Tetrahedron Vol. 40, No. 23, pp. 4973 to 4979, 1984
Printed in Great Britain.

0040–4020/84 $3.00 + .00
© 1984 Pergamon Press Ltd.

SYNTHESE TOTALE DE STEROIDES A CYCLE C AROMATIQUE

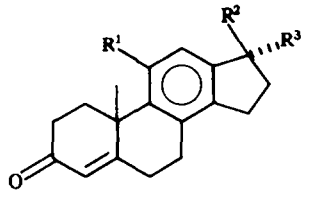
C. BERRIER,* J. P. GESSON, J. C. JACQUESY et A. RENOUX
Laboratoire de Chimie XII, E.R.A. 556 "Synthèse et Réactivité de Produits Naturels", Faculté des Sciences 40, Avenue du Recteur Pineau 86022, Poitiers, France

(*Received in France* 4 *January* 1984)

Abstract—The ring-C aromatic analogue **4** of 4-androstene 3,17-dione and its 11 hydroxylated (methoxylated) derivatives **20a(b)** were prepared by a practical synthetic route. The key steps of the sequence are achieved in superacid: the cyclisation of diarylethane **5a** to phenanthrenone **17**, and the hydroxylation by hydrogen peroxide of ketone **4** to phenol **20a**.

Bien que les stéroïdes à cycle C aromatique soient peu répandus à l'état naturel (on peut toutefois citer la Viridine[1] métabolite antifungique de *Gliocladium virens*), leur synthèse fait actuellement l'objet de nombreux travaux.[2–15]

Ces molécules possèdent en effet une géométrie très proche de celle des stéroïdes naturels[2] et en particulier une relation spatiale des substituants en positions 3 et 17 quasi identique, ce qui justifie leur préparation et une évaluation de leur activité. C'est ainsi que les composés **1** et **2** analogues géométriques à cycle C aromatique de la testostérone démontrent *in vitro* une activité androgène importante et que le composé **3**, dérivé de la progestérone, et dont la synthèse vient d'être décrite fait actuellement l'objet de tests afin de déterminer son activité hormonale.[3]



1 $R^1 = OCH_3$, $R^2 = OH$, $R^3 = H$
2 $R^1 = OCH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = OH$
3 $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = COCH_3$

Fig. 1.

La préparation de ces composés a été réalisée à partir de dérivés du naphthalène,[2,4–9] ou par hémi-synthèse à partir de stéroïdes[3,10–14] ou de diterpènes.[15] Nous avons montré dans un mémoire précédent[16] qu'on pouvait accéder en une étape à partir de diaryléthanes à des phénanthrénones à méthyle angulaire qui peuvent être considérées comme des des-D stéroïdes à cycle C aromatique (Schéma 1).

Nous avons envisagé d'utiliser les possibilités offertes en synthèse par cette réaction nouvelle pour préparer par une séquence courte un stéroïde à cycle C aromatique, précurseur éventuel de composés plus élaborés.

En vue d'accéder au squelette tétracyclique d'un stéroïde comme le composé **4** en utilisant la réaction de cyclisation d'un diaryléthane en milieu superacide, on peut *a priori* partir soit d'un substrat **5** possèdant déjà le système indanique, soit d'un substrat **6** possèdant un groupe R à partir duquel sera élaboré le cycle D du stéroïde (Schéma 2).

Synthese du substrat de depart

(a) *Premier schéma de synthèse.* Nous avons tout d'abord envisagé de préparer les substrats de départ par une réaction de couplage de deux dérivés aromatiques catalysée par un complexe de nickel,[17,18] que nous avions utilisée avec succès lors de la synthèse de diaryléthanes plus simples.[16]

C'est ainsi que la formation du composé **6** aurait résulté du couplage de l'organomagnésien **7** dont la préparation a déjà été décrite[16] et du composé **8** dont la synthèse est résumée dans le Schéma 3.

Une réaction de Wittig–Horner sur l'ortho-chlorobenzaldéhyde **9** conduit comme le montre la RMN au cinnamate d'éthyle trans **10** dont l'hydrogénation catalytique fournit le composé **8a**. La réaction de couplage faisant intervenir un organomagnésien, nous avons effectué l'hydrolyse alcaline de l'ester **8a** afin d'accéder à l'acide **8b**. L'addition du dérivé **7** au sel de sodium ou à l'oxazoline (préparée par la méthode de Meyers)[19] de l'acide **8b**, en présence de chlorure de bis (1,3-diphényl phosphino) propane nickel,[17,18] dans différents solvants (Et_2O, THF, CH_2Cl_2, Et_2O–THF), ne conduit à aucun produit de couplage. La cyclisation du chlorure de l'acide **8b** sous l'action d'un acide de Lewis conduit à l'indanone **11** dont la réduction fournit un alcool qui est

$R = H$ ou OCH_3

Schéma 1.

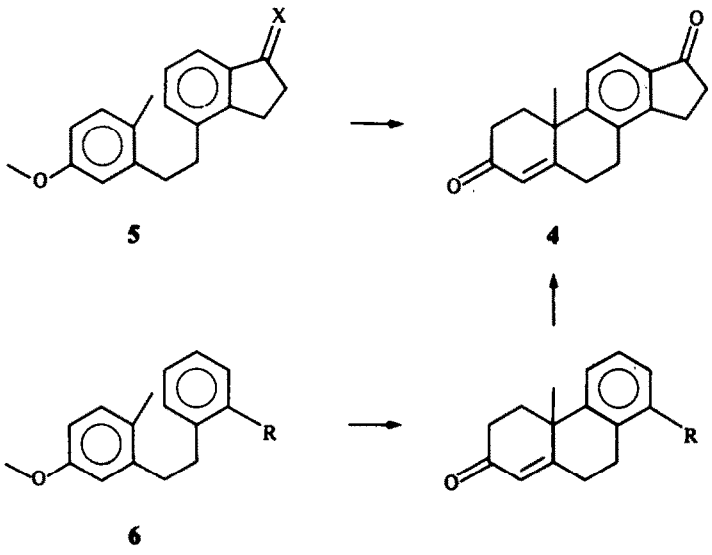


Schéma 2.

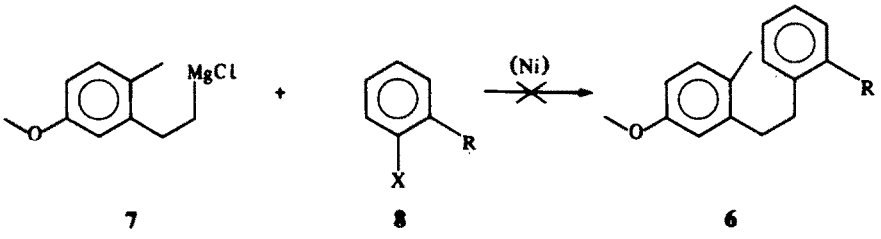
protégé sous forme d'éther tétrahydropyrannyle **12**. Ce dérivé ne conduit à aucune réaction avec l'organomagnésien **7** en présence du complexe de nickel.

Les mêmes essais de couplage, effectués sur les analogues bromés des composés **8a**, **8b** et **12** se sont également avérés négatifs. L'absence de réactivité de tous ces composés vis-à-vis du dérivé **7** en présence du complexe de nickel doit être due à des facteurs stériques, l'insertion de l'atome de nickel dans la liaison C–X (X = Cl, Br) étant rendue difficile par la présence de substituant en position ortho.

conduit à l'ester **6a** dont l'hydrolyse alcaline fournit l'acide **6b**.

Cyclisation en milieu superacide

Compte tenu de la structure des composés **6a** et **6b** et des résultats déjà obtenus lors de la cyclisation de diaryléthanes,[20] nous pouvions attendre: soit une cyclisation conduisant à un dérivé tricyclique de type des-D stéroïde; soit une cyclisation conduisant à un dérivé indanique; éventuellement une cyclisation conduisant au système tétracyclique (Schéma 5). En



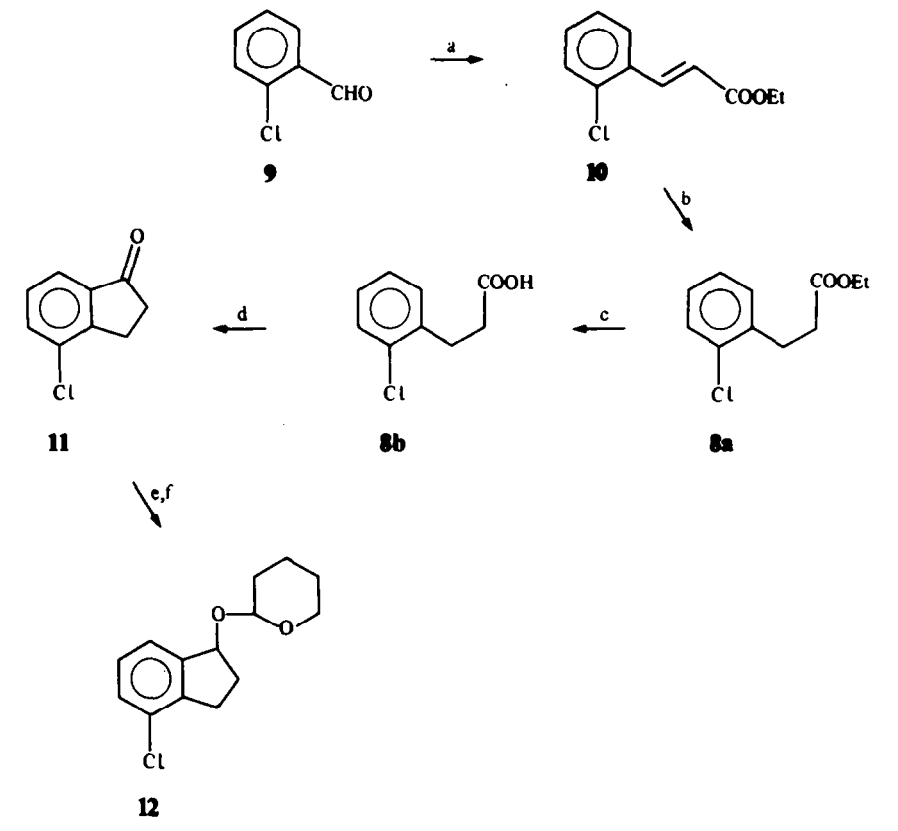
a R = CH_2CH_2COOEt
b R = CH_2CH_2COOH

Fig. 2.

(b) *Deuxième schéma de synthèse.* Un autre schéma de synthèse a alors été envisagé pour accéder au composé **6a** (Schéma 4). L'addition de l'orthophtalaldéhyde **13** au réactif de Wittig **14** (et non l'addition inverse) résultant de l'action de la soude sur le sel obtenu à partir de la triphénylphosphine et de l'α bromoacétate d'éthyle conduit à l'orthoformylcinnamate d'éthyle **15**. Une nouvelle réaction de Wittig effectuée sur le composé **15** en utilisant le sel de phosphonium **16** fournit les diènes **17**. La RMN du proton montre que le composé **15** est E, mais que la deuxième réaction de Wittig conduit à un mélange d'isomères Z et E. L'hydrogénation catalytique des diènes **17** (Z + E) fait, il apparaît qu'en milieu superacide on n'observe pas la double cyclisation.

(a) *Cyclisation de l'ester* **6a**. Au mélange HF–SbF_5 maintenu à 0°, on ajoute l'ester **6a**. Après 10 min de réaction, le mélange réactionnel est neutralisé puis extrait de la manière habituelle à l'éther. Une chromatographie sur gel de silice permet de séparer l'énone **18** (26%), à côté du produit de départ n'ayant pas réagi (28%).†

† Un temps de réaction plus long ne conduit pas à un rendement plus élevé en produit cyclisé et ne permet plus de récupérer d'ester de départ.



a: $(EtO)_2$ PO– CH_2 – COOEt, $(CH_3)_3$ COK, THF; b: H_2 Pd/C, EtOAc; c: KOH, MeOH, H_2O; d: $SOCl_2$, $AlCl_3$, CH_2Cl_2, reflux; e: $NaBH_4$, MeOH; f: dihydropyranne, acide paratoluène sulfonique, Et_2O

Schéma 3.

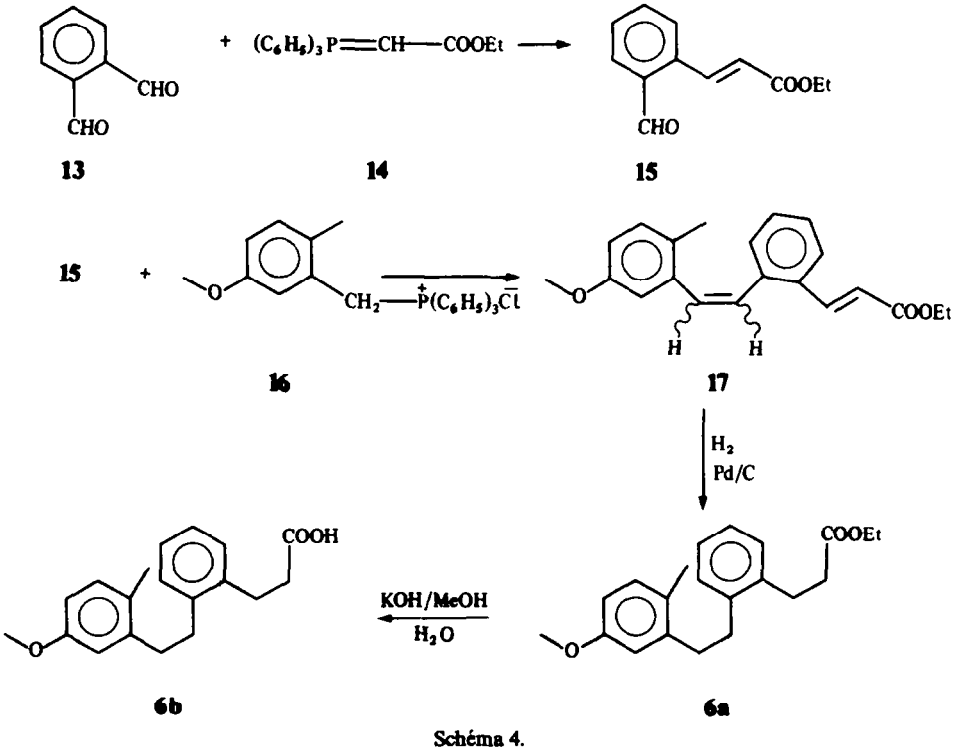


Schéma 4.

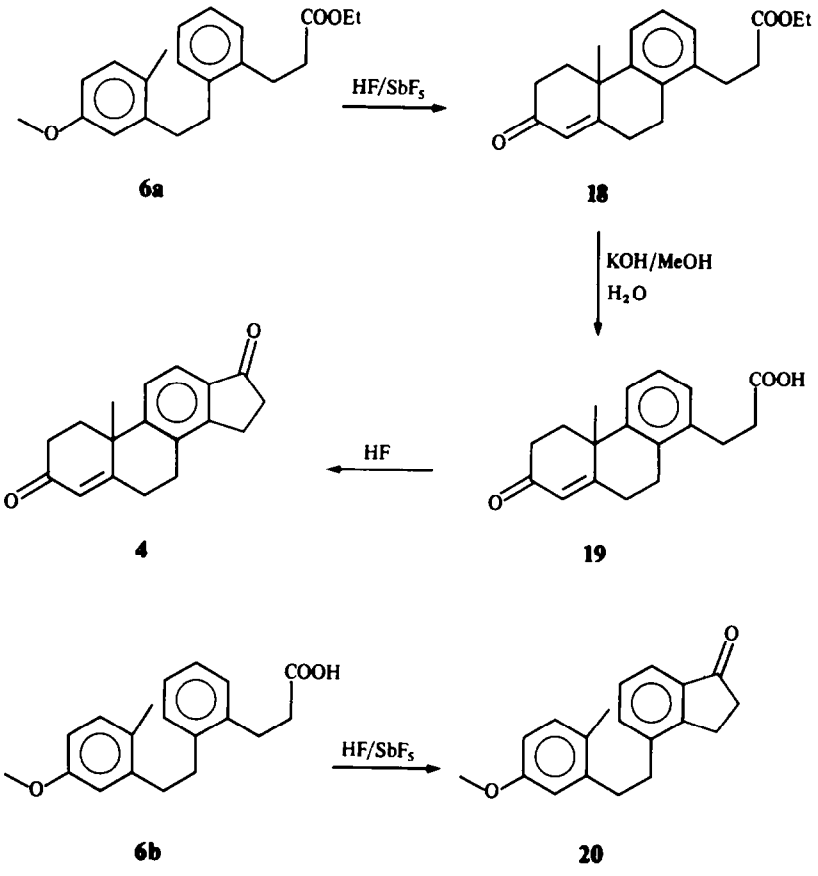


Schéma 5.

La structure du composé **18** découle de ses propriétés spectroscopiques. En particulier, on observe en infrarouge deux bandes d'absorption à 1665 cm^{-1} et 1725 cm^{-1} dues respectivement au carbonyle de la cétone α,β éthylénique et à celui de l'ester et en RMN du proton la présence d'un proton vinylique (C_4H) qui résonne sous forme d'un singulet d'intensité 1 à 5,82 ppm.

La deuxième cyclisation n'étant pas observée dans le milieu superacide à partir du composé **6a**, nous avons effectué l'hydrolyse alcaline du groupe ester du dérivé tricyclique **18**. L'acide résultant **19** placé dans HF anhydre conduit au produit de cyclisation **4** dont la structure est confirmée par ses caractéristiques spectroscopiques. En infra-rouge, on observe deux bandes d'absorption dues aux carbonyles de l'énone et de l'indanone, respectivement à 1665 et 1705 cm^{-1}. En RMN, les deux protons aromatiques résiduels résonnent sous forme d'un spectre AB (δ_A = 7,30 ppm, δ_B = 7,63 ppm, J_{AB} = 8 Hz).

(b) *Cyclisation de l'acide* **6b**. Placé dans $HF–SbF_5$ dans les mêmes conditions que l'ester **6a**, l'acide **6b** conduit avec un bon rendement à un produit auquel nous avons attribué la structure **20** au vu de ses caractéristiques spectroscopiques. En infra-rouge, on observe une bande d'absorption à 1705 cm^{-1} due au carbonyle de l'indanone. En RMN le méthyle sur le cycle aromatique résonne sous forme d'un singulet d'intensité 3 à 2,20 ppm. Les hydrogènes méthyléniques situés entre les deux cycles aromatiques donnent un singulet d'intensité 4 à 2,90 ppm. Le groupement méthoxy résonne sous forme d'un singulet à 3,7 ppm. Les six hydrogènes aromatiques se présentent sous forme d'un massif complexe compris entre 6,56 et 7,70 ppm. Le même composé **20** est obtenu par traitement de l'acide **6b** par HF anhydre.

Replacée dans $HF–SbF_5$ cette indanone **20** ne conduit qu'à un mélange complexe, comparable à celui obtenu à partir de l'acide **6b** à des temps de réaction longs (60 min). La faible réactivité du composé **20** était prévisible. En effet, le cycle aromatique du système indanique est désactivé par la présence du carbonyle qui doit être sous forme protonée.[21] De plus, les substituants de ce cycle favorisent plutôt l'attaque d'un électrophile en position 6 et non en position 5 du système indanique.

Hydroxylation de la cetone **4** *en position* 11

La présence en position 11 du squelette stéroïde d'une fonction oxygénée modifiant les propriétés pharmacologiques du composé correspondant, nous avons envisagé d'hydroxyler le composé **4** en cette position. L'hydroxylation directe du système aromatique peut être effectuée par voie radicalaire,[22] électrochimique[23] ou par une réaction de substitution électrophile.[24]

Des travaux effectués au laboratoire[25] sur des cétones aromatiques plus simples (ex: acétophénone, indanone-1, etc.) ont montré que ces substrats placés en milieu superacide en présence de peroxyde d'hydrogène H_2O_2, subissent une hydroxylation quasi sélective en

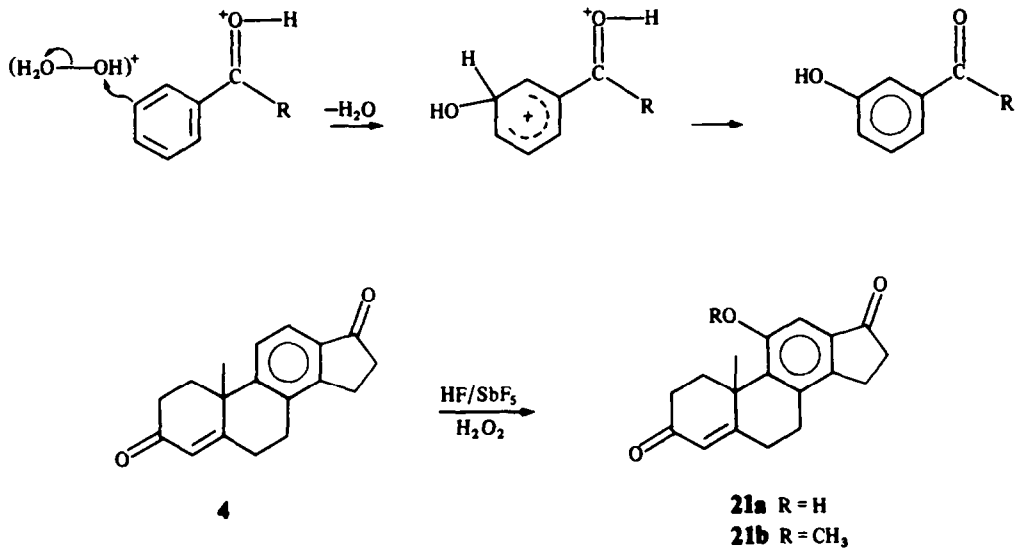


Schéma 6.

méta du groupe carbonyle. Dans les conditions utilisées, l'électrophile est l'ion hydroperoxonium $H_3O_2^+$ [24] source de ^+OH (Schéma 6). Compte tenu de la structure de la cétone **4**, on pouvait prévoir qu'une réaction de substitution électrophile sur le cycle aromatique interviendrait préférentiellement en position 11.

Placée dans HF–SbF_5 à $-10°$ pendant 30 min en présence de deux équivalents de H_2O_2 la cétone **4** conduit au composé **21a** attendu avec un rendement de 55% et on récupère 10% de substrat de départ. Ce produit qui n'est pas décrit dans la littérature a des caractéristiques spectroscopiques en accord avec la structure proposée. On observe en infra-rouge, des bandes d'adsorption à 3400 cm^{-1} dues à l'hydroxyle phénolique, à 1705 et 1665 cm^{-1} dues respectivement aux carbonyles du système indanique et de la cétone α,β éthylénique. En RMN, on n'observe plus qu'un seul hydrogène aromatique résonnant sous forme d'un singulet à 7,15 ppm à côté d'un proton phénolique à 8,3 ppm (singulet élargi).

Une confirmation de la structure du composé **21a** est obtenue en préparant son éther méthylique **21b** par action du sulfate de méthyle en milieu alcalin. Le composé obtenu est identique (F, RMN, IR, CCM etc.) à un échantillon authentique fourni par le Professeur R. K. Razdan.

CONCLUSION

La synthèse décrite permet d'accéder en 7 étapes et à partir de substrats simples à un stéroïde analogue à cycle C aromatique de l'androstène-4 dione-3,17. L'étape clé de la synthèse est la cyclisation en milieu superacide d'un diaryléthane en phénanthrénone à méthyle angulaire.

Dans les mêmes conditions, l'action de peroxyde d'hydrogène permet d'introduire specifiquement un hydroxyle en position 11 du squelette stéroïde. Cette nouvelle approche doit permettre de préparer en quantité importante divers stéroïdes à cycle C aromatique, dont l'analogie structurale avec les dérivés naturels justifie la préparation et la détermination de leur activité hormonale.

PARTIE EXPERIMENTALE

On entend par "extraction habituelle" une extraction à l'éther suivie de lavage par une solution basique ou acide jusqu'à neutralité. Un dernier lavage à l'eau est effectué, suivi de séchage par une solution saturée de chlorure de sodium et ensuite séchage de la solution éthérée sur sulfate de sodium, puis évaporation du solvant. Les spectres infra-rouge ont été mesurés en solution chloroformique sur un spectromètre Perkin–Elmer 137 et les spectres ultra-violet dans l'éthanol absolu sur un Unicam SP 1800. Les spectres RMN du proton ont été pris sur un appareil Jeol JNM C 60 HL ou JNM PMX 60 dans CCl_4 ou $CDCl_3$ et ceux de RMN du ^{13}C sur un appareil Jeol FX 60 dans $CDCl_3$, en utilisant le TMS comme référence interne ($\delta = 0$); les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. Les points de fusion instantanée ont été pris sur un appareil de Tottoli Büchi 510. Les analyses centésimales ont été effectuées par le Service Central de Microanalyses de Solaize. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Kratos MS 25. Les séparations des bruts réactionnels ont été réalisées par chromatographie sur colonne (Kieselgel 60 de Merck 0,063–0,2 mm). Toutes les analyses et les mesures spectrales ont été effectuées sur des produits sublimés.

Preparation de l'acide dihydrocinnamique **8b**

A une solution de phosphonate du bromoacétate d'éthyle (8,9 g, 0.039 mole), de tertiobutylate de potassium (4,8 g, 0,43 mole) et de THF anhydre (100 ml), on ajoute goutte à goutte à 0° et sous atmosphère d'azote une solution d'orthochlorobenzaldéhyde (5 g, 0,035 mole) dans le THF anhydre (50 ml). Après 4 heures de réaction à température ambiante, le brut réactionnel est extrait de la manière habituelle à l'éther et filtré sur gel de silice. Le mélange éther–éther de pétrole (20–80) élue l'alcène **10**[27] (6,8 g; Rdt = 92%). RMN ($CDCl_3$): 1,30 ppm (3H, t, J = 7 Hz, CH_3); 4,30 ppm (2H, q, J = 7 Hz, CH_2); 6,30 ppm (1H, d, J = 18 Hz, H vinylique); 7,30 ppm (4H, s large, H aromatiques); 8,0 ppm (1H, d, J = 18 Hz, H vinylique).

A une solution de l'alcène **10** (6 g, 0,028 mole) et d'acétate d'éthyle (100 ml) on ajoute du Pd/C à 5% (0,5 g). Après 3 heures de réaction sous atmosphère d'hydrogène, le brut réactionnel est filtré et évaporé sous vide. On récupère l'ester **8a**[28] (5,75 g,

95%). RMN ($CDCl_3$): 1,23 ppm (3H, t, J = 7 Hz, CH_3); 2,50 à 3,23 ppm (4H, m, $—CH_2—CH_2—$); 4,13 ppm (2H, q, J = 7 Hz, CH_2); 7,16 ppm (4H, s large, H aromatiques). S.M: m/z = 214, 212, 177, 149. Une solution d'ester **8a** (5,5 g, 0,026 mole), de potasse éthanolique à 10% (50 ml) et d'eau (5 ml) est agitée pendant 4 heures à température ambiante. La solution est acidifiée par une solution de HCl N et extrait de la manière habituelle à l'éther. L'acide **8b**[29] obtenu (4,5 g, 94%) est utilisé sans purification. RMN ($CDCl_3$): 2,46 à 3,20 ppm (4H, m, $—CH_2—CH_2$); 6,83 à 7,50 ppm (4H, m, H aromatiques); 10,93 ppm (1H, s, —COOH). S.M: m/z = 186, 184, 150, 149.

Preparation de l'indanone **11**

A une solution d'acide **8b** (4,5 g, 0,024 mole) et de benzène anhydre (15 ml), on ajoute du chlorure de thionyle (5 ml) et on porte la solution à reflux pendant 12 heures. Le brut réactionnel est évaporé sous vide et le chlorure d'acide est utilisé sans purification. A une suspension de chlorure d'aluminium (13,4 g, 0,1 mole) et de CH_2Cl_2 anhydre (60 ml), on ajoute goutte à goutte le chlorure d'acide précédent. Après 4 heures de réaction à température ambiante, le brut réactionnel est extrait de la manière habituelle et filtré sur gel de silice.

Le mélange éther–éther de pétrole (30–70) élue l'indanone **11**[29] qui cristallise (2,6 g, 65%). F = 88–89°. RMN ($CDCl_3$): 2,56 à 3,16 ppm (4H, m, $—CH_2—CH_2$); 7,06 à 7,70 ppm (3H, m, H aromatiques). S.M: m/z = 168, 166, 140, 138, 103.

Preparation du derive tetrahydropyrannyle **12**

A une solution de cétone **11** (5 g, 0,03 mole) dans le méthanol (60 ml) (il faut chauffer légèrement le mélange pour que la dissolution soit totale), on ajoute par petites fractions le borohydrure de sodium (1,52 g, 0,04 mole). Après deux heures d'agitation, le brut réactionnel est extrait à l'éther. On isole ainsi l'alcool qui est utilisé sans purification. A une solution de l'alcool précédent (4,8 g, 0,028 mole) dans l'éther anhydre (60 ml), on ajoute successivement le dihydropyranne (2,3 g, 0,03 mole) et l'acide paratoluène sulfonique (0,4 g). Le brut réactionnel est agité pendant 12 heures, extrait à l'éther et filtré sur gel de silice. Le mélange éther–éther de pétrole (10–90) élue le produit **12** (4,5 g, 60%), rendement calculé par rapport à la cétone). RMN ($CDCl_3$): 1,66 ppm (6H, s large, $—CH_2—CH_2—CH_2$); 2,51 ppm (2H, m, 2CH); 7,10 ppm (3H, s large, H aromatiques). Spectre de Masse Haute Résolution: Calc. M = 252,09169, Tr. M = 252,09174.

Preparation de l'orthoformylcinnamate d'ethyle **15**

Une solution de bromoacétate d'éthyle (1 g, 0,006 mole), de toluène (25 ml) et de triphényl phosphine (1,73 g, 0,0066 mole) est chauffée à reflux pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est refroidi puis filtré. On récupère ainsi le sel de phosphonium du bromoacétate d'éthyle qui est un précipité blanc (2,3 g, 90%). F = 157°, $F_{Litt.}$ = 158°.[26] Le sel préparé précédemment (2,3 g, 0,0056 mole) est dissous dans l'eau (50 ml). On ajoute quelques gouttes de phénol phtaléine puis une solution de soude concentrée jusqu'à l'apparition d'une coloration rose. On observe la formation d'un précipité blanc qui est filtré puis séché. On récupère ainsi le phosphorane **14** correspondant (1,8 g, 92%). F = 116–117°, $F_{Litt.}$ = 116°.[26]

A une solution de phtalaldéhyde (0,7 g, 0,0054 mole) et de benzène anhydre (5 ml), on ajoute lentement sous atmosphère d'azote et à 0°, une solution du phosphorane **14** préparé précédemment (1,9 g, 0,0054 mole) et de benzène anhydre (10 ml). On maintient l'agitation pendant 4 heures à température ambiante. Le brut réactionnel est extrait de la manière habituelle à l'éther puis filtré sur Florisil. Le mélange éther–éther de pétrole (30–70) élue l'aldéhyde **15** qui est une huile (0,6 g, 55%). RMN ($CDCl_3$): 1,33 ppm (3H, t, J = 8 Hz, CH_3); 4,30 ppm (2H, q, J = 8 Hz, CH_2); 6,30 ppm (1H, d, J = 16 Hz, H vinylique); 8,53 ppm (1H, d, J = 16 Hz, H vinylique); 10,23 ppm (1H, s, CHO). S.M: m/z = 175, 159, 147, 131, 103.

Preparation de l'ester **6a**

Une solution de méthoxy-5 méthyl-2α chloro toluène (1 g, 0,0058 mole)[16] de triphénylphosphine (1,69 g, 0,0064 mole) et de DMF (50 ml) est chauffée à reflux pendant 12 heures. On observe la formation du sel de phosphonium **16** qui est filtré puis séché (2,12 g, 85%) F = 275°.

A une solution du sel de phosphonium **16** (2,12 g, 0,0048 mole) et de THF anhydre (20 ml), on ajoute goutte à goutte, à 0° et sous atmosphère d'azote une solution 1,55 M de n-butyllithium dans l'hexane (3,5 ml, 0,0054 mole). La solution devient rouge et démontre la formation du phosphorane correspondant. On poursuit l'agitation à 0° pendant 30 minutes. A une solution d'orthoformylcinnamate d'éthyle **15** (1 g, 0,0048 mole) et de THF anhydre (20 ml), on ajoute lentement sous atmosphère d'azote et à 0°, la solution de phosphorane préparée précédemment qui se décolore immédiatement au contact de l'aldéhyde. L'agitation est maintenue pendant 2 heures après la fin de l'addition. Le brut réactionnel est extrait de la manière habituelle à l'éther puis filtré sur gel de silice. Le mélange éther–éther de pétrole (15–85) élue l'ester **17** (Z + E) qui est une huile (1,3 g, 84%). RMN ($CDCl_3$): 1,33 ppm (3H, t, J = 7 Hz, CH_3); 2,23 ppm (0,45 × 3H, s, CH_3); 2,33 ppm (0,55 × 3H, s, CH_3); 3,40 ppm (0,45 × 3H, s, OCH_3); 3,80 ppm (0,55 × 3H, s, OCH_3); 4,26 ppm (2H, q, J = 7 Hz, CH_2); 6,03 à 8,2 ppm (11H, massif complexe, H aromatiques et vinyliques). I.R = 1705 cm^{-1}. S.M: m/z = 322, 249, 202, 135. Analyse: Calc. % C = 78,23, H = 6,87; Tr. % C = 78,25, H = 7,16.

Une solution des deux isomères Z et E **17** précédents (1,3 g, 0,004 mole) et d'acétate d'éthyle (50 ml) est agitée pendant 12 heures en présence de Pd–C à 5% (0,135 g) sous pression ordinaire d'hydrogène. Le brut réactionnel est filtré, évaporé sous vide puis chromatographié sur gel de silice.

Le mélange éther–éther de pétrole (10–90) élue le diphényl éthane **6a** (1,2 g, 92%). RMN ($CDCl_3$): 1,23 ppm (3H, t, J = 7 Hz, CH_3); 2,23 ppm (3H, s, CH_3); 2,85 ppm (4H, s, $—CH_2—CH_2—$); 3,73 ppm (3H, s, OCH_3); 4.10 ppm (2H, q, J = 7 Hz, CH_2); 6,53 à 7,06 ppm (7H, m, H aromatiques). I.R = 1720 cm^{-1}. S.M: m/z = 326, 240, 191, 135. Analyse: Calc. % C = 77,26, H = 8,03; Tr. % C = 77,20, H = 8,43.

Preparation de l'acide **6b**

L'ester **6a** (0,1 g, 0,003 mole) est traité pendant 4 heures à température ambiante par une solution à 10% de potasse dans un mélange de méthanol (5 ml) et d'eau (1 ml). Le brut réactionnel est acidifié par une solution de HCl N, puis extrait de la manière habituelle à l'éther. L'acide **6b** obtenu cristallise (0,087 g, 98%). F = 78–79°. RMN ($CDCl_3$): 2,20 ppm (3H, s, CH_3); 2,83 ppm (4H, s, $—CH_2—CH_2$); 3,70 ppm (3H, s, OCH_3); 6,63 à 7,06 ppm (7H, m, H aromatiques); 9,13 ppm (1H, s, COOH). I.R = 3100, 2800, 1720 cm^{-1}. Spectre de Masse haute résolution: Calc.: M = 298,1568; Tr.: M = 298,1565.

Preparation du compose **20**

L'acide **6b** (0,1 g, 0,0033 mole) est placé dans un flacon en polyéthylène maintenu à 0°. On ajoute HF anhydre (5 ml) et on laisse remonter la température à 20° sous agitation pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est versé sur un mélange glacé eau-bicarbonate de sodium, extrait de la manière habituelle à l'éther et filtré sur gel de silice. Le mélange éther–éther de pétrole (30–70) élue le composé **20** qui cristallise (0,087 g, 95%). F = 96–97°. RMN ($CDCl_3$): 2,20 ppm (3H, s, CH_3); 2,90 ppm (4H, s, $—CH_2—CH_2$); 3,70 ppm (3H, s, OCH_3); 6,56 à 7,70 ppm (6H, m, H aromatiques). I.R = 1705 cm^{-1}. Spectre de Masse haute résolution: Calc.: M = 280,1463; Tr.: M = 280,1462.

Reaction de l'ester **6a** *dans* HF/SbF_5

Au mélange HF (10 ml) et SbF_5 (10 g, 3,3 ml) contenu dans un flacon en téflon et maintenu à 0°, on ajoute l'ester **6a** (1 g, 0,003 mole). Après 10 minutes de réaction, le mélange réactionnel est versé sur une solution glacée de bicarbonate de sodium dans l'eau. Après extraction de la manière habituelle à l'éther, le brut réactionnel est chromatographié sur gel de silice. Le mélange éther–éther de pétrole (10–90) élue le produit de départ (0,275 g). Le mélange éther–éther de pétrole (40–60)

élue une huile incolore **18** qui cristallise lentement (0,250 g, 26%). F = 53–55°. RMN ($CDCl_3$): 1,23 ppm (3H, t, J = 7 Hz, CH_3); 1,58 ppm (3H, s, CH_3); 4,10 ppm (2H, q, J = 7 Hz, CH_2); 5,82 ppm (1H, s, C_4H); 7,07 ppm (3H, s large, H aromatiques). I.R = 1725, 1660 cm^{-1}. S.M: *m/z* = 312, 297, 251, 211, 165. Analyse: Calc. % C = 76,89, H = 7,74; Tr. % C = 76,86, H = 7,64.

Preparation du steroide **4**

A une solution d'ester **18** (0,1 g, 0,0003 mole) et de méthanol (3 ml) on ajoute sous atmosphère d'azote une solution de potasse (0,05 g, 0,009 mole) et d'eau. On laisse sous agitation pendant 6 heures. Le brut réactionnel est jeté sur de l'eau glacée, acidifié avec HCl N et extrait à l'éther. L'acide **19** (gomme jaune) est utilisé tel quel pour l'étape suivante. A l'acide **19** contenu dans un flacon en polyéthylène et maintenu à 0°, on ajoute lentement HF anhydre (10 ml). On laisse remonter la température à 20° pendant 12 heures. Le brut réactionnel est jeté sur une solution glacée de bicarbonate de sodium dans l'eau, extrait de la manière habituelle à l'éther et filtré sur gel de silice.

Le mélange éther–éther de pétrole (50–50) élue un produit qui cristallise **4** (0,040 g, 50%). F = 176°. RMN ($CDCl_3$): 1,63 ppm (3H, s, CH_3); 5,86 ppm (1H, s, C_4H); 7,30 ppm (1H, d, J = 8 Hz, $C_{11}H$); 7,63 ppm (1H, d, J = 8 Hz, $C_{12}H$). I.R = 1705, 1665 cm^{-1}. S.M: *m/z* = 266, 251, 238, 224, 209, 181. Spectre de Masse haute résolution: Calc.: M = 266,13067; Tr.: M = 266,13094.

Hydroxylation du steroide **4**

Au mélange HF (7 ml) et SbF_5 (1 ml) contenu dans un flacon en polyéthylène et maintenu à $-10°$, on ajoute successivement le stéroïde **4** (0,2 g, 0,00075 mole) et l'eau oxygénée à 70% (0,0015 mole, 2 eq.). Le brut réactionnel est maintenu à $-10°$, sous agitation magnétique pendant 30 minutes, puis extrait de la manière habituelle à l'éther. Une chromatographie sur plaque préparative (éluant EtOAc–cyclohexane, 40–60) permet de séparer: le substrat de départ qui n'a pas réagi (0,02 g); le produit hydroxylé **21a** (0,12 g, 55%). F = 195–198°C. RMN ($CDCl_3$): 1,80 ppm (3H, s, OCH_3); 5,83 ppm (1H, s, C_4H); 7,15 ppm (1H, s, $C_{12}H$); 8,30 ppm (1H, s, OH). I.R = 3400, 1705, 1660 cm^{-1}. S.M: *m/z* = 282, 267, 254, 240, 225, 197. Spectre de Masse haute résolution: Calc. M = 282,12559, Tr. M = 282,12545.

Preparation du compose **21b**

A une solution du phénol **21a** (0,05 g, 0,00017 mole) et d'acétone (5 ml), on ajoute successivement le carbonate de potassium (0,046 g, 0,00034 mole) et le sulfate de méthyle (0,032 g, 0,225 mmole). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 12 heures, extrait de la manière habituelle à l'éther et chromatographié sur gel de silice. Le mélange EtOAc–cyclohexane (40–60) élue le composé **21b** qui cristallise (0,047 g, 93%). Le produit obtenu a été comparé à un échantillon authentique fourni par le Dr. Razdan. Les R_f des deux produits sont identiques pour: un mélange EtOAc–cyclohexane (60–40), $R_f = 0{,}59$; un mélange CH_2Cl_2–éther (70–30), $R_f = 0{,}75$. F = 206°. $F_{Lit.}$ = 206,5–207,5°.[2] RMN ($CDCl_3$): 1,73 ppm (3H, s, CH_3); 2,62–2,78 ppm (8H, m, 4 CH_2); 3,89 ppm (3H, s, OCH_3); 5,88 ppm (1H, s, C_4H); 7,16 ppm (1H, s, $C_{12}H$). S.M: *m/z* = 296, 281, 268, 244, 239.

BIBLIOGRAPHIE

[1] J. F. Grove, *J. Chem. Soc. C* 594 (1969).
[2] H. C. Dalzell, A. Manmade, A. R. Mastrocola et R. K. Razdan, *J. Org. Chem.* **44**, 2457 (1979).
[3] P. M. Burden, H. T. A. Cheung, T. H. Ai et T. R. Watson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* 2669 (1983).
[4] A. J. Birch et G. S. R. Subba Rao, *Tetrahedron Letters* 857 (1967).
[5] T. B. Windholz, B. Arison, R. D. Brown et A. A. Patchett, *Tetrahedron Letters* 3331 (1967).
[6] A. Chatterjee et B. G. Hazra, *J. Chem. Soc.* Chem. Commun. 618 (1970).
[7] K. K. Chakravarti, B. G. Hazra et Y. Gopichand, *Indian J. Chem.* **12**, 275 (1974).
[8] A. Chatterjee et B. G. Hazra, *Tetrahedron Letters* 76 (1969).
[9] A. Chatterjee et B. G. Hazra, *Tetrahedron* **36**, 2513 (1980).
[10a] C. F. Hammer, D. S. Savage, J. B. Thomson et R. Stevenson, *Tetrahedron* **20**, 929 (1964); [b] D. Levy et R. Stevenson, *Tetrahedron Letters* 3063 (1966); [c] T. N. Margulis, C. F. Hammer et R. Stevenson, *J. Chem. Soc.* 4396 (1964); [d] J. Meney, J. H. Kim, R. Stevenson et T. N. Margulis, *Tetrahedron* **29**, 21 (1973).
[11] A. B. Turner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* 1333 (1979).
[12] H. T. A. Cheung, R. G. McQueen, A. Vadasz et T. R. Watson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* 1048 (1979).
[13] R. Edmunds, J. M. Midgley, L. G. Tagg, B. J. Wilkins et W. B. Whalley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* 76 (1978).
[14a] C. L. Hewett, S. G. Gibson, I. M. Gilbert, J. Redpath et D. S. Savage, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* 1967 (1973); [b] C. L. Hewett, I. M. Gilbert, J. Redpath, D. S. Savage, J. Strachan, T. Sleigh et R. Taylor, *Ibid* 897 (1974).
[15] B. R. Davies et W. B. Watkins, *Tetrahedron* **24**, 2165 (1968); R. C. Cambie et R. A. Franich, *Austral. J. Chem.* **24**, 117 (1971).
[16] C. Berrier, J. C. Jacquesy, J. P. Gesson et A. Renoux, *Tetrahedron*, soumis pour publication.
[17] K. Tamao, Y. Kiso, K. Sumitani et M. Kumado, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 9268 (1972).
[18] K. Tamao, K. Sumitani et M. Kumado, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4374 (1972).
[19] A. I. Meyers, D. L. Temple, D. Maidukervyck et E. D. Michelich, *J. Org. Chem.* **39**, 2787 (1974).
[20] J. P. Gesson et J. C. Jacquesy, *J. Chem. Soc.* Chem. Commun. 652 (1976).
[21] G. A. Olah et P. N. R. Schleyer, *Carbonium Ions*, Vol. 4, p. 1734. Wiley Interscience (1973).
[22] D. F. Sangster, *The Chemistry of the Hydroxyl Group*, Vol. 1, pp. 133–191. Interscience, New York (1971).
[23a] Y. H. So, J. Y. Becker et L. L. Miller, *J. Chem. Soc.* Chem. Commun. 262 (1975); [b] Z. Blum, L. Cedheim, K. Nyberg et L. Eberson, *Acta Chem. Scand.* (*B*) **29**, 715 (1975).
[24] J. P. Gesson, J. C. Jacquesy et M. P. Jouannetaud, *Nouv. J. Chimie* **6**, 477 (1982) et ref. citées.
[25] J. P. Gesson, J. C. Jacquesy, M. P. Jouannetaud et G. Morellet, *Tetrahedron Letters* 3095 (1983).
[26] O. Isler, H. Gutmaun, M. Montavon et R. Ruegg, *Helv. Chim. Acta* **40**, 1242 (1957).
[27] W. M. Phillips et D. J. Cuvrie, *Can. J. Chem.* **47**, 3137 (1969).
[28] J. F. Burnett et J. A. Skorcz, *J. Org. Chem.* **27**, 3836 (1962).
[29] R. A. Barnes et L. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 2644 (1949).