

SYNTHESE DES 4 α ET 4 β -DEUTERIO 3 β , 17 β -DIHYDROXY ANDROSTA-5-ENE

ANTOINETTE VIGER, SUZY COUSTAL et ANDRÉE MARQUET
 CNRS-CERCOA 2 à 8, rue H. Dunant 94320 Thiais, France*

(Received in France 22 May 1978; received in the UK for publication 13 June 1978)

Abstract—The synthesis of 4 β and 4 α -deuterio 3 β , 17 β -dihydroxyandrosta-5-ene, based on the reduction of 6 β -bromo-17 β -hydroxyandrosta-4-ene-3 one benzoate and of its deuterated homologue by LiAlH₄, is reported. This S_N2' reaction requires a syn relationship of entering and departing groups. The conditions for the synthesis of androst-5-ene-3,17-dione stereospecifically labelled at the 4 position are discussed.

L'étude du mécanisme de l'isomérisation enzymatique des Δ -5,3-cetosteroides que nous avons entreprise (Schéma 1: 2 \rightarrow 3) exige la préparation du 3,17-dioxo androsta-5-ène stéréospécifiquement deutérié, soit en 4a soit en 4b 2b.¹ Ces substrats sont obtenus par oxydation des diols correspondants 1a et 1b.

La méthode de préparation du 4 β -deuterio 3 β , 17 β -dihydroxy androsta-5-ène 1b, décrite par Malhotra et Ringold² et basée sur l'utilisation de la réaction S_N2' (Schéma 2)^a a déjà été largement utilisée mais il n'existait aucune synthèse de son isomère 4 α 1a.

Barton *et al.*³ ont récemment décrit la préparation du 4 α -deutério cholestérol, mais, comme nous allons le voir,

la méthode n'est pas transposable à la série androstane. Nous avons donc mis au point une nouvelle voie d'accès au 4 α deutério 3 β , 17 β -dihydroxy androsta-5-ène 1a qui est rapportée ici. Par la même voie on peut accéder au produit deutérié en 4 β plus rapidement que par la méthode précédemment décrite,² mais dans ce cas, il contient un deutérium en 3 α (Schema 5).

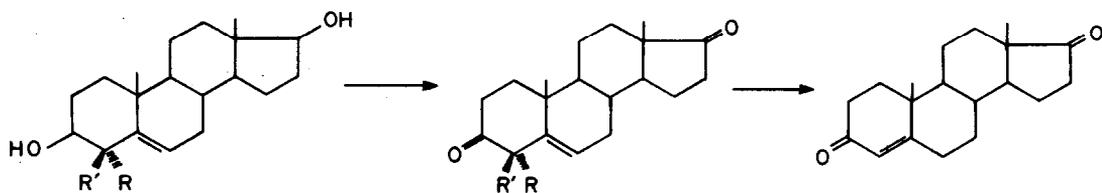
Nous mentionnons également dans ce mémoire quelques observations faites au cours d'essais négatifs dans la mesure où elles concernent un problème général.

Nous avons tout d'abord tenté d'extrapoler la synthèse décrite pour la 4 α -deutério cholestérol.^{3,4b} Le dibenzoate 5, traité par le dioxyde de sélénium fournit l'alcool 6 qui est oxydé en 7 (Schéma 3). Il faut souligner que cette oxydation a présenté des difficultés. En effet, toutes les méthodes chimiques classiques (réactif de Jones, C₇O₃-pyridine, DMSO-(CF₃CO)₂O, chlorochromate de pyridinium⁶ n'ont donné que des rendements médiocres (5-15%) très inférieurs à ceux que Barton *et al.*, avaient obtenus en série cholestérol.³ Le

*Present address: Laboratoire de Chimie Organique Biologique. Université Paris VI-Tour 45 4 Place Jussieu 75320 Paris Cedex 05.

^aNous représentons l'intermédiaire proposé par Ireland.²⁵ Un intermédiaire alcoolate est également possible.

^bUne autre voie d'accès au 4 α -deuterio cholestérol a été publiée mais le rendement est très médiocre.⁵



1a: R = D, R' = H

b: R = H, R' = D

c: R = R' = H

2a: R = D, R' = H

b: R = H, R' = D

c: R = R' = H

3

Schéma 1.

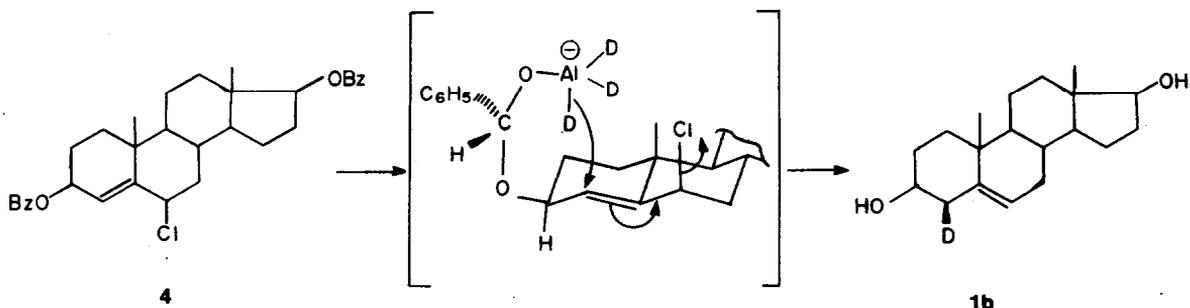


Schéma 2.

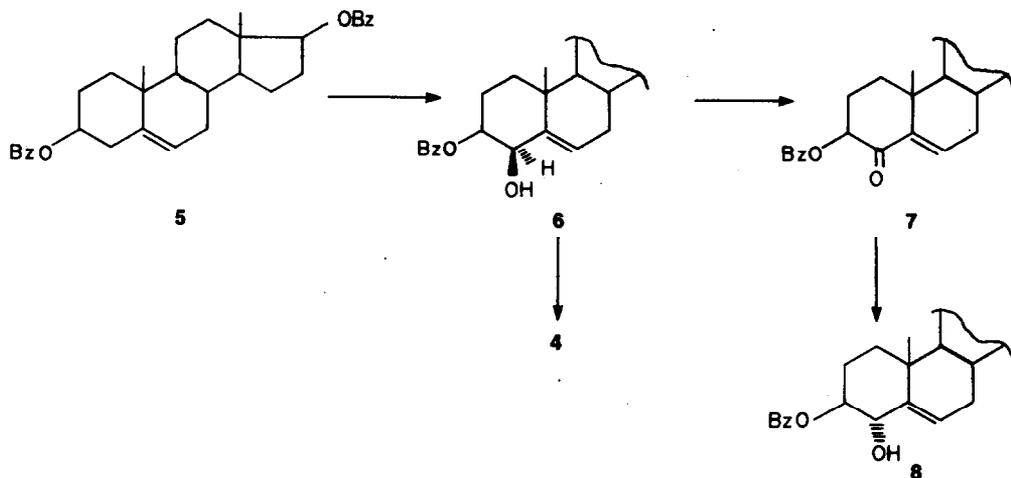


Schéma 3.

problème a pu être résolu par l'oxydation photochimique de l'ester pyruvique correspondant, ce qui souligne l'intérêt de cette méthode récemment mise au point.⁷

Par réduction de 7, on obtient un seul alcool 8 différent de 6, quel que soit le réducteur utilisé (NaBH_4 , LiBH_4 , KBH_4 , $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, K selectride). Le spectre RMN montre qu'il s'agit de l'isomère 4 α . En série cholestérol, la réduction par NaDH_4 , redonne l'alcool 4 β de départ.^{3c}

Il apparaît donc qu'aussi bien l'oxydation des alcools en 4 que la réduction des cétones correspondantes se déroulent de manière différente selon la nature des substituants en 17. Ceci constitue un nouvel exemple du classique "effet à longue distance" rencontré dans les stéroïdes.⁸ Seul l'alcool 4 β peut être transformé en dérivé 6 β -chloré susceptible de subir la réaction $\text{S}_{\text{N}}2'$. Le traitement de 8 par SOCl_2 suivi d'une réduction avec LiAlH_4 n'a fourni aucune trace du diol 1e et nous avons dû abandonner cette méthode.

Nous avons alors cherché une nouvelle voie d'accès à des composés du type 4 susceptibles d'être réduits en 1 par réaction $\text{S}_{\text{N}}2'$. Knapp et Schoepner⁹ ont récemment montré que la réduction du 4-méthyl 6 β -bromo 3-oxo cholesta-4-ène 9 par un excès de LiAlH_4 conduisait au 4 α méthyl cholestérol 10 (Schéma 4).

Il s'agit vraisemblablement d'une réaction $\text{S}_{\text{N}}2'$ sur un alcoolate d'aluminium intermédiaire du même type que celui du Schéma 2.

On doit de même aboutir au diol 1a par réduction de la cétone deutériée en 4 13a (Schéma 5).

Cependant, dans l'exemple cité ci-dessus,⁹ il a été montré qu'en présence d'une quantité limitée d'hydrure on obtenait un mélange de 4 α et 4 β méthyl cholestérols.

⁹Goodwin *et al.*⁴ ont obtenu un mélange des alcools 4 α et 4 β lors de la réduction par NaBT_4 .

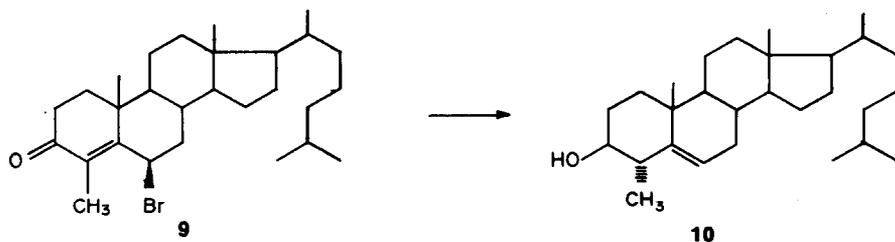


Schéma 4.

L'origine de cette absence de stéréosélectivité n'est pas claire. La stéréochimie de la réaction $\text{S}_{\text{N}}2'$ fait actuellement l'objet de nombreuses discussions et des exemples de substitution "anti" par rapport au groupe partant ont été décrits.¹⁰ Ces exemples ont été rationalisés par Toromanoff¹¹ en supposant que les groupes partant et entrant restaient axiaux dans un état de transition correspondant à une forme 1,3 diplanaire ou bateau. Mais, il s'agit de situations où l'état de transition demi-chaîse est défavorisé, ce qui n'est pas le cas ici.

Une vérification expérimentale s'imposait donc et avant de préparer la cétone deutériée 12a, nous avons réduit la cétone bromée 13b par LiAlD_4 . 13b est obtenue aisément par action de la N-bromosuccinimide en présence d'azobisisobutyronitrile sur le benzoate de testostérone 12b.¹² La stéréochimie du brome en 6 est démontrée par les déplacements chimiques du méthyle 19 et de l'hydrogène en 4.¹³

La réduction par LiAlD_4 (14 équivalents D^-) conduit au diol 1d portant deux atomes de deutérium en 3 α et 4. La stéréochimie du deutérium en 4 peut être facilement établie par RMN sur les dicétones 2, mais pas sur les diols 1 car les deux protons 4 α et 4 β ne sont pas suffisamment distincts. Comme nous n'avons pas pu isoler le produit d'oxydation de 1d (voir ci-dessous), nous avons dû recourir à une méthode chimique pour déterminer la position du deutérium sur 1d. La méthode utilisée est celle qui a été décrite par Barton^{3,14} (Schéma 6).

Si les deux deutérium de 1d sont en 3 α et 4 β la syn élimination du thiobenzoate en 3 β 14 doit conduire à 15 monodeutérieré. C'est effectivement ce que l'on constate.

Nous avons également effectué la réduction avec une plus faible quantité d'hydrure (4.7 équivalents H^-). Nous ne retrouvons pas le résultat rapporté par Knapp et

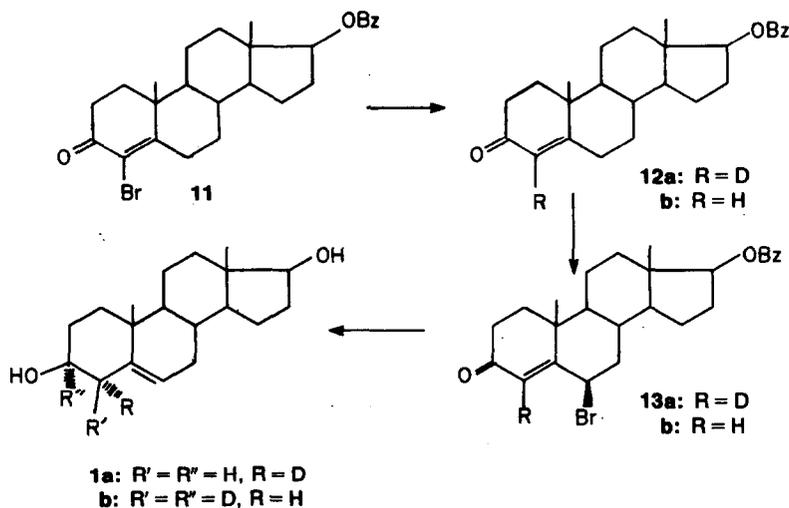


Schéma 5.

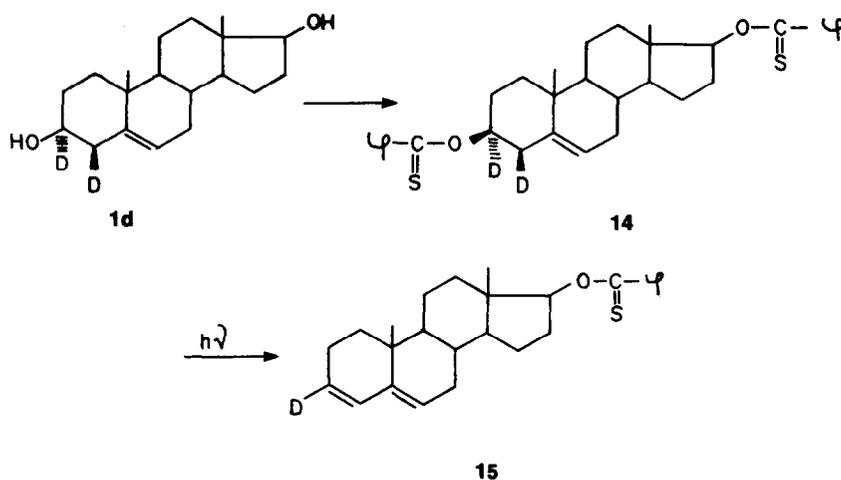


Schéma 6.

Schoepner⁹ pour le 4 β méthylcholestérol.^d Dans nos conditions, la stéréochimie du deutérium (déterminée comme ci-dessus) reste bien 4 β .

Dans ce système rigide où l'entrée de deutérium par la face β doit être imposée par l'alcoolate en 3, il y a bien réaction S_N2' quand le groupe partant est syn. Nous avons vérifié qu'elle n'avait pas lieu quand le groupe partant est anti. La réduction de 16 par LiAlH₄ fournit un mélange complexe où l'on ne décèle pas la présence de diol 1c (Schéma 7).

Ayant prouvé que la réduction était bien stéréospécifique avec le groupe entrant en 4 β , nous avons préparé la cétone deutériée en 4 12a par réduction du 4-bromo 17-benzoyloxy 3-oxo androsta-5-ène 11 (Schéma 5).

De nombreuses méthodes ont été proposées pour remplacer un brome vinylique par un deutérium, mais peu d'entre elles donnent de bons rendements et de bonnes incorporations. Nous avons déjà décrit¹⁵ la préparation d'un 4-deutério 3,17-dioxo androsta-4-ène par action du mélange AlLi(OMe)₃+CuI sur le dérivé bromé vinylique. Mais cette réaction s'est avérée peu

reproductible et nous avons dû utiliser une nouvelle technique. La meilleure se trouve être la réduction par le couple zinc-cuivre dans le dioxane en présence de D₂O.¹⁶ En fait, si on prépare le couple Zn-Cu dans HCl-H₂O selon¹⁶ l'incorporation de deutérium n'est dans notre cas que de 75% (sur d'autres exemples, des incorporations de 100% ont été rapportées).

En préparant le couple Zn-Cu dans DCl-D₂O, on peut obtenir un produit deutérié à 90%. Après bromation de 12a et réduction de 13a avec LiAlH₄, on obtient 1a sans perte de deutérium; 1a est oxydé en 2a par le réactif de Jones. La stéréochimie du deutérium dans 2a a été démontrée par RMN. Dans le spectre de la cétone non deutériée 2c, les protons 4 β et 4 α apparaissent sous la forme d'un système AB à 3.23 et 2.81 ppm. Dans le spectre de 2a, on observe après accumulation au CAT, deux signaux à 3.23 et 2.91 ppm d'intensités relatives 92/8 et pas de signal à 2.81 ppm. Ceci montre que le produit est deutérié à 90% environ et que *tout le deuterium est en 4 α* .

Remarques sur l'oxydation-des Δ -5,3 β -hydroxy stéroïdes

L'oxydation des Δ -5,3 β -hydroxy stéroïdes pose un problème difficile et se fait souvent avec des rendements faibles, car d'une part la double liaison a tendance à se

^dCes auteurs ont travaillé avec 2.7 équivalents de H⁻. Nous avons utilisé 4.7 équivalents à cause de la présence du benzoate en 17.

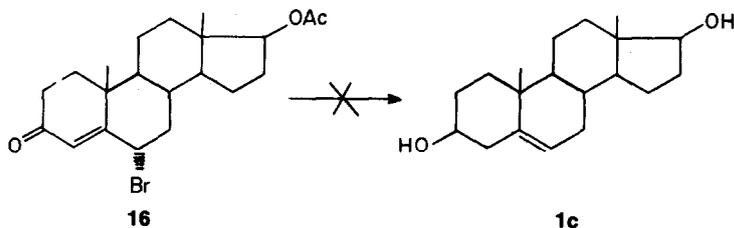


Schéma 7.

conjuguer et d'autre part les Δ -5,3-céto stéroïdes sont facilement autooxydables.¹⁷

Ayant à oxyder des composés deutériés, issus d'une synthèse relativement longue, nous avons à nous préoccuper des rendements et nous avons testé systématiquement un grand nombre de conditions expérimentales.

On obtient soit uniquement la tricétone 17 (réactif de Brown, Ag_2CO_3 -diglyme) soit des mélanges en proportions variables du produit attendu 2, du produit conjugué 3 et de la tricétone 17 (DCC-DMSO,¹⁸ 3,5-diméthylpyrazole,¹⁹ oxydation photochimique de l'ester pyruvique⁷ (Schéma 8):

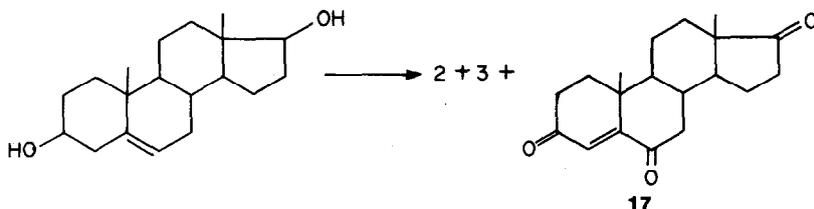


Schéma 8.

Les essais de recristallisation de ces mélanges n'ont pas permis de séparer 2 et 3, mais on peut obtenir la cétone 2 pure par chromatographie sur une courte colonne de silice en éluant par du benzène contenant 3% d'acétate d'éthyle.

Mais il est important de souligner que la chromatographie est à proscrire quand on travaille avec des produits deutériés. Nous avons, en effet, vérifié avec des échantillons purs de 2a et 2b que le passage sur silice provoquait une épimérisation du deutérium en 4, facilement décelable par RMN. En fait, seule la méthode la plus classique, l'oxydation par le réactif de Jones nous a permis d'obtenir les cétones 2a et 2b pures sans épimérisation du deutérium. La précipitation par l'eau du mélange brut d'oxydation permet d'isoler la dicétone 2 moins soluble, avec un rendement d'environ 30% parfaitement reproductible dans les conditions décrites en partie expérimentale.

Le rendement, selon cette technique dépend beaucoup du substrat. Il est meilleur avec le 3 β -hydroxy-20-oxopregna-5-ène.²⁰ Par contre, dans le cas du cholestérol, du 3 β -hydroxy androsta-5-ène et du 3 β -hydroxy pregna-5-ène, aucun produit ne précipite et l'extraction fournit un mélange de cétones conjuguée et déconjuguée. Ceci est dû à deux facteurs, la facilité de la conjugaison qui est également très sensible à la nature des substituants en 17 et la différence de solubilité entre cétone conjuguée et déconjuguée qui dépend du produit.

La grande sensibilité de cette réaction est bien illustrée par les résultats obtenus dans l'oxydation du diol 1d possédant un deutérium en 3 α . L'effet isotopique ralentit considérablement l'oxydation (50 min au lieu de 4 min à

0°) et les seuls produits présents sont la cétone conjuguée 3 et la tricétone 17.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés au banc Köfler. Les spectres RMN ont été enregistrés à 60 MHz sur un spectrographe Hitachi Perkin-Elmer R24 ou un Varian T60 et à 100 MHz sur un Varian HA100.

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane pris comme référence interne. Les résultats sont indiqués de la manière suivante: δ ppm/multiplicité (s, singulet; sl, singulet large; t, triplet; m, multiplet nombre de protons. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un Atlas

CH-5 ou un AEI MS-30 à 70 eV avec une température de source comprise entre 110° et 200° suivant les produits.

4 β -Hydroxy 3 β ,17 β -dibenzyloxy androsta-5-ène 6

A 2.5 g de dibenzoate 5²¹ (6 mM) en suspension dans 30 ml d'acide acétique glacial, on ajoute 0.75 g de dioxyde de sélénium dissous dans 0.4 ml d'eau et 35 ml d'acide acétique. Le mélange est rapidement porté à ébullition et laissé 5 min à reflux. Après addition de 3 g d'acétate de sodium et filtration à chaud, le produit cristallisé est lavé à l'acétone chaude F 259-261° (R = 26%), RMN 0.97, s, 3H (Me 18); 1.30, s, 3H (Me 19); 4.35, m, 2H (OH + H₄); 4.81, m, 2H (3 α H + 17 α H); 5.66, m, 1H (H₆); 7.4 et 8, m, 10H (φ).

4-Oxo 3 β ,17 β -dibenzyloxy androsta-5-ène 7

A 128 mg de 6 (0.25 mM) dissous dans 10 ml de benzène sec et 0.021 ml de pyridine sèche, on ajoute 27 mg de chlorure de pyruvyle (0.25 mM) dans 0.5 ml de benzène sec. Après 15 min à température ambiante le précipité est filtré et lavé au benzène. Après évaporation, on recueille 150 mg d'ester pyruvique (R = 65%) qui est utilisé sans purification ultérieure. 98 mg d'ester pyruvique de 6 (0.17 mM) dissous dans 15 ml de benzène anhydre sont dégazés pendant 1 h par un courant d'azote, puis irradiés avec une lampe à mercure de 150 W. Après évaporation et chromatographie sur colonne de silice (AcOEt/benzène 5/95), on obtient 45 mg de 7 F = 174° (R = 46%). RMN 0.96, s, 3H (Me 18); 1.06, s, 3H (Me 19); 4.89, t, 1H (17 α H); 5.45, t, 1H (3 α H); 6.41, m, 1H (H₆); 7.4 et 8, m, 10H (φ).

4 α -Hydroxy 3 β ,17 β -dibenzyloxy androsta-5-ène 8

A 500 mg de 7 dans 15 ml de dioxanne sec, on ajoute 57 mg de NaBH₄ et on laisse 5 h à température ambiante. On verse ensuite dans 20 ml d'eau, extrait au chlorure de méthylène puis lave à l'eau, sèche et concentre. Après chromatographie sur colonne de silice (éluant CH₂Cl₂) on obtient 260 mg de 8 qui, après recristal-

lisation, fond à 292° (R = 52%); analyse C₃₃H₃₈O₂. RMN 0.98, s, 3H (Me 18); 1.1, s, 3H (Me 19); 4.35, m, 1H (H₄) 4.7, m, 2H (H_{3 α} + H_{17 α}); 5.9, m, 1H (H₆); 7.4 et 8, m, 10H (φ). Pas de 4 β hydroxy 6 détectable sur chromatoplaque analytique.

4-Bromo 17 β -benzoyloxy 3-oxo androsta-4-ène 11

600 mg de 4-bromo 17 β -hydroxy 3-oxo androsta-4-ène préparé selon²³ sont benzoylés à la manière habituelle²² on obtient 11 avec un rendement de 62%. F = 202–204°. RMN 1.0, s, 3H (Me 18); 1.2, s, 3H (Me 19); 4.9, t, 1H (17 α H); 7.4 et 8, m, 5H (φ). Pas de proton éthylénique.

4-Deutério 17 β -benzoyloxy 3-oxo androsta-4-ène 12a

Préparation du couple zinc-cuivre. CuCl₂·2H₂O est sèche à 100° sous vide pendant 1 h. DCl (8.4N) est préparé par action de 2 ml de D₂O sur 15 ml de CH₃COCl. Le zinc en poudre est décapé par une solution diluée de HCl puis lavé à l'eau et séché à l'étuve pendant 1 nuit. On prépare sous argon 2.2 ml d'une solution 0.118 M en CuCl₂ dans DCl/D₂O 0.6 N. Cette solution est ajoutée sous argon à 650 mg de zinc décapé, on agite jusqu'à la fin du dégagement gazeux, puis filtre sous argon, lave avec D₂O jusqu'à ce que le test au nitrate d'argent soit négatif. Après lavage avec de l'acétone et de l'éther sec, on sèche sous vide (0.5 mmHg pendant 1 h).

A ce couple Zn-Cu sont ajoutés 150 mg de 11 préalablement séchés sous vide à 60° et dissous dans 5 ml de dioxanne sec (distillé deux fois sur l'anion de la benzophénone) et 0.25 ml de D₂O. On laisse à reflux pendant 2 h puis filtre sur célite. Après évaporation et chromatographie sur plaque de silice (AcOEt 2/CHCl₃ 8) on obtient 78 mg de 12a (R = 63%). RMN (HA 100 1.0 s, 3H (Me 18); 1.2 s, 3H (Me 19); 4.85, t, 1H (17 α H); 5.8, s, 0.1 (H-4); 7.4 et 8, m, 5H (φ); le produit contient 0.1H en 4, Masse: 12% D₀, 85% D₁, 3% D₂ (en 2 comme le montre la fragmentation M-42 = M-COCH₃).²⁴

La réaction peut être faite également avec la 4-bromo testostérone: il faut alors échanger l'alcool 17 avec D₂O pour obtenir des incorporations de l'ordre de 0.9D.

4-Deutério 6 β -bromo 17 β -benzoyloxy 3-oxo androsta-4-ène 13a

A 196 mg de 12a (0.5 mM) dissous dans 10 ml de CCl₄ sec on ajoute 178 mg de N-bromosuccinimide (1 mM) et une pointe de spatule d'azobisisobutyronitrile. Après 15 min à reflux la solution devient jaune et la réaction est terminée (plaque analytique CH₂Cl₂). Après filtration et évaporation sous vide, on obtient une huile jaune qui cristallise par traitement avec quelques gouttes d'acétone. Les eaux-mères sont purifiées sur plaque de silice (CH₂Cl₂). On recueille ainsi 154 mg de 13a. F_{inst.} 176° (se décompose à partir de 160°) (R = 80%). RMN 1.0, s, 3H (Me 18); 1.5, s, 3H (Me 19); 5, m, 2H (6 α H + 17 α H) 5.9, s, 0.1H (H₄); 7.4 et 8, m, 5H (φ). Le spectre de masse de 13a ne permet pas de doser le deutérium: en effet, le pic moléculaire n'existe pas, le premier massif correspond à la perte de brome, mais il est trop complexe pour permettre un dosage précis.

6 α -Bromo 17 β -acetoxy 3-oxo androsta-4-ène 16

204 mg de 6 β -bromo 17 β -acetoxy 3-oxo androsta-4-ène préparé à partir de l'acétate de testostérone de manière identique à 13a (F_{inst.} = 150°, RMN 1.0, s, 3H (Me 18); 1.6, s, 3H (Me 19); 2.1, s, 3H (Ac); 4.7, t, 1H (17 α H); 5.1, m, 1H (6 α H); 5.95, s, 1H (H₄) sont dissous dans 13.5 ml d'acide acétique glacial. On ajoute 1.1 ml de HBr 48% et laisse 18 h à température ambiante. Le produit est précipité dans l'eau, filtré et lavé à l'eau puis purifié sur plaques de silice (CHCl₃/AcOEt 9/1). On obtient ainsi 61 mg de 16 F_{inst.} 170°; RMN 0.9, s, 3H (Me 18); 1.3, s, 3H (Me 19); 6.5, s, 1H (H₄) déplacé par effets de van der Waals.¹³

4 α -Deutério 3 β , 17 β -dihydroxy androsta-5-ène 1a

A 941 mg de LiAlH₄ suspendus dans 50 ml d'éther sec, on ajoute à 0°, sous azote, 941 mg de 13a dissous dans 40 ml de

benzène sec et 40 ml d'éther. On chauffe ensuite à reflux pendant 2 h puis laisse la nuit à température ambiante. Le mélange est alors hydrolysé avec une solution saturée de Na₂SO₄, extrait à l'acétate d'éthyle, lavé et séché. On recueille 687 mg de produit brut qui après recristallisation dans l'acétone fournit 328 mg de 1a F = 180° (= litt) (rendement 57%). Spectre de masse 0.91D.

4 α -Deutério 3,17-dioxo androsta-5-ène 2a

1a est oxydé par le réactif de Jones selon un mode opératoire légèrement modifié: 180 mg de 1a sont dissous dans 40 ml d'acétone distillée sur KMnO₄ refroidis à 0° et la solution est purgée par un courant d'azote. On ajoute ensuite 1 ml de réactif de Jones (également dégazé par un courant d'azote) et agite pendant 4 min sous azote. Après addition de 0.8 ml d'isopropanol, on filtre le mélange sur de la glace. On ajoute 70 ml d'eau froide et on laisse barbotter l'azote dans le mélange. On ajoute encore 50 ml d'eau après 5 min et 50 ml après 7 min. On essore, lave à l'eau jusqu'à neutralité, sèche sous vide à température ambiante pendant quelques minutes, puis au dessiccateur à froid pendant plusieurs heures. 2a ainsi obtenu (66 mg, R 33%) ne contient pas de cétone conjuguée (UV: A₂₄₈ négligeable), RMN (HA-100) 0.91, s, 3H (Me 18); 1.21, s, 3H (Me 19); 3.23, s, 1H (4 β H); 5.36, s, 1H (5H). Le spectre élargi et enregistré au CAT montre après 64 passages un signal à 2.90 ppm, déplacement chimique de la raie intense de l'AB correspondant au proton 4 α . Les aires relatives de ce massif par rapport au signal à 3.23 ppm (4 β H) sont 8/92. La raie intense de l'AB étant les 2/3 du proton en 4 α , on a donc environ 12% de proton en 4 α (\mp 2%). La sensibilité de la mesure a été vérifiée en ajoutant 5% de 1c.

3 α ,4 β -Dideutério 3 β ,17 β -dihydroxy androsta-5-ène 1d

465 mg de 13b sont réduits par 465 mg de LiAlD₄ de manière identique à celle qui a été décrite pour 1a. On récupère 100 mg de diol (R 35%) Masse: M⁺ 292 (contient plus de 98% de molécules dideutériées).

3 β ,17 β -Di(thiobenzoyloxy)3 α , 4 β -dideutério androsta-5-ène 14

A 225 mg de N,N-diméthylbenzamide sèche (1.51 mM) dissous dans 2 ml de CCl₄ sec, on ajoute 1 ml de solution de phosgène dans le toluène (2 mM) et on laisse 22 h à température ambiante. Puis, on évapore sous vide, reprend dans 2 ml de CCl₄, ajoute 80 mg de 1d (0.28 mM) dans 4 ml de THF sec. Après 30 min à température ambiante (un précipité blanc apparaît), on ajoute 0.35 ml de pyridine sèche, puis fait barbotter H₂S pendant 5 min. Après évaporation sous vide et extraction au chlorure de méthylène, on lave avec HCl dilué, puis NaHCO₃ et à l'eau jusqu'à neutralité. Après évaporation, on recueille 234 mg de produit brut, qui recristallisés dans le chlorure de méthylène donnent 70 mg de produit propre F 212°. Les eaux-mères, chromatographiées sur plaques de silice fournissent 30 mg de 14 (le produit a tendance à se décomposer pour donner 15) (R = 70%). RMN 1.1, s, 3H et 1.13, s, 3H (Me 18 et Me 19); 5.43, m, 3H (3 α + 17 α + H₅) 7.5 et 8.3, m, 10H (φ).

17 β -Thiobenzoyloxy 3-deutério androsta-3,5-diène 15

70 mg de 14 sont dissous dans 40 ml de cyclohexane et irradiés avec une lampe à mercure Philips HP (L) 125 W pendant 20 min. On lave ensuite avec NaOH 4N, puis après dilution avec de l'acétate d'éthyle, à l'eau jusqu'à neutralité. Après évaporation et séparation sur plaque de silice (AcOEt/hexane 1/3) on recueille 10 mg de 15 F = 175° (R = 20%). RMN 1.0, s, 3H; 1.1, s, 3H (Me 18 et Me 19); 5.7, m, 4H (3 + 4 + 5 + 17 α H) 7.5 et 8.3, m, 5H (φ). Masse M = 393.

Remerciements—Ce travail a bénéficié de l'aide de la DGRST (contrat No. 76.7.0350) que nous remercions vivement. Nous remercions également la Société Roussel-Uclaf qui nous a fourni différents stéroïdes.

BIBLIOGRAPHIE

1. A. Viger et A. Marquet, *Biochim. Biophys. Acta* **485**, 482 (1977).
2. S. K. Malhotra et H. J. Ringold, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 3228 (1965).

- ³S. Achmatowicz, D. H. R. Barton, P. D. Magnus, G. A. Poulton et P. J. West, *J. C. S. Perkin I* 1567 (1973).
- ⁴W. J. S. Lockley, R. Boid, G. J. Lloyd-Jones, H. H. Rees et T. W. Goodwin, *J. C. S. Chem. Comm.* 346 (1975).
- ⁵T. Nambara, S. Ikegawa, T. Ishizuka et J. Goto, *Chem. Pharm. Bull.* 22, 2656 (1974).
- ^{6a}K. Bowden, I. M. Heilbron, E. H. R. Jones et B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* 39 (1946); ^{6b}J. C. Collins, *Tetrahedron Letters* 3363 (1968); ^{6c}S. L. Huang, K. Omura et D. Swern, *J. Org. Chem.* 41, 3329 (1976); ^{6d}E. J. Corey et J. W. Suggs, *Tetrahedron Letters* 2647 (1975).
- ⁷R. W. Binkley, *J. Org. Chem.* 41, 3030 (1976).
- ⁸Tran-Luu Kim-Phuong et H. B. Kagan, *Cr. Acad. Paris* 256, 4036 (1963) et références citées.
- ⁹F. F. Knapp et G. J. Schroepfer, *J. Org. Chem.* 39, 3247 (1974).
- ^{10a}G. Stork et A. F. Kreft, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 3850 (1977); ^{10b}S. Godtfredsen, J. P. Obrecht et D. Arigoni, *Chimia* 31, 62 (1977); ^{10c}D. E. Cane et P. P. N. Murthy, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 837 (1977).
- ¹¹E. Toromanoff, *Tetrahedron*, sous presse et références citées.
- ¹²A. J. Solo et B. Singh, *J. Org. Chem.* 30, 1658 (1965).
- ¹³S. Winstein, P. Carter, F. A. L. Anet et A. J. R. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 5247 (1965).
- ¹⁴D. H. R. Barton et S. W. McCombie, *J. C. S. Perkin I* 1574 (1975).
- ¹⁵A. Viger, A. Marquet et J. C. Tabet, *Org. Mass. Spectrom.* 11, 1063 (1976).
- ¹⁶L. M. Stephenson, R. V. Gemmer et S. P. Current, *J. Org. Chem.* 42, 212 (1977).
- ¹⁷P. B. D. de la Mare et R. D. Wilson, *J. C. S. Perkin I* 157 (1977).
- ¹⁸K. E. Pfitzner et J. G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 5661 (1965).
- ¹⁹E. J. Corey et G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Letters* 4499 (1973).
- ²⁰C. Djerassi, R. R. Engle et A. Bowers, *J. Org. Chem.* 21, 1547 (1956).
- ²¹D. H. R. Barton et J. D. Cox, *J. Chem. Soc.* 783 (1948).
- ²²R. V. Brooks, *Biochem. J.* 51, 694 (1952).
- ²³H. J. Ringold, E. Batres, O. Mancera et G. Rosenkranz, *J. Org. Chem.* 21, 1432 (1956).
- ²⁴R. H. Shapiro et C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 2825 (1964).
- ²⁵R. E. Ireland, T. I. Wrigley et W. G. Young, *J. Am. Chem. Soc.* 81, 2818 (1959).