** C₂₄H₃₄O₄ (M = 386.52)



11-Méthylidène-3,3,17,17-(éthylènedioxy)androst-5-ène

Mode opératoire : voir **33c**.

F = 234 °C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) δ 0.77 (3H, s), 1.23 (1H, m), 1.29 (3H, s), 1.38 (1H, dt, *J* = 14.1, 3.9 Hz), 1.55-1.98 (11H, m), 2.14 (1H, dt, *J* = 14.1, 3.0 Hz), 2.38 (1H, bd, *J* = 12.0 Hz), 2.47 (1H, dt, *J* = 13.8, 3.7 Hz), 2.61 (1H, dq, *J* = 14.4, 2.9 Hz), 3.83-3.99 (8H, m, H-acétals), 4.98 (2H, bd, *J* = 8.4 Hz, H-20), 5.30 (1H, bs, H-6).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 14.4, 18.7, 23.1, 31.1, 32.0, 33.5, 34.5, 34.9, 37.4, 41.9, 45.6, 46.6, 51.1, 54.1, 64.2, 64.4, 64.5, 65.2, 109.1, 113.5 (C-20), 119.0, 120.7 (C-6), 141.6, 145.0.

MS (EI 70eV)

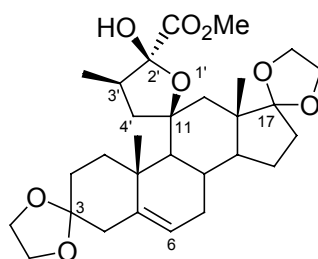
m/z 387 [M+H]⁺ (100).

Analyse élémentaire

Calculée : C 74.58, H 8.87

Trouvée : C 74.54, H 8.95.

Composé **35** C₂₉H₄₂O₈ (M = 518.64)



Spiro[3,3,17,17-(éthylènedioxy)androst-5-ène-11,5'-tétrahydrofuran-3'-(*R*)-méthyl-2'-(*R*)-hydroxy-2'-méthylacétate]

Mode opératoire : voir *R*-**32b**.

F = 132 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.86 (3H, s, CH₃-18), 0.96 (3H, d, J = 6.7 Hz, CH₃-3'), 1.19-1.31 (1H, m, H-15), 1.37 (3H, s, CH₃-19), 1.36-1.45 (1H, m, H-14), 1.50-1.60 (3H, m, H-1, 9, 12), 1.65-1.86 (7H, m, H-2, 2, 4', 7, 8, 15, 16), 1.96-2.03 (2H, m, H-7, 16), 2.09 (1H, dd, J = 14.5, 3.2 Hz, H-4), 2.16 (1H, d, J = 13.6 Hz, H-12), 2.57 (1H, dd, J = 14.5, 2.9 Hz, H-4), 2.58 (1H, t, J = 12.5 Hz, H-4'), 2.74 (1H, dt, J = 12.2, 3.5 Hz, H-1), 2.95 (1H, sep, H-3'), 3.83 (3H, s, CH₃-ester), 3.86-3.98 (8H, m, H-acétals), 5.29-5.31 (1H, m, H-6).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 13.0 (Me-3'), 13.7 (C-18), 20.7 (C-19), 23.9 (C-15), 31.1 (C-2), 34.0 (C-8, 7, 16), 36.6 (C-1), 37.9 (C-3'), 41.7 (C-10), 41.9 (C-4), 44.3 (C-13), 45.2 (C-12), 48.0 (C-4'), 49.7 (C-14), 53.0 (CH₃-ester), 53.3 (C-9), 64.2, 64.3, 64.4, 65.0 (C-acétals), 89.0 (C-11), 102.9 (C-2'), 108.9 (C-3), 119.8 (C-17), 121.4 (C-6), 142.9 (C-5), 172.7 (COO).

MS (ICP/NH₃)

m/z 536 [M+NH₄]⁺ (7.5), 519 [M+H]⁺ (100), 501 [M-H₂O+NH₄]⁺ (70).

IR (KBr)

(cm⁻¹) 1744.

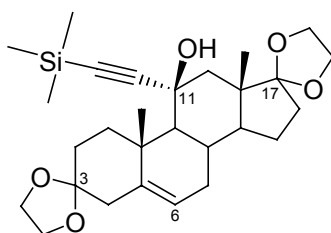
Analyse élémentaire

Calculée : C 67.16, H 8.16

Trouvée : C 66.78, H 8.30.

PRODUITS DU CHAPITRE III

Composé **41a** C₂₈H₄₂O₅Si (M = 486.28)



11 β -Hydroxy-11 α -(triméthylsilyléthynyl)-3,3,17,17-(éthylènedioxy)-androst-5-ène

n-BuLi (1.6M in hexane, 2.9 ml, 4.62 mmol) est ajouté lentement à une solution de triméthylsilylacétylène (0.65 mL, 4.63 mmol) en solution dans 6 mL de THF à 5°C. Le bain froid est retiré après l'addition et la solution est agitée à t.a. pendant 1h30. Une solution de **10** (600 mg, 1.54 mmol) dans du THF (12 ml) est alors lentement additionnée. Le mélange est agité à t.a. pendant 1h30, avant d'être hydrolysé. Du dichlorométhane est ajouté, la phase organique est séparée, lavée et séchée sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous vide et le brut est purifié par colonne chromatographique flash (EP/AE 9/1) pour donner 258 mg de **41a** (34% de rendement) sous forme d'une poudre blanche.

CCM (EP/AE = 6/4) : R_f = 0.71.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.13 (9H, s, Si-CH₃), 0.88 (1H, m), 1.06 (3H, s, CH₃), 1.29 (2H, m), 1.36 (3H, s, CH₃), 1.46-2.05 (13H, m), 2.10 (2H, dd, *J* = 3.1, 14.7 Hz), 2.21 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 2.64 (2H, m), 3.81-4.03 (8H, m, acétal), 2.29 (1H, m, H-6).

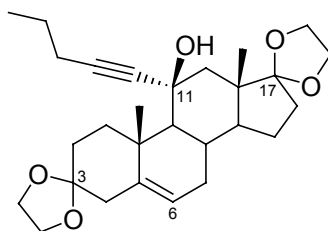
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.0 (C-Si), 16.0 (CH₃), 21.8 (CH₃), 23.5, 31.0, 32.6, 34.4, 37.8, 40.2, 41.7, 44.9, 49.9, 51.2, 56.6, 64.4, 64.6, 64.8, 65.4, 71.7 (C-11), 88.2 (C-alcyne), 109.3, 114.5 (C-alcyne), 119.7, 121.1 (C-6), 141.8 (C-5).

MS (EI 70eV)

m/z 486 [M⁺] (4), 99 (100).

Composé **41b** C₂₈H₄₀O₅ (M = 456.28)



11β-Hydroxy-11α-pent-1-ynyl-3,3,17,17-(éthylènedioxy)-androst-5-ène

n-BuLi (1.6M in hexane, 2.2 ml, 3.51 mmol) est ajouté goutte-à-goutte à une solution de 1-pentyne (0.34 mL, 3.51 mmol) dans 2.3 mL de THF à 5°C. Le bain froid est retiré puis la solution est agitée à t.a. pendant 45 min. Une solution de **10** (450 mg, 1.17 mmol) dans le THF (7mL) est alors additionnée puis le mélange est agité pendant 1h30 à t.a. avant d'être hydrolysé. 50 mL de dichlorométhane sont alors ajoutés pour diluer la phase organique qui est séparée de la phase aqueuse, lavée plusieurs fois à l'eau et séchée sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous vide et le brut est purifié par colonne chromatographique flash (EP/AE 9/1) pour donner 124 mg de **41b** (23 % de rendement) sous forme de poudre blanche.

CCM (EP/AE = 9/1) : R_f = 0.22.

F = 146 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.95 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.06 (3H, s, CH₃-18), 1.27 (2H, m), 1.36 (3H, s, CH₃-19), 1.40-1.55 (4H, m), 1.60 (1H, d, *J* = 10.9 Hz), 1.66-1.92 (8H, m), 1.98-2.22 (6H, m), 2.62 (1H, bd, *J* = 14.9 Hz), 2.66 (1H, bd, *J* = 10.1 Hz), 3.86-3.98 (8H, m, H-acétals), 5.28 (1H, m, H-6).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 13.5, 15.6, 20.8, 21.6, 21.9, 23.2, 30.7, 31.0, 32.6, 34.1, 37.4, 39.8, 41.4, 44.7, 50.3, 50.9, 56.5, 64.1, 64.4, 64.5, 65.0, 71.2 (C-11), 84.2 (C-alcyne), 88.8 (C-alcyne), 109.1, 119.5, 120.1 (C-6), 141.5 (C-5).

MS (EI 70eV)

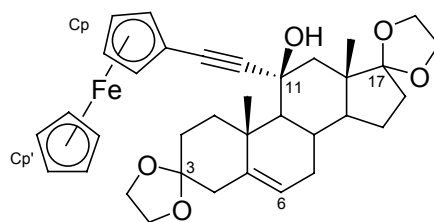
m/z 456 [M⁺] (10), 348 [M-H₂O⁺] (5), 99 (100).

Analyse élémentaire

Calculée : C 73.65, H 8.83

Trouvée : C 72.81, H 9.40.

Composé **41d** C₃₅H₄₂O₅Fe (M = 598.20)



11β-Hydroxy-11α-(éthynylferrocène)-3,3,17,17-(éthylènedioxy)-androst-5-ène

n-BuLi (1.6M in hexane, 0.97 ml, 1.58 mmol) est ajouté goutte-à-goutte à une solution d'éthynylferrocène (332 mg, 1.58 mmol) dans 2 mL de THF à t.a.. La solution est agitée à t.a. pendant 30 min. Une solution de **10** (200 mg, 0.53 mmol) dans le THF (4 mL) est alors additionnée puis le mélange est agité pendant 1h30 à t.a. avant d'être hydrolysé. 50 mL de dichlorométhane sont alors ajoutés pour diluer la phase organique qui est séparée de la phase aqueuse, lavée plusieurs fois à l'eau et séchée sur MgSO₄. Le solvant est évaporé sous vide et le brut est purifié par colonne chromatographique flash (EP/AE 9/1) pour donner 35 mg de **41d** (11 % de rendement) sous forme de poudre jaune.

CCM (EP/AE = 8/2) : R_f = 0.27.

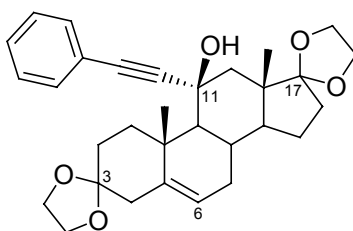
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.77 (3H, t, *J* = 13.9 Hz), 0.98 (3H, s, CH₃-18), 1.03-1.26 (5H, m), 1.30 (3H, s, CH₃-19), 1.39-1.94 (11H, m), 2.03 (2H, dd, *J* = 2.4, 14.5 Hz), 2.18 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 2.56 (1H, dq, *J* = 2.8, 13.8 Hz), 2.62 (1H, dt, *J* = 13.2, 3.3), 3.75-3.87 (8H, m, H-acétals), 4.05 (2H, t, *J* = 3.8 Hz, H-Cp), 4.09 (5H, s, H-Cp'), 4.22 (2H, t, *J* = 3.2 Hz, H-Cp), 5.21 (1H, m, H-6).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 15.7, 21.7, 23.2, 30.7, 30.8, 32.4, 34.2, 37.5, 39.8, 41.5, 44.7, 50.1, 50.9, 56.6, 64.2, 64.5, 65.1, 65.8, 68.3 (C-Cp), 69.5 (C-Cp'), 70.8 (C-Cp), 71.7 (C-11), 77.2, 82.2, 93.8, 109.1, 119.5, 120.9 (C-6), 141.6 (C-5).

Composé **41e** C₃₁H₃₈O₅ (M = 490.27)



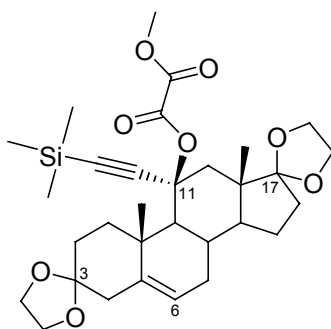
11β-Hydroxy-11α-(phényléthynyl)-3,3,17,17-(éthylénedioxy)-androst-5-ène

Le phénylacétylène (0.43 mL, 3.86 mmol) est ajouté à une suspension de sodium métal (89 mg, 3.86 mmol) dans 3 mL de diéthyléther sous argon. Après 1 h à t.a., tout le sodium a disparu et le solvant est évaporé sous rampe. Une solution de **10** (500 mg, 1.29 mmol) dans 15 mL de THF est alors ajoutée au phénylacétylure de sodium. Le mélange est agité à t.a. pendant 2h puis de l'éthanol absolu est ajouté. Le mélange est alors hydrolysé. De l'acétate d'éthyle est ajouté et la phase organique est séparée, lavée à l'eau puis séchée sur MgSO₄. Le brut est purifié par colonne chromatographique flash (EP/AE 75/25) pour donner 38 mg de **41e** (6 % de rendement) sous forme de poudre blanche.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.82-0.88 (1H, m), 0.90 (3H, s, CH₃-18), 1.11 (3H, s, CH₃-19), 1.161.61 (10H, m), 1.71-2.15 (10H, m), 2.49 (1H, bd, *J* = 13.5 Hz), 2.73 (1H, dd, *J* = 0.3, 15.6 Hz), 3.75-3.95 (8H, m, H-acétals), 5.47 (1H, d, *J* = 5 Hz, H-6), 7.25-7.43 (5H, m, H-arom).

Composé **42** C₃₁H₄₄O₈Si (M = 572.76)



11 α -(Triméthylsilyléthynyl)-11 β -(O-méthoxyloxoacétate)-3,3,17,17-(éthylènedioxy)-androst-5-ène

Le mode opératoire est le même que pour **31a-c** avec une température d'addition optimale de -60°C.

CCM (EP/AE = 7/3) : R_f = 0.56.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.13 (9H, s, CH₃-Si), 0.88 (3H, s, CH₃-18), 0.90 (1H, m), 1.26-1.36 2H, m), 1.38 (3H, s, CH₃-19), 1.44-1.59 (2H, m), 1.64-1.89 (7H, m), 1.93-2.20 (5H, m), 2.55-2.60 (1H, m), 2.65 (1H, dq, J = 14.3, 2.5 Hz), 2.91 (1H, d, J = 15.1 Hz), 3.81-4.03 (8H, m, H-acétals), 3.87 (3H, s, O-CH₃), 5.31 (1H, m, H-6).

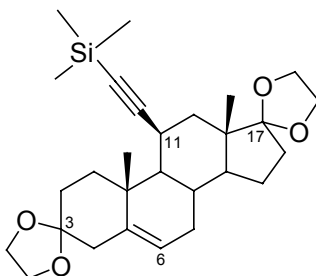
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.0, 15.3, 21.8, 23.6, 31.2, 32.7, 34.8, 38.2, 40.5, 42.1, 42.3, 44.9, 51.6, 53.9, 58.7, 64.7, 64.9, 65.1, 65.6, 77.7, 81.5, 109.4, 119.7, 121.2, 141.8, 155.4, 159.1.

IR (KBr)

(cm⁻¹) 2953, 2878, 1771, 1751.

Composé **43** C₂₈H₄₂O₄Si (M = 470.72)



11β-(S)-(Triméthylsilyléthynyl)-3,3,17,17-(éthylènedioxy)-androst-5-ène

L'oxalate **42** (124 mg, 0.22 mmol), Ph₃SnH (152 mg, 0.43 mmol) et AIBN (90 mg, 0.43 mmol) sont mis en solution dans 3 mL de toluène (sec et dégazé) sous argon à t.a.. Le mélange est alors plongé dans un bain préchauffé à 80 °C et agité à cette température pendant 2h. La solution est hydrolysée. La phase organique est diluée au toluène et lavée plusieurs fois à l'eau. Elle est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée sur célite et le solvant est évaporé sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (EP/AE 95/5) pour donner 21 mg de **43** (20 % de rendement) et 51 mg de **44** (49 % de rendement) sous forme de poudres blanches.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.10 (9H, s, CH₃-Si), 1.17 (3H, s, CH₃-18), 1.20-1.36 (5H, m), 1.42 ((3H, s, CH₃-19), 1.62-2.05 (10H, m), 2.11 (1H, dd, *J* = 3.2, 14.7 Hz), 2.59 (1H, dq, *J* = 14.5, 3.2 Hz), 3.12 (1H, dt, *J* = 2.0, 5.9 Hz, H-11), 3.79-3.96 (8H, m, H-acétals), 5.20 (1H, m, H-6).

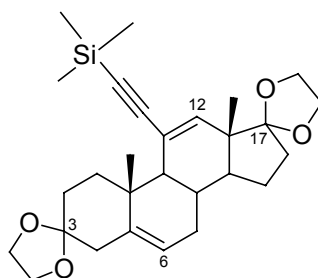
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.0, 16.7, 20.8, 23.1, 26.4, 30.0, 31.2, 31.6, 34.5, 35.9, 37.4, 37.7, 41.2, 46.1, 52.5, 53.1, 64.5, 64.7, 64.8, 65.4, 88.9, 109.5, 113.9, 119.7, 121.1 (C-6), 141.5 (C-5).

MS (ICP/NH₃)

m/z 488 [M+NH₄⁺] (20), 471 [M+H⁺] (100).

Composé **44** C₂₈H₄₀O₄Si (M = 468.72)



11-(Triméthylsilyléthynyl)-3,3,17,17-(éthylènedioxy)-androst-5,11(12)-diène

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.11 (9H, s, CH₃-Si), 0.80-0.86 (3H, m), 0.92 (3H, s, CH₃-18), 1.14 (3H, s, CH₃-19), 1.21-1.48 (6H, m), 1.64-1.79 (6H, m), 2.04 (1H, m), 2.12 (1H, dd, $J = 3.0, 13.9$ Hz), 2.51 (1H, bd, $J = 14.7$ Hz), 3.21 (1H, dt, $J = 13.6, 3.6$ Hz), 3.87-3.97 (8H, m, H-acétals), 5.45 (1H, m, H-6), 6.41 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H-12).

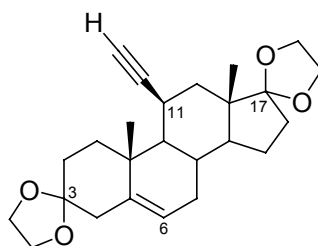
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 17.8, 18.0, 21.9, 30.6, 31.2, 32.7, 35.0, 36.8, 40.1, 42.6, 46.2, 48.1, 55.0, 64.1, 64.5, 64.6, 65.6, 93.4, 109.5, 109.9, 118.3, 119.3, 122.2, 122.5 (C-6), 141.7 (C-5), 145.9 (C-12).

MS (ICP/NH₃)

m/z 486 [M+NH₄⁺] (38), 469 [M+H⁺] (100).

Composé **45** C₂₅H₃₄O₄ (M = 398.54)



11β-(S)-Éthynyl-3,3,17,17-(éthylènedioxy)-androst-5-ène

Le composé **43** (18 mg, 0.04 mmol) est dissous dans 1 mL de THF sous argon. 0.06 mL de TBAF sont alors additionnés à t.a.. La solution est agitée à t.a. pendant 40 min avant d'être hydrolysée. La phase organique est diluée à l'acétate d'éthyle, lavée plusieurs fois à l'eau et à la saumure et séchée. Le solvant est évaporé et le brut est purifié par colonne chromatographique éclair (EP/AE 8/2) pour donner 7 mg de **45** (46 % de rendement) sous forme d'une poudre blanche.

CCM (EP/AE = 6/4) : R_f = 0.58.

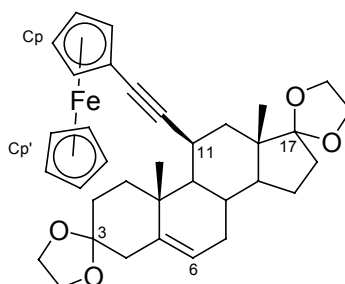
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.85-0.90 (2H, m), 1.17 (3H, s, CH₃-18), 1.21-1.39 (4H, m), 1.43 (3H, s, CH₃-19), 1.62-2.15 (15H, m), 2.59 (1H, dq, *J* = 14.5, 2.5 Hz), 3.16 (1H, m, H-11), 3.80-3.97 (8H, m, H-acétals), 5.21 (1H, bs, H-6).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 16.0, 20.4, 22.8, 24.9, 29.8, 30.8, 31.4, 34.1, 35.4, 37.0, 37.4, 40.8, 45.7, 51.7, 52.6, 64.2, 64.4, 64.5, 65.1, 72.6, 90.3, 109.1 (C-3), 119.4 (C-17), 120.7 (C-6), 141.2 (C-5).

Composé **46** C₃₅H₄₂FeO₄ (M = 582.55)



11β-(S)-(Éthynylferrocène)-3,3,17,17-(éthylènedioxy)-androst-5-ène

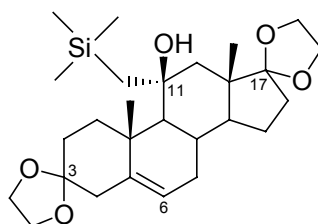
L'iodoferrocène (12 mg, 0.04 mmol) est mis en solution dans 2 mL de diisopropylamine dégazée sous argon. (Ph₃P)₂PdCl₂ (0.4 mg, 0.54 μmol) et Cu(Oac)₂.H₂O (0.1 mg, 0.54 μmol) sont alors ajoutés. L'éthynyladrénostérone **45** (6 mg, 0.02 mmol) est introduite et la suspension finale est dégazée avant d'être protégée au reflux pendant 3 h. Le mélange est refroidi à t.a. et filtré sur célite. Le mélange réactionnel est dilué avec AE et lavé plusieurs fois à l'eau. Le solvant est évaporé et le brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (EP/AE 8/2) pour donner 1.6 mg de **46** (14 % de rendement) sous forme d'une poudre jaunâtre.

CCM (EP/AE = 6/4) : R_f = 0,56.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 1.24 (3H, s, CH₃-18), 1.48 (3H, s, CH₃-19), 1.65-2.21 (15H, m), 3.34 (1H, dt, *J* = 5.8, 2.1, H-11), 3.80-3.98 (8H, m, H-acétals), 4.12 (1H, m), 4.15 (1H, m), 4.18 (2H, s), 4.26 (1H, m), 4.30 (1H, m), 4.40 (1H, m), 5.22 (1H, m, H-6).

Composé **47** C₂₇H₄₄O₅Si (M = 476.72)



11α-(Triméthylsilyl)méthyl-11β-hydroxy-3,3,17,17-(éthylènedioxy)-androst-5-ène

15 mL d'une solution de méthyl(triméthylsilyl)lithium préparé selon ¹⁰⁶ (1 M dans le pentane, 15 mmol) sont ajoutés à une solution de **10** (1.94 g, 4.95 mmol) dans 75 mL de toluène à t.a. dans un tricol muni d'un réfrigérant. La solution est portée au reflux pendant 1h30 puis est refroidie avant d'être hydrolysée. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau puis séchée sur MgSO₄. Le brut est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice flash (EP/AE 8/2) pour donner 2.08 g de **47** (88 % de rendement) sous forme d'une poudre blanche.

CCM (EP/AE = 6/4) : R_f = 0.70.

F = 89 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.07 (9H, s, CH₃-Si), 1.03 (3H, s, CH₃-18), 1.19-1.26 (2H, m), 1.37 (3H, s, CH₃-19), 1.44-1.61 (6H, m), 1.98-2.05 (3H, m), 2.11 (1H, dd, *J* = 2.9, 14.6 Hz), 2.26 (1H, m), 2.61 (1H, dq, *J* = 14.7, 2.2 Hz), 3.84-3.97 (8H, m, H-acétals), 5.30 (1H, m, H-6).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.0 (C-Si), 14.0, 20.2, 22.5, 30.0, 31.9, 32.2, 33.0, 37.2, 38.9, 40.1, 40.5, 43.7, 48.5, 48.9, 56.7, 63.1, 63.3, 63.4, 64.2, 77.3 (C-11), 107.8, 118.6, 120.5 (C-6), 141.2 (C-5).

MS (EI 70eV)

m/z 476 [M⁺] (8), 348 [M-H₂O⁺] (3), 99 (100).

IR (KBr)

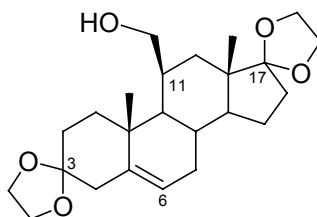
(cm⁻¹) 3508, 2947, 2882, 849, 839.

Analyse élémentaire

Calculée : C 68.02, H 9.30

Trouvée : C 66.65, H 9.79.

Composé **48** C₂₄H₃₆O₅ (M = 404.54)



11β-(S)-Hydroxyméthyl-3,3,17,17-(éthylènedioxy)-androst-5-ène

0.40 mL de BMS (solution 10M commerciale diluée 4 fois dans du THF, 1 mmol) sont additionnés à une solution de **34c** (386 mg, 1 mmol) dans 18 mL de THF à 0 °C dans un tricol muni d'un réfrigérant. Après addition, le bain de glace est retiré et la solution trouble est agitée 3 h à t.a.. Toujours sous argon, 0.3 mL de méthanol, 0.12 mL de NaOH_{aq} 3M et 0.12 mL de H₂O₂ à 30 % sont alors ajoutés au milieu réactionnel, préalablement refroidi à 0 °C. Le mélange est alors porté au reflux pendant 2h avant d'être hydrolysé. Du AE est alors ajouté pour diluer la phase organique qui est lavée à l'eau plusieurs fois puis séchée sur MgSO₄. Le solvant est évaporé et le brut est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice (EP/AE 1/1) pour donner 162 mg de **48** (40 % de rendement) sous forme d'une poudre blanche.

F = 64-66 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.90 (3H, s, CH₃-18), 1.12 (3H, s, CH₃-19), 1.14-1.81 (17H, m), 1.88 (1H, dd, J = 1.9, 13.4 Hz), 1.97-2.13 (5H, m), 2.37 (1H, m), 2.56 (1H, dq, J = 14.7, 2.4 Hz), 3.65 (1H, dd, J = 8.3, 10.6 Hz, CH₂-O), 3.81-3.94 (8H, m, H-acétals), 3.99 (1H, dd, J = 6.5, 10.6 Hz, CH₂-O), 5.18 (1H, m, H-6).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 15.9, 20.5, 22.8, 29.4, 30.8, 31.6, 32.9, 34.2, 34.7, 36.8, 37.9, 40.8, 45.1, 51.9, 53.4, 64.2, 64.4, 64.6, 64.7, 65.1, 109.0, 119.6, 120.9 (C-6), 141.1 (C-5).

MS (EI 70eV)

m/z 404 [M⁺] (7), 99 (100).

IR (KBr)

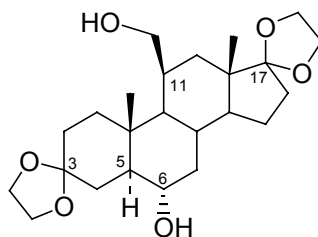
(cm⁻¹) 3458, 2947, 2878.

Analyse élémentaire

Calculée : C 71.26, H 8.97

Trouvée : C 67.08, H 7.61.

Composé **49** C₂₄H₃₈O₆ (M = 422.55)



6 α -Hydroxy-11 β -(*S*)-hydroxyméthyl-3,3,17,17-(éthylènedioxy)-5 α -androstane

0.24 mL de BMS (solution 10M commerciale, 2.44 mmol) sont additionnés à une solution de **34c** (470 mg, 1.22 mmol) dans 25 mL de THF à t.a. dans un tricol muni d'un réfrigérant. Après addition, la solution trouble est agitée au reflux pendant 45 min.. Toujours sous argon, 0.5 mL de méthanol, 0.5 mL de NaOH_{aq} 3M et 0.5 mL de H₂O₂ à 30 % sont alors ajoutés au milieu réactionnel, préalablement refroidi à 0 °C. Le mélange est alors porté au reflux pendant 3h avant d'être hydrolysé. Du AE est alors ajouté pour diluer la phase organique qui est lavée à l'eau plusieurs fois puis séchée sur MgSO₄. Le solvant est évaporé et le brut est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice (EP/AE 2/8) pour donner 468 mg de **49** (91 % de rendement) sous forme d'une poudre blanche.

F = 105-108 °C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.89 (3H, s, CH₃-18), 0.91 (3H, s, CH₃-19), 1.10-2.03 (15H, m), 2.12 (2H, m), 2.32 (2H, m), 3.36 (1H, dt, *J* = 11.2, 4.3 Hz, H-6), 3.58 (1H, dd, *J* = 10.2, 10.0 Hz, CH₂-O), 3.81-3.94 (8H, m, H-acétals).

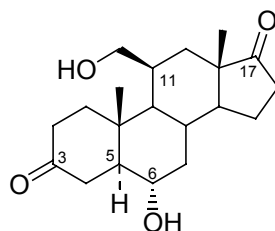
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 14.6, 16.3, 22.7, 25.6, 30.8, 32.1, 34.3, 35.7, 36.5, 37.6, , 45.4, 51.9, 52.9, 56.0, 56.6, 64.2, 64.7, 65.1, 67.9 (C-11), 68.9 (C-6) 108.8 (C-17), 119.7 (C-3).

IR (KBr)

(cm⁻¹) 3449, 2947, 2879.

Composé **50** C₂₀H₃₀O₄ (M = 334.45)



6 α -Hydroxy-11 β -(*S*)-hydroxyméthyl-5 α -androstan-3,17-dione

Méthode générale de déprotection des cétones 3 et 17 (avec isomérisation de la double liaison 5(6) le cas échéant) :

500 mg du di-acétal **49** (1.18 mmol) sont dissous dans 20 mL d'acétone. 76 mg d'APTS (0.4 mmol) sont ajoutés et le mélange est agité à t.a. jusqu'à disparition du produit de départ (suivi CCM). Le milieu réactionnel est neutralisé par une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate saturée. La phase organique est lavée plusieurs fois avec cette solution carbonatée, puis à l'eau et enfin séchée sur MgSO₄. Le solvant est évaporé puis le brut est purifié par chromatographie colonne sur gel de silice (EP/AE 2/8) pour donner 315 mg de **50** (80% de rendement).

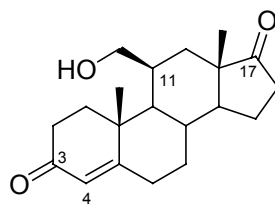
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.83-0.92 (3H, m), 0.89 (3H, s, CH₃-18), 1.18 (3H, s, CH₃-19), 1.19-1.61 (5H, m), 1.86-2.13 (5H, m), 2.23-2.61 (5H, m), 2.72 (1H, bd, J = 13.2 Hz), 3.58 (2H, m, H-6, CH₂-O), 3.92 (1H, dd, J = 10.1, 6.9 Hz, CH₂-O).

IR (KBr)

(cm⁻¹) 3385, 2920, 1735, 1644.

Composé **51** C₂₀H₂₈O₃ (M = 316.43)



11β-(*S*)-Hydroxyméthylandroster-5-èn-3,17-dione

Mode opératoire : voir **50**. 44 % de rendement.

CCM (EP/AE = 2/8) : R_f = 0.22.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.90 (3H, s, CH₃-18), 1.05-1.36 (5H, m), 1.37 (3H, s, CH₃-19), 1.48-1.53 (2H, m), 1.81-2.56 (15H, m), 3.62 (1H, dd, *J* = 10.7, 6.2 Hz, CH₂-O), 3.98 (1H, dd, *J* = 10.7, 6.8 Hz, CH₂-O), 5.66 (1H, s, H-4).

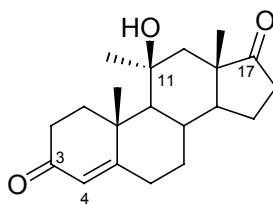
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 14.8, 20.2, 21.5, 31.6, 31.6, 32.1, 33.7, 34.2, 35.1, 35.4, 38.7, 39.3, 46.6, 53.6, 55.5, 64.6 (CH₂-O), 122.0 (C-4), 171.9 (C-5), 199.2 (C-3), 218.4 (C-17).

IR (KBr)

(cm⁻¹) 3390, 2920, 1737, 1647.

Composé **53a** C₂₀H₂₈O₃ (M = 316.43)



11 α -Méthyl-11 β -hydroxy-androst-4-èn-3,17-dione

Mode opératoire : voir **50**. 87 % de rendement.

F = 136 °C.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 1.13 (3H, s, CH₃-18), 1.17-1.31 (4H, m), 1.48 (3H, s, CH₃), 1.51 (3H, s, CH₃), 1.54-1.74 (4H, m), 1.91-2.57 (12H, m), 5.71 (1H, s, H-4).

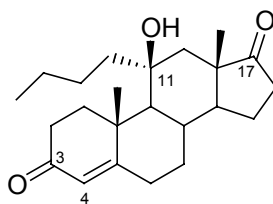
RMN ¹³C (62 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 14.9, 21.9, 22.1, 31.7, 33.0, 33.5, 34.1, 35.2, 35.7, 37.3, 42.0, 47.0, 50.6, 51.4, 59.7, 76.3 (C-11), 123.1 (C-4), 172.2 (C-5), 199.4 (C-3), 219.2 (C-17).

IR (KBr)

(cm⁻¹) 3508, 3443, 2928, 1740, 1650.

Composé **53b** C₂₃H₃₄O₃ (M = 358.51)



11 α -*n*-Butyl-11 β -hydroxy-androst-4-èn-3,17-dione

Mode opératoire : voir **50**. 63 % de rendement.

F = 157 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.86 (3H, t, J = 6.9 Hz, CH₃-Bu), 1.12 (3H, s, CH₃-18), 1.15-1.39 (11H, m), 1.50 (3H, s, CH₃-19), 1.54-1.61 (6H, m), 1.79-2.58 (15H, m), 5.70 (1H, s, H-4).

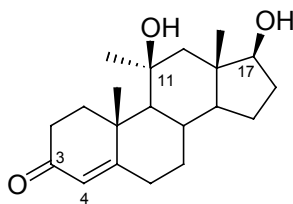
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 13.9, 14.9, 21.8, 22.3, 23.2, 27.5, 31.2, 33.1, 33.8, 34.1, 35.4, 36.2, 42.5, 46.6, 47.2, 50.6, 55.9, 78.6, 123.1, 172.2, 199.6, 219.1.

IR (KBr)

(cm⁻¹) 3549, 2957, 2933, 1731, 1665.

Composé **54a** C₂₀H₃₀O₃ (M = 318.43)



11α-Méthyl-11β-hydroxytestostérone

250 mg de **53a** (0.79 mmol) sont dissous dans 41 mL de méthanol et la solution est refroidie à 10 °C. 29 mg de NaBH₄ (0.45 mmol) sont ajoutés et le mélange est agité à 10°C pendant 2h. Du dichlorométhane est ajouté et le mélange est hydrolysé par une solution de NaHCO_{3aq}. La phase organique est lavée à l'eau et séchée sur MgSO₄. Le solvant est évaporé et le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (EP/AE 4/6) pour donner 110 mg de **54a** (44% de rendement) sous forme d'une poudre blanche.

F = 255 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.92 (3H, m), 1.01 (3H, s, CH₃-18), 1.13 (2H, m), 1.15-1.45 (5H, m), 1.47 (6H, s, CH₃-18, 11), 1.52-1.61 (4H, m), 1.75 (1H, d, J = 14.1 Hz), 1.93-2.55 (11H, m), 3.59 (1H, m, H-17), 5.69 (1H, m, H-4).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 12.5 (CH₃), 21.9 (CH₃), 23.9 (CH₃), 30.3, 32.5, 33.2, 34.0, 34.2, 35.9, 37.2, 42.0, 42.3, 50.9, 56.6, 59.4, 75.9 (C-17), 82.5 (C-11), 122.8 (C-4), 173.0 (C-5), 199.7 (C-3).

IR (KBr)

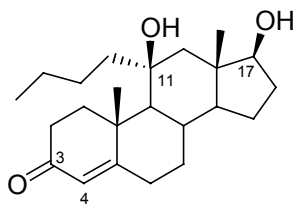
(cm⁻¹) 3484, 3418, 2932, 1660.

Analyse élémentaire

Calculée : C 75.43, H 9.50

Trouvée : C 75.31, H 9.64.

Composé **54b** C₂₃H₃₆O₃ (M = 360.51)



11 α -*n*-Butyl-11 β -hydroxytestostérone

Mode opératoire : voir **54a**. 64 % de rendement.

F = 162 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.88-0.91 (4H, m), 1.00 (3H, s, CH₃-1₈), 1.18-1.44 (13H, m), 1.49 (3H, s, CH₃-1₉), 1.58-2.54 (19H, m), 3.59 (1H, t, *J* = 8.6 Hz, H-17), 5.68 (1H, s, H-4).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 12.4 (CH₃), 14.0 (CH₃), 21.7, 23.4, 24.0, 27.6, 30.3, 32.5, 33.3, 34.2, 34.4, 36.1, 41.8, 42.5, 46.6, 50.0, 53.0, 55.6, 78.1 (C-17), 82.7 (C-11), 122.8 (C-4), 172.9 (C-5), 199.8 (C-3).

IR (NaCl, CHCl₃)

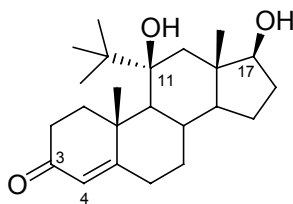
(cm⁻¹) 3474, 2933, 1665.

Analyse élémentaire

Calculée : C 76.62, H 10.06

Trouvée : C 75.70, H 10.29.

Composé **54c** C₂₃H₃₆O₃ (M = 360.51)



11 α -*tert*-Butyl-11 β -hydroxytestostérone

La dicétone **53c** (550 mg, 1.54 mmol) est préparée à partir de l'alcool **18f** selon le mode opératoire décrit pour **50**. Le brut obtenu est dissout dans 10 mL de méthanol. 116 mg de NaBH₄ (3 mmol) sont ajoutés à t.a. et le mélange est agité pendant 1h. Le milieu est hydrolysé, et de l'acétate d'éthyle est ajouté. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate. Elle est séchée sur MgSO₄ puis le solvant est évaporé pour donner 500 mg de **55** qui n'est pas purifié. Le brut est dissous dans 30 mL de chloroforme et de l'oxyde de manganèse(IV) (3.2g, 36.6 mmol) est ajouté. La suspension noire est agitée à t.a. pendant 3 jours. Le milieu est alors filtré sur célite et le solvant est évaporé. Le brut est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice (EP/AE 6/4) flash pour donner 59 mg de **54c** (10 % de rendement).

F = 236 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 0.95 (3H, s, CH₃-18), 0.98 (9H, s, *tert*-Bu), 1.05-1.52 (10H, m), 1.58 (3H, s, CH₃-19), 1.78 (1H, m), 2.03-2.59 (10H, m), 2.67 (1H, m), 3.66 (1H, t, *J* = 8.6 Hz, H-17), 5.66 (1H, s, H-4).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm) 13.0 (CH₃), 19.7 (CH₃), 24.0, 27.7 (*tert*-Bu), 30.6, 31.08, 34.6, 35.2, 37.2, 37.5, 42.1, 42.3, 44.2, 44.9, 52.7, 53.5, 81.8 (C-17), 83.3 (C-11), 124.8 (C-4), 173.0 (C-5), 200.2 (C-3).

IR (KBr)

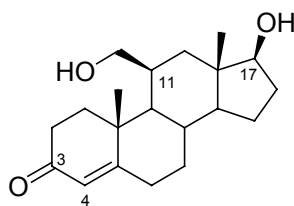
(cm⁻¹) 3447, 2943, 1650.

Analyse élémentaire

Calculée : C 76.62, H 10.06

Trouvée : C 75.55, H 10.25.

Composé **56** C₂₀H₃₀O₃ (M = 318.45)

11 β -(*S*)-(Hydroxyméthyl)testostérone

Mode opératoire : voir **54c**. 22 % de rendement.

CCM (EP/AE = 2/8) : Rf = 0.15.

F = 138-140 °C.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) :

δ (ppm) 0.78 (3H, s, CH₃-18), 0.86-1.30 (12H, m), 1.34 (3H, s, CH₃-19), 1.37-2.51 (13H, m), 3.65 (2H, m, CH₂-O, 17), 3.95 (1H, m, CH₂-O), 5.64 (1H, s, H-4).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) :

δ (ppm) 13.0 (CH₃), 14.2 (CH₃), 20.2, 23.4, 30.1, 31.9, 32.2, 33.0, 33.8, 34.2, 38.7, 39.4, 40.9, 41.9, 53.2, 55.3, 64.6 (C-11), 82.1 (C-17), 121.7 (C-4), 173.0 (C-5), 199.8 (C-3).

MS (EI 70eV)

m/z 318 $[M^+]$ (30), 300 $[M-H_2O^+]$ (56), 124 (100).

IR (KBr)

 (cm^{-1}) 3418, 2917, 1655.

Analyse élémentaire

Calculée : C 75.43, H 9.50

Trouvée : C 71.28, H 9.58.

ANNEXES

Annexe I : liste des publications relatives à cette thèse.

Chapitre I

1-Vincent Lecomte, Nicolas Foy, Franck Le Bideau, Elie Stéphane, Gérard Jaouen
Tetrahedron Lett. **2001**, 42, 5409-5411

2-Vincent Lecomte, Elie Stéphane, Gérard Jaouen *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3463-3465

3-Elie Stéphane, Nicolas Foy, Franck LeBideau, Vincent Lecomte, Gérard Jaouen *Recent Res. Devel. Organic Chem.* **2002**, 6, 599-610

4-Vincent Lecomte, Elie Stéphane, Franck LeBideau, Gérard Jaouen *Tetrahedron* **2003**, 59, 2169-2176

5- Vincent Lecomte, Elie Stéphane, Jacqueline Vaissermann, Gérard Jaouen *Steroids* **2004**, 69, 17-21

Chapitre II

6- Vincent Lecomte, Elie Stéphane, Marie-Noelle Rager, Gérard Jaouen, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3216-3219

Chapitre III

7- Vincent Lecomte, Elie Stéphane, Gérard Jaouen *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1123-1126

Annexe II : résumé du stage effectué à l'Université de Stockholm.

Studies of the stability of the $[\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\mu\text{-H})(\text{C}_4\text{Ph}_4\text{COHOCC}_4\text{Ph}_4)]$ complex and of its monomers –

Preparation of ruthenium-secondary amine and -thiol complexes.

Transfer hydrogenation was first discovered in the 1930's when the Meerwein-Verley-Ponndorf reduction of ketones to alcohols was created using aluminium *iso*-propoxide as the catalyst and *iso*-propanol as the hydride source¹¹⁶.

Since then, some catalytic versions of this reduction and of the related oxidation (Oppenauer oxidation) have been developed using transition metal catalysts¹¹⁷, for example ruthenium complexes. It was also possible to apply this reaction to amines and imines.

Bäckvall's group has also developed some racemization process of alcohols and amines¹¹⁸ as well as a biomimetic version of this general reaction¹¹⁹.

Concerning the mechanism¹²⁰, two general classes of transition metal catalysts have been found, depending on the intermediate involved. While an hydride is generally believed to be the key intermediate, some catalysts involve dihydride species ($\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ for example¹²¹) but a larger number of catalysts use monohydride species.

The metal monohydride mechanism is involved for all rhodium and iridium complexes tested. For them, the hydrogen and hydride transfer occur inside the coordination sphere of the metal through a metal alkoxide intermediate followed β -elimination. That type of mechanism will be referred to as "stepwise mechanism" in the following.

For the complex **1**, which proceeds also through monohydride species, a similar stepwise mechanism has been proposed (Scheme 1)³.

¹¹⁶ Meerwein, H.; Schmidt, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1925**, 444, 221; Verley, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, 37, 537; Ponndorf, W. *Angew. Chem.* **1926**, 39, 138

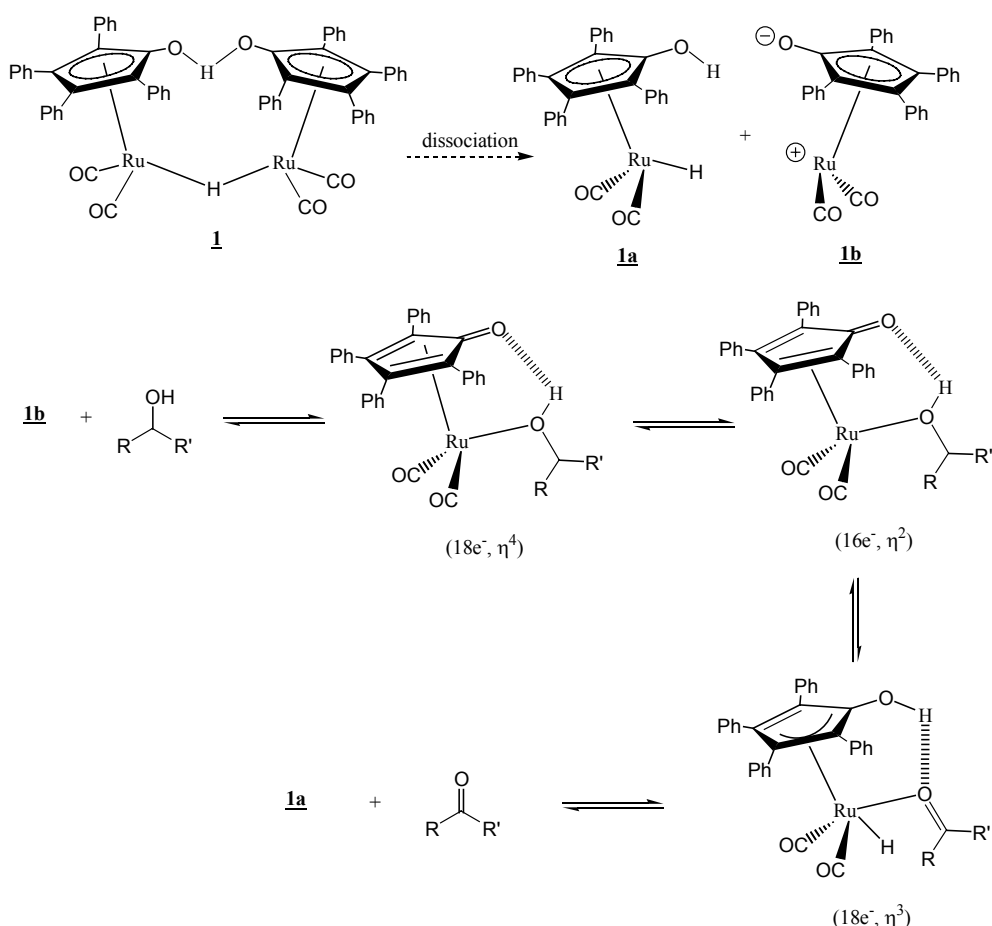
¹¹⁷ Pàmies, O.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2001**, 23, 5052

¹¹⁸ Pàmies, O.; Éll, A.H.; Samec, J.S.M.; Hermanns, N.; Bäckvall, J.-E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4699

¹¹⁹ Csajnyik, G.; Éll, A.H.; Fadini, L.; Pugin, B.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1657

¹²⁰ Bäckvall, J.-E. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 652, 105

¹²¹ Aranyos, A.; Csajnyik, G.; Szabó, K.J.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Comm.* **1999**, 351



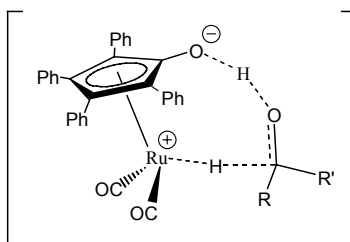
Scheme 1 Stepwise mechanism of the oxidation of alcohols with catalyst **1**

The Shvo's complex **1**, under thermal conditions is believed to dissociate into its two monomers **1a** and **1b**. The later one can react with alcohols to afford a ruthenium alkoxide complex. After a ring slippage, a simultaneous β -hydride elimination and hydrogen transfer produce the monohydride keto complex, which gives **1a** after decomplexation of the ketone. This stepwise mechanism has been proposed for the oxidation of alcohols as well as for the oxidation of amines¹²² where an amino complex has been detected in the same conditions. However, Casey¹²³ has proposed a mechanism similar to the one proposed by Noyori¹²⁴ for his ruthenium p-TsDPEN complex. Such a mechanism involves a concerted hydrogen and hydride transfer occurring outside the coordination sphere of the metal center as represented in Scheme 2 (such a mechanism will be referred to in the following as “concerted mechanism”).

¹²² Abed, M.; Goldberg, I.; Stein, Z.; Shvo, Y. *Organometallics* **1988**, 7, 2054

¹²³ Casey, C.P.; Singer, S.W.; Powell, D.R.; Hayashi, R.K.; Kavana, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1090

¹²⁴ Mashima, K.; Abe, T.; Tani, K. *Chem Lett.* **1998**, 1199



Scheme 2 Intermediate involved in the concerted hydrogen-hydride transfer mechanism

This mechanism has been supported by experimental and computational evidence but the first stepwise mechanism has not been ruled out⁸.

The stepwise mechanism seems more likely to happen because an electron deficient ruthenium would, as believed, react rapidly with a nucleophilic alcohol to produce this intermediate ruthenium-alcoxy complex. Thus in the first part some attempts to find experimental evidence to support this mechanism will be presented. In a second part, some of the ideas developed in the first part will be applied to the formation and the utilization of ruthenium-amine complexes and in the last part the preparation of ruthenium-thiol complexes will be presented.

During this project, we have given additional evidence to support the stepwise hydrogen transfer mechanism occurring in the coordination sphere of the Shvo's catalyst **1**. Several methods were used for the preparation of the ruthenium alcohol complexes involved in such a mechanism. Although it has not been possible to detect any of them by trapping **1b** with an alcohol bearing no α -hydrogen, our experiments showed that the dissociation of **1**, a thermal process, is greatly facilitated by the reacting alcohol or amine or by an external ligand added to the medium. Using pyridine and its derivatives, we have shown that the catalytic oxidation of a secondary alcohol can be performed at room temperature. This procedure can be improved by a precise ligand tuning.

Moreover indirect proof of a non-concerted mechanism could be obtained by repeating some exchange experiments between a more stable cationic non deuterated alcohol complex and its corresponding deuterated analogue.

This work has then been extended to the preparation of ruthenium secondary amine and ruthenium thiol complexes. It has been possible to develop a new procedure for the preparation of that kind of compounds with retention of configuration at the α carbon of the

amine. Several attempts were performed but none of them was isolated. However their presence was confirmed by ^1H -NMR as well as by another convergent process.

A ruthenium thiol complex was also prepared. Its formulation as a monomer is not consistent with the mass analysis performed but a cristallization has been attempted. It has been shown that the sulfur is not strongly bonded to the ruthenium. Therefore it is possible to envisage racemization processes of thiols and hopefully to develop DKR methods for the preparation of enantiomerically pure thiols.

To conclude, this project was the occasion to practice some mechanistic studies in the field of organometallic chemistry and to prepare some new complexes by different pathways. I have thus learnt a lot in both the theory of that chemistry and its practical aspects. In this group, it has also been possible to hear about the use of enzymes in chemistry and about some modern aspects of the preparation of enantiomerically pure compounds.