

## Les contraceptifs oraux (2<sup>e</sup> partie)

par J. Weill-Raynal  
(Société Roussel-Uclaf)



Les produits contraceptifs, actifs par voie orale, destinés à mimer chez la femme l'action de la progestérone naturelle 1 qui bloque l'ovulation durant la grossesse sont de deux types :

- le premier est représenté par la 17 $\alpha$ -acétoxyprogestérone 2 qui ne diffère de la progestérone naturelle que par la présence d'un groupe acétoxy supplémentaire.

- le deuxième, celui des dérivés 19-nor est représenté par la 19-nor 17 $\alpha$  - éthinyltestostérone 3.

Il a été vu dans l'article de Mme Azadian (*L'actualité chimique*, juin 1977, page 7) que seuls les représentants du deuxième type, les 19 nor-stéroïdes, étaient utilisés en France dans les préparations contraceptives, en association avec des estrogènes 4 (Figure 1).

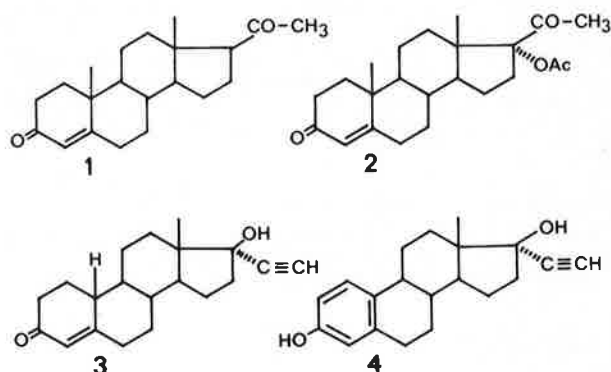


Figure 1

Les dérivés 19-nor et les estrogènes sont dépourvus du méthyle angulaire 19 des stéroïdes dont la numérotation particulière est représentée ci-dessous (Figure 2) :

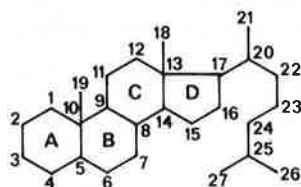


Figure 2

On voit que le cycle A est aromatique dans les produits doués d'activité estrogène.

Les dérivés 19-nor sont préparés industriellement selon deux processus distincts :

- soit par des procédés d'hémisynthèse à partir de matières premières naturelles possédant déjà le squelette stéroïde où tous les cinq carbones asymétriques 8, 9, 10, 13 et 14 sont dans la configuration désirée.

● soit par des procédés de synthèse totale, à partir de matières premières comportant un nombre restreint d'atomes de carbone et dépourvues de centre d'asymétrie.

Les principales matières premières stéroïdes utilisées sont représentées par le cholestérol, extrait de la moelle épinière des bovidés ou du suint de mouton, la diosgénine provenant de lianes de la famille des Dioscoreae, et l'acide cholique préparé à partir de la bile de bœuf (Figure 3).

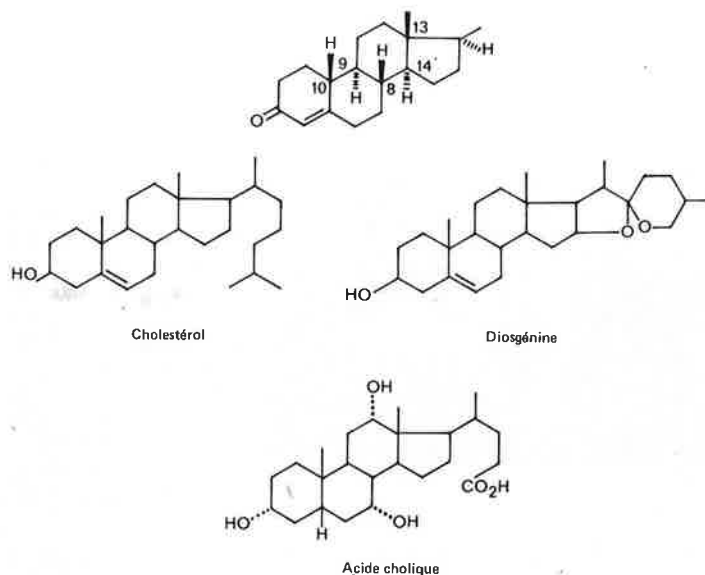


Figure 3

La préparation des dérivés 19-nor à partir de ces trois produits, pose deux problèmes importants : la dégradation de la chaîne latérale, et l'élimination du méthyle 19.

La dégradation de la chaîne latérale du cholestérol fut primitivement effectuée par oxydation chromique dans des conditions vigoureuses ; ce procédé, qui fournit avec des rendements médiocres un grand nombre de produits dont l'isolement est difficile, est totalement abandonné.

En revanche, d'après les premiers travaux de Sih (1) l'oxydation microbiologique en particulier par *Atrabacter simplex* (2) fournit directement et avec un rendement convenable, l'androstadiènedione précurseur proche de l'estradiol (Figure 4).

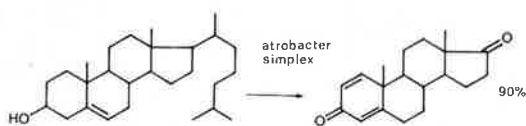


Figure 4

La présence d'une fonction acétalique sur la chaîne latérale de la diosgénine en facilite grandement la dégradation. Un traitement par l'anhydride acétique transforme cet acétal en éther énolique avec introduction d'une double liaison en 20-22 qui est clivée par l'acide chromique pour donner une méthyl-cétone insaturée (3). Une transposition de Beckmann effectuée sur l'oxime correspondante conduit à une énamine qui s'hydrolyse immédiatement pour fournir une cétone en 17 (4) (Figure 5).

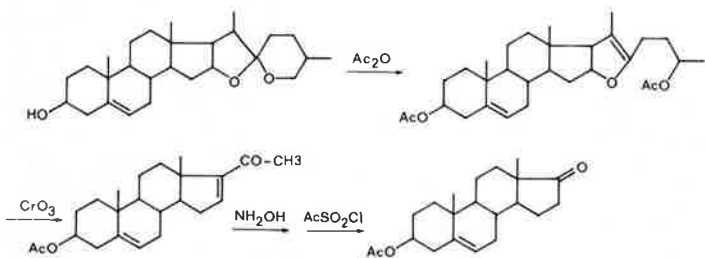


Figure 5

La dégradation de la chaîne de l'acide cholique par la méthode de Barbier-Wieland, qui est largement utilisée pour la préparation des corticostéroïdes, ne l'est guère pour celle des 19-nor stéroïdes.

Le départ du méthyle angulaire 19 est assuré selon deux procédés : ● à partir de l'androstadiènedione, cette réaction s'effectue selon Inhoffen par thermolyse dans des conditions énergiques, qui provoquent l'aromatisation du cycle A avec élimination de méthane (5) (Figure 6). L'emploi du complexe lithium-biphényle a permis d'améliorer sensiblement cette réaction (6)

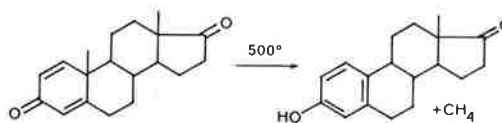


Figure 6

● une méthode plus douce met à profit la formation d'une chlorhydrine, suivie de l'attaque à distance du méthyle 19 à partir de l'hydroxyle en 6, au moyen du tétraacétate de plomb. Le clivage oxydant du cycle tétrahydrofurannique transforme le carbone 19 en acide carboxylique ; la décarboxylation est favorisée par le carbonyle en 3 conjugué avec une double liaison 4-5 (7) (Figure 7).

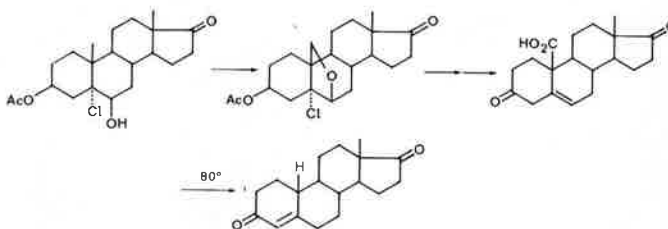


Figure 7

Les divers procédés énoncés ci-dessus fournissent des produits comportant sur le cycle A soit un phénol soit une cétone insaturée ; or les deux structures sont utilisées dans les préparations contraceptives. Le passage d'un phénol à une cétone insaturée s'effectue par réduction de l'éther méthylique au moyen du potassium ou mieux du lithium dans l'ammoniac, selon Birch (8) tandis que la transformation inverse peut être réalisée par bromuration et débromhydratation (9) et aromatisation en présence de palladium (10) (Figure 8).

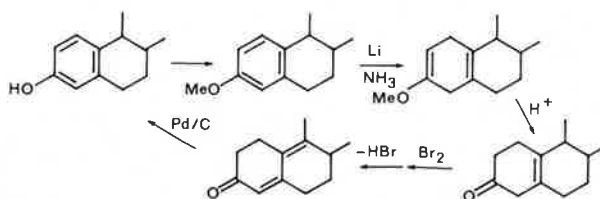


Figure 8

Cependant pour pallier les difficultés que présente l'accès aux matières premières naturelles, ainsi que la longueur des séquences de réactions, ont été mises au point depuis une quinzaine d'années des synthèses totales utilisant au départ des produits courants de l'industrie chimique. Ces synthèses permettent en outre la préparation aisée de certaines structures, en particulier, l'introduction des trois doubles liaisons de la norgestrienone, et surtout celle de l'éthyle angulaire du norgestrel qui sont difficiles, voire pratiquement impossibles à partir de produits naturels.

La difficulté majeure rencontrée par les synthèses totales est d'ordre stéréochimique. Il faut d'une part préparer à partir de molécules de symétrie élevée un produit où les fonctions entre les cycles soient dans la configuration relative trans anti-trans des produits naturels et d'autre part, il est extrêmement souhaitable de fournir le produit final sous une forme optiquement active. Cela nécessite la mise en œuvre de réactions hautement stéréosélectives et la possibilité d'effectuer un dédoublement au cours de la synthèse. Ce dédou-

blement devra être placé à un stade précoce afin de n'entraîner le rejet que d'un produit de valeur relativement faible.

Nous ne présenterons que quelques-unes des nombreuses synthèses totales qui ont été publiées depuis les travaux d'Anner et Miescher qui ont abouti en 1948 à la première synthèse totale indubitable de l'estrone (11).

Une des méthodes les plus élégantes pour préparer les 19 norstéroïdes, issues des travaux de Torgov, a été réalisée par Hugues et Smith (12).

Prenant son départ avec la méthoxy-tétralone qui représente les cycles A et B du futur squelette, la synthèse procède par vinylation du carbonyle puis par condensation de l'alcool allylique ainsi obtenu avec la méthyl cyclopentanedione. Cette dernière est obtenue par cyclisation d'un ester  $\gamma$  cétohexanoïque (13)

Une cyclisation acide termine rapidement l'élaboration de la structure tétracyclique. L'estradiène-one obtenue, ne comprenant qu'un seul centre asymétrique constitue un seul racémique sans que soit représenté le problème de la séparation de diastéréoisomères ou l'exigence de réactions stéréospécifiques (Figure 9).

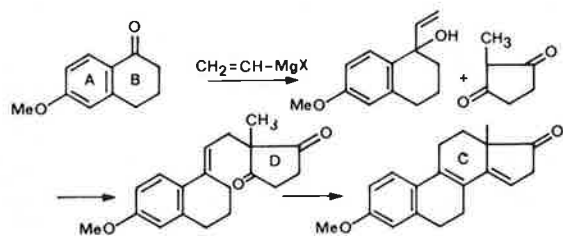


Figure 9

La création des centres asymétriques en  $9\alpha$ ,  $8\beta$ , et  $14\alpha$  dans la bonne configuration, c'est-à-dire *trans anti-trans*, est effectuée en deux étapes.

Une première hydrogénation opérée par voie catalytique joue par la face arrière, introduit l'hydrogène en  $14\alpha$  et assure ainsi la liaison *trans* des cycles C et D.

Une seconde réduction effectuée par le lithium dans l'ammoniac liquide conduit à la configuration *trans* stable des centres 8 et 9. Le composé ainsi obtenu présente l'agencement spécifique *trans anti-trans* sur quatre centres successifs (Figure 10).

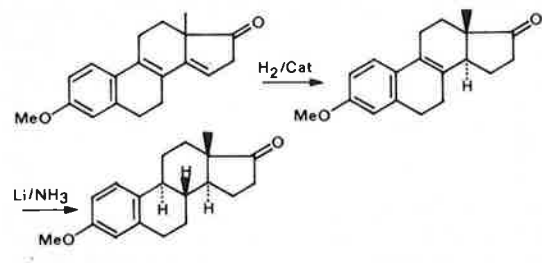


Figure 10

Le défaut majeur de la synthèse de Torgov est de fournir un racémique et non le composé naturel optiquement actif. Il est possible cependant d'effectuer un dédoublement précoce mais comme aucun intermédiaire ne s'y prête directement, on est obligé de préparer un dérivé présentant une fonction acide, ce qui impose plusieurs stades supplémentaires et diminue considérablement la compétitivité de la préparation.

Cependant, une synthèse asymétrique qui fournit d'emblée le produit optiquement actif a été mise au point à Roussel-Uclaf en effectuant d'une façon stéréosélective une réaction intéressant un seul des deux carbonyles du dérivé prochiral de la méthylcyclopentanedione (14). Une cyclisation acide vérouille ensuite la structure dans la configuration désirée.

Une seconde synthèse décrite par Hugues et Smith, conduit au même intermédiaire que celui de la méthode de Torgov. (15)

Partant du méta-méthoxybenzaldéhyde qui représente le cycle A du futur stéroïde, les auteurs anglais ont construit une chaîne représentant la partie centrale du noyau B, par condensation malonique, décarboxylation, hydrogénation, réduction et bromuration.

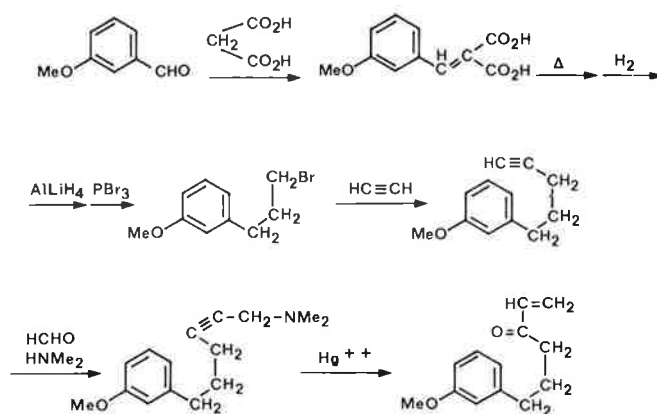


Figure 11

Le méta-méthoxyphényl-1 bromopropane est ensuite condensé sur l'acétylène, puis soumis à la réaction de Mannich. L'hydratation de la triple liaison suivie de l'élimination du groupe aminé fournit une vinyldénone (Figure 11).

L'édification du squelette stéroïde est achevée par addition de Michael de la méthylcyclopentanedione sur cette cétone vinylique. Une double cyclisation fournit le même précurseur de l'estrone que la synthèse de Torgov (Figure 12).

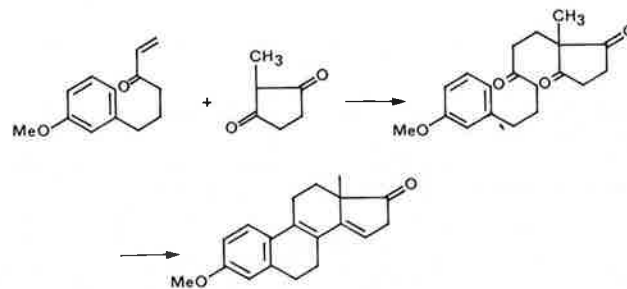


Figure 12

Un des principaux objectifs des synthèses Roussel-Uclaf était d'obtenir d'emblée le composé optiquement actif et pour cela d'utiliser un schéma préparatif dans lequel un intermédiaire pouvait être facilement dédoublé.

La première synthèse de Roussel-Uclaf qui a permis de produire dès 1960 l'estrone et la nortestostérone à l'échelle industrielle, sous forme active, utilisait également la méthoxy-tétralone comme matière première. (16) Toutefois, la substance constituait ici les cycles B et C du stéroïde. Le cycle D était construit d'après une méthode, décrite par W.S. Johnson, qui forme d'abord un cycle isoxazolique par formylation et traitement par l'hydroxylamine. Ce cycle représente une  $\beta$ -cyanocétone potentielle qui apparaît lors de la méthylation.

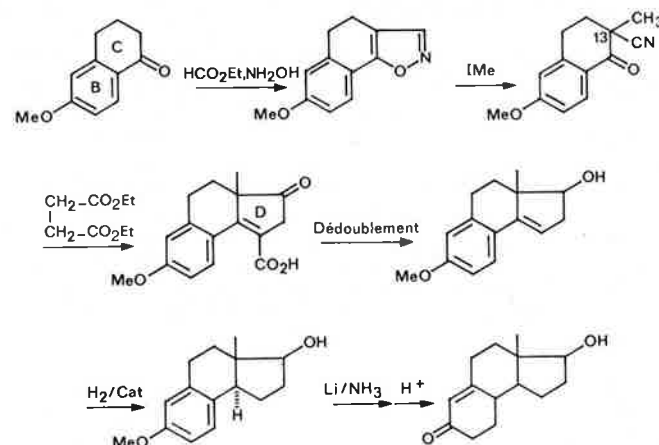


Figure 13

Une condensation selon Stobbe avec l'ester succinique conduit au composé tricyclique présentant une fonction carboxylique qui permet d'effectuer le dédoublement à ce stade : toute la synthèse se déroule ensuite dans la série naturelle. Après décarboxylation, la double liaison 1'-15 est hydrogénée catalytiquement par la face arrière, ce qui assure la jonction trans des cycles C et D. Ensuite la réduction selon Birch du noyau aromatique conduit à une cétone insaturée dont le carbone voisin peut être alcoylé (Figure 13). Pour introduire les éléments du cycle A, le meilleur procédé consiste à former la diène-amine tricyclique et à l'opposer au dichlorobutène. Ce réactif présente un chlore allylique qui réagit bien avec les éneamines et un chlore vinylique qui représente un carbonyle potentiel. Après condensation, une hydrolyse sulfurique fournit une dione tricyclique présentant tous les éléments du noyau stéroïde (Figure 14).

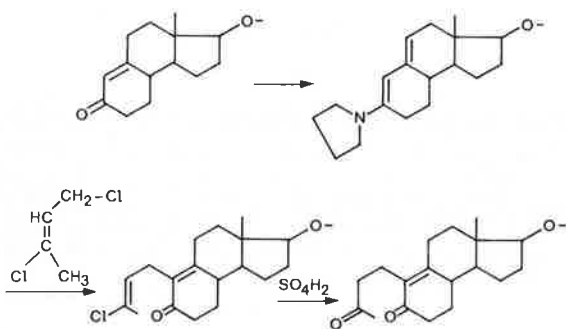


Figure 14

Deux voies s'ouvrent alors :

- pour accéder à l'estradiol, il convient de cycliser et d'isomériser la diène-one obtenue,
- pour accéder à la nortestostérone, il suffit de réduire la double liaison avant cyclisation (Figure 15).

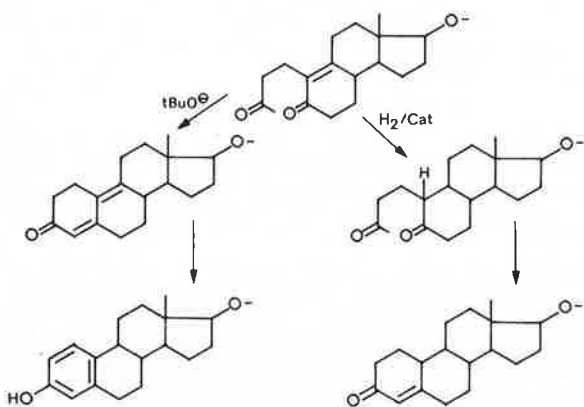


Figure 15

Une seconde synthèse plus convergente a été mise au point à Roussel-Uclaf où l'on construit, tout d'abord, trois morceaux différents de la molécule qui sont réunis ensuite (17).

Le premier morceau qui représente l'essentiel des cycles B et C est obtenu par condensation du chlorure-ester glutarique et de l'éthylène. La vinylcétone ainsi obtenue est opposée ensuite à la méthyl cyclopentanedione préfigurant le cycle D. Le traitement alcalin fournit un composé bicyclique, présentant une fonction acide, qui permet un dédoublement très précoce, dès le troisième stade : la synthèse se poursuit ensuite en série naturelle. Après réduction de la cétone en 17 par le borohydrure de potassium, l'hydrogénation catalytique de la double liaison 8-14 assure la jonction trans des cycles C-D tandis que l'épimérisation du carbone 8 place la chaîne en position équatoriale. Enfin, une cyclisation par l'anhydride acétique conduit à une lactone énolique (Figure 16).

La condensation sur cette lactone énolique d'un organo-magnésien apporte les éléments du cycle A.

Ce magnésien est obtenu à partir de la butyrolactone qui est acétylée puis décarboxylée par ouverture bromhydrique. Le carbonyle étant ensuite protégé sous forme de dioxolane, on prépare le magnésien

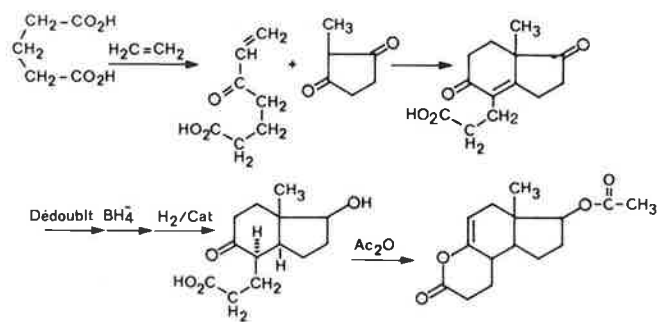


Figure 16

et l'oppose à la lactone énolique. La réaction de Belleau et Fujimoto insère le premier carbone porteur du métal dans le cycle. Par libération du carbonyle de la chaîne, on rejoint le composé au cycle A ouvert de la première synthèse (Figure 17).

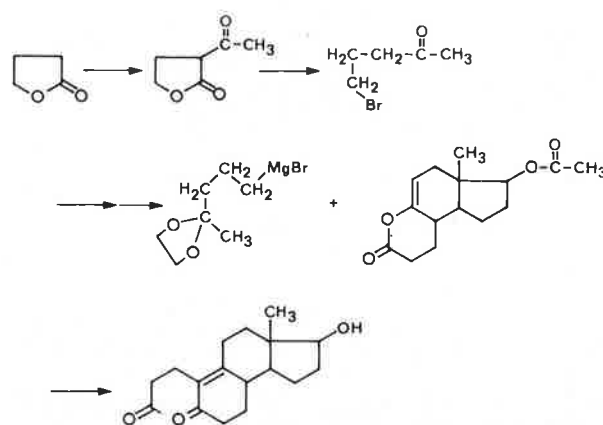


Figure 17

L'utilisation en synthèse totale de l'éthyl-2 cyclopentanedione-1,3 (Figure 18) à la place du dérivé méthylé permet d'accéder aux dérivés comportant un éthyle en 13, tel le norgestrel (18).

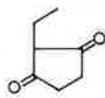


Figure 18

L'introduction de l'enchaînement triénique caractéristique de la norgestriénone, est obtenue à partir du précurseur de la diène conjuguée des synthèses Roussel-Uclaf. La cyclisation effectuée en

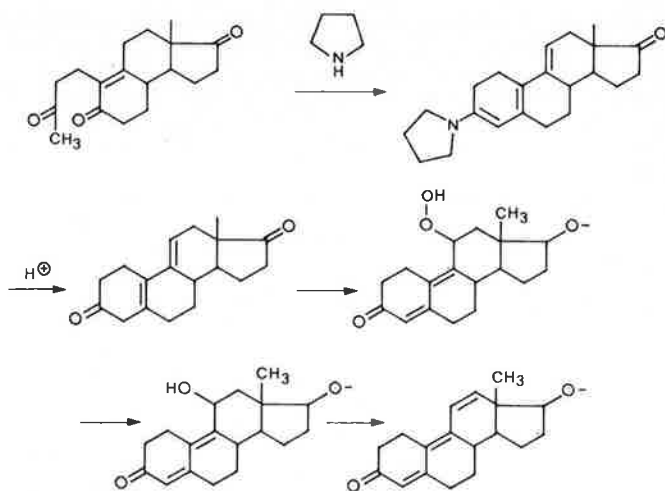


Figure 19

présence de pyrrolidine fournit une triènamine dont l'hydrolyse ménagée conduit à une diènone déconjuguée. Celle-ci est facilement peroxydée, et l'hydroperoxyde est réduit en alcool dont la déshydratation donne naissance à l'enchaînement triénique (19) (Figure 19).

En conclusion, on voit que les synthèses totales n'ont pas remplacé complètement les procédés d'hémisynthèse qui ont vu leur compétitivité sérieusement améliorée par les réactions microbiologiques et les réactions d'attaque de proximité. Cependant elles semblent mieux adaptées à la préparation des produits tels les dérivés comportant un alkyle en 13 dont la structure s'écarte de celle des hormones naturelles.

## Bibliographie

- (1) C.J. Sih et K.C. Wang, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1965, **87**, 1387.
- (2) B.F. 1.434.426. Noda Institute.
- (3) R.E. Marker, R.B. Wagner, P.R. Ulshaffer, E.L. Wittbecker, D.P.J. Goldsmith et C.H. Ruof, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1947, **69**, 2167.
- (4) G. Rosenkranz, O. Mancera, F. Sondheimer et C. Djerassi, *J. Org. Chem.*, 1956, **21**, 520.
- (5) H.H. Inhoffen et G. Zühlsdorff, *Ber.*, 1941, **74**, 1911.
- (6) H.L. Dryden, G.M. Webber et J.J. Wieczorek, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1964, **86**, 742.
- (7) K. Heusler, J. Kalvoda, Ch. Meystre, H. Ueberwasser, P. Wieland, G. Anner et A. Wettstein, *Experientia*, 1962, **18**, 465.
- (8) A.J. Birch et S.M. Mukherji, *J. Chem. Soc.*, 1949, p. 2531.
- (9) M. Perelman, E. Farkas, E.J. Fornefeld, R.J. Kreay et R.T. Rapala, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 2402.
- (10) L. Velluz, G. Nominé, J. Mathieu, E. Toromanoff, D. Bertin, M. Vigneau et J. Tessier, *C.R. Acad. Sci.*, 1960, **250**, 1510.
- (11) G. Anner et K. Miescher, *Helv. Chim. Acta.*, 1948, **31**, 2173.
- (12) G.A. Hughes et H. Smith, *Chem. and Ind.*, 1960, p. 1022.
- (13) R. Bucourt, A. Pierdet, D. Costerousse et E. Toromanoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1965, p. 645.
- (14) R. Bucourt, L. Nédelec, J.C. Gasc et J. Weill-Raynal, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1967, p. 561.
- (15) G.H. Douglas, J.M.H. Graves, D. Hartley, G.A. Hughes, B.J. McLoughlin, J. Siddal et H. Smith, *J. Chem. Soc.*, 1963, p. 5072.
- (16) L. Velluz, G. Nominé, J. Mathieu, E. Toromanoff, D. Bertin, J. Tessier et A. Pierdet, *C.R. Acad. Sci.*, 1960, **250**, 1084.
- (17) L. Velluz, G. Nominé, G. Amiard, V. Torelli et J. Cerède, *C.R. Acad. Sci.*, 1963, **257**, 3086.
- (18) H. Smith, G.A. Hughes, G.H. Douglas, G.R. Wendt, G.C. Buzby, R.A. Edgren, J. Fischer, T. Foell, B. Gadsby, D. Hartley, D. Herbst, A.B.A. Jansen, K. Ledig, B.J. McLoughlin, J. McMenamin, T.W. Pattison, P.C. Phillips, R. Rees, J. Siddal, J. Siuda, L.L. Smith, J. Tokolics et D.H.P. Watson, *J. Chem. Soc.*, 1964, p. 4472.
- (19) R. Joly, J. Warnant, J. Jolly et J. Mathieu, *C.R. Acad. Sci.*, 1964, **258**, 5669.