

SUR LE COMPORTEMENT PHOTOCHIMIQUE DES 19-NOR $\Delta^{5,7}$ -STEROIDES

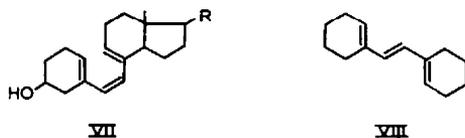
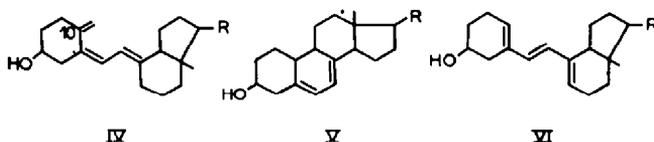
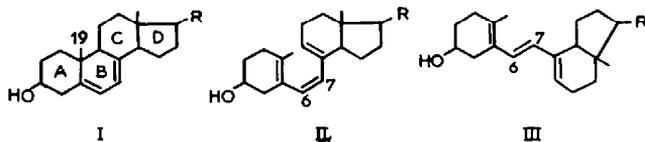
L. VELLUZ, B. GOFFINET et G. AMIARD
Services de Recherches Roussel-Uclaf, Paris

(Received 29 April 1958)

Résumé—Le 19-nor $\Delta^{5,7}$ -androstadiène 3β , 17β -diol, préparé à partir de la 19-nor testostérone, donne naissance par irradiation ultra-violette à un photoisomère isolable sous forme de bis-dinitrobenzoate. D'après le spectre d'absorption U.V., on peut attribuer au composé obtenu la structure d'un 19-nor 17-hydroxy étiotachystérol.

Le 7-déhydro 19-nor cholestérol donne lieu par irradiation ultra-violette aux mêmes modifications spectrales.

Il résulte de nos recherches antérieures^{1,2} que l'irradiation ultra-violette de l'ergostérol (Ia) provoque l'ouverture du cycle B de ce stéroïde avec formation de *précalciférol* (IIa) et de *tachystérol* (IIIa). Le précalciférol et le tachystérol sont en relation d'isomérisie *cis-trans* éthylénique par rapport à la double liaison 6-7.² D'autre part, le précalciférol se transforme facilement en *calciférol* (IVa) par une isomérisation non



- a) R = C₉H₁₇
- b) R = C₈H₁₇
- c) R = H
- d) R = OH

¹ L. Velluz, G. Amiard et A. Petit, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 16, 501 (1949).

² L. Velluz, G. Amiard et B. Goffinet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1341 (1955).

photochimique qui donne lieu à un équilibre.¹ Nous avons montré que ces diverses transformations apparaissent aussi lorsque la chaîne latérale est différente—série du

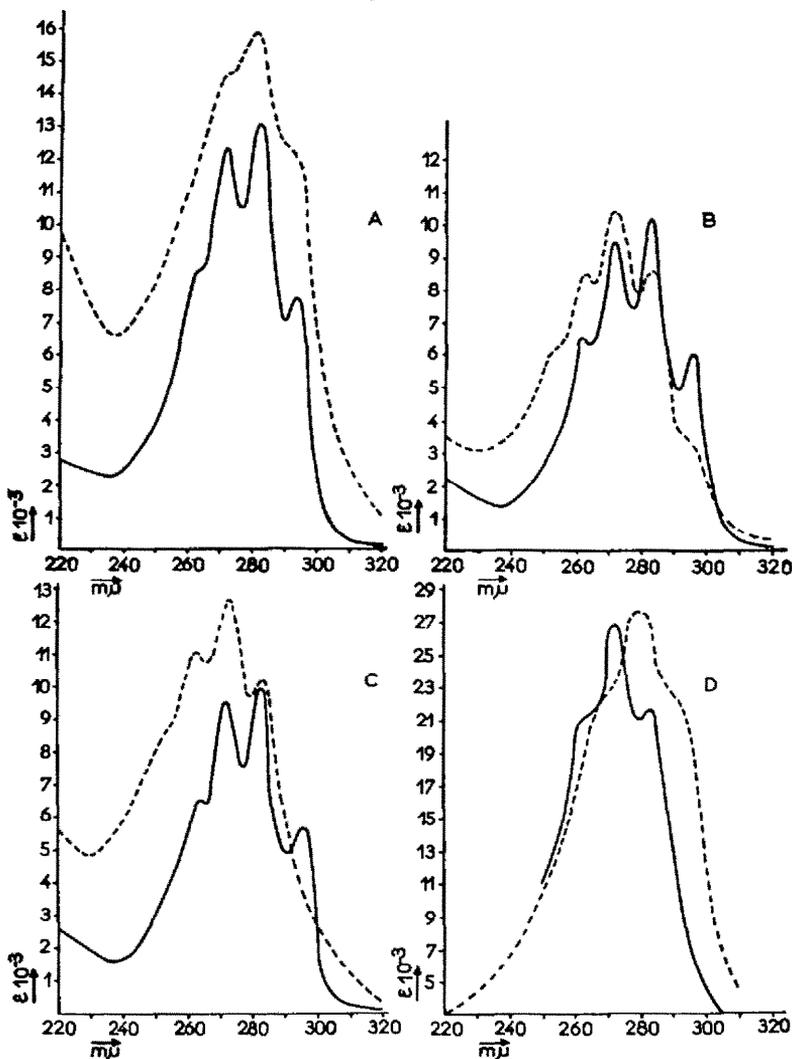


Fig. 1. Spectres d'absorption ultra-violettes déterminés dans l'éther.

- A—en trait plein: 7-déhydro cholestérol
 en tirets: 7-déhydro cholestérol après 3 heures d'irradiation U.V.
- B—en trait plein: 19-nor $\Delta^{5,7}$ -androstadiène 3,17-diol
 en tirets: 19-nor $\Delta^{5,7}$ -androstadiène 3,17-diol après 30 minutes d'irradiation U.V.
- C—en trait plein: 7-déhydro 19-nor cholestérol
 en tirets: 7-déhydro 19-nor cholestérol après 1 heure d'irradiation U.V.
- D—en trait plein: 19-nor 17-hydroxy étio tachystérol déterminé par soustraction graphique de l'absorption du dinitrobenzoate d'éthyle de celle de son dinitrobenzoate en solution alcoolique.
 en tirets: tachystérol, d'après Havinga *et al.*, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 74, 1230 (1955).

7-déhydro cholestérol (Ib à IVb)—et lorsqu'elle est absente ou remplacée par une fonction hydroxyle—séries étio (Ic à IVc) et hydroxy étio (Id à IVd).³

³ L. Velluz, G. Amiard et B. Goffinet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 882 (1957).

Au cours des diverses isomérisations photochimiques et non photochimiques qui conduisent de l'ergostérol au calciférol et aussi dans le cas des analogues, le groupe méthyle angulaire 19 se transforme en groupe méthylénique. Il semblait donc intéressant d'étudier le comportement photochimique de $\Delta^{5,7}$ -stéroïdes dépourvus de ce méthyle angulaire 19.

Nous avons irradié le 7-déhydro 19-nor cholestérol (Vb) que nous avons décrit précédemment⁴ et le 19-nor $\Delta^{5,7}$ -androstadiène $3\beta,17\beta$ -diol (Vd) que nous avons préparé à partir de la 19-nor testostérone.

Lorsqu'on irradie à froid, à la lumière ultra-violette, le 7-déhydro cholestérol (Ib) en éther, on constate une augmentation de l'absorption vers 280 m μ (Fig. 1A), ce qui traduit la formation de tachystérol₃ (IIIb). Mais, par irradiation du 19-nor $\Delta^{5,7}$ -androstadiène $3\beta,17\beta$ -diol (Vd), on observe une augmentation plus lente de l'absorption qui présente à la fin un maximum principal vers 272 m μ (Fig. 1B). En traitant de la façon habituelle le produit d'irradiation, on isole le bis-3,5-dinitro benzoate cristallisé d'un isomère dont le spectre en alcool présente un fort maximum vers 272 m μ avec des maxima secondaires vers 263 et 284 m μ . L'augmentation de l'absorption U.V. constatée lors de l'irradiation est donc due à la formation de ce corps dont le spectre rappelle beaucoup celui du tachystérol₂ (Fig. 1D). D'après l'étude effectuée par Inhoffen^{5,6} sur des modèles triéniques conjugués, un tel spectre correspondrait bien à la structure VI_d du 19-nor 17β -hydroxy étio tachystérol. En effet, pour le modèle VIII on observe des maxima à 260, 269 et 281 m μ . Comme l'adjonction du cycle D pentagonal provoque un déplacement bathochrome d'environ 6 m μ ,⁵ on obtiendrait pour VI_d des maxima à 266, 275 et 287 m μ . Les valeurs observées 263, 272 et 284 m μ sont donc en bon accord.

Dans le cas du 7-déhydro 19-nor cholestérol (Vb), l'étude spectrographique de l'irradiation conduit à des résultats analogues (Fig. 1C) qui traduisent la formation de 19-nor tachystérol₃ (VIb).

On peut donc conclure que la présence du groupe méthyle 19 n'est pas indispensable pour l'ouverture photochimique du cycle B des $\Delta^{5,7}$ -stéroïdes, bien qu'elle semble la favoriser. En effet, la transformation s'opère mais elle est plus lente lorsque le méthyle angulaire est absent. Par contre, nous n'avons pas pu déceler, dans les produits d'irradiation, la présence d'autres corps que les 19-nor tachystérols (VI) en particulier des 19-nor précalciférols (VII).

PARTIE EXPERIMENTALE

3,17 β -Diacétoxy 19-nor $\Delta^{3,5}$ -androstadiène

On porte au reflux pendant trois heures, sous azote, 5 g de 19-nor testostérone dans 80 ml d'anhydride acétique, 32 ml de chlorure d'acétyle et 3,2 ml de pyridine. On chasse le solvant sous vide et cristallise en alcool. On obtient 5,5 g (85 %) de paillettes incolores brillantes, $F = 176-177^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = -155^\circ \pm 2$ ($c = 2\%$, chloroforme), $\lambda_{\max} = 235 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 18.950$, alcool). Hartmann *et al.*⁷ indiquent: $F = 170-174^\circ$, $[\alpha]_D^{24} = -151,2^\circ$ (chloroforme), $\lambda_{\max} = 234 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 21.000$).

⁴ L. Velluz, B. Goffinet, J. Warnant et G. Amiard, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1289 (1957).

⁵ H. H. Inhoffen, K. Brückner, R. Gründel et G. Quinkert, *Chem. Ber.* **87**, 1407 (1954).

⁶ H. H. Inhoffen et G. Quinkert, *Chem. Ber.* **87**, 1418 (1954).

⁷ J. A. Hartmann, A. J. Tomaszewski et A. S. Dreiding, *J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 5662 (1956).

17 β -Acétoxy 19-nor $\Delta^{4,6}$ -androstadiène 3-one

(a) *Bromuration*. A une suspension de 5 g de 3, 17 β -diacétoxy 19-nor $\Delta^{3,5}$ -androstadiène dans 25 ml d'acide acétique et 15 ml de collidine, on ajoute, à 10°, sous azote, 24 ml de solution acétique de brome à 10% puis verse dans une solution de 125 g de bicarbonate de sodium dans 200 ml d'eau en présence de 100 ml d'éther. La solution étherée est lavée à l'eau et séchée.

(b) *Débromhydratation*. Au mélange de 5 g de bromure de lithium et 5 g de carbonate de lithium dans 80 ml de diméthylformamide chauffé à 100° sous agitation, on ajoute la solution étherée obtenue précédemment puis, après distillation de l'éther, on maintient dix-sept heures à 100° en atmosphère d'azote et sous agitation. Après refroidissement, on verse dans 200 ml d'eau glacée et 16 ml d'acide acétique. Par extraction à l'éther, on recueille 4.4 g de produit brut qu'on purifie par recristallisation en éther de pétrole puis en méthanol aqueux à 60%. On obtient des prismes, $F = 68^\circ$ (déc.), $[\alpha]_D^{20} = -36^\circ \pm 2$ ($c = 1\%$, chloroforme), $\lambda_{\max} = 284 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 27.500$, alcool).

Anal. : $C_{20}H_{26}O_3 = 314,4$, Calc. %: C 76,4 H, 8,3 O 15,3
Tr. : 76,4 8,3 14,9

3,17 β -Diacétoxy 19-nor $\Delta^{3,5,7}$ -androstatriène

On traite 4,1 g du produit brut précédent selon le mode opératoire utilisé pour le 3,17 β -diacétoxy 19-nor $\Delta^{3,5}$ -androstadiène par 50 ml d'anhydride acétique, 20 ml de chlorure d'acétyle et 2 ml de pyridine. On recristallise en alcool à l'abri de l'air et en présence d'un antioxygène. On obtient des aiguilles jaunissant très rapidement à l'air et à la lumière. Rendement: 55% à partir du diacétate de nor-testostérone. $F = 158-159^\circ$ (déc.), $[\alpha]_D^{20} = -30^\circ \pm 2$ ($c = 1\%$, chloroforme), $\lambda_{\max} = 290, 300, 313$ et $327,5 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 11.580, 18.000, 22.350$ et 16.200 , alcool).

Anal. : $C_{22}H_{28}O_4 = 356,4$, Calc. % : C 74,1 H 7,9 O, 18,0
Tr. : 74,1 7,8 17,8

19-Nor $\Delta^{5,7}$ -androstadiène 3 β ,17 β -diol, *Vd*.

On réduit, par deux heures de chauffage au reflux sous azote, 3,15 g du diacétate précédent dans 20 ml de tétrahydrofuran, 20 ml de méthanol et 20 ml d'eau par 4 g d'hydroborure de potassium. On refroidit, acidifie à pH5 par l'acide acétique et précipite par 300 ml d'eau glacée. Le produit brut est saponifié par reflux de trente minutes dans 40 ml de méthanol et 20 ml de potasse méthanolique à 20%. On sépare le produit par concentration de la solution méthanolique et dilution par 100 ml d'eau. Après recristallisation en alcool, on obtient 1,65 g (67%) de paillettes incolores, $F = 195-197^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = +226^\circ \pm 4$ ($c = 1\%$, pyridine), $\lambda_{\max} : 272, 283$ et $295 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 11.170, 11.650$ et 6.580 , alcool).

Anal. : $C_{18}H_{26}O_2, 1/4H_2O = 278,9$ Calc. %: C 77,5 H 9,6 O 12,9
Tr. : 77,2 9,7 12,8

Diacétate. On acétyle par l'anhydride acétique en pyridine à température ambiante

et recristallise en méthanol. On obtient des paillettes brillantes incolores, $F = 129-130^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = +212^\circ \pm 2$ ($c = 1\%$, chloroforme).

Anal. : $C_{22}H_{30}O_4 = 358,5$, Calc. %: C 73,7 H 8,4 O 17,85
Tr. : 73,7 8,4 17,8

Bis-3,5-dinitro benzoate. On estérifie par le chlorure de 3,5-dinitro benzoyle en présence de pyridine en solution benzénique à 40° et recristallise en benzène-alcool. On obtient des prismes orangés, $F = 224-225^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = +155^\circ \pm 2$ ($c = 1\%$, chloroforme).

Anal. : $C_{32}H_{30}O_{12}N_4 = 662,6$, Calc. %: C 58,0 H 4,6 N 8,5 O 29,0
Tr. : 58,0 4,4 8,3 28,9

Bis-3,5-dinitro benzoate du 19-nor 17 β -hydroxy étiotachystérol

On irradie par une lampe U.V. Hanau pendant 45 minutes à 0° , sous agitation et sous atmosphère d'azote, 0,25 g de 19-nor $\Delta^{5,7}$ -androstadiène 3 β ,17 β -diol dans 1.200 ml d'éther en présence de 10 mg d'hydroquinone. On chasse l'éther à 0° et estérifie le résidu par 5 g de chlorure de 3,5-dinitro benzoyle dans 40 ml de benzène et 10 ml de pyridine en deux heures à température ambiante.

On isole le bis-dinitrobenzoate brut de la manière usuelle, répète 5 fois l'opération et réunit les produits qu'on chromatographie sur alumine lavée à l'acide. L'éluat benzénique concentré à 30 ml laisse déposer 1,6 g de bis-dinitrobenzoate du produit initial. $F = 210-215^\circ$ (44 %).

Une chromatographie effectuée sur le résidu de la solution mère permet d'obtenir 0,226 g de bis-3,5-dinitrobenzoate de 19-nor hydroxyétiotachystérol qu'on recristallise en benzène-alcool-éther. $F = 130-132^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = +87^\circ \pm 4$ ($c = 1\%$, chloroforme). Spectre U.V. (alcool) après déduction de l'absorption des groupes dinitro benzoyle: λ_{\max} : 263, 272,5 et 283,5 m μ ($\epsilon = 21.300, 27.000$ et 21.800).

Anal. : $C_{32}H_{30}O_{12}N_4 = 662,6$, Calc. %: C 58,0 H 4,6 N 8,5 O 29,0
Tr. : 58,1 4,5 8,3 28,8