

SYNTHÈSE DU 17 α -ACETOXY-6,21-DIMÉTHYL-3,20-DIOXO-19-NORPREGNA-4,6-DIÈNE

M.N. NASRAOUI *, A. PIASCO **, C. TCHERNATINSKY **

* *Ecole supérieure scientifique et technique, Département de physique
5 rue Taha Hussein, 1008 Tunis, Tunisie*

** *Laboratoire "Théramex", 6 av. Prince Héritaire Albert,
MC-98000 Monaco*

(Soumis en avril 1993, accepté en novembre 1993)

RÉSUMÉ

La recherche d'une meilleure activité progestative en série 19-Norstéroïdique a conduit à la synthèse du 17 α -acétoxy-6,21-diméthyl-3,20-dioxo-19-norpregna-4,6-diène. Sa préparation à partir de la 19-nor Δ^4 androstène 3,17-dione se fait en greffant d'abord un groupement propylidène en C17 par réaction de Wittig, en oxydant ensuite la double liaison 17(20) en 17 α -OH et 20-oxo, et en élaborant finalement l'enchaînement 6-méthyl-diène-4,6-one-3 suivant des méthodologies connues.

ABSTRACT

A search for increasing progestin activity has led to the synthesis of the 17 α -acétoxy-6,21-diméthyl-3,20-dioxo-19-norpregna-4,6-diene. This new compound has been obtained from the 19-norandrostenedione which was subjected to, a Wittig reaction with $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHEt}$, followed by oxidation of Δ -17(20) to 17 α -OH and 20-oxo by OsO_4 and triethylamine N-oxide hydrogen peroxide, and finally elaboration in to the 6-methyl-4,6-diene-3-one according to know methodologies.

CHOIX DU PROGESTAGÈNE

Il existe sur la molécule de progestérone un certain nombre de "points critiques", au niveau desquels il est possible, par des modifications chimiques, de réduire ou d'améliorer les propriétés pharmacologiques des composés synthétisés.

De nombreuses études (1 à 12) ont porté sur les modifications de toutes les positions des progestatifs de synthèse et permettent à présent de prévoir dans une certaine mesure celles qui sont à apporter pour conférer aux progestagènes des propriétés pharmacologiques différentes. Nous ne citerons que les positions

qui pourraient nous intéresser pour la conception du nouveau produit.

On sait déjà que le groupe énone (3-céto- Δ^4) est indispensable à l'activité progestative (4,5,6) et l'introduction d'une double liaison supplémentaire C6=C7 est susceptible de l'augmenter (5,7). L'appartenance à la série 19-nor (4,8,9) et la présence d'un méthyle en C6 confèrent à la molécule un effet antiandrogène et une activité per os augmentée (10,11).

La littérature mentionne aussi que la présence d'un groupe acétoxy en 17 α augmente l'activité progestative (7) et que la substitution d'un hydrogène en 21 par un groupement méthyle augmente l'activité progestative, diminue les activités secondaires (androgènes, oestrogènes) et protège la molécule d'une dégradation hépatique trop rapide (9,12).

De l'ensemble de ces données, il était possible de définir un profil moléculaire d'un nouveau progestagène (IX) (13) ; d'ailleurs son homologue inférieur, le 17 α -acétoxy-6-méthyl-3,20-dioxo-19-norpregna-4,6-diène, a fait l'objet d'une demande de brevet récente (14), et se caractérise par une puissante activité progestomimétique, une activité anti-oestrogénique nette et un ralentissement des activités hypophysaire et ovarienne (15).

SYNTHÈSE

Comme il est indiqué dans le schéma de synthèse, deux étapes ont nécessité la formation de l'éther d'énol soit pour la protection du groupe énone 3-céto- Δ^4 du produit de départ (I), soit pour effectuer la formylation en position 6 du stéroïde (VI). Cette méthode a été choisie car la formation de l'éther d'énol est très sélective vis-à-vis du groupe 3-céto- Δ^4 , en présence de la cétone en 17 dans le composé (I) ; cette transformation se fait avec un excellent rendement, de même que la régénération de l'énone par simple hydrolyse.

Après protection du groupe énone de la 19-nordione (I), on greffe en 17 un chaînon à 3 carbones par une réaction de Wittig (16) en utilisant le bromure de n-propyl triphényl phosphonium dans le diméthylsulfoxyde-hexane en présence de tertiobutylate de potassium et d'un éther couronne. La bétaine formée évolue

par syn-élimination pour donner l'oléfine cis (17) majoritaire, la formation de la bétaine érythro étant favorisée sous contrôle cinétique par rapport à celle de la bétaine thréo (18 ; 19). L'analyse en H.P.L.C. montre la formation de 7% d'isomère E et de 54% d'isomère Z.

Le dérivé propylidène (III) obtenu, de stéréochimie Z, traité par le tétroxyde d'osmium et d'un agent oxydant (20 à 26) conduit, dans le cas du complexe (eau oxygénée, N-oxyde de triéthylamine) (27), au stéroïde-17 α -hydroxy-20-oxo (IV) avec 40% de rendement.

Après acétylation de la fonction hydroxy en 17 et activation du carbone C6, l'enchaînement méthyl-6-diène-4,6-one-3 est alors créé en quatre stades par la méthode de D. Burn et al. (28 ; 29 ; 30). On peut d'ailleurs remarquer que cette méthodologie est particulièrement fructueuse ici, du fait qu'il s'agit, dans la série des 19 norstéroïdes, de la première introduction de ce genre, avec des rendements très élevés (31).

L'éther d'énol (VI) est traité par le réactif de Vilsmeier et Haack (32) pour conduire au dérivé formylé en 6 (VII). Ce dernier est réduit à température ambiante par le borohydrure de sodium et déshydraté en milieu acide. Le dérivé méthylidénique (VIII) ainsi obtenu est suivi d'une isomérisation en présence de palladium sur charbon pour effectuer la migration de double liaison dans le cycle avec un très bon rendement.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion sont déterminés sur un banc chauffant Kofler. Les spectres IR sont mesurés par un spectrophotomètre Perkin - Elmer 1600 series FTIR en utilisant des pastilles de KBr. Les spectres UV sont mesurés dans le méthanol avec un spectrophotomètre Uvikon 860 Kontron. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés à une concentration de 1% dans le dioxane avec un polarimètre "Optical Activity Automatic Polarimeter AA10". Les spectres RMN ^1H sont enregistrés sur un spectromètre Bruker 200 MHz ; les déplacements chimiques sont en ppm et mesurés dans une solution de CDCl_3 avec le TMS comme référence. Les analyses élémentaires ont été effectuées au département d'analyses du C.N.R.S., Vernaison, France.

3-éthoxy-17-oxo-19-norandrosta-3,5-diène (II)

Sous atmosphère d'azote et à température ambiante, on ajoute 100 g (367,65 mmoles) de 3,20-dioxo-19-norandrost-4-ène (I) à 100ml d'éthanol absolu et 82,5 ml d'orthoformiate d'éthyle. On ajoute 0,4 g (2,1 mmoles) d'acide paratoluène sulfonique monohydraté, on agite 60 min, puis on introduit 6ml (43,12 mmoles) de TEA (triéthylamine). On dilue par 300 ml d'éthanol absolu et porte à reflux pendant 15 min. On refroidit à -10°C , le produit précipite, on maintient sous agitation à cette température pendant 25 min. On essore, rince deux fois par l'éthanol à $+5^{\circ}\text{C}$. On obtient 95,7 g (87%) de produit (II) cristallisé : pF 142°C ; IR : 1732 (CO-17), 1652 (C6=C7), 1627 (C4=C5), 1252 (éther conjug) ; UV λ max 242,2 nm (ϵ 19657) ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 95,5$ (22°C) ; RMN ^1H 0,80 (s, 3H, CH₃-18) 1,3 (t, 3H, CH₃ éthoxy), 3,75 (m, 2H, CH₂ éthoxy), 5,2 (s, 1H, C-7), 5,4 (s, 1H, C-4).

21-méthyl-3-oxo-19-norprégna-4,17 (20)-diène. Z (III)

On introduit 45 g (150 mmoles) de stéroïde (II) dans 720 ml de DMSO et 200 ml d'hexane sous atmosphère d'azote. On ajoute 145 g (376 mmoles ; 2,5 eq) de bromure de n-propyltriphényl phosphonium, 42 g (374 mmoles) de tBuOK et 6,7 g (25 mmoles) de l'éther-couronne 18-6. Tout en agitant légèrement, le système biphasique est chauffé à 60°C pendant 8 heures. On ramène la température à 15°C par un bain de glace et on ajoute 200 ml d'eau, puis ensuite une solution de 200 ml d'acide chlorhydrique (1N) dans 1500 ml de méthanol, et on laisse agiter une nuit à 20°C . On ajoute de l'eau et on extrait au dichlorométhane. On évapore et on obtient 75 g d'huile brute. Le produit est chromatographié en CH₂Cl₂ sur 40 parties de silice (Merck 70-230 mesh, 0,062-0,2 mm) et élué par le même solvant. La fraction principale (30 g) contient 80% (H.P.L.C.) du produit (III) sous forme d'isomère Z (rendement estimé : 54%) : RMN ^1H 0,92 (s, 3H, CH₃-18), 0,94 (t, 3H, CH₃-21), 5,05 (t, 1H, H-20), 5,82 (s, 1H, H-4) et 10% du produit (III) sous forme d'isomère E. (rendement estimé : 7%).

17 α -Hydroxy-21-méthyl-3,20-dioxo-19-norprégn-4-ène (IV)

21 g (70,3 mmoles) du dérivé propylidénique (III) brut précédent, sont dissous dans 347 ml de terbutanol. On ajoute en 15 min une solution de 700 mg (2,75 mmoles) de tétraoxyde d'osmium dans 35 ml de pyridine à 23°C. On agite 5 min à la même température, puis on introduit en 90 min une solution de 27 g (179 mmoles ; 2,54 eq) du complexe (27) (ONe₃, H₂O₂) dans 847 ml de tBuOH. Après agitation durant une nuit, on introduit 11 g de celite, 350 ml d'eau et 10,5 g de sulfite de sodium et on porte à 60°C pendant 30 min. On extrait au dichlorométhane et on évapore à sec. Le produit est repris par un mélange éther diisopropylique et CH₂Cl₂ 1/1, puis on évapore le CH₂Cl₂. Des cristaux 9,3 g (40%) de produit (IV) sont isolés : pF 194°C ; IR : 3410 (OH-17), 1713 (CO-20), 1666 (CO-3), 1622 (C4=C5) ; RMN ¹H 0,90 (s, 3H, CH₃-18), 1,06(t, 3H, CH₃-22), 2,45(m, 2H, CH₂-21), 5,80(s, 1H, C-4) et disparition de 5,05 (t, 1H, H-20) du substrat de départ.

17 α -Acétoxy-21-méthyl-3,20-dioxo-19-norprégn-4-ène (V)

On ajoute 6 ml (64 mmoles, 2.34 eq) d'anhydride acétique à une solution de 9 g (27,3 mmoles) de stéroïde (IV) dans 40 ml de chloroforme, puis on introduit 0,9 g (4,7 mmoles) d'acide paratoluène sulfonique (APTS) monohydraté et on agite pendant 75 min à 64°C. On distille 30 ml de chloroforme en 60 min, on revient à 25°C et ajoute 9 ml de méthanol et 1,1 ml de HCl concentré. On porte au reflux une heure. On extrait au chloroforme, on lave à l'eau et on chromatographie en CH₂Cl₂ sur 30 parties de silice. On obtient 8,4 g (83%) de produit (V) : pF 180°C ; IR 1718 (CO de l'acétate), 1240, 1270(fonction ester), disparition de 3410 (OH-17) ; UV λ max 240 nm (ϵ 16160)

17 α -Acétoxy-3-éthoxy-21-méthyl-20-oxo-19-norprégna-3,5-diène (VI)

A 6 g (16,13 mmoles) de stéroïde (V) dissous dans 12 ml d'éthanol absolu, on ajoute 1,6 ml d'orthoformiate d'éthyle et 0,3 g (1,58 mmoles) de APTS monohydraté à 22°C. Après 6 min d'agitation, la suspension est neutralisée par 0,32 ml (2,3 mmoles) de TEA. On filtre et obtient 5,2 g (81%) de produit (VI)

: pF 136°C ; UV λ_{max} 241 nm (ϵ 18480).

17 α -Acétoxy-3-éthoxy-6-formyl-21-méthyl-20-oxo-19-norprégna-3,5-diène (VII)

Sous atmosphère d'azote et à 5°C, on ajoute goutte à goutte 1,87 ml (20 mmoles) de OPCl_3 à 20 ml de DMF et on agite 5 min. Cette solution est ajoutée, goutte à goutte, à une solution de 5 g (12,55 mmoles) de l'éther d'énol(VI) dans 40 ml de DMF en 10 à 15 min. Le mélange réactionnel vire au rouge. Après 60 min d'agitation, on hydrolyse l'ion imminium par addition, goutte à goutte, d'une solution de 15 g (15,3 mmoles) d'acétate de potassium dans 45 ml d'eau et température en dessous de 30°C. La coloration vire au jaune avec début de cristallisation. Après 30 min d'agitation, on ajoute 100 ml d'eau glacée, on obtient le formyl-6 stéroïde (VII) brut.

Par cristallisation dans l'éthanol, on obtient 4,95 g (92%) de produit (VII) pur : pF 223°C ; $[\alpha]_{\text{D}} - 198^\circ$; UV λ_{max} 325 nm (ϵ 15750), λ_{max} 221nm (ϵ 10570).

17 α -Acétoxy-21-méthyl-6-méthylène-3,20-dioxo-19-norprégn-4-ène (VIII)

On ajoute à une solution de 4,2 g (9,85 mmoles) de stéroïde (VII) dans 12,6 ml d'éthanol absolu, du DMF jusqu'à dissolution (10 ml), on introduit 0,21 g (5,55 mmoles) de NaBH_4 et agite une nuit à 22°C. On ajoute ensuite lentement 4,8 ml de H_2SO_4 (2N). Après quelques minutes d'agitation à 5°C, le produit (VIII) cristallise, on le filtre : 3,5 g (92%) : pF 182°C ; UV λ_{max} 226 nm (ϵ 10560) ; $[\alpha]_{\text{D}} + 130,35$ (24°C) ; RMN ^1H 0,70 (s, 3H, CH_3 -18), 1,05 (t, 3H, CH_3 -22), 2,10 (s, 3H, CH_3 -acétoxy), 2,35(m, 2H, CH_2 -21), 5,70 (s mal résolu, 1H, H-méthylène), 5,95 (s mal résolu, 1H, H-méthylène), 6,10 (s, 1H, H-4).

17 α -Acétoxy-6,21-diméthyl-3,20-dioxo-19-norprégna-4,6-diène (IX)

On porte au reflux 260 ml de méthanol contenant 4 g (10,4 mmoles) du stéroïde (VIII), et 4 g de charbon palladié à 5% (humide à 50 %). On obtient 4,1 g de cristaux jaunâtres, après chromatographie en CH_2Cl_2 sur 30 parties de silice. La fraction (3,3 g) correspondant au produit (IX) est cristallisée dans le

méthanol : μ F 203°C ; IR : 1720 (CO de l'acétate), 1713 (CO-20), 1657 (CO-3), 1620 (C4=C5), 1578 (C6=C7), 1265-1240 (fonction ester) ; UV λ max 288nm (ϵ 23390) ; $[\alpha]_D$ -34° (23°C) ; RMN 1 H 0,70 (s, 3H, CH₃-18), 1,06 (t, 3H, CH₃-22), 1,85(dd, 3H, CH₃ en 6), 2,10 (s, 3H, CH₃-acétoxy), 2,36 (m, 2H, CH₂-21), 5,96 (s, 1H, H-7), 6,04 (s, 1H, H-4) ; Anal. Calc pour C₂₄ H₃₂ O₄, C (74,97), H (8,39), trouvé : C (74,66), H (8,40).

RÉFÉRENCES

- 1 Pharmacology of the endocrinal system and related drugs International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, section 48, volume 1 Edition M. Tausk, Pergamon Press, 1971.
- 2 J.C. DORE, J. GILBERT, T. OJASOO et J.P. RAYNAUD, J. Med. Chem., 1986, 29, 54 - 60
- 3 J.B. JUSTICE Jr, J. Med. Chem., 1978, 21, 465 - 468.
- 4 T. TAMAYA, S. NIOKA, N. FURUTA, T. SHIMURA, N. TAKANO et H. OKADA, Endocrinology, 1977, 100, 1579 - 1584.
- 5 R. A. COBURN et A.J. SOLO, J. Med. Chem., 1976, 19, 748 - 754.
- 6 P. AHMAD, C.A. FYPE et A. MELLORS, Can. J. Biochem, 1975, 53, 1047.
- 7 J.P. RAYNAUD et T. OJASSO in : Steroid Hormone Receptors, Structure and Function, Elsevier Science Publishers B.V. 1983, H. Erikson and J.A. Gustafsson, editors
- 8 G. FLEISCHMANN et M. BEATO, Biochim. and Biophys. Acta, 1978, 540, 500 - 517.
- 9 J.P. RAYNAUD et T. OJASOO, J. Gyn. Obst. Biol. Repr., 1983, 12, 697.
- 10 R.L. ELTON, R.A. EDGREN et D.W. CALHOUN, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1960, 103, 175 - 177.
- 11 R.S.S. KIM, F.S. LABELLA, H. ZUNZA, F. ZUNZA et J.F. TEMPLETON, Mol. Pharmacol., 1980, 18, 402. - 405.
- 12 J.G. LLAURADO, Acta Endocrinologica, 1961, 38, 137.
- 13 A. PIASCO et M.N. NASRAOUI, PCT Int. Appl. WO 89 03,839 (cl. C07J9/00), 05 May 1989, FR Appl. 87/14,806, 27 Oct 1987. cf. CA, 111, 214812a (1989).
- 14 T. DURAND, P. DUMY, R. BUCOURT, C. TCHERNATINSKY et A. PIASCO Fr Demande FR 2, 664, 895 (cl. C07J7/00), 24 Janv 1992, Appl. 90/9, 278, 20 Jul 1990. cf : CA, 117, 192156j (1992)
- 15 R. THEVENOT, Drugs of the future, 1984, 9, 657.
- 16 A.M. KRUBINER, N. GOTTFRIED et E.P. OLIVETO, J. Med. Chem., 1968, 68, 1715.
- 17 A.M. KRUBINER et E.P. OLIVETTO, J. Org. Chem., 1966, 31, 24.
- 18 D.N. KIRK et M.P. HARTSHORN, "Steroid Reaction Mecanisms" Monograph-7 Edition Elsevier Publishing Company, 1968.
- 19 H.O. HOUSE in "Modern Synthetic Reactions", Second Edition, pp708-709, W.A. Benjamin, Inc.(1972)
- 20 J.A.Hogg, F.H. Lincoln, R.W. Jackson et W.P.Schneider, J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 6401.

- 21 K. Miescher et J.Schmidlin, Helv. Chim. Acta, 1950, 33, 1840.
- 22 J.A.Hogg, P.F. Beal, A.H.Nathan, F.H.Lincoln, W.P. Schneider, B.J.Magerlein, A.R.Hanze et R.W. Jackson, J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 4436.
- 23 J.A.Hogg, F.H.Lincoln, A.H.Nathan, A.R.Hanze, J.Magerlein, W.P. Schneider, P.F. Beal et J. Korman, J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 4438.
- 24 B.J.Magerlein et J.A.Hogg, J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 2226.
- 25 A.H.Nathan, B.J.Magerlein et J.A.Hogg, J. Org. Chem., 1959, 24, 1517.
- 26 B. Gadsby, M.R.G. Leeming, G.Greenspan et H.Smith, J. Chem. Soc., (C), 1968, 2647.
- 27 A.A. OSWALD et D.L. GUERTIN, J. Org. Chem., 1963, 28, 651-657.
- 28 D.BURN, D.N. KIRK et V. PETROW, Proc. Chem. Soc., 1960, 14.
- 29 D. BURN, G. COOLEY, M.T. DAVIES, J.W. DUCKER, B.ELLIS, P.FEATHER, A.K. HISCOCK, D.N. KIRK A.P.LEFTWICK, V. PETROW et D.M. WILLIAMSON, Tetrahedron, 1964, 20, 597 - 609.
- 30 D. BURN, D.N. KIRK et V. PETROW, Tetrahedron, 1965, 21, 1619 - 1624
- 31 M.N. NASRAOUI, "Thèse Doctorat de Chimie", Université de Nice Sofia-Antipolis (France), Mai 1988.
- 32 Z. ARNOLD, Coll. Czech. Chem. Commun, 1959, 24, 48 .