

## 197. Tordanone, un stéroïde replié avec une jonction de cycle A/B $\beta$ -*cis*(5 $\beta$ ) et B/C $\alpha$ -*cis*(8 $\alpha$ )

par Thierry Haag<sup>a)</sup>\*, Charles Hetru<sup>b)</sup> et Bang Luu<sup>a)</sup>

<sup>a)</sup> Laboratoire de chimie organique des substances naturelles, associé au CNRS (URA 31), 5, rue Blaise Pascal, F-67084 Strasbourg

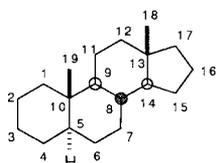
<sup>b)</sup> Laboratoire de biologie générale, associé au CNRS (UA 672), 12, rue de l'Université, F-67000 Strasbourg

(25.IX.89)

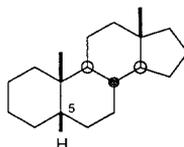
### Tordanone, a Twice Bent Steroid Structure with Ring A/B $\beta$ -*cis*(5 $\beta$ )- and Ring B/C $\alpha$ -*cis*(8 $\alpha$ )-Fused

The 3 $\beta$ ,14 $\alpha$ ,25-trihydroxy-5 $\beta$ ,8 $\alpha$ -cholestan-6-one (= tordanone; **4**) has been prepared by stereospecific hydrogenation of 3 $\beta$ ,14 $\alpha$ ,25-trihydroxy-5 $\beta$ -cholesta-7,22 $\xi$ -dien-6-one (**5**). This is the first stereospecific synthesis of a B/C *cis*-fused steroid belonging to the 5 $\beta$ ,8 $\alpha$ -cholestane group with a H-atom at positions 5 $\beta$  (A/B *cis*-fused) and 8 $\alpha$ . The resulting twice bent structure shows a particularly strong steric hindrance of the  $\beta$ -face where CH<sub>3</sub>(18) at the C/D ring junction and H $_{\beta}$ -C(7) of the B ring are very close to each other. Structural features and mechanistic aspects of the hydrogenation are discussed.

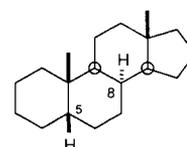
**1. Introduction.** – Les stéroïdes constituent une vaste famille de composés [1] qui ont été très largement étudiés depuis une cinquantaine d'années. D'un point de vue structural, si on ne tient compte que du squelette de C du noyau stéroïde, la plupart de ces composés (naturels ou synthétiques) ont un noyau de type 5 $\alpha$ -androstane (**1**) ou 5 $\beta$ -androstane (**2**)<sup>2)</sup>. Des structures présentant une inversion de configuration en position 8, 9, 10, 13 ou 14 par rapport aux structures **1** et **2** (8 $\beta$ , 9 $\alpha$ , 10 $\beta$ , 13 $\beta$ , et 14 $\alpha$ ) ont été également rapportées.



**1** H $_{\alpha}$ -C(5)



**2** H $_{\beta}$ -C(5)



**3** H $_{\beta}$ -C(5), H $_{\alpha}$ -C(8)

Malgré la diversité des stéroïdes dérivant des structures de base **1** et **2** [1], on trouve peu de composés se rattachant à **1** par une inversion de configuration en 8 (c'est-à-dire 8 $\alpha$  au lieu de 8 $\beta$ ) [2]. Il en est de même pour les composés se rattachant à **2** par la même inversion de configuration [3]. A notre connaissance, la synthèse et la détermination structurale de stéroïdes pouvant être ramenés à la structure **3** avec un atome d'H en position 8 de configuration  $\alpha$  (jonction A/B  $\beta$ -*cis* (H $_{\beta}$ -C(5)) et B/C  $\alpha$ -*cis* (H $_{\alpha}$ -C(8))) n'a

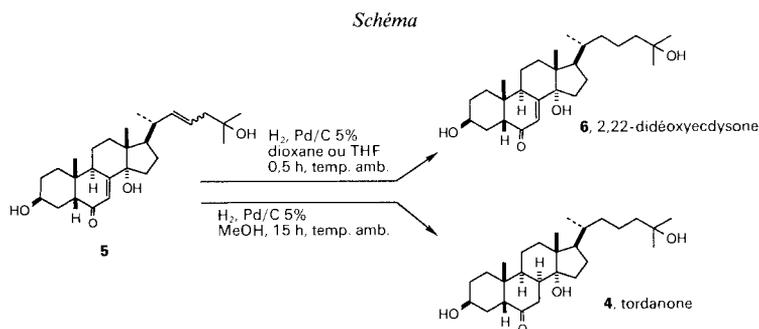
<sup>1)</sup> Adresse actuelle: Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule (Gruppe Prof. D. Seebach), ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich.

<sup>2)</sup> Pour la nomenclature des stéroïdes, nous avons respecté les recommandations de l'IUPAC-IUB [1a].

jusqu'à présent jamais été décrite en dehors des travaux de *Reichstein* et collaborateurs en 1958 [4].

Nous décrivons dans cet article la synthèse et la détermination structurale d'un stéroïde appartenant à une famille voisine des ecdystéroïdes, mais ayant la particularité de présenter simultanément une jonction de cycle A/B  $\beta$ -*cis* ( $H_\beta$ -C(5)) et B/C  $\alpha$ -*cis* ( $H_\alpha$ -C(8)): la 3 $\beta$ , 14 $\alpha$ , 25-trihydroxy-5 $\beta$ , 8 $\alpha$ -cholestan-6-one (**4**) que nous avons baptisé 'tordanone' (*cf.* plus loin). Ce travail constitue, à notre connaissance, la première synthèse stéréospécifique et la première analyse structurale par RMN- $^1H$  et  $^{13}C$  d'un représentant de la famille du 5 $\beta$ , 8 $\alpha$ -cholestane (**3**).

**2. Résultats et discussion.** – 2.1. *Synthèse.* Nous avons montré en 1988 [5] [6] que lorsqu'on soumet la 3 $\beta$ , 14 $\alpha$ , 25-trihydroxy-5 $\beta$ -cholesta-7, 22 $\xi$ -dién-6-one [5] (**5**) à l'hydrogénation en présence de Pd/C 5% dans le THF ou dans le dioxane (30 min, 20°), on obtient la réduction régiospécifique de la double liaison en 22 [5] [6] qui conduit à la 2,22-didéoxyecdysone (**6**; *schéma*). En revanche, en présence d'MeOH, l'hydrogénation sur Pd/C 5% (15 h, 20°) conduit à la réduction complète des deux doubles liaisons en **7** et **22**. L'analyse par chromatographie en couche mince (CCM) n'indique qu'un seul produit de réaction. Ce procédé conduit à l'introduction stéréospécifique d'un atome d'H en position 8 avec la configuration  $\alpha$ . On obtient ainsi la tordanone (**4**; 74%).



2.2. *Analyse structurale de la tordanone (4).* L'analyse par SM, la microanalyse et l'IR et l'attribution des déplacements chimiques obtenus en RMN- $^{13}C$  et  $^1H$  à 1 dimension ( $^1H$ ,  $^{13}C$ , DEPT, découplage homonucléaire, NOE) et à 2 dimensions (COSY-H, H phasée; corrélation  $^{13}C$ ,  $^1H$ ; *J* résolue) permettent d'affirmer sans ambiguïté que le produit d'hydrogénation du précurseur **5** dans l'MeOH correspond bien à la réduction des deux doubles liaisons en **7** et **22** (*tableau 1*). L'attribution des  $\delta(H)$  et  $\delta(C)$  de la tordanone (**4**) est en parfait accord avec ce qui a été rapporté pour des composés apparentés [5–8]. La configuration 5 $\beta$  (présente dans le précurseur **5**) est confirmée par la valeur des déplacements chimiques RMN- $^1H$  et  $^{13}C$  des protons et des atomes de C en position 3, 5 et 19 par comparaison avec des composés analogues<sup>3</sup> ayant une jonction de cycle A/B *trans* (5 $\alpha$ ) ou *cis* (5 $\beta$ ) [5–8]. L'irradiation de  $\beta$ -CH $_3$ -C(10) (1,24 ppm) induisant un NOE (4%) sur

<sup>3</sup> Par exemple (22*E*)-3 $\beta$ , 14 $\alpha$ -dihydroxy-5 $\alpha$ -cholesta-7, 22, 24-trién-6-one [7a], (22*E*)-3 $\beta$ , 14 $\alpha$ -dihydroxy-5 $\beta$ -cholesta-7, 22, 24-trién-6-one [7a], 3 $\beta$ -hydroxy-5 $\beta$ -ergost-22-én-6-one [6], 3 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -ergost-22-én-6-one [8a], *etc.*; *cf.* également [5–8].

Tableau 1. Attribution des déplacements chimiques des spectres RMN-<sup>1</sup>H et -<sup>13</sup>C de la tordanone (4). Les attributions sont en accord avec la corrélation des déplacements chimiques <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C et <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H, avec la spectroscopie *J*-résolue, avec les découplages homonucléaires et avec les NOE.

	RMN- <sup>13</sup> C <sup>a)</sup>	RMN- <sup>1</sup> H <sup>b)</sup>	<i>J</i> ( <i>A</i> , <i>B</i> ) [Hz]
CH <sub>2</sub> (1)	35,3	1,16, 1,63	
CH <sub>2</sub> (2)	32,5	1,64, 1,77	
H–C(3)	67,8	3,79 (α)	<i>m</i> , <i>w</i> <sub>1/2</sub> = 25
CH <sub>2</sub> (4)	31,3	1,41 (β), 2,27 (α)	<i>J</i> (4α,5β) = 11, <i>J</i> (4β,5β) = 5, <i>J</i> (4α,4β) = 13°)
H–C(5)	52,7	2,62 (β)	<i>J</i> (5β,4α) = 11, <i>J</i> (5β,4β) = 5, <i>w</i> <sub>1/2</sub> = 10
C(6)	215,4	–	
CH <sub>2</sub> (7)	43,0	2,26 (α), 2,83 (β)	<i>J</i> (7α,8α) = 5, <i>J</i> (7β,8α) = 14, <i>J</i> (7α,9α) = 1, <i>J</i> (7α,7β) = 14
H–C(8)	44,8	2,47 (α)	<i>J</i> (8α,7α) = 5, <i>J</i> (8α,7β) = 14, <i>J</i> (8α,9α) = 5
H–C(9)	43,9	2,10 (α)	<i>J</i> (9α,8α) = 5, <i>J</i> (9α,7α) = 1
C(10)	41,6	–	
CH <sub>2</sub> (11)	21,1	1,84, 1,87	
CH <sub>2</sub> (12)	29,0	1,35, 2,05	<i>J</i> (12α,12β) = 14
C(13)	48,1	–	
C(14)	86,8	–	
CH <sub>2</sub> (15)	35,5	1,74, 1,90	<i>J</i> (15α,15β) = 13
CH <sub>2</sub> (16)	32,7	1,25, 1,88	<i>J</i> (16α,16β) = 14
H–C(17)	53,4	1,91 (α)	
CH <sub>3</sub> (18)	18,5	1,02	
CH <sub>3</sub> (19)	24,9	1,23	
H–C(20)	37,4	1,48 (config. (20 <i>R</i> ))	
CH <sub>3</sub> (21)	19,7	0,93	<i>J</i> (21,20) = 6,5
CH <sub>2</sub> (22)	38,7	1,09, 1,45	
CH <sub>2</sub> (23)	22,9	1,29, 1,51	
CH <sub>2</sub> (24)	46,2	1,38, 1,49	
C(25)	72,4	–	
CH <sub>3</sub> (26)	30,1	1,20	
CH <sub>3</sub> (27)	30,0	1,20	

<sup>a)</sup> A 100 MHz; δ(C) relatifs au TMS (tétraméthylsilane), référence interne CD<sub>3</sub>OD (= 49,90 ppm).

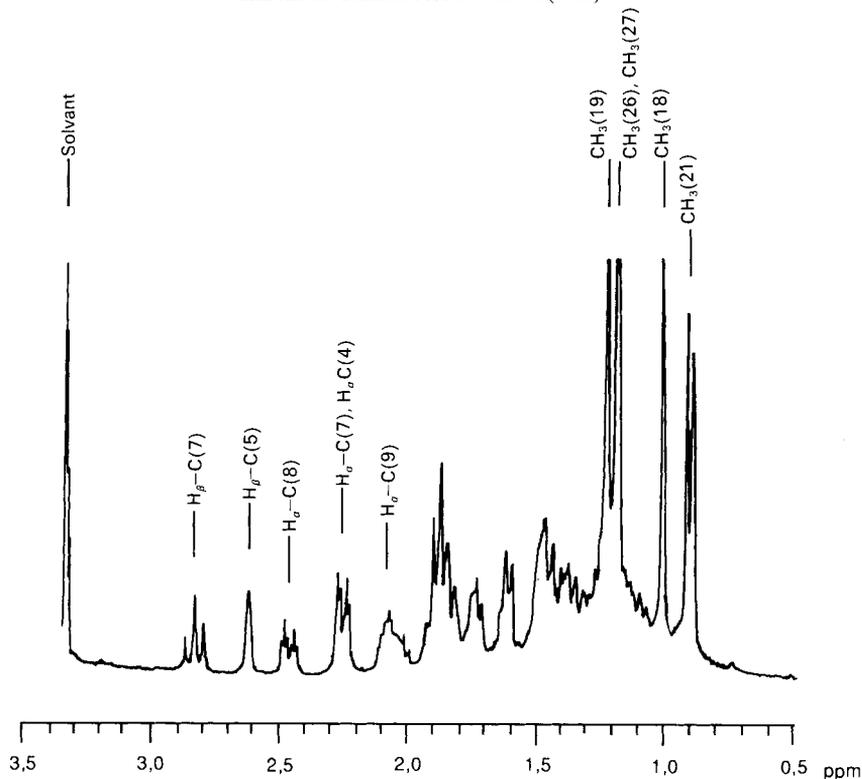
<sup>b)</sup> A 400 MHz; δ(H) relatifs au TMS, référence interne CHD<sub>2</sub>OD (= 3,34 ppm); δ(H) (±0,02 ppm) d'après les spectres 2D.

<sup>c)</sup> L'attribution des protons α et β peut être interchangée.

H<sub>β</sub>–C(5) (2,62 ppm) confirme la présence de la jonction A/B *cis* de la tordanone. Les configurations 9α et 8α sont essentiellement établies par l'analyse RMN-<sup>1</sup>H des couplages et des NOE ('nuclear Overhauser effects') existants au niveau des cycles B et C.

Les analyses de RMN mentionnées ci-dessus nous ont permis de différencier totalement les signaux correspondant aux protons en position 5, 7, 8 et 9 (Fig. 1 et tableau 1). Toutes ces attributions ont été confirmées et approfondies par des expériences de découplage homonucléaire. Les résultats (tableau 1) sont largement en faveur d'une jonction B/C 9α,8α-*cis* (*J*(8α,9α) petit (angle dièdre φ ≈ 60°), *J*(7β,8α) grand (φ ≈ 180°) et *J*(7α,8α) petit (φ ≈ 60°)) comparativement à une jonction B/C 8β,9α-*trans* (*J*(8β,9α) grand (φ ≈ 180°), *J*(7β,8β) grand (φ ≈ 180°) et *J*(7α,8β) petit (φ ≈ 60°)). La forme du massif à 2,47 ppm (H–C(8)) est en parfait accord avec un couplage de type fort-faible-faible (8α,9α) alors qu'elle n'est pas compatible avec un couplage de type fort-fort-faible (8β,9α).

La configuration 8α est également établie par l'existence d'un NOE important de 33% au niveau du signal d'H<sub>β</sub>–C(7) (2,83 ppm) après irradiation de β-CH<sub>3</sub>–C(13) (= CH<sub>3</sub>(18); 1,02 ppm; tableau 2). Cet effet important indique une grande proximité entre ces deux centres. Par ailleurs, l'absence de NOE au niveau de H–C(8) et H–C(9) au cours de l'irradiation de β-CH<sub>3</sub>–C(13) confirme ce résultat. La seule façon d'avoir une grande proximité entre un H–C(7) et β-CH<sub>3</sub>–C(13) (sans qu'il y ait proximité entre H–C(8), H–C(9) et β-CH<sub>3</sub>–C(13)) correspond à une jonction B/C 8α,9α-*cis* (v. fig. 2 ci-dessous). L'analyse d'autres NOE induit par l'irradiation des

Fig. 1. Spectre RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) de la tordanone (4)Tableau 2. Principaux NOE (%)<sup>a)</sup> observés dans la tordanone (4), dans les spectres <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-NOE par différence

Protons irradiés		NOE sur					
		H <sub>β</sub> -C(5)	H <sub>α</sub> -C(7)	H <sub>β</sub> -C(7)	H <sub>α</sub> -C(8)	H-C(12)	H-C(18)
H <sub>α</sub> -C(7)/H <sub>α</sub> -C(4)	(2,28 ppm)	2		11	9		
H <sub>β</sub> -C(7)	(2,84 ppm)	2	13		6		2
H <sub>α</sub> -C(8)	(2,49 ppm)		3	12			
H <sub>α</sub> -C(9)	(2,08 ppm)				3		
β-CH <sub>3</sub> -C(10)	(1,24 ppm)	4				5	
β-CH <sub>3</sub> -C(13)	(1,02 ppm) <sup>b)</sup>			33			

<sup>a)</sup> Les pourcentages NOE donnés correspondent à l'augmentation de signal observée pour un signal donné par comparaison avec les spectres non irradiés.

<sup>b)</sup> Puissance du découpleur AOL, présaturation pendant 3s, ca. 1000 balayages; en outre, NOE sur CH<sub>2</sub>(11)/CH<sub>2</sub>(15)/CH<sub>2</sub>(16) (8%) et H-C(20)/CH<sub>2</sub>(23)/CH<sub>2</sub>(24) (9%).

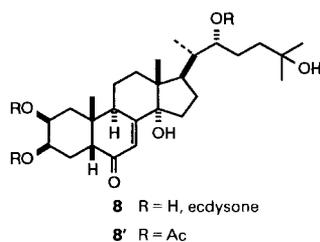
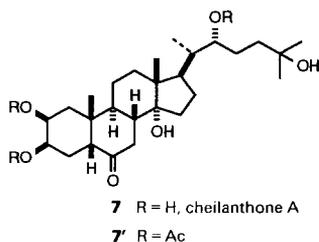
signaux H<sub>α</sub>-C(7), H<sub>β</sub>-C(7), H<sub>α</sub>-C(8), H<sub>α</sub>-C(9) et β-CH<sub>3</sub>-C(10) permet également de confirmer cette structure (tableau 2).

D'autres éléments de démonstration nous sont apportés par la comparaison des différences de déplacements chimiques en RMN-<sup>1</sup>H pour β-CH<sub>3</sub>-C(10) (= CH<sub>3</sub>(19)), β-CH<sub>3</sub>-C(13) (= CH<sub>3</sub>(18)) et CH<sub>3</sub>-C(20) (= CH<sub>3</sub>(21)) induites par le passage d'une liaison C(7)=C(8) à une jonction B/C 8β,9α-*trans* ou 8α,9α-*cis*. Le tableau 3 rassemble les

Tableau 3. Différence entre les déplacements chimiques RMN-<sup>1</sup>H ( $\Delta\delta$  [ppm]) des composés saturés **4**, **7**, et **7'** et ceux des composés insaturés **6**, **8**, et **8'**

	$\Delta[\delta(4)-\delta(6)]$	$\Delta[\delta(7)-\delta(8)]$	$\Delta[\delta(7')-\delta(8')]$
CH <sub>3</sub> (18)	+0,28	+0,13	+0,13
CH <sub>3</sub> (19)	+0,23	-0,04	-0,07
CH <sub>3</sub> (21)	-0,07	-0,01	-0,01

$\Delta\delta$  de la tordanone (**4**; jonction B/C *cis*) et la 2,22-didéoxyecdysone (**6**), de la cheilanthone A (**7**; jonction B/C *trans*) et l'ecdysone (**8**) et de leurs dérivés 2,3,22-triacétylés **7'** (jonction B/C *trans*) et **8'** [9] ( $\Delta\delta$  non affectés par les changements de solvant). La grande divergence entre  $\Delta[\delta(4)-\delta(6)]$  d'une part et  $\Delta[\delta(7)-\delta(8)]$  et  $\Delta[\delta(7')-\delta(8')]$  d'autre part indique que la tordanone (**4**) possède une jonction de cycle B/C différente de celle de la cheilanthone A (**7**). La comparaison avec les différences observables en RMN-<sup>1</sup>H et -<sup>13</sup>C de la (22*E*)-3 $\beta$ -hydroxy-5 $\beta$ -ergost-22- $\acute{e}$ n-6-one [6] [7c] (jonction B/C *trans*) et de la (22*E*)-3 $\beta$ -hydroxy-5 $\beta$ -ergosta-7,22-di $\acute{e}$ n-6-one [7b,c] conduit aux mêmes conclusions. Cet ensemble de résultats confirme donc que la jonction B/C de la tordanone n'est pas 8 $\beta$ ,9 $\alpha$  mais bien 8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ .



**2.3. Conformations.** L'analyse des constantes de couplages (d'après la relation de Karplus-Conroy [10]) entre  $H_\alpha-C(7)$ ,  $H_\beta-C(7)$ ,  $H_\alpha-C(8)$  et  $H_\alpha-C(9)$  (tableau 1 et 2.2) ainsi qu'entre  $H_\beta-C(5)$  et les 2  $H-C(4)$  (tableau 1;  $J(4\alpha,5\beta)$  grand ( $\phi \approx 180^\circ$ ),  $J(4\beta,5\beta)$  moyen ( $\phi \approx 45^\circ$ ))<sup>4</sup> est en faveur des conformations représentées dans la fig. 2, représentations faites à l'aide d'un programme SYBYL: conformère **I**, cycle B bateau twisté et C chaise; conformère **II**, cycle B chaise et C chaise, conformère **III**, cycle B 'demi-bateau' et C chaise<sup>5</sup>. La conformation du cycle B est étroitement liée à celle du cycle A. Si on suppose une conformation chaise pour le cycle A, deux formes sont possibles pour le cycle B (cf. conformère **I** et **II**) et la molécule est contrainte dans l'une des trois conformations **I**, **II** ou **III**. L'analyse par RMN des protons en 3, 4 et 5 (tableau 1) est en faveur du conformère **I**. Toutefois, en raison de la complexité des spectres dans les zones concernées, l'attribution des signaux  $H_\alpha-C(4)$  et  $H_\beta-C(4)$  et la détermination des constantes de couplages associées demeure délicate. Bien que la RMN et la modélisation moléculaire ne

<sup>4</sup>) Les constantes de couplages que nous proposons entre  $H_\beta-C(5)$  et les 2  $H_\beta-C(4)$  sont déduites des spectres J RES, des expériences d'excitation sélective et de découplages homonucléaires de **4**.

<sup>5</sup>) La nomenclature des conformères du cyclohexane (chaise, bateau, bateau twisté, et demi-chaise) est extrapolée ici au cycle B (type cyclohexanone).

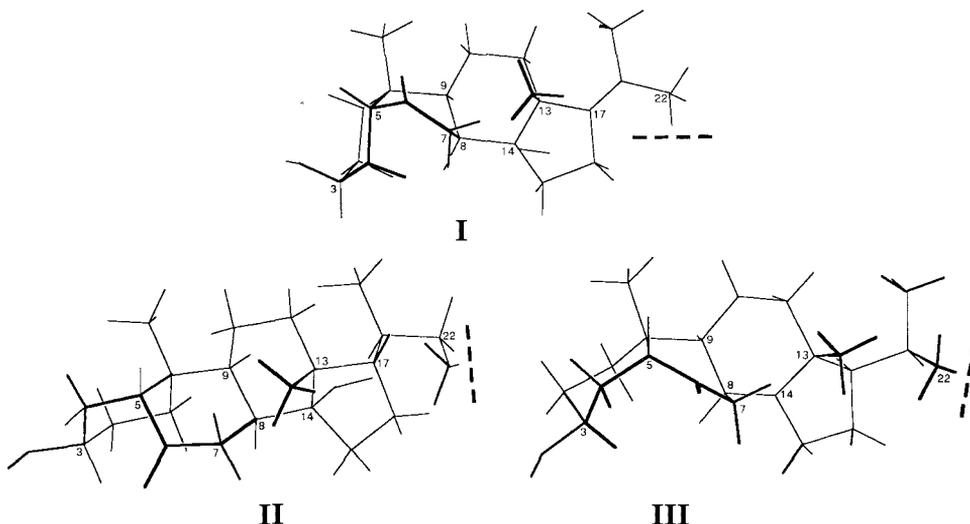


Fig. 2. Conformations majeures envisageables pour la tordanone (4). A noter l'encombrement important existant au niveau des cycles B et C; l'espace occupé par  $\beta$ -CH<sub>3</sub>-C(13) entre en conflit avec celui de H $_{\beta}$ -C(7).

permettent aucune conclusion définitive<sup>6</sup>), la conformation I rend compte de façon assez satisfaisante de l'ensemble des résultats énoncés. Cette proposition semble par ailleurs confirmée par un dichroïsme circulaire  $\Delta\epsilon$  de +12 induit par le groupe carbonyle C(6) = O à 295 nm.

La présence de deux jonctions de cycle *cis* au niveau du cycle B de la tordanone (4), où les cycles A et C sont en position *transoïde* l'un par rapport à l'autre, confère au composé 4 une structure stéroïdique deux fois coudée. En raison de cette structure repliée, nous lui avons donné le nom 'tordanone'.

2.4. *Stéréospécificité et régiospécificité de l'hydrogénation.* L'emploi de Pd/C 5% avec un solvant polaire comme l'MeOH est ici très important pour obtenir la réduction régiosélective de C(7)=C(8) de la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée (sans toucher à C(6) = O) [11a], puisqu'en présence de THF ou de dioxane, la réduction de l'énone n'a pas lieu [5] (schéma 1).

L'introduction stéréospécifique de l'atome d'H en 8 par la face  $\alpha$  a eu lieu malgré la forte contrainte stérique résultant de la jonction de cycle B/C  $8\alpha,9\alpha$ -*cis* au sein de la tordanone (4). Nous pouvons envisager la participation active d' $\text{OH}_2$ -C(14) de 5 pour expliquer ce résultat. Son rôle pourrait s'apparenter à celui d'une ancre qui se fixerait à la surface du catalyseur, forçant ainsi l' $\text{H}_2$  adsorbé à réagir par la face  $\alpha$  au niveau des positions 7 et 8 (haptophilie renforcée) [11]. Le Pd est par ailleurs connu pour son affinité pour la face  $\alpha$  de certains  $5\alpha$ - et  $5\beta$ -stéroïdes (effet haptophile simple) [12]. On peut également envisager la migration de la double liaison en 7,8 en position 8,9 au cours de l'hydrogénation. La liaison C(8)=C(9) résultante est cependant particulièrement résistante à l'hydrogénation tant par la face  $\beta$  [13a] que par la face  $\alpha$  [13b]. Si une telle

<sup>6</sup>) La modélisation moléculaire (après minimisation de l'énergie de chacun des conformères) ne nous a pas permis de différencier clairement une conformation préférentielle parmi les trois représentées dans la fig. 2.

migration avait lieu, l'hydrogénation serait donc probablement également placée sous la dépendance d' $\text{OH}_2\text{-C}(14)$ .

**3. Conclusion.** – La synthèse de la tordanone (**4**) que nous venons de décrire est la première synthèse *stéréospécifique* d'une jonction de cycle B/C  $8\alpha(\text{H}), 9\alpha(\text{H})$ -*cis* conduisant à un stéroïde de la famille du  $5\beta(\text{H}), 8\alpha(\text{H})$ -cholestane. Il semble qu'aucun stéroïde appartenant à cette famille n'ait été décrit depuis les premiers travaux de *Reichstein* dans ce domaine il y a trente ans. La réaction d'hydrogénation dont est issue la tordanone (**4**) est probablement placée sous la dépendance d' $\text{OH}_2\text{-C}(14)$ , qui, en présence de l' $\text{MeOH}$  et de  $\text{Pd/C}$  à 5%, autorise l'introduction stéréospécifique d'un atome d' $\text{H}$  en position 8 de configuration  $\alpha$ .

Les auteurs remercient M. le Prof. *G. Ourisson* pour la lecture critique de ce manuscrit, M. le Dr *J.-P. Kintzinger* de ses conseils pour l'interprétation des spectres RMN et Mme *E. Kremp* pour son assistance technique remarquable en RMN.

### Partie expérimentale

**Généralités.** CCM anal.: plaque de gel de silice pré-traitées 60 F254 (épaisseur 0,25 mm; *Merck*). CC: gel de silice 60 (40–63  $\mu\text{m}$ ; *Merck*). P.f.: microscope à plaque chauffante *Reichert*.  $[\alpha]_{\text{D}}$ : polarimètre *Perkin-Elmer 141*. IR: spectromètre *Pye Unicam SP3-300S (Philips)*; dans  $\text{KBr}$ ; en  $\text{cm}^{-1}$ . DC: spectromètre *Jobin-Yvon Dichrograph, Mark III*;  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] (*Δε*). RMN- $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ : spectromètre *Bruker AM* ( $^1\text{H}$ , 400 MHz;  $^{13}\text{C}$ , 100 MHz); dans  $\text{CD}_3\text{OD}$  à temp. amb. en tube de 5 mm;  $\delta(\text{H})$  et  $\delta(\text{C})$  en ppm par rapport au tétraméthylsilane avec le solvant comme référence interne ( $\text{CHD}_2\text{OD}$ ,  $\delta(\text{H}) = 3,34$ ,  $\delta(\text{C}) = 49,90$ ); attribution des H et détermination des *J* par COSYPH, C,H CORRD, *J RES* et SEU<sup>7)</sup>; proximités spatiales évaluées par NOE; attribution des C par spectres  $^{13}\text{C}$  découplés du proton, C,H CORRD (2D), DEPT ('distortionless enhancement by polarisation transfer') et comparaison avec des composés voisins. MS-IE: spectromètre à double-focus *Thomson THN 208 B*; 70 eV; introduction directe avec chauffage rapide; MS haute-résolution (HR) par 'peak-matching'. Les microanalyses ont été réalisées par la division du Service central de microanalyses du CNRS, Strasbourg.

*3β,14α,25-Trihydroxy-5β,8α-cholestan-6-one* (= tordanone; **4**). A une soln. de *3β,14α,25-trihydroxy-5β-cholesta-7,22ξ-dièn-6-one* [**8**] (**5**; 60 mg, 0,140 mmol) dans  $\text{MeOH/dioxane}$  10:1 (11 ml), on ajoute 15 mg de  $\text{Pd/C}$  à 5%. On purge à l'Ar, puis à l' $\text{H}_2$ , et on hydrogène pendant 15 h à temp. amb. On filtre ensuite la suspension sur *Celite*. Après avoir été adsorbé sur silice grossière, le produit est chromatographié sur une colonne de silice (0,040–0,063 mm; hexane/AcOEt 1:1 → hexane/AcOEt/MeOH 50:50:5): **4** (45 mg, 74%). CCM (hexane/AcOEt/MeOH 5:5:1; révélation par  $\text{H}_2\text{SO}_4$  36N (50 ml)/vanilline (1 g)/EtOH (950 ml)):  $R_f$  (**5**) 0,25 (brun, absorbe en UV),  $R_f$  (**4**) 0,35 (rouge, n'absorbe pas en UV); aucun autre produit. Le produit brut est cristallisé dans  $\text{MeOH/EtOH/hexane/Et}_2\text{O}$  1:1:8:1 pour la microanalyse et le p.f. P. f. 93–95°.  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = 7$  ( $c = 0,6$ , MeOH), DC (21°,  $c = 3$  mg/ml, MeOH); 295 (+12). IR: 3650–3300vs, 3000vs, 2910vs, 1720vs, 1500m, 1400s, 1080s, RMN- $^1\text{H}$  et RMN- $^{13}\text{C}$ : *tableau 1*. MS-IE: 434 (3,  $M^+$ ), 416 (30), 398 (52), 383 (12), 363 (58), 345 (40), 327 (22), 287 (100), 269 (12), 121 (38), 95 (44). MS-HR:  $434,3397 \pm 1,2 \cdot 10^{-3}$  u ( $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_4$ , calc. 434,3398). Anal. calc. pour  $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_4 \cdot \frac{1}{2} \text{MeOH}$ : C 73,33, H 10,67; tr.: C 73,14, H 10,89.

<sup>7)</sup> COSYPH = 'homonuclear shift-correlated 2D-NMR with data acquisition for phase sensitive mode' [14a]; C,H CORRD = ' $^1\text{C}, \text{H}$  shift correlation with  $^1\text{H}$  decoupling in  $F1$  domain' [14b]; *J RES* = 'homonuclear H,H *J* resolved 2D-NMR' [14c]. SEU = selective excitation unit [14d].

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] a) IUPAC-IUB, *Pure Appl. Chem.* **1972**, *31*, 285; b) cf. 'Terpenoids and Steroids (A Specialist Periodical Report)', The Royal Society of Chemistry, London, 1971–1983, Vol. 1–12.
- [2] a) A. S. Hallsworth, H. B. Henbest, *J. Chem. Soc.* **1960**, *4*, 3571; b) D. J. Curry, J. M. Midgley, S. L. Leung, R. Watt, W. B. Whalley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 822; c) D. J. Aberhart, T.-Y. Chau, E. Caspi, *ibid.* **1979**, 220; d) S. Bernstein, R. Littell, J.-H. Williams, *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 1418; e) D. H. R. Barton, A. A. L. Gunatilaka, T. Kananishi, H. Patin, D. A. Widdowson, B. R. Worth, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 821.
- [3] a) L.-F. Fieser, S. Rajagopalan, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 118; b) A. Lindner, W. Schneider, G. Friedrich, E. Kerschbaum, F. Wessely, *Monatsh. Chem.* **1952**, *83*, 1094; c) E. Berner, A. Lardon, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 1542; d) P.-A. Plattner, L. Ruzicka, S. Holtermann, *ibid.* **1945**, *28*, 1660.
- [4] a) R. Jungmann, H. P. Sigg, O. Schindler, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 1206; b) R. Jungmann, O. Schindler, T. Reichstein, *ibid.* **1958**, *41*, 1234.
- [5] T. Haag, C. Hetru, C. Kappler, B. Rousseau, J. A. Hoffmann, B. Luu, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1397.
- [6] T. Haag, C. Hetru, B. Luu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2353.
- [7] a) T. Haag, C. Hetru, Y. Nakatani, B. Luu, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1985**, *22*, 547; b) T. Haag, M. F. Meister, C. Hetru, C. Kappler, Y. Nakatani, J. P. Beaucourt, B. Luu, *Insect Biochem.* **1987**, *117*, 291; c) T. Haag, 'Voie de biosynthèse de l'ecdysone. Synthèse de précurseurs marqués à haute activité spécifique', Thèse, Université Louis Pasteur, Strasbourg, France, 1988.
- [8] a) M. J. Thompson, N. Mandava, J. L. Flippen-Anderson, J. F. Worley, S. R. Dutky, W. E. Robbins, W. Lusby, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 5002; M. J. Thompson, N. B. Mandava, W. J. Meudt, W. R. Lusby, *Steroids* **1981**, *38*, 567; b) C. Hetru, Y. Nakatani, B. Luu, J. A. Hoffmann, *Nouv. J. Chim.* **1983**, *7*, 587; c) D. H. S. Horn, R. Bergamasco, dans 'Comprehensive Insect Physiology, Biochemistry, and Pharmacology', Eds. G. A. Kerkut et L. I. Gilbert, Pergamon Press, Oxford, 1985, Vol. 7, Chapt. 6, pp. 185–248.
- [9] A. Faux, M. N. Galbraith, D. H. S. Horn, E. J. Middleton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 243.
- [10] a) H. Günther, 'NMR Spectroscopy', Ed. John Wiley & Sons, New York, 1985, pp. 106–113; b) C. A. G. Haasnoot, F. A. A. M. de Leeuw, C. Altona, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783.
- [11] a) P. N. Rylander, 'Hydrogenation Methods', Eds. A. R. Katutzky, O. Meth-Cohn et C. W. Rees, Academic Press, London, 1985, pp. 40–41, pp. 67–75; b) *ibid.* pp. 45–47; c) M. J. Gula, T. A. Spencer, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 805.
- [12] a) S. Nishimura, M. Murai, M. Shiota, *Chem. Lett.* **1980**, 1239; b) S. Nishimura, I. Takahashi, M. Shiota, M. Ishige, *ibid.* **1981**, 877.
- [13] a) V. Ku, J. Palmer, S. Siegel, *J. Catal.* **1976**, *44*, 449; b) S. Siegel, *Adv. Catal.* **1966**, *16*, 123.
- [14] a) G. Bodenhausen, H. Kogler, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* **1984**, *58*, 370; b) J. A. Wilde, P. H. Bolton, *ibid.* **1984**, *59*, 343; c) W. P. Aue, J. Karhan, R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.* **1976**, *64*, 4226; d) H. Kessler, C. Griesinger, H. Oschkinat, *Bruker Rep.* **1986**, *1*, 22.