

LA RÉACTION DU PENTACHLORURE DE PHOSPHORE SUR LES ACYLOXY-3 β - Δ^4 -CETO-6 STÉROIDES

I. SÉRIE DU PREGNANE¹

YVON LEFEBVRE ET ROGER GAUDRY
Ayerst Research Laboratories, Montréal, Québec

Reçu le 20 janvier 1965

RÉSUMÉ

Le pentachlorure de phosphore réagit sélectivement avec la fonction carbonyle en position 6 des acyloxy-3 β pregnène-4 diones-6,20, diversement substituées en 17 et 21, dans le tétrachlorure de carbone, pour donner les acyloxy-3 β chloro-6 pregnadiène-4,6 ones-20 correspondantes. L'activité biologique de ces produits est rapportée.

L'influence du système Δ^6 -chloro-6 sur l'activité orale des progestérones I substituées en positions 17 et 21 est maintenant bien connue: la chloro-6 méthyl-17 pregnadiène-4,6 dione-3,20 Ia (1, 2), la chloro-6 fluoro-21 méthyl-17 pregnadiène-4,6 dione-3,20 Ib (1, 2), l'acétoxy-17 chloro-6 pregnadiène-4,6 dione-3,20 Ic (3) et la chloro-6 éthyl-17 pregnadiène-4,6 dione-3,20 Id (2, 4) sont parmi les agents progestationnels les plus actifs actuellement connus.

Dans les cadres d'un vaste programme de recherches sur l'activité biologique en rapport avec la structure, nous avons préparé une série d'acyloxy-3 β chloro-6 pregnadiène-4,6 ones-20 II, substituées en positions 17 et 21, afin de les comparer avec les cétones correspondantes I et d'étudier l'effet sur l'activité biologique de la réduction du carbonyle 3.^{2,3}

Les substances de structure générale II (R' = acyloxy) s'obtiennent facilement par l'action du pentachlorure de phosphore, à température ambiante, dans le tétrachlorure de carbone, sur les acyloxy-3 β pregnène-4 diones-6,20 III (R' = acyloxy). Il en résulte le remplacement du carbonyle en position 6 par un groupement Δ^6 -chloro-6.^{4,5} La structure des produits formés est confirmée à l'aide des données micro-analytiques, des spectres ultraviolets et par leur transformation chimique en dicétones correspondantes I. Bien que les deux groupes carbonyles, présents dans les produits de départ III, soient susceptibles de réagir avec le pentachlorure de phosphore pour donner des substances dichlorées, les micro-analyses montrent qu'un seul atome de chlore a été introduit au cours de la chloruration. De plus, les spectres ultraviolets sont caractéristiques du système diénique 4,6, montrant un maximum d'absorption de forte intensité à 243 m μ , et deux épaulements, également de forte intensité, à 237 et 250 m μ . Par contre, les produits de départ n'ont qu'un maximum de faible intensité à 236 m μ (Tableau I). Il est par conséquent, évident d'après ces résultats que seule la cétone en position 6 a été remplacée par un groupe Δ^6 -chloro-6 et que le carbonyle en position 20 n'est pas appréciablement

¹Travail présenté au 31^{ème} Congrès annuel de l'Association Canadienne-Française pour l'Avancement des Sciences, Québec, novembre 1963.


²Dans les cadres du même programme, d'autres hydroxy-3 β pregnènes-4, hydroxy-3 β pregnadiènes-4,6 et leurs esters ont été préparés dans nos laboratoires. Les méthodes de synthèse et les activités biologiques ont déjà été rapportées (5).

³Récemment, G. R. Allen Jr. et M. J. Weiss (6) ont obtenu la chloro-6 éthyl-17 hydroxy-3 β pregnadiène-4,6 one-20 par réduction sélective du carbonyle en 3 de la dione correspondante Id.

⁴Une série de chloro-3 diènes-3,5 stéroïdes, préparée dans nos laboratoires a déjà été décrite (7).

⁵Bien que la réaction du pentachlorure de phosphore sur les cétones cycliques soit bien connue (8), seulement quelques ceto-stéroïdes ont été transformés (9-12).

TABLEAU I
Spectres ultraviolets des acyloxy-3 β pregnène-4 diones-6,20 et des acyloxy-3 β chloro-6
pregnadiène-4,6 ones-20

Substituants			Produits de départ III		Produits chlorés	
R	X	R'	λ_{\max} (m μ)	ϵ	λ_{\max} (m μ)	ϵ
CH ₃ -	H	CH ₃ CO-	236	7 400	243	24 600
CH ₃ -	F	CH ₃ CO-	236	7 700	243	24 700
CH ₃ COO-	H	CH ₃ CO-	236	7 600	243	26 200
CH ₃ COO-	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO-	236	8 000	243	25 500
CH ₃ COO-	H	 -(CH ₂) ₂ CO-	236	8 220	243	26 200
CH ₃ COO-	H	H	241	6 800	243	24 000

effectué par le réactif. De plus les produits II (R' = CH₃CO-) sont facilement transformés en dicétones I par hydrolyse alcaline, suivie d'une oxydation des alcools ainsi formés.

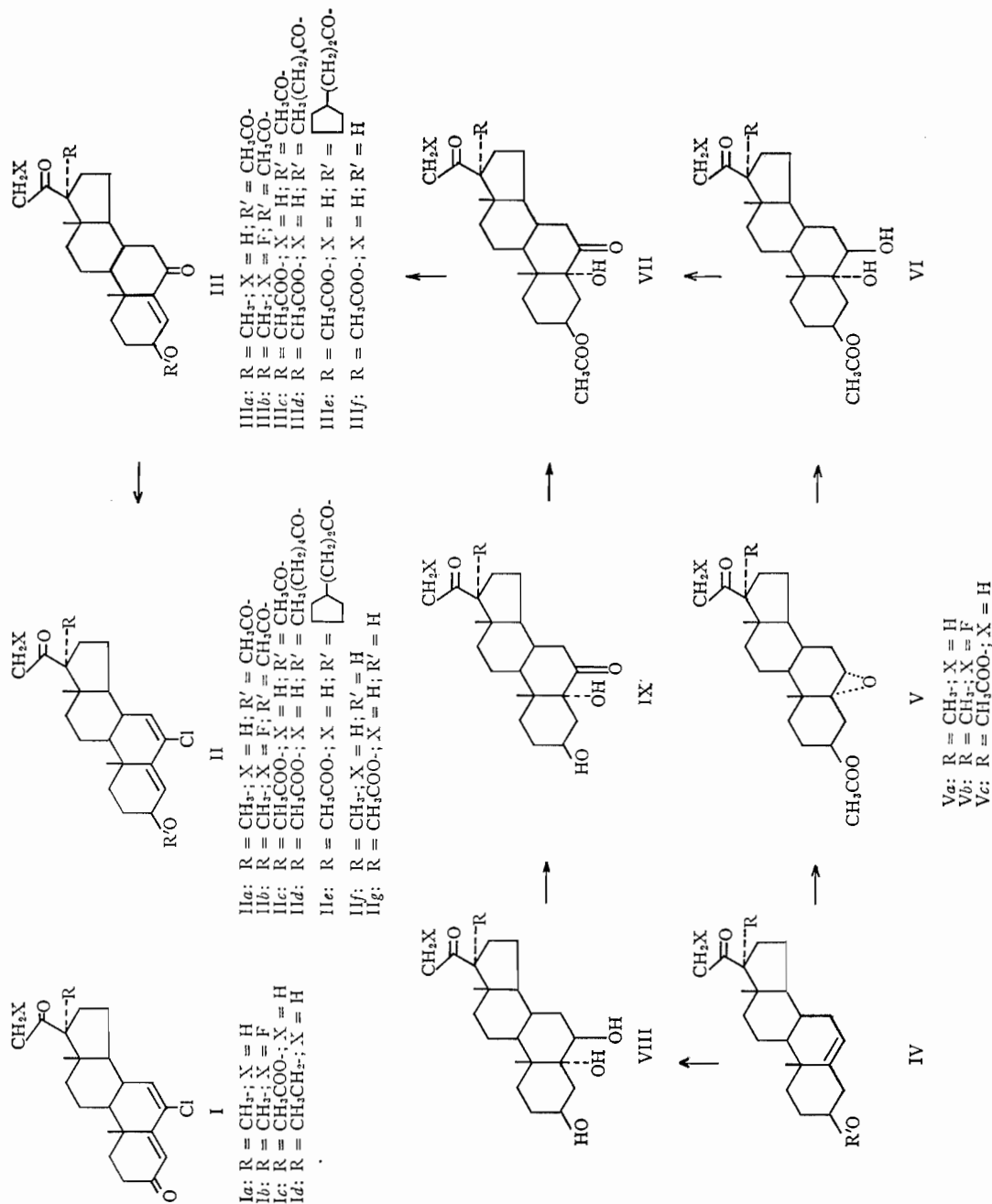
Nous avons remarqué la même sélectivité dans la réaction de l'acétoxy-3 β pregnène-4 one-20 avec le pentachlorure de phosphore. Bien qu'il nous ait été impossible de purifier complètement l'acétoxy-3 β chloro-6 pregnadiène-4,6 one-20 formée, sa structure ne fait aucun doute, la bande caractéristique de la fonction cétonique en 20 se voyant très clairement dans le spectre infrarouge.⁶

Le pentachlorure de phosphore réagit aussi sur les diones III dans d'autres solvants tels le benzène et l'acétate d'éthyle. Cependant les rendements en produits chlorés II sont nettement inférieurs à ceux obtenus dans le tétrachlorure de carbone. La chloruration ne se produit pas en milieu basique (pyridine, dioxane, tétrahydrofurane, *N,N*-diméthyl formamide), les produits de départ étant habituellement retrouvés inchangés.⁷ De plus, nous n'avons pu obtenir de produits chlorés II à l'aide d'autres réactifs (chlorure de thionyle, oxychlorure de phosphore, trichlorure de phosphore et chlorure d'oxalyle (7)), les produits de départ demeurant souvent inchangés.

Quant aux acyloxy-3 β pregnène-4 diones-6,20 de départ, elles sont préparées à partir des pregnénolones appropriées IV. Ces dernières sont transformées par deux voies distinctes en acétoxy-3 β hydroxy-5 α pregnanediones VII. D'une part les acétates de pregnénolones de départ IV (R' = CH₃CO-) sont époxydés par l'acide peracétique et le mélange des époxydes V est traité par l'acide periodique dans l'acétone (14) ou par l'acide perchlorique dans l'acétone (15) pour donner les diols VI, qui sont ensuite oxydés par l'acide chromique en hydroxy-diones VII. D'autre part les pregnénolones IV (R' = H) (ou leurs esters) sont transformées selon la méthode de Fieser (14) en dérivés trihydroxylés VIII, qui par oxydation sélective de l'alcool en 6 par la *N*-bromo succinimide (14), suivie d'une acétylation donnent les acétoxy-3 β hydroxy-5 α pregnanediones-6,20 VII. Ces dernières sont facilement déshydratées par le chlorure de thionyle dans la pyridine en acétoxy-3 β pregnène-4 diones-6,20 III (R' = CH₃CO-). Les esters III*d* et III*e* s'obtiennent par estérification de l'alcool correspondant III*f*, préparé par hydrolyse alcaline de l'acétate III*c*.

⁶Bien que les spectres infrarouges des produits II confirment la disparition du système Δ^4 -cétone-6 (1 690 et 1 637 cm^{-1}), présent dans les produits de départ, ils ne sont d'aucune utilité pour détecter la présence de la fonction cétonique en 20. En effet, dans la plupart des cas la bande caractéristique coïncide avec la bande de l'acyloxy en 3. Le cas de l'acétoxy-3 β chloro-6 méthyl-17 pregnadiène-4,6 one-20 IIa est encore plus probant, la bande de la méthyl-17 cétone-20 se trouvant à 1 690 cm^{-1} .

⁷Ce fait est en accord avec le mécanisme général de réaction du pentachlorure de phosphore sur les cétones (13). Cependant il est intéressant de mentionner que l'addition de dioxane après le début de la chloruration dans le benzène ne nuit pas à la réaction. Bien au contraire, les rendements en produits chlorés sont sensiblement améliorés (voir Partie Expérimentale).



Dans le test de Clauberg-McPhail (16) les acétoxy-3 β chloro-6 diènes II (R' = CH₃CO-) montrent une activité progestationnelle très puissante. Ils ont une activité comparable à celle des dicétones I. Dans le cas de la chloro-6 diacétoxy-3 β ,17 pregnadiène-4,6 one-20 IIc, l'activité orale est près de trois fois celle de la dicétone correspondante Ic (Tableau II) (17).

TABLEAU II
Activités biologiques comparées des produits II et I dans le test de Clauberg-McPhail

Substituants			Produits II		Dicétones I	
R	X	R'	S.C.	Oral	S.C.	Oral
CH ₃ -	H	CH ₃ CO-	2	10	10	20
CH ₃ -	F	CH ₃ CO-	—	10	5	10
CH ₃ COO-	H	CH ₃ CO-	50	100	50	35-50
CH ₃ -	H	H	1	5	10	20
	Progesterone		1	—		
	Noréthindrone		—	1		

PARTIE EXPÉRIMENTALE⁸

Acétoxy-3 β hydroxy-5 α méthyl-17 pregnanedione-6,20 VIIa

Première méthode

On agite à température ambiante pendant 4 h une solution de 31.5 g de méthyl-17 pregnénolone brute IVa (R' = H) dans 155 ml d'acide formique 88%. On ajoute un volume égal d'eau et on filtre le solide qui résulte. Après lavage à l'eau et séchage, on recrystallise dans un mélange de chlorure de méthylène-hexane et on obtient 16.7 g de formiate de méthyl-17 pregnénolone IVa (R' = HCO-) p.f. 187-190°. On agite pendant 2 h à température ambiante une solution de 19.2 g de ce formiate, 19.2 ml d'une solution 30% de H₂O₂ et 192 ml d'acide formique. La solution est jetée dans l'eau et la glace. Le solide formé est filtré et après lavage à l'eau est dissout dans 200 ml de méthanol. Après l'addition de 60 ml de potasse alcoolique 10%, on porte cette solution à reflux pendant 10 min. L'addition d'eau donne 15 g de triol VIIa p.f. 293-296°. Une solution de 15 g de ce triol dans 1 120 ml de méthanol et 720 ml d'éther est mélangée avec une solution de 20 g de *N*-bromo succinimide dans 440 ml d'eau. Après 2 h à 5°, on évapore l'éther sous pression réduite. On ajoute de l'eau et on obtient 14.1 g de diol IXa, qui sans autre purification sont acétylés pendant la nuit avec 140 ml d'anhydride acétique et 140 ml de pyridine. On obtient 17.25 g d'acétate brut VIIa, purifié par plusieurs cristallisations dans un mélange de chlorure de méthylène-hexane p.f. 234-236°, [α]_D = -79°.

Anal. Calc. pour C₂₄H₃₆O₅: C, 71.25; H, 8.97. Trouvé: C, 71.31; H, 9.12.

Deuxième méthode

On ajoute, en maintenant la température entre -2 et 2°, une solution de 8 g d'acétate de méthyl-17 pregnénolone IVa (R' = CH₃CO-) (1, 18) dans 60 ml de chloroforme à un mélange de 700 mg d'acétate de sodium anhydre et 8 ml d'acide peracétique. Après 2 h entre 0 et 5°, la solution chloroformique est lavée successivement à l'eau, au bicarbonate de sodium et à l'eau jusqu'à neutralité. Après séchage et évaporation 8.1 g d'époxydes Va sont obtenus. Ce mélange d'époxydes est dissout dans 212 ml d'acétone et après l'addition de 4 ml d'acide perchlorique 70% et 28 ml d'eau, on laisse reposer à température de la pièce pendant 3 h. Le mélange réactionnel est dilué avec de l'eau et le précipité est recristallisé dans l'acétone pour donner 6 g de diol VIa p.f. 217-218°.

Ces 6 g de diol sont dissouts dans 70 ml de *N,N*-diméthyl formamide. A cette solution, on ajoute un mélange de 12 ml d'acide chromique 8 *N* (19) et 30 ml de diméthyl formamide. Après 15 min à température ambiante, l'excès d'oxydant est détruit par une solution de bisulfite de sodium. Par l'addition d'eau, on récolte 5.1 g d'un produit p.f. 234-241°, identique par comparaison des spectres infrarouges, à l'acétoxy-3 β hydroxy-5 α méthyl-17 pregnanedione-6,20 obtenue par la première méthode.

Acétoxy-3 β méthyl-17 pregnène-4 dione-6,20 IIIa

Une solution de 5.1 ml de chlorure de thionyle dans 10 ml de pyridine est ajoutée à une solution de 5.1 g d'hydroxy-dione VIIa dans 51 ml de pyridine, refroidie à 0°. La température est maintenue à 0° pendant

⁸Les points de fusion ont été déterminés en tube capillaire et ne sont pas corrigés. Les rotations ont été déterminées en solution chloroformique, sauf mention spéciale, à une concentration d'environ 1% et à 23°C. Les spectres ultraviolets ont été pris en solution dans l'éthanol 95% sur un appareil Perkin-Elmer, modèle 350, et les spectres infrarouges sur un appareil Perkin-Elmer, modèle 21, en solution chloroformique à 10%.

l'addition. Après 1 h à 0°, le mélange réactionnel est jeté dans l'eau et la glace. Le précipité est filtré et lavé jusqu'à neutralité. Par recristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène-hexane, on obtient 3 g d'acétoxy-3 β méthyl-17 pregnène-4 dione-6,20 p.f. 205–207°. L'échantillon analytique fond à 206–208°, $[\alpha]_D = -69.2^\circ$.

Anal. Calc. pour C₂₄H₃₄O₄: C, 74.57; H, 8.78. Trouvé: C, 74.42; H, 8.69.

Acétoxy-3 β chloro-6 méthyl-17 pregnadiène-4,6 one-20 IIa et chloro-6 hydroxy-3 β méthyl-17 pregnadiène-4,6 one-20 II f

Chloruration dans le benzène

On agite pendant 30 min à température ambiante une solution de 2.37 g de IIIa, 2.37 g de PCl₅ dans 110 ml de benzène. On jète le mélange réactionnel dans l'eau et la glace. La phase organique est lavée jusqu'à neutralité, séchée et évaporée. Le résidu est cristallisé dans le méthanol et on obtient 193 mg p.f. 119–126°. Par chromatographie des eaux-mères sur le florisis on obtient une quantité additionnelle p.f. 120–130°. La cristallisation des fractions combinées donne 224 mg d'acétoxy-3 β chloro-6 méthyl-17 pregnadiène-4,6 one-20 p.f. 137–139°. Un échantillon analytique fond à 139–141°, $[\alpha]_D = -67.6^\circ$.

Anal. Calc. pour C₂₄H₃₃O₃Cl: C, 71.18; H, 8.21; Cl, 8.75. Trouvé: C, 70.94; H, 8.28; Cl, 8.78, 8.67.

Chloruration dans le benzène-dioxane

On agite une solution de 1 g de IIIa, 1 g de PCl₅ dans 50 ml de benzène. Après 1 min, on ajoute 0.5 ml de dioxane et on continue l'agitation pendant 30 min. Le produit de la réaction est isolé comme précédemment. Par purification chromatographique et par cristallisation dans le méthanol, on obtient 301 mg de produit chloré IIa p.f. 136–141°. Selon les préparations le point de fusion varie entre 136 et 145°. Par contre, l'indice de rotation se situe entre -66 et -69.5°.

Chloruration dans le CCl₄

On dissout à chaud 5 g de IIIa dans 250 ml de CCl₄. Après refroidissement à la température ambiante, on ajoute 5 g de PCl₅ et on agite le mélange pendant 45 min. On arrête la réaction par l'addition de 10 ml de pyridine. Le mélange est jeté dans une solution glacée de bicarbonate de sodium; la phase organique est séparée, lavée, séchée et évaporée. Deux recristallisations dans le méthanol donne 1.25 g d'acétoxy-3 β chloro-6 méthyl-17 pregnadiène-4,6 one-20 p.f. 148–150°. L'échantillon analytique fond à 149–151°, $[\alpha]_D = -64.8^\circ$.

Anal. Calc. pour C₂₄H₃₃O₃Cl: C, 71.18; H, 8.21; Cl, 8.75. Trouvé: C, 71.27; H, 8.39; Cl, 8.66, 8.69.

Une quantité additionnelle de 924 mg p.f. 146–149° est obtenue par chromatographie des eaux-mères.

Hydrolyse de IIa

On chauffe à reflux pendant 30 min sous atmosphère d'azote un mélange de 530 mg de IIa, 137 mg de bicarbonate de potassium, 21.5 ml de méthanol et 2.5 ml d'eau. L'addition d'eau donne 415 mg de chloro-6 hydroxy-3 β méthyl-17 pregnadiène-4,6 one-20 II f dont le point de décomposition varie entre 182 et 193° (chlorure de méthylène-hexane). Un échantillon analytique montre un point de décomposition de 182–184°. $[\alpha]_D = -45.5^\circ$.

Anal. Calc. pour C₂₂H₃₁O₂Cl: C, 72.79; H, 8.61; Cl, 9.78. Trouvé: C, 72.83; H, 8.66; Cl, 9.88, 9.98.

L'acétylation de 95 mg de cet alcool, selon la méthode usuelle, avec 1 ml d'anhydride acétique et 1 ml de pyridine donne après recristallisation dans le méthanol 60 mg de IIa p.f. 148–150°.

Chloro-6 méthyl-17 pregnadiène-4,6 dione-3,20 Ia

A une solution, agitée et maintenue à 0°, de 500 mg d'alcool II f dans 60 ml d'acétone on ajoute 1 ml d'acide chromique 8 N. Le mélange est immédiatement jeté dans l'eau et la glace et est extrait à l'éther. La solution étherée est lavée à l'eau, séchée et évaporée. Par chromatographie du résidu sur l'alumine et par cristallisation dans l'hexane on obtient 180 mg de chloro-6 méthyl-17 pregnadiène-4,6 dione-3,20 Ia p.f. 122–124° (point de fusion rapporté 125–126° (1)).

Acétoxy-3 β fluoro-21 hydroxy-5 α méthyl-17 pregnanedione-6,20 VIIb

On agite pendant 3 h à température ambiante un mélange de 16.2 g d'acétoxy-3 β fluoro-21 méthyl-17 pregnène-5 one-20 IV b (R' = CH₃CO-) (1), 160 ml d'acide formique et 16.2 ml d'une solution 30% de H₂O₂. Après ce temps, on dilue la solution avec de l'eau et on récolte un solide qui est lavé à l'eau et séché. Ce solide est dissout dans 240 ml de méthanol et après l'addition de 80 ml de potasse 10% on porte à reflux pendant 1 h. Par l'addition d'eau on obtient 13.6 g de triol VIII b p.f. 288–291°.

Sans autre purification, ce triol est dissout dans 1 000 ml de méthanol et 680 ml d'éther. Après l'addition de 17 g de N-bromo succinimide dissouts dans 300 ml d'eau, on laisse le mélange à 5° pendant 2 h. Le brome qui s'est formé est détruit par l'addition de 325 ml de thiosulfate de sodium 0.1 N. On évapore l'éther sous pression réduite en chauffant entre 40 et 50°. La solution résiduelle est mélangée avec de l'eau et on obtient 11.25 g de diol IX b, qui sont acétylés selon la méthode habituelle avec 110 ml d'anhydride acétique et 110 ml de pyridine. L'acétate brut est cristallisé dans un mélange de chlorure de méthylène-hexane puis dans un mélange de chlorure de méthylène-ether pour donner 8.95 g d'acétoxy-3 β fluoro-21 hydroxy-5 α pregnanedione-6,20 p.f. 263–266°, $[\alpha]_D = -83.9^\circ$.

Anal. Calc. pour C₂₄H₃₅O₅F: C, 68.22; H, 8.35; F, 4.50. Trouvé: C, 68.18; H, 8.11; F, 4.53, 4.40.

Acétoxy-3 β fluoro-21 méthyl-17 pregnène-4 dione-6,20 IIIb

La déshydratation de 8.66 g de VIIb par le chlorure de thionyle (9 ml) dans la pyridine (104 ml), selon la méthode utilisée plus haut pour le composé VIIa, conduit à 6.96 g de produit brut, purifié par chromatographie sur le florasil. Les fractions éluées avec des mélanges benzène-éther sont combinées et cristallisées dans un mélange de chlorure de méthylène-hexane. On obtient 3.95 g d'acétoxy-3 β fluoro-21 méthyl-17 pregnène-4 dione-6,20 p.f. 196-197.5°, $[\alpha]_D = -76.6^\circ$.

Anal. Calc. pour C₂₄H₃₂O₄F: C, 71.26; H, 8.22; F, 4.70. Trouvé: C, 70.91; H, 7.76; F, 4.70, 4.78.

Acétoxy-3 β chloro-6 fluoro-21 méthyl-17 pregnadiène-4,6 one-20 IIb

On agite à température de la pièce une solution de 4.15 g de IIIb, 4.15 g de PCl₅ dans 200 ml de benzène. Après 1 min on ajoute une solution de 1.6 ml de dioxane dans 20 ml de benzène et la réaction est continuée pendant 30 min. On ajoute 2.8 ml de pyridine et le produit de la réaction est isolé comme on a fait plus haut pour IIa. Le résidu est cristallisé dans le méthanol et on obtient 891 mg d'acétoxy-3 β chloro-6 fluoro-21 méthyl-17 pregnadiène-4,6 one-20 IIb p.f. 170-173°. L'échantillon analytique fond à 172-173°, $[\alpha]_D = -73.5^\circ$.

Anal. Calc. pour C₂₄H₃₂O₃FCI: C, 68.14; H, 7.63; F, 4.49; Cl, 8.39. Trouvé: C, 67.90; H, 7.71; F, 4.44; Cl, 8.18, 8.17.

Diacétoxy-3 β ,17 dihydroxy-5 α ,6 β pregnanone-20 VIc

On ajoute une solution de 30 g de diacétoxy-3 β ,17 pregnène-5 one-20 IVc (R' = CH₃CO-) dans 218 ml de chloroforme à un mélange de 2.67 g d'acétate de sodium et 30 ml d'acide peracétique. La température est maintenue entre -2 et 2° pendant l'addition puis entre 0 et 5° pendant 2 h. La solution chloroformique est lavée à l'eau, au bicarbonate et à l'eau jusqu'à neutralité. Après l'évaporation du solvant, on obtient 30 g d'époxydes Vc.

On dissout ces 30 g dans 300 ml d'acétone et après addition d'une solution de 18 g d'acide periodique dans 90 ml d'eau, on porte à reflux pendant 30 min. L'addition d'eau donne 27.6 g de diacétoxy-3 β ,17 dihydroxy-5 α ,6 β pregnanone-20 p.f. 301-303°. Par recristallisation dans le méthanol aqueux, on obtient l'échantillon analytique p.f. 304-306°, $[\alpha]_D = -44.5^\circ$.

Anal. Calc. pour C₂₅H₃₈O₇: C, 66.64; H, 8.51. Trouvé: C, 66.85; H, 8.48.

On peut aussi obtenir ce diol à partir du mélange d'époxydes de la façon suivante. On laisse à température ambiante pendant 3 h une solution de 45 g d'époxydes, 1 020 ml d'acétone et une solution de 23 ml d'acide perchlorique et 161 ml d'eau. Pendant la réaction des cristaux de diol se forment. On ajoute un volume égal d'eau. On filtre le solide et après séchage, on obtient 45.8 g of diol VIc p.f. 303-305°.

Diacétoxy-3 β ,17 hydroxy-5 α pregnanedione-6,20 VIIC

On ajoute à une solution de 2 g de diol VIc dans 40 ml de diméthyl formamide, une solution de 4 ml d'acide chromique 8 N dans 11 ml de diméthyl formamide. Après 15 min l'excès d'oxydant est détruit par l'addition de 7 ml d'une solution de bisulfite de sodium 10%. Le mélange est jeté dans l'eau et on récolte 1.78 g de diacétoxy-3 β ,17 hydroxy-5 α pregnanedione-6,20 pf. 270-273°. Par recristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène-hexane, on obtient l'échantillon analytique p.f. 273-275°, $[\alpha]_D = -75.2^\circ$.

Anal. Calc. pour C₂₅H₃₆O₇: C, 66.94; H, 8.09. Trouvé: C, 66.68; H, 8.36.

Diacétoxy-3 β ,17 pregnène-4 dione-6,20 IIIc

La déshydratation de 25 g de VIIc, selon la méthode usuelle par le chlorure de thionyle dans la pyridine, donne 18.1 g de diacétoxy-3 β ,17 pregnène-4 dione-6,20, de pureté suffisante pour la chloruration par le pentachlorure de phosphore. On obtient un échantillon analytique, après chromatographie sur le florasil, en recristallisant dans un mélange de chlorure de méthylène-hexane les fractions éluées par des mélanges benzène-éther p.f. 200-202°, $[\alpha]_D = -70.6^\circ$.

Anal. Calc. pour C₂₅H₃₄O₆: C, 69.74; H, 7.96. Trouvé: C, 69.95; H, 8.02.

Acétoxy-17 hydroxy-3 β pregnène-4 dione-6,20 IIIf

On porte à reflux pendant 30 min sous atmosphère d'azote un mélange de 430 mg de IIIc, 110 mg de bicarbonate de potassium, 15 ml de méthanol et 1.5 ml d'eau. On dilue la solution avec de l'eau et on extrait par l'acétate d'éthyle. La solution organique est lavée, séchée et évaporée, laissant un résidu (387 mg) qui cristallise dans l'éther. Par recristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène-éther on obtient un échantillon analytique d'acétoxy-17 hydroxy-3 β pregnène-4 dione-6,20 IIIf p.f. 214-222°, $[\alpha]_D = 33.3^\circ$.

Anal. Calc. pour C₂₃H₃₂O₆: C, 71.11; H, 8.30. Trouvé: C, 71.39; H, 8.16.

Acétoxy-17 hexanoyloxy-3 β pregnène-4 dione-6,20 IIIId

On laisse à température ambiante pendant 32 h une solution de 9.4 g de IIIf, 9.4 ml d'anhydride hexanoïque et 94 ml de pyridine. L'hexanoate est isolé de la façon habituelle. On obtient un solide jaune purifié par chromatographie sur l'alumine. Les fractions éluées par un mélange benzène-hexane 3:1 et par le benzène pur sont combinées et cristallisées dans l'hexane pour donner 5.07 g d'acétoxy-17 hexanoyloxy-3 β pregnène-4 dione-6,20 p.f. 158-159°, $[\alpha]_D = -70.2^\circ$.

Anal. Calc. pour C₂₉H₄₂O₆: C, 71.58; H, 8.70. Trouvé: C, 71.45; H, 8.82.

Une quantité additionnelle de 1.13 g p.f. 155-158° s'obtient des eaux-mères.

Acétoxy-17 (cyclopentyl)-3' propionyloxy-3 β pregnène-4 dione-6,20 IIIe

On laisse à température ambiante pendant la nuit une solution de 9 g d'alcool IIIf, 9 ml de chlorure de cyclopentyl-3' propionyle et 90 ml de pyridine. L'ester est isolé de la façon usuelle. Après chromatographie sur l'alumine, on obtient 5.78 g d'acétoxy-17 (cyclopentyl)-3' propionyloxy-3 β pregnène-4 dione-6,20 (méthanol) p.f. 163–166°, $[\alpha]_D = -60.2^\circ$.

Anal. Calc. pour $C_{31}H_{44}O_6$: C, 72.63; H, 8.65. Trouvé: C, 72.70; H, 8.48.

Une quantité additionnelle (779 mg) p.f. 163–167° s'obtient des eaux-mères.

*Chloro-6 diacétoxy-3 β ,17 pregnadiène-4,6 one-20 IIc**Chloruration dans le benzène-dioxane*

On agite une solution de 3 g de diacétoxy-3 β ,17 pregnène-4 dione-6,20 IIIc et 3 g de PCl_5 dans 150 ml de benzène. Après 1 min, on ajoute une solution de 1.2 ml de dioxane dans 15 ml de benzène. Après 30 min, on ajoute 2.2 ml de pyridine. Le produit de la réaction est isolé comme à l'habitude. La cristallisation du résidu donne 1.06 g de IIc p.f. 206–207° (décomp.). Selon les préparations le point de décomposition varie entre 202 et 215°. Un échantillon analytique fond à 202–204° (décomp.), $[\alpha]_D = -89.5^\circ$.

Anal. Calc. pour $C_{25}H_{33}O_5Cl$: C, 66.87; H, 7.41; Cl, 7.91. Trouvé: C, 66.79; H, 8.07; Cl, 8.07, 8.06.

Chloruration dans le CCl_4

On agite pendant 30 min à température ambiante un mélange de 5 g de IIIc et 5 g de PCl_5 dans 250 ml de CCl_4 . Après l'addition de 10 ml de pyridine, on isole le produit de la réaction. Par recristallisation dans le méthanol, on récolte 1.62 g de chloro-6 diacétoxy-3 β , 17 pregnadiène-4,6 one-20 p.f. 203–204° (décomp.).

Acétoxy-17 chloro-6 hydroxy-3 β pregnadiène-4,6 one-20 IIg

On chauffe à reflux sous azote une solution de 10 g de IIc, 2.6 g de bicarbonate de potassium, 200 ml de tétrahydrofurane, 300 ml de méthanol et 50 ml d'eau. L'addition d'eau donne 9 g d'un solide, purifié par chromatographie sur l'alumine. On obtient par cristallisation 5.12 g d'alcool IIg p.f. 218–221° (décomp.). Il n'a pas été possible d'obtenir un échantillon analytiquement pur. Cependant, 100 mg de cet alcool, acétylé selon la méthode habituelle, donnent après cristallisation dans le méthanol 82 mg de IIc p.f. 213–214° (décomp.), $[\alpha]_D = -93.5^\circ$.

Acétoxy-17 chloro-6 pregnadiène-4,6 dione-3,20 Ic

On ajoute à une solution de 1 g de l'alcool IIg dans 100 ml d'acétone, 1 ml d'acide chromique 8 N. Après 2 ou 3 min d'agitation, l'excès d'oxydant est détruit par l'addition d'alcool isopropylique. Le mélange est dilué avec de l'eau et est extrait par l'éther. La solution étherée est lavée, séchée et évaporée. Le résidu est cristallisé dans le méthanol pour donner 634 mg d'acétoxy-17 chloro-6 pregnadiène-4,6 dione-3,20 p.f. 208–210°, $[\alpha]_D = -3.9^\circ$.

Le spectre infrarouge est identique à celui d'un échantillon authentique de Ic.

Acétoxy-17 chloro-6 hexanoyloxy-3 β pregnadiène-4,6 one-20 IIId

La chloruration de 5.05 g de IIIId, effectuée comme plus haut dans CCl_4 , donne, après chromatographie du produit brut sur l'alumine et par cristallisation dans le méthanol du produit purifié, 3.1 g d'acétoxy-17 chloro-6 hexanoyloxy-3 β pregnadiène-4,6 one-20 p.f. 94.5–98°. L'échantillon analytique fond à 95.5–98.5°, $[\alpha]_D = -80.7^\circ$.

Anal. Calc. pour $C_{29}H_{41}O_5Cl$: C, 68.97; H, 8.32; Cl, 7.03. Trouvé: C, 68.95; H, 8.18; Cl, 7.00, 6.93.

Acétoxy-17 chloro-6 (cyclopentyl)-3' propionyloxy-3 β pregnadiène-4,6 one-20, IIe

La chloruration de 6.1 g de IIIe est faite comme plus haut. Le produit brut est purifié par chromatographie et par cristallisation dans le méthanol. On obtient 2.16 g d'acétoxy-17 chloro-6 (cyclopentyl)-3' propionyloxy-3 β pregnadiène-4,6 one-20 p.f. 106–111°. L'échantillon analytique fond à 109–112°, $[\alpha]_D = -79.3^\circ$.

Anal. Calc. pour $C_{31}H_{43}O_5Cl$: C, 70.10; H, 8.16; Cl, 6.68. Trouvé: C, 69.85; H, 8.21; Cl, 6.69, 6.57.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier tout particulièrement Monsieur le professeur H. Favre de l'Université de Montréal dont les conseils nous ont été très utiles et Monsieur P. Abonyi dont l'aide technique nous a été très précieuse. Nous voulons également remercier le docteur G. Papineau-Couture et Madame J. Jachner pour les spectres infrarouges, Monsieur M. Boulerice pour les spectres ultraviolets et Messieurs W. Turnbull et ses collaborateurs pour les microanalyses. Nous remercions finalement les docteurs C. Revesz et C. Chappel pour les données biologiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. R. DEGHENGI, Y. LEFEBVRE, P. MITCHELL, P. F. MORAND et R. GAUDRY. *Tetrahedron*, **19**, 289 (1963).
2. R. DEGHENGI, C. REVESZ et R. GAUDRY. *J. Med. Pharm. Chem.* **6**, 301 (1963).
3. H. J. RINGOLD, E. BATRES, A. BOWERS, J. E. EDWARDS et J. ZDERIC. *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 3485 (1959).
4. M. J. WEISS, R. E. SCHAUB, J. F. POLETTO, G. R. ALLEN, JR. et C. J. COSCIA. *Chem. Ind. London*, 118 (1963). M. J. WEISS, R. E. SCHAUB, J. F. POLETTO, G. R. ALLEN, JR. et C. C. PIDACKS. *Steroids*, **1**, 608 (1963).
5. D. J. MARSHALL, P. F. MORAND, C. REVESZ et R. GAUDRY. *J. Med. Pharm. Chem.* **7**, 355 (1964).
6. G. R. ALLEN, JR. et M. J. WEISS. *J. Med. Pharm. Chem.* **7**, 684 (1964).
7. R. DEGHENGI et R. GAUDRY. *Can. J. Chem.* **40**, 818 (1962).
8. M. MOUSSERON et R. JACQUIER. *Bull. Soc. Chim. France*, 648 (1950).
9. U. WESTPHAL, Y. L. WANG et H. HELLMANN. *Chem. Ber.* **72**, 1233 (1939).
10. L. MAMLOK et J. JACQUES. *Bull. Soc. Chim. France*, 484 (1960).
11. A. BOWERS, J. EDWARDS et J. C. ORR. U.S. Patent No. 3,055,916 (25 Sept., 1952).
12. A. BOWERS et P. G. HOLTON. U.S. Patent No. 3,127,426 (31 Mars, 1964).
13. M. S. NEWMAN et L. L. WOOD, JR. *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 4000 (1959). M. S. NEWMAN, G. FRAENKEL et W. M. KIRN. *J. Org. Chem.* **28**, 1851 (1963).
14. L. F. FIESER et S. RAJAGOPALAN. *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 3938 (1949).
15. F. SONDHEIMER, O. MANCERA et G. ROSENKRANZ. *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 5020 (1954).
16. M. K. MCPHAIL. *J. Physiol. London*, **83**, 145 (1934).
17. C. REVESZ. Travaux non encore publiés.
18. PL. A. PLATTNER, H. HEUSSER et P. TH. HERZIG. *Helv. Chim. Acta*, **32**, 270 (1949).
19. K. BOWDEN, I. M. HEILBRON, E. R. H. JONES et B. C. L. WEEDON. *J. Chem. Soc.* 39 (1946).