

## ETUDES EN SERIE $\Delta^{4a(4b)}$ DODECAHYDRO-PHENANTHRENIQUE—V

### STÉRÉOCHIMIE D'ACIDES MÉTHYL-9 DODÉCAHYDROPHÉNANTHRENE CARBOXYLIQUES-9 ET DES ALCOOLS CORRESPONDANTS

H. CHRISTOL, Y. PIETRASANTA et J. L. VERNET  
Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier

(Received 20 January 1966)

**Abstract**—The Diels-Alder reaction between 1,1'-dicyclohexenyl and methacrylic acid yields only the *cis-trans*-9-methyl- $\Delta^{4a(4b)}$ -dodecahydrophenanthrene-9-carboxylic acid (Va). A mixture of this latter acid and the *cis-cis* isomer IIIa is obtained in the hydrolysis of methyl esters produced by the condensation of the diene with methyl methacrylate. In order to attribute the *cis-cis*-IIIa or *cis-trans* (Va) structure for the acids, the double bond is isomerized with *p*-toluenesulfonic acid (migration from 4a-4b to 4b-8a position). Then the *cis-cis*-IXa and *cis-trans*-VIIa acids are lactonized.

The cyclization of *cis-cis* and *cis-trans*-9-methyl-9-hydroxymethyl- $\Delta^{4a(4b)}$ -dodecahydrophenanthrenes X and XII and the cyclization of their isomers whose double bond have migrated, XI and XIII, into ethers are studied. This confirms the structure attribution of the acids and permits the comparison of the rates of both competitive reactions with *p*-toluenesulfonic acid; the cyclization reaction is faster than double bond migration.

**Résumé**—La réaction de Diels-Alder entre le dicyclohexényle-1,1' et l'acide méthacrylique conduit uniquement à l'acide  $\Delta^{4a(4b)}$  méthyl-9 dodécahydrophénanthrène carboxylique-9 *cis-trans* (Va). L'isomère *cis-cis*-IIIa est obtenu en mélange avec le précédent par hydrolyse des esters méthyliques provenant de la condensation du diène avec le méthacrylate de méthyle. Pour attribuer aux acides la structure *cis-cis*-IIIa ou *cis-trans*-Va nous avons utilisé la réaction d'isomérisation de la double liaison par l'acide *p*-toluènesulfonique: migration de la position 4a-4b en 4b-8a, et la lactonisation des acides  $\Delta^{4a(4b)}$  et  $\Delta^{4b(8a)}$  méthyl-9 dodécahydrophénanthrène carboxyliques-9 *cis-cis*-IXa et *cis-trans*-VIIa.

L'étude de la cyclisation en éthers des  $\Delta^{4a(4b)}$  méthyl-9 hydroxyméthyl-9 dodécahydrophénanthrènes *cis-cis*-X et *cis-trans*-XII et de leurs isomères à double liaison migrée XI et XIII permet de confirmer l'attribution des structures des acides et de comparer les vitesses des deux réactions compétitives en milieu acide P.T.S.; on observe que la cyclisation est plus rapide que la migration de la double liaison.

NOUS avons étudié dans un précédent mémoire<sup>1</sup> la migration de la double liaison dans les systèmes dodécahydrophénanthréniques monosubstitués en 9.

Une fois connue la structure des composés à double liaison située en 4a-4b, nous avons pu déterminer celle des produits à double liaison migrée.

Nous envisageons maintenant l'étude des composés disubstitués en 9 par deux groupes différents, en nous fixant pour but:

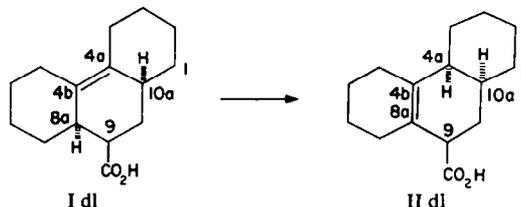
(1) d'obtenir à partir de dérivés  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthréniques, les produits de migration de la double liaison;

(2) de déterminer la structure et la stéréochimie de tous ces composés.

Nous devons d'abord rappeler de façon très brève quelques résultats qui permettront de comprendre cette étude ainsi que les raisons qui ont déterminé le choix de cette série.

<sup>1</sup> H. Christol, M. Lévy et Y. Piétrasanta, *Bull. Soc. Chim.* 746 (1965).

Nous avons vu que dans l'acide  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène carboxylique-9 *cis cis*\* racémique I, la double liaison migre sous l'action d'agents acides tels que l'acide *p*-toluène sulfonique (PTS), de la position 4a-4b doublement exocyclique, à la position 4b-8a endocyclique où elle est plus stable. Nous n'obtenons qu'un seul acide racémique II possédant la jonction de cycles 4a-10a *cis*.<sup>1</sup>



On remarquera qu'à priori 4 structures nouvelles peuvent se former lors de la migration de la double liaison:

- structures possédant la double liaison en 4b-8a ou en 4a-10a;
- structures à jonction de cycles 4a-10a en *cis* ou en *trans* dans chaque cas.

Or sur ces 4 possibilités, une seule est réalisée lors de la migration sous l'action de l'acide PTS.

Il ne nous a pas été possible de réaliser la même étude sur l'épimère *cis-trans* de l'acide I car on l'obtient très difficilement à l'état pur. C'est une des raisons pour lesquelles nous avons voulu passer aux composés disubstitués en 9 par deux groupes différents pour lesquels les 2 isomères sont plus aisément abordables. De plus dans cette nouvelle série il n'y a pas possibilité d'épimérisation, le carbone en 9 étant tétrasubstitué. Nous avons effectivement vérifié que l'action du méthylate de sodium sur chacun des 2 esters épimères les laisse inchangés.

#### Synthèse des 2 acides $\Delta^{4a(4b)}$ méthyl-9 dodécahydrophénanthrène carboxyliques-9 épimères

Ces acides méthyl-9 dodécahydrophénanthrène carboxyliques-9 peuvent être théoriquement obtenus par réaction de Diels-Alder entre le dicyclohexényne-1,1' et l'acide méthacrylique.

Christol et Levy ont démontré sur les produits disubstitués en 9, 10<sup>9</sup> ainsi que sur les composés monosubstitués en 9<sup>4</sup> que dans tous les cas, la réaction de Diels avec le dicyclohexényne-1,1' obéit au principe d'addition *cis* et qu'on obtient les composés de jonction de cycles 8a et 10a *cis*. Nous devons donc attendre que seuls puissent se former les 2 acides de jonction de cycles *cis* que nous appellerons pour l'instant A et B.

L'acide A, de structure IIIa, présente le groupement —CO<sub>2</sub>H en *cis* par rapport à la jonction de cycles 8a-10a; si nous considérons l'un des deux énantiomorphes, il existe sous 2 conformations limites dont l'une possède le groupement carboxyle axial; il sera lactonisable sous cette forme pour donner la  $\gamma$ -lactone IV, par réaction d'addition *trans* sur la double liaison.

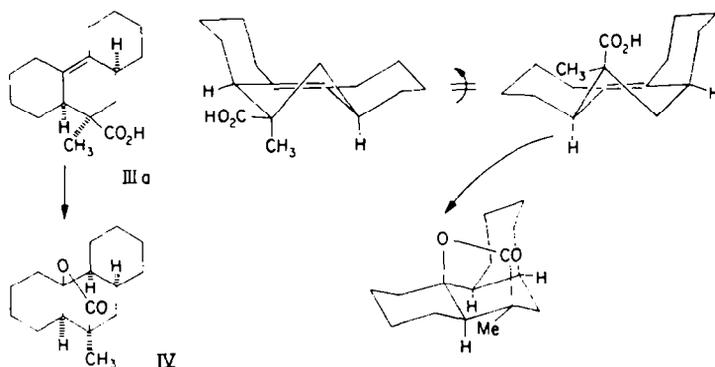
\* Nous rappelons que le premier terme *cis* s'applique à la jonction de cycles 8a-10a, le second terme *cis* décrit la situation du substituant en 9 par rapport à la jonction de cycles la plus proche: 8a.<sup>2</sup>

<sup>2</sup> H. Christol et M. Lévy, *Bull. Soc. Chim.* 3043 (1964).

<sup>3</sup> H. Christol et M. Lévy, *Bull. Soc. Chim.* 3046 (1964).

<sup>4</sup> H. Christol et M. Lévy, *Bull. Soc. Chim.* 3056 (1964).

Acide A

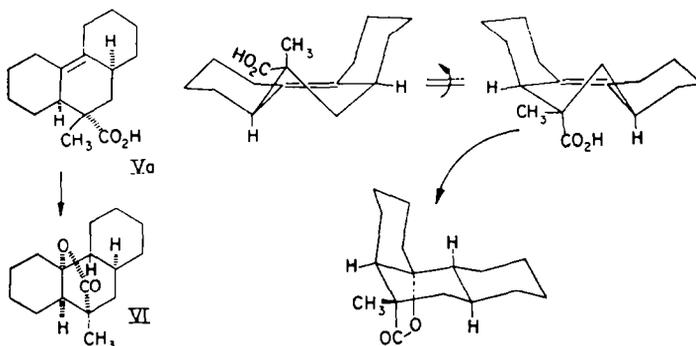


L'acide B de structure Va présente le groupement  $\text{CO}_2\text{H}$  en trans par rapport à la jonction de cycles.

Si nous considérons encore un énantiomorphe, il existe toujours 2 isomères de conformation. L'acide B peut se lactoniser lorsque le  $-\text{CO}_2\text{H}$  est axial pour donner la lactone VI selon un processus d'addition trans.

Les lactones IV et VI des acides A et B sont différentes.

Acide B



On effectue la réaction de Diels entre le dicyclohexényle 1-1' et l'acide méthacrylique sous diverses conditions et l'on obtient dans tous les cas un seul acide que nous appellerons (1) F:  $154^\circ$ , donnant une  $\gamma$ -lactone F:  $69^\circ$  ( $\nu_{\text{CO}}^{\text{CCl}_4} = 1770 \text{ cm}^{-1}$ ).

L'action du diazométhane sur l'acide (1), conduit à son ester méthylique F:  $103^\circ$ . Le maximum d'absorption UV de cet ester à  $210 \text{ m}\mu$  présente un coefficient moléculaire d'absorption  $\epsilon = 10.640$ , ce qui montre que l'on est en présence d'un composé à liaison éthylénique doublement exocyclique, tétrasubstituée,<sup>5</sup> donc située en 4a-4b.

Nous avons donc obtenu l'un des 2 épimères cherchés.

Il s'agit à présent d'obtenir l'acide (2), épimère de l'acide (1) précédent, non accessible directement par réaction de Diels-Alder avec l'acide méthacrylique.

<sup>5</sup> P. Bladon, H. B. Henbest et G. W. Wood, *J. Chem. Soc.* 2737 (1952).

Pour cela nous avons pensé faire réagir le dicyclohexényle-1,1' et le méthacrylate de méthyle. Nous obtenons alors un mélange de 2 esters dans les proportions 65/35 dont l'hydrolyse conduit à 2 acides séparables.

On trouve qu'à l'ester le plus abondant correspond l'acide (1) tandis qu'à celui qui se forme en plus petite quantité correspond un acide (2) différent de (1) et dont le point de fusion est F: 166°.

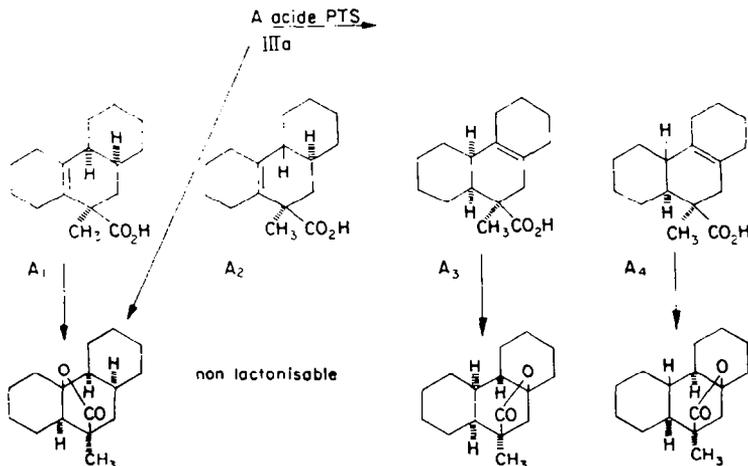
L'acide (2) donne une  $\gamma$ -lactone F: 118° ( $\nu_{\text{CO}}^{\text{Cl}_4} = 1770 \text{ cm}^{-1}$ ) différente de celle de (1) et un ester méthylique également différent—ce que montre aussi bien le spectre IR que la chromatographie en phase vapeur—mais dont la double liaison se trouve bien en 4a-4b puisque l'absorption en UV à 210  $m\mu$  est du même ordre de grandeur que la précédente:  $\epsilon = 10.540$ .

Ayant mis en évidence les 2 acides épimères, il reste à déterminer à quel acide (1) ou (2) correspond la structure A ou B.

Pour cette démonstration on ne peut utiliser la méthode mise au point pour les acides  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène carboxyliques-9 *cis-cis* I et *cis-trans*, basée sur le passage aux diols *cis* correspondants par action du tétraoxyde d'osmium.<sup>4</sup> En effet les acides méthylés (1) et (2) ne donnent pas de complexe avec l'acide osmique. Pour déterminer leur structure nous avons dû faire appel aux réactions de migration de la double liaison.

#### Migration de la double liaison dans les systèmes méthyl-9 dodécahydrophénanthrène carboxyliques-9

Envisageons en premier lieu les composés qui peuvent prendre naissance à partir de A (acide qui possède le  $-\text{CO}_2\text{H}$  en *cis* par rapport à la jonction de cycles 8a-10a) par migration de la double liaison sous l'action de l'acide PTS:



1. Considérons d'abord que la liaison éthylénique migre de la position 4a-4b à la position 4b-8a, c'est à dire vers le groupe carboxyle. Dans ce cas nous pouvons obtenir 2 composés:

(a) la jonction de cycles 4a-10a est *cis*: nous avons un acide racémique  $A_1$ . Chaque énantiomorphe existe sous 2 conformations limites dont l'une présente le

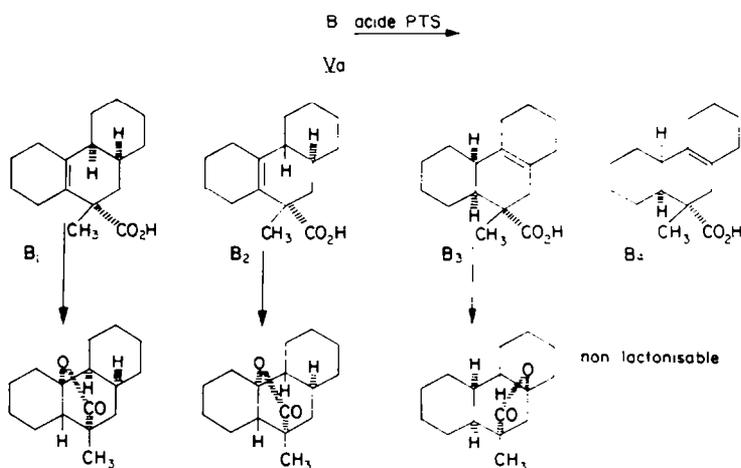
$-\text{CO}_2\text{H}$  semi axial et permet d'obtenir une  $\gamma$ -lactone identique à celle de A si l'on fait toujours l'hypothèse raisonnable que la lactonisation est une addition *trans*.

(b) la jonction de cycles 4a–10a est *trans*: il correspond à cette possibilité un acide  $A_2$  qui, lui, n'est pas lactonisable car il ne possède pas d'isomère de conformation et sa structure rigide conserve le groupement  $-\text{CO}_2\text{H}$  semi-équatorial.

2. Dans le cas où la double liaison migre de la position 4a–4b à la position 4a–10a, deux possibilités se présentent encore dans lesquelles:

(a) la jonction de cycles 4b–8a est *cis*: on a alors un acide  $A_3$  de structure mobile qui est lactonisable sous l'une de ses conformations;

(b) la jonction 4b–8a est *trans*: il lui correspond un autre acide  $A_4$  de structure rigide, mais le groupe  $-\text{CO}_2\text{H}$  étant fixé dans la position axiale, l'acide peut encore se lactoniser.



Les acides  $A_3$  et  $A_4$  conduisent donc chacun à une  $\gamma$ -lactone différente, ces lactones étant en outre différentes de celle de l'acide A de départ.

Nous remarquerons qu'à partir du produit A on peut obtenir, après migration de la double liaison, 3  $\gamma$ -lactones dont l'une, celle de  $A_1$  est identique à la lactone issue de A.

Rappelons à ce propos que nous n'avons eu à partir de l'acide non méthylé I où se présentaient également les quatre possibilités, qu'un acide homologue de  $A_1$  et donnant la même  $\gamma$ -lactone que l'acide initial. Par analogie on devrait donc attendre que l'acide A conduise à l'acide  $A_1$  et que tous deux donnent la même  $\gamma$ -lactone.

Voyons maintenant le nombre et la structure des composés qui peuvent prendre naissance par migration de la liaison éthylénique à partir des produits de structure B. Comme précédemment on peut envisager:

1. une migration en 4b–8a:

(a) à la jonction de cycles 4a–10a *cis* il correspond un acide  $B_1$  existant sous deux conformations limites dont l'une est lactonisable car le  $-\text{CO}_2\text{H}$  est semi-axial;

(b) à la jonction de cycles 4a–10a *trans* il correspond un acide  $B_2$  lactonisable puisque dans la conformation rigide, le  $-\text{CO}_2\text{H}$  est semi-axial.

2. une migration en 8a–10a:

(a) lorsque la jonction de cycles 4b–8a est *cis*, nous avons un acide  $B_3$  susceptible de donner une  $\gamma$ -lactone;

(b) lorsque cette jonction est *trans* l'acide  $B_4$  correspondant de structure rigide n'est pas lactonisable car il possède le groupe  $-\text{CO}_2\text{H}$  en position équatoriale.

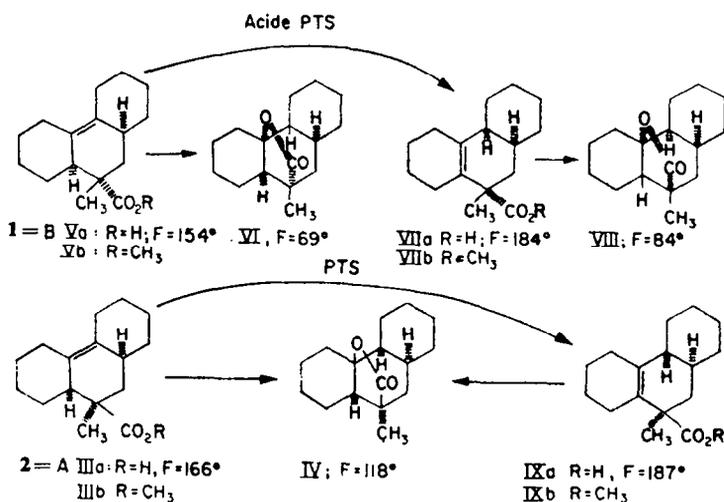
Nous remarquons que les acides  $B_1$ ,  $B_2$  et  $B_3$  donnent des lactones différentes entre elles et différentes également de celles du produit de départ B.

A partir de l'acide de structure B on peut donc attendre 3 lactones différentes mais il est à prévoir que l'acide B conduira à l'acide  $B_1$  qui donnera une lactone différente de celle de B.

L'utilisation de la réaction avec l'acide PTS constitue donc un moyen de différencier l'acide A de l'acide B et par conséquent d'attribuer une structure aux acides (1) et (2).

Examinons à présent les résultats que nous avons obtenus.

—l'acide (1) F:  $154^\circ$  traité par l'acide PTS conduit à un seul acide VIIa F:  $184^\circ$  ce qui confirme bien nos prévisions puisque l'on s'attend à une seule possibilité sur les quatre. La lactonisation de VIIa par  $\text{HCO}_2\text{H}$  conduit à une  $\gamma$ -lactone VIII, F:  $84^\circ$ ; cette lactone est différente de celle de l'acide (1) par son spectre IR et par toutes ses caractéristiques.



—l'acide (2) F:  $166^\circ$ , traité de la même façon par l'acide PTS, donne un seul acide à double liaison migrée IXa F:  $187^\circ$  qui se lactonise totalement en IV, F:  $118^\circ$  identique à la lactone de l'acide initial comme le prouve son spectre IR.

Ces résultats nous donnent par conséquent les structures des acides (1) et (2):

(1) possède la structure B *cis-trans*

(2) possède la structure A *cis-cis*.

Ils nous montrent de plus que sur les différentes possibilités de structure apportées par la migration de la double liaison, une seule se produit réellement: il y a migration

*vers le groupement* —CO<sub>2</sub>H en 4b–8a, avec création de la jonction de cycles 4a–10a cis.\*

Il faut remarquer qu'expérimentalement nous avons été amenés à réaliser les migrations de double liaison non sur les acides (1) et (2) eux-mêmes qui se lactonisent en présence de l'acide PTS, mais sur les esters correspondants.

L'action de l'acide PTS en milieu benzénique sur l'ester Vb F: 103°, conduit à un mélange liquide de deux esters Vb et VIIb. En effet, le spectre IR contient les bandes de l'ester Vb et de nouvelles bandes attribuables à un autre composé; toutefois l'absence de bande correspondant à la vibration =C—H éthylénique prouve que la double liaison a migré en position endocyclique tétrasubstituée. De plus, le chromatogramme en phase vapeur présente deux pics dont l'un correspond à Vb, l'autre à un produit nouveau. Les temps de rétention sont respectivement de 8 min 21 sec et 9 min 4 sec. On peut ainsi évaluer à 30% la quantité d'ester qui n'a pas réagi: il n'est pas intéressant d'augmenter le temps ou la température de réaction pour diminuer la quantité d'ester Vb car il se produit une hydrolyse acide et une lactonisation simultanées des esters. Après hydrolyse du mélange d'esters précédent par la potasse alcoolique, on obtient les acides Va et VIIa. L'acide VIIa F: 184° est isolé par recristallisation très lente dans le solvant acétone-éther de pétrole.

L'action du diazométhane sur l'acide VIIa conduit à l'ester méthylique VIIb pur; en chromatographie en phase vapeur on obtient un seul pic correspondant à celui qui possède le plus faible temps de rétention dans le mélange précédent, et le spectre IR confirme, par comparaison, sa présence dans le mélange initial.

On a réalisé de même l'action de l'acide PTS sur l'ester IIIb F: 45°; ici, ni la chromatographie sur plaque, ni la chromatographie en phase vapeur ne permettent de conclure à l'existence d'un nouveau produit.

Sur plaque les taches ont un R<sub>f</sub> presque identique et en CPV, on n'obtient qu'un seul pic dont la base est plus large que pour l'ester IIIb, le sommet étant très légèrement déplacé. Par contre, si le spectre IR du produit montre qu'il reste encore de l'ester IIIb, il révèle en outre la présence d'un nouvel ester.

On ne peut donc obtenir directement l'ester pur IXb par cette voie: l'augmentation du temps de reflux ou de la température par remplacement du benzène par le toluène ou le xylène comme solvant ne fait que favoriser l'hydrolyse et la lactonisation de l'ester dans sa presque totalité. On recueille dans ce cas la lactone IV, F: 118°.

L'hydrolyse du mélange obtenu précédemment conduit aux acides IIIa et IXa F: 187°. Ce dernier est isolé par recristallisation dans l'acétone. L'action du diazométhane sur l'acide IXa conduit à l'ester méthylique IXb pur dont le pic en CPV présente un temps de rétention identique à 5 sec près à celui de l'ester IIIb.

La comparaison des spectres IR des produits purs IIIb et IXb, et du mélange obtenu après action de l'acide PTS sur l'ester IIIb permet d'évaluer à 70% la quantité d'ester IXb formé par migration de la double liaison.

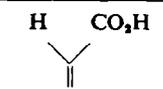
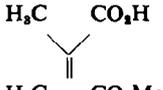
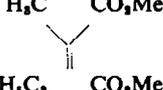
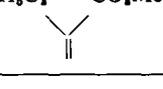
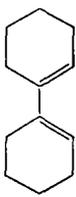
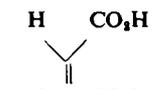
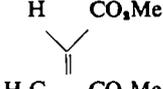
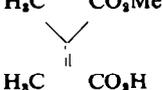
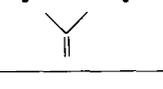
#### *Conclusions relatives à l'orientation de la réaction de Diels-Alder*

De l'étude stéréochimique précédente on peut tirer quelques conclusions relatives

\* Pour décrire la configuration des composés  $\Delta^{4b(8a)}$  dodécahydrophénanthrène 9-substitués nous utilisons encore ici deux termes: le premier décrit la nature de la jonction des cycles 4a–10a c'est à dire des liaisons C<sub>4</sub>–C<sub>8a</sub> et C<sub>1</sub>–C<sub>10a</sub>, le second situe le groupe carboxyle en 9 par rapport à la jonction la plus proche: C<sub>1</sub>–C<sub>10a</sub>.

à l'orientation de la réaction de Diels-Alder lorsqu'on remplace, comme diénoophile, l'acide acrylique par l'acide méthacrylique.

TABLEAU 1. VARIATION DU RAPPORT CARBOMÉTHOXYLE ENDO CARBOMÉTHOXYLE EXO DANS LA RÉACTION DE DIELS-ALDER

		—CO <sub>2</sub> R <i>endo</i>	—CO <sub>2</sub> R <i>exo</i>
 +		75	25
		35	65
		—	surtout <i>exo</i>
		0	100
		—CO <sub>2</sub> R <i>cis</i>	—CO <sub>2</sub> R <i>trans</i>
 +		100	0
		45	55
		35	65
		0	100

Dans le Tableau 1 nous donnons une comparaison de nos résultats avec ceux obtenus à partir du cyclopentadiène par divers auteurs et réunis par Martin et Hill<sup>6</sup>.

La condensation du cyclopentadiène avec l'acide acrylique<sup>7</sup> donne un mélange d'acides *endo/exo* de 75/25. La formation du composé *exo* est de plus en plus favorisée si la réaction est effectuée avec l'acide méthacrylique<sup>8</sup> ou le méthacrylate de méthyle puis, seul se forme l'isomère *exo*, lorsqu'on emploie le méthacrylate d'éthyle.<sup>9,10</sup>

Dans la condensation du dicyclohexényle 1-1' les résultats évoluent dans le même sens; avec l'acide acrylique on obtient seul l'acide  $\Delta^{4a(4b)}$  dodécahydrophénanthrène carboxylique-9 possédant le CO<sub>2</sub>H en *cis* par rapport à la jonction de cycles 8a-10a;<sup>4</sup> avec l'acrylate de méthyle, puis le méthacrylate de méthyle la proportion de cet isomère *cis* diminue de plus en plus jusqu'à devenir nulle lorsqu'on passe à l'acide méthacrylique.

<sup>6</sup> J. G. Martin et R. K. Hill, *Chem. Revs.* 537 (1961).

<sup>7</sup> C. D. Vernoy et C. S. Rondstvedt, *J. Amer. Chem. Soc.* 77, 3583 (1955).

<sup>8</sup> K. Alder, W. Gunzl et K. Wolff, *Chem. Ber.* 93, 809 (1960).

<sup>9</sup> S. Beckmann, R. Schaber et R. Bamberger, *Chem. Ber.* 87, 997 (1954).

<sup>10</sup> W. R. Boehme, E. Schipper, W. G. Scharpf et J. Nichols, *J. Amer. Chem. Soc.* 80, 5488 (1958).

*Séréochimie des méthyl-9 hydroxyméthyl-9 dodécahydrophénanthrènes*

Il nous a été possible de vérifier la structure des acides  $\Delta^{4a(4b)}$  et  $\Delta^{4b(8a)}$  méthyl-9 dodécahydrophénanthrène carboxyliques-9 et d'apporter une nouvelle preuve de leur stéréochimie en étudiant les alcools correspondants et en les cyclisant en éthers.

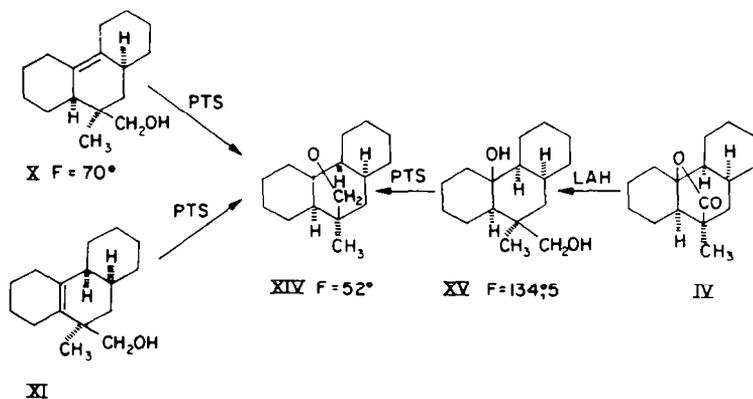
Par action de LAH sur les acides IIIa et IXa nous avons respectivement obtenu le  $\Delta^{4a(4b)}$  méthyl-9 hydroxyméthyl-9 dodécahydrophénanthrène *cis-cis*-X F: 70° et le  $\Delta^{4b(8a)}$  méthyl-9 hydroxyméthyl-9 dodécahydrophénanthrène *cis-cis*-XI, son isomère de migration de la double liaison possédant la jonction de cycles en 4a-10a *cis*.

De même, la réduction par l'hydrure des acides Va et VIIa nous a conduits au  $\Delta^{4a(4b)}$  méthyl-9 hydroxyméthyl-9 dodécahydrophénanthrène *cis-trans*-XII F: 75° et à son isomère XIII à double liaison située en 4b-8a et dont la jonction des cycles en 4a-10a est toujours *cis*.

Par conséquent si nous supposons exacte la structure des acides méthyl-9 dodécahydrophénanthrène carboxyliques-9, nous avons affaire à quatre alcools racémiques possédant chacun 2 énantiomorphes existant sous deux conformations limites dont l'une présente le groupement  $-\text{CH}_2\text{OH}$  axial dans le cas des alcools X et XII, ou semi-axial pour les alcools XI et XIII. Le même raisonnement que celui que nous avons utilisé pour les acides est valable si l'on considère ici encore que la cyclisation d'alcools  $\gamma$ - $\delta$  éthyléniques est une addition *trans* sur la double liaison. Dans chacun des cas il y a possibilité de cyclisation avec formation d'un même éther à partir des alcools X et XI tandis que les alcools XII et XIII doivent conduire à 2 éthers différents.

En effet, l'action de l'acide PTS sur l'alcool X F: 70° conduit à un éther cyclique XIV F: 52°. Le spectre IR de cet éther possède une bande caractéristique de la vibration C—O—C à 1020  $\text{cm}^{-1}$  et son spectre de RMN traduit la présence du système AB formé par les protons du groupe méthylène du pont éther centré à 3,56 ppm.

La même réaction effectuée sur l'alcool isomère à double liaison migrée XI conduit au même éther XIV.



Nous avons prouvé la structure de cet éther en le préparant à partir de la lactone IV F: 118°. Celle-ci réduite au moyen de LAH donne le diol XV F: 134,5°.

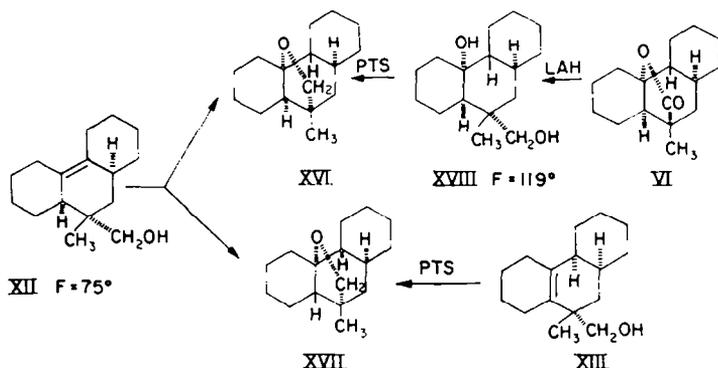
La déshydratation de ce diol par l'acide PTS fournit l'éther F: 52° identique au précédent XIV. Dans les conditions où nous avons opéré, cet éther XIV présente

un temps de rétention en chromatographie en phase vapeur de 7 min 53 sec. Ce résultat montre que l'alcool X est bien celui qui possède le  $-\text{CH}_2\text{OH}$  en cis par rapport à la jonction de cycles 8a-10a, donc confirme l'attribution de structure de l'acide IIIa.

Dans le cas des alcools XII et XIII correspondant aux acides du type *trans*, l'étude de l'action de l'acide PTS présente, en plus de la vérification des structures, un autre intérêt. En effet en milieu acide PTS les alcools à double liaison située en 4a-4b sont soumis dans les mêmes conditions à deux réactions compétitives: il y a possibilité de migration de la double liaison et possibilité de cyclisation. On peut se demander laquelle de ces 2 réactions se produit en premier lieu.

Les alcools du type *cis*-X et XI ne peuvent nous donner le renseignement puisque tous deux conduisent au même éther, par contre les produits du type *trans* devant conduire à deux éthers différents doivent nous permettre de résoudre ce problème.

L'action de l'acide PTS sur l'alcool XII conduit à un mélange de deux éthers cycliques XVI et XVII dans les proportions 75/25, dont les temps de rétention en chromatographie en phase vapeur sont respectivement 7 min 10 sec et 4 min 53 sec.



L'alcool XIII qui possède la jonction de cycles 4a-10a *cis* conduit sous l'action de l'acide PTS à l'éther XVII dont le temps de rétention en CPV est de 4 min 53 sec.

Son spectre IR présente la bande d'absorption de la vibration  $\text{C}-\text{O}-\text{C}$  à  $1020\text{ cm}^{-1}$ .

Par réduction au moyen de LAH de la lactone VI F: 69° nous obtenons le diol XVIII F: 119°. La déshydratation de ce diol conduit à l'éther XVI dont le temps de rétention en CPV est égal à 7 min 10 sec. Cet éther présente la jonction de cycles 4a-10a *trans*. Son spectre IR présente toujours la bande d'absorption de la vibration  $\text{C}-\text{O}-\text{C}$  à  $1020\text{ cm}^{-1}$  et dans son spectre RMN on relève le système AB des protons du pont éther, centré à 3,48 ppm.

La comparaison des spectres IR confirme que le mélange obtenu à partir de l'alcool XII est constitué par les 2 éthers préparés l'un à partir du diol XVIII l'autre à partir de l'alcool XIII. D'autre part, en comparant les aires des pics sur les chromatogrammes en phase vapeur, nous constatons que c'est l'éther XVI de temps de rétention 7 min 10 sec qui se trouve en plus grande quantité dans le mélange tandis qu'il n'y a que 25% d'éther XVII, T = 4 min 53 sec. Il y a donc eu 75% du produit qui s'est cyclisé avant que se produise la migration.

Par conséquent lorsqu'on met les  $\Delta^{4a(4b)}$  méthyl-9 hydroxyméthyl-9 dodécahydrophénanthrènes en présence d'acide PTS, la cyclisation se produit plus rapidement que la migration de la double liaison.

### PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion (non corrigés) ont été déterminés en capillaire à l'aide de l'appareil du Dr. Tottoli. En cas de décomposition du produit, la détermination a été effectuée en instantané sur banc Köfler.

Les analyses ont été effectuées au laboratoire de microanalyse du C.N.R.S. à l'E.N.S.C.M.

Les spectres UV des produits en solution dans l'éthanol à 95% ont été pris à l'aide d'un spectrophotomètre Beckman DK 1.

Les spectres IR ont été déterminés soit avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer 221, soit avec un spectrophotomètre Beckman IR 8 sur des solutions de concentration 0.1 à 0.25 M (cuve de 0.2 mm à fenêtre de NaCl) ou sur des solutions très diluées:  $5 \cdot 10^{-3}$  M (cuve de 10 mm).

La position des bandes est donnée en  $\text{cm}^{-1}$  avec une exactitude de l'ordre de  $\pm 2.5 \text{ cm}^{-1}$ . Les lettres FF, F, m, f et ff signifient respectivement: intensité très forte, forte, moyenne, faible et très faible.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ont été enregistrés sur un spectrographe Varian A 60.

Les chromatographies en phase vapeur ont été effectuées avec l'appareil Fractovap C-Carlo Erba (phase stationnaire APIEZON L à 25% sur Celite 30/60 mesh, longueur de colonne 170 cm, diamètre 0.5 cm, gaz vecteur  $\text{H}_2$ , pression 0.7  $\text{kg/cm}^2$ , température colonne 245°, échantillon 300°).

#### Acide $\Delta^{4a(4b)}$ méthyl-9 dodécahydrophénanthrène carboxylique-9 cis-trans Va.

(a) *par réaction de Diels-Alder effectuée en tube scellé.* Dans un autoclave d'acier de 250 ml on introduit successivement 32.4 g (0.2 mole) de dicyclohexényle-1,<sup>11</sup> 20.6 g (0.24 mole) d'acide méthacrylique, 120 ml de xylène anhydre et 0.1 g d'hydroquinone. On maintient à 165° pendant 12 hr. Le solvant est évaporé sous vide; l'acide cristallise  $F = 151^\circ$ . Après recristallisation dans un mélange MeOH-AcOEt  $F = 154^\circ$ . On obtient 33 g d'acide. Rendement 70%. (Trouvé: C, 77.16; H, 9.65. Calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2$ : C, 77.41; H, 9.67%.)

Par distillation des fractions légères du résidu visqueux on récupère 5 g de carbure qui n'a pas réagi (Eb: 130° sous 20 mm). Une augmentation du temps de réaction ou de la température n'augmente pas le rendement en acide mais la proportion en goudrons.

(b) *par synthèse diénique sous pression normale.* Dans un ballon de 250 ml à fond rond surmonté d'un réfrigérant, on introduit successivement 20 g (0.12 mole) de dicyclohexényle 1-1', 9.5 g (0.11 mole) d'acide méthacrylique, 30 ml de benzène anhydre et 0.1 g d'hydroquinone. On porte au reflux pendant 6 hr. Le benzène est chassé sous vide et l'ensemble se prend en masse. On reprend par de l'éther de pétrole et filtre. On isole ainsi 19 g d'un composé solide  $F: 152^\circ$ .

Après recristallisation dans le mélange alcool/AcOEt  $F = 154^\circ$ . Rendement: 72%.

On ne note pas d'abaissement du point de fusion en mélange avec l'acide obtenu précédemment (a).

L'éther de pétrole entraîne une fraction liquide qui, étudiée après traitement par le diazométhane et passage au chromatographe en phase vapeur révèle la présence de carbure et d'acide de départ (40% du résidu liquide) ainsi que d'ester méthylique correspondant à Va.

#### $\Delta^{4a(4b)}$ Methyl-9 carbométhoxy-9 dodécahydrophénanthrène cis-trans Vb

A une solution de 2.4 g (10 mmoles) Va dans 30 ml d'éther, on ajoute goutte à goutte 25 mmoles de diazométhane en solution éthérée en agitant et maintenant la température du mélange réactionnel entre 0° et 5°. On cesse l'addition lorsque la solution possède la couleur jaune persistante. On abandonne 12 hr à la température ambiante; la solution est ensuite lavée avec une solution de carbonate de sodium à 20%, puis à l'eau. On chasse l'éther et recueille 2.4 g Vb qui cristallise. L'ester Vb est recristallisé dans le mélange éther éthylique à 30% d'éther de pétrole  $F: 103^\circ$ . Rdt: 90%. (Trouvé: C, 77.25; H, 9.88. Calc. pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$ : C, 77.86; H, 9.92%.) En C.P.V. le temps de rétention est de 8 min 21 sec. Spectre IR ( $\text{CCl}_4$ ): 2975, 2930 et 2855 FF, 1735 et 1730 FF, 1445 F,

<sup>11</sup> D. S. Greidinger et D. Ginsburg, *J. Org. Chem.* **22**, 1406 (1957).

1425 m, 1375 f, 1365 et 1325 ff, 1280 m, 1250 F, 1225 F, 1200 et 1185 m, 1155, 1140 F, 1125 m, 1110 F, 1095 m, 1080 m, 1045 ff, 1025 f, 1005, 950, 945, 865, 850 et 840 f. Spectre UV (Alcool 95°):  $\lambda^{max}$  à 210  $\mu$ ,  $\epsilon = 10640$ . Spectre RMN: singulets à  $\delta = 1.13$  ppm (méthyle en C-9) et 3.60 ppm (méthyle du groupe carbométhoxy).

#### Action du méthylate de sodium sur l'ester Vb

5 g d'ester Vb sont dissous dans 80 ml d'une solution de MeONa à 15% dans le MeOH. On chauffe au reflux pendant 8 hr et chasse l'alcool sous vide. Le résidu brun est repris dans 100 ml d'eau glacée que l'on acidifie par Cl H 20% jusqu'à précipitation totale de l'acide. On recueille 3.2 g de produit qui, recristallisé dans le mélange MeOH-AcOEt fond à 154°. Il s'agit toujours de Vb correspondant à l'ester de départ qui ne s'est pas épimérisé. Rendement: 64%.

#### Mélange des 2 esters épimères cis-trans Vb et cis-cis IIIb

A 16.2 g (0.1 mole) de dicyclohexényl-1,1', on ajoute 10 g (0.1 mole) de méthacrylate de méthyle stabilisé par l'hydroquinone à 1%. Le mélange est introduit dans l'autoclave d'acier de 250 ml et dilué dans 150 cm<sup>3</sup> de xylène anhydre. On met à l'étuve à 168-170° pendant 12 hr. Le solvant est chassé sous vide. On récupère 24.5 g de produit liquide à partir duquel on élimine par distillation 2.4 g de carbure initial (Eb à 130-145° sous 20 mm). La température de 165° n'est pas dépassée au cours de la distillation. Il reste 22.1 g de produit à étudier qui cristallise lentement. F étalé: 48-85°. Rendement global: 84%.

Le CPV du solide révèle la présence de deux produits dont les temps de rétention sont de 8 min 21 sec (ester Vb) et 6 min 56 sec (ester IIIb).

Nous évaluons en comparant les aires des pics, à 35% du mélange la quantité d'ester *cis-cis*-IIIb et à 65% la quantité d'ester *cis-trans*-Vb.

#### Séparation des 2 esters épimères IIIb et Vb

22 g du mélange obtenu dans la réaction précédente sont dissous à chaud dans 40 ml d'éther éthylique. Lors du refroidissement on ajoute 10 ml d'éther de pétrole; des cristaux se déposent (F: 103°; fraction I). Il s'agit de l'ester *cis-trans* pur (CPV). Une fois chassé le solvant sous vide il reste 9.5 g d'un liquide jaune (fraction II) qui ne cristallise plus. Cette fraction est constituée en majeure partie par l'ester *cis-cis*. La CPV permet d'évaluer à 20% environ la quantité d'ester *cis-trans*-IIIb contenue dans le liquide. Spectre IR de la fraction II (CCl<sub>4</sub>): 2975 à 2925 FF, 2854 F, 1735 f, 1730 f, 1724 F, 1445 m, 1270, 1242 et 1218 f, 1193 m, 1185 ff, 1140 f.

#### Acide $\Delta^{4a(4b)}$ méthyl-9 dodécahydrophénanthrène carboxylique 9 *cis-cis* IIIa

Dans un ballon à fond rond de 250 ml on ajoute 8 g de la fraction liquide (II) obtenue précédemment à 125 ml de potasse alcoolique à 15%. On chauffe au reflux pendant 5 hr. L'alcool éthylique est ensuite chassé sous pression réduite jusqu'au moment où le sel de potassium commence à précipiter. Après dissolution dans 100 ml d'eau glacée et acidification par ClH 20% on extrait IIIa avec l'éther éthylique, chasse le solvant, reprend le résidu brun par 20 ml d'acétone et décolore sur charbon. On filtre, concentre la solution sous vide et recueille 3.5 g d'acide qui cristallise F = 158°.

A partir du liquide restant il cristallise encore 1.5 g de produit contenant IIIa mélangé à une petite quantité d'acide  $\Delta^{4a(4b)}$  méthyl-9 dodécahydrophénanthrène carboxylique *cis-trans*. Le reste est constitué en majeure partie par l'ester initial. Après recristallisation de la première fraction dans un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole; F = 166°. Le mélange en quantités égales de Va F = 154° avec IIIa F = 166° possède un point de fusion étalé de 108-131°. (Trouvé: C, 77.27; H, 9.56. Calc. pour C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>: C, 77.41; H, 9.67%.)

#### $\Delta^{4a(4b)}$ Méthyl-9 carbométhoxy-9 dodécahydrophénanthrène *cis-cis* IIIb

On traite 2 g (8.07 mmoles) IIIa par 20 mmoles de diazométhane selon le mode opératoire déjà indiqué pour la préparation de l'ester Vb F: 103°.

On obtient 2 g de l'ester IIIb qui cristallise après plusieurs jours F = 45°. Rdt = 95%. (Trouvé: C, 77.71; H, 9.91. Calc. pour C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>: C, 77.86; H, 9.92%.) En CPV le temps de rétention est de 6 min 56 sec. Spectre IR (CCl<sub>4</sub>): 2970 m, 2925 et 2853 FF, 1724 FF, 1445 F, 1375 f, 1270, 1242 et 1218 m, 1193 F, 1170 m, 1140 et 1125 F, 1065 m, 1030 f, 1000 ff, 980 f, 950 ff, 942 ff.

Spectre UV (alcool 95°):  $\lambda^{max}$  à 210 m $\mu$ ;  $\epsilon = 10545$ . Spectre de RMN: singulets à  $\delta = 1.03$  ppm (méthyle en C-9) et à  $\delta = 3.57$  ppm (groupe carbométhoxyle).

*Action du méthylate de sodium sur l'ester IIIb*

On dissout 2 g IIIb dans 50 ml d'une solution de  $CH_3ONa$  à 15% dans MeOH. Après 8 hr de reflux, on chasse l'alcool sous vide, reprend le résidu dans 100 ml d'eau glacée et acidifie par une solution de ClH à 20%. L'acide précipite, on le recristallise dans le mélange MeOH-AcOEt. On recueille 1.5 g IIIa initial F: 166°. On ne constate pas d'abaissement du point de fusion en mélange avec IIIa.

*Lactone de l'acide  $\Delta^{4a(4b)}$  méthyl-9 dodécahydrophénanthrène carboxylique-9 cis-cis IV*

Une solution de 500 mg IIIa dans 50 ml d'acide formique 98% est maintenue à 80° pendant 4 hr. On chasse ensuite l'acide formique sous pression réduite. Le résidu brun très visqueux est filtré sur 10 g d'alumine préparée selon Brockmann sur laquelle l'acide qui ne s'est pas lactonisé est retenu. On élue à l'éther de pétrole contenant 20%  $Et_2O$ . Une fois la majeure partie du solvant chassée, IV précipite. Rendement: 75%, on recristallise dans l'éther de pétrole F: 118°. (Trouvé: C, 77.53; H, 9.81. Calc. pour  $C_{18}H_{24}O_2$ : C, 77.41; H, 9.67%.) Spectre IR ( $CCl_4$ ): 2941 et 2865 FF, 1770 F, 1449 F, 1379 f, 1964 f, 1295 f, 1271 f, 1253 f, 1232 m, 1217 F, 1205 F, 1179, 1164 et 1149 m, 1119 F, 1080 et 1070 F, 1038 ff, 977 ff, 963 m, 939, 923 et 905 F, 878, 858, 849 ff.

*Lactone de l'acide  $\Delta^{4a(4b)}$  méthyl-9 dodécahydrophénanthrène carboxylique-9 cis-trans VI*

On porte au bain marie pendant 4 hr une solution de 300 mg Va dans 40 ml d'acide formique à 98%. Après avoir chassé l'acide formique sous vide et filtré sur 3 cm d'alumine en éluant à l'éther de pétrole, on recueille 240 mg de lactone qui cristallise F: 69° (éther de pétrole) Rdt: 71%. (Trouvé: C, 77.42; H, 9.80. Calc. pour  $C_{18}H_{24}O_2$ : C, 77.41; H, 9.67%.) Spectre IR ( $CCl_4$ ): 2924 FF, 2857 F, 1770 FF, 1447 F, 1379 f, 1366 m, 1321 f, 1269 f, 1227 m, 1221 m, 1171 F, 1152 m, 1124 F, 1098 f, 1081 m, 1067 F, 962 m, 951 F, 944 F, 918 F, 893 m, 861 ff, 842 ff.

On vérifie la pureté de IV et VI en chromatoplaque sur silice platrée; éluant: éther de pétrole contenant 25%  $Et_2O$ . Nous avons chaque fois une tache unique qui migre vers le milieu de la plaque. Les R<sub>f</sub> sont très voisins mais VI migre légèrement plus vite que IV.

*Action du PTS sur l'acide IIIa*

On dissout 400 mg IIIa dans 30 ml de benzène anhydre contenant 50 mg de PTS; on porte au reflux pendant 12 hr. Après lavage à l'eau, on chasse le benzène. Le résidu filtré sur alumine est constitué par la lactone IV F: 118°.

*$\Delta^{4b(8a)}$  Méthyl-9 carbométhoxy-9 dodécahydrophénanthrène cis-cis IXb*

1.5 g IIIb est mis en solution dans 150 ml de benzène anhydre; on ajoute 150 mg de PTS et on porte au reflux (83°) pendant 12 hr. La solution initialement jaune, vire au rose au début du chauffage et jusqu'à l'ébullition puis redevient orangé très clair.

Après refroidissement on lave une fois avec une solution de  $CO_2Na_2$  à 10%, puis 2 fois à l'eau jusqu'à pH neutre. On sèche sur  $SO_2Na_2$ , chasse le benzène sous vide et recueille 1.3 g d'une huile orangée que l'on filtre sur 10 g d'alumine en éluant à l'éther de pétrole.

Une fois le solvant chassé, il reste 1.2 g d'un liquide jaune. IR ( $CCl_4$ ): 2915 et 2850 FF; 1724 FF, 1449 F, 1431 f, 1370 ff, 1281 f, 1230 m, 1195 FF, 1188 F, 1147 m, 1130 m, 1104 m, 1073 f, 980 f, 904 ff, 851 ff. Chromatographie en phase vapeur: 1 seul pic dont le temps de rétention est de 7 min.

*Acide  $\Delta^{4b(8a)}$  méthyl-9 dodécahydrophénanthrène carboxylique-9 cis-cis IXa*

6 g de l'ester précédent sont introduits dans 120 ml d'une solution EtOH contenant 15 g de potasse préalablement dissoute. Le mélange est porté au reflux pendant 7 hr. On chasse environ 80 ml d'alcool sous pression réduite. Le résidu est dilué avec 100 ml d'eau glacée. On extrait alors à l'éther les impuretés organiques et l'ester qui n'a pas réagi. Le sel de potassium de l'acide IXa reste en solution dans l'eau.

On acidifie la solution aqueuse par une solution de ClH 40% refroidie dans la glace, jusqu'à pH = 1. L'acide apparaît sous forme d'une huile blanche qui surnage. On extrait 4 fois à l'éther,

sèche sur  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  et chasse le solvant sous vide: il reste 4 g d'une huile orangée très visqueuse que l'on décolore par du charbon actif dans 30 ml d'acétone à ébullition. Après filtration, on chasse environ 20 ml d'acétone et on abandonne 12 hr à 0°. Il y a précipitation de 800 mg de cristaux, F 182°. Après concentration de la solution on recueille encore 850 mg de produit, F = 175°.

On joint ces 2 fractions et recristallise dans un mélange AcOEt et  $\text{Et}_2\text{O}$ . F = 187°. Il s'agit de l'acide IXa. (Trouvé: C, 77.23; H, 9.83. Calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$ : C, 77.41; H, 9.67%.)

Les fractions recueillies en poussant la cristallisation du résidu sont constituées par un mélange de IXa et IIIa (F = 152-170°).

#### *Préparation de l'ester méthylique pur IXb de l'acide IXa*

On fait réagir 5 mmoles de diazométhane sur 500 mg IXa suivant le mode opératoire déjà indiqué. Après traitement on obtient 480 mg IXb liquide. En CPV, un seul pic de temps de rétention: 7 min. Rendement: 91%. IR ( $\text{CCl}_4$ ): 2915 FF et 2850 FF; 1724 FF, 1466 m, 1445 m, 1431 m, 1353 m, 1287 ff, 1279 ff, 1241 F, 1220 FF, 1196 F, 1163 f, 1144 m, 1129 m, 1107 FF, 1089 ff, 1075 m, 1048 m, 1002 f, 984 ff, 946 ff, 872 ff, 855 f. Spectre de RMN: singulets à  $\delta = 1.07$  ppm (groupe méthyle sur le C-9) et à 3.55 ppm ( $\text{CH}_3$  du carbométhoxyle).

#### *Lactone IV de l'acide IXa*

On dissout 300 mg IXa, F = 187° dans 50 ml d'acide formique à 98%. La solution est portée à 80° pendant 4 hr. Ensuite  $\text{HCO}_2\text{H}$  est chassé sous pression réduite; on filtre le résidu sur 10 g d'alumine en éluant avec de l'éther de pétrole. On recueille 265 mg de lactone qui cristallise, F = 118°. On ne constate pas d'abaissement du point de fusion en mélange avec IV, F = 118°. Le spectre IR et la chromatographie sur plaque montrent qu'il s'agit de IV.

#### $\Delta^{4b(8a)}$ Méthyl-9 carbométhoxy-9 dodécahydrophénanthrène cis-trans VIIb

2 g Vb F = 103° sont dissous dans 200 ml de benzène anhydre contenant 200 mg d'acide PTS. On porte à l'ébullition pendant 12 hr. Après élimination de l'acide PTS par lavage avec une solution saturée de carbonate de sodium jusqu'à pH neutre, puis à l'eau, on chasse le benzène sous pression réduite et recueille 1.8 g de liquide vert-jaune que l'on décolore par filtration sur une petite colonne d'alumine et en éluant à l'éther de pétrole à 5%  $\text{Et}_2\text{O}$ .

Le spectre IR et le chromatogramme en phase vapeur révèlent la présence de 30% environ d'ester de départ en mélange avec l'ester VIIb, les temps de rétention sont respectivement de 8 min 21 sec et 9 min 4 sec.

#### *Acide $\Delta^{4b(8a)}$ méthyl-9 dodécahydrophénanthrène carboxylique-9 cis-trans VIIa*

On effectue selon le mode opératoire déjà indiqué, l'hydrolyse par la potasse alcoolique de 1.2 g du mélange obtenu précédemment. Après neutralisation et acidification de la solution alcaline, on obtient un résidu gommeux que l'on agite dans l'éther de pétrole, il se résoud en cristaux blancs très fins F = 125-138°. Il s'agit du mélange de Va et VIIa; pour les séparer, on recristallise dans le mélange 80% acétone-20% éther de pétrole, les premiers cristaux doivent apparaître très lentement (12 hr). On les filtre et recueille 300 mg VIIa pur F = 184°. (Trouvé: C, 77.24; H, 9.41. Calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$ : C, 77.41; H, 9.67%.)

#### *Ester méthylique VIIb pur*

Il est préparé par action du diazométhane sur VIIa selon la technique connue. On obtient un produit liquide. La réaction effectuée sur 300 mg VIIa a donné 290 mg VIIb. En CPV: 1 seul pic dont le temps de rétention est de 9 min 4 sec. Spectre IR ( $\text{CCl}_4$ ): 2915 FF et 2850 FF; 1724 FF, 1449 F, 1431 m, 1374 f, 1340 ff, 1315 ff, 1281 m, 1270 m, 1243 m, 1218 m, 1195 FF, 1175 m, 1147 F, 1130 F, 1119 m, 1098 f, 1073 m, 1040 f, 1007 f, 992 m, 962 f, 945 ff, 903 ff, 878 ff, 852 f, 833 f. Spectre de RMN: singulets à  $\delta = 1.24$  ppm ( $\text{CH}_3$  en 9) et 3.62 ppm ( $\text{CH}_3$  du groupe carbométhoxyle).

#### *Lactone de l'acide $\Delta^{4b(8a)}$ méthyl-9 dodécahydrophénanthrène carboxylique-9 cis-trans VIII*

On porte à 80° pendant 4 hr une solution de 150 mg VIIa F = 184° dans 30 ml d'acide formique à 98%. On chasse ensuite  $\text{HCO}_2\text{H}$  sous vide, et filtre sur 10 g d'alumine en éluant à l'éther de pétrole, on recueille 120 mg de lactone qui cristallise F = 84° (éther de pétrole). (Trouvé: C, 76.95; H, 9.60.)

Calc. pour  $C_{16}H_{24}O_2$ : C, 77.41; H, 9.67%. Spectre IR ( $CCl_4$ ): 2924 et 2857 FF; 1770 FF, 1445 F, 1377 m, 1323 f, 1285 f, 1256 m, 1242 et 1233 m, 1205 et 1193 f, 1171 m, 1159 F, 1149 m, 1136 m, 1120 F, 1081 m, 1064 m, 973 m, 962 m, 946 FF, 917 m, 901 m, 877 f.

$\Delta^{4a(4b)}$  Méthyl-9 hydroxyméthyl-9 dodécahydrophénanthrène cis-cis X

A une suspension de 600 mg LAH dans 20 ml de tétrahydrofurane (THF), on ajoute goutte à goutte, en agitant, une solution de 1.8 g d'acide *cis-cis*-IIIa dans 40 ml de THF anhydre. On porte ensuite au reflux pendant 6 hr en maintenant l'agitation. On refroidit à 0° et décompose lentement avec une solution de sel de Seignette à 20%; on filtre et lave le précipité à l'éther. Les solutions étherées sont jointes à celles de THF, les solvants sont chassés sous pression réduite.

On obtient 1.55 g X; F = 75° (recristallisé dans le mélange pentane/benzène: 80/20). Rendement: 95%. (Trouvé: C, 81.58; H, 11.14. Calc. pour  $C_{16}H_{26}O$ : C, 82.05; H, 11.11%). Spectre IR ( $CCl_4$ ):  $\nu$  OH libre à 3623  $cm^{-1}$ , m;  $\nu$  OH associé à 3448  $cm^{-1}$ , m; autres bandes importantes: 2907 et 2849 FF, 1447 F, 1370 m, 1256 m, 1239 m, 1099 et 1075 m, 1044 F, 1031, 1020 et 1000 F; 960, 943 et 931 f.

$\Delta^{4b(8a)}$  Méthyl-9 hydroxyméthyl-9 dodécahydrophénanthrène cis-cis XI

On le prépare selon le procédé habituel par réduction de 800 mg IXa, F = 187° par 300 mg LAH. L'alcool obtenu est liquide. Rendement 80%. (Trouvé: C, 82.20; H, 11.08. Calc. pour  $C_{16}H_{26}O$ : C, 82.05; H, 11.11%). Spectre IR ( $CCl_4$ ):  $\nu$  OH libre à 3623  $cm^{-1}$ , ff;  $\nu$  OH associé à 3448  $cm^{-1}$ , m; autres bandes importantes: 2915 et 2849 FF, 1443 F, 1372 m, 1256 m, 1168 m, 1119 F, 1033 F, 943 f, 932 m, 917 f.

Ether XIV

(a) *par déshydratation du diol XV*. Le diol XV est obtenu par réduction de la lactone IV, F = 118°. A une suspension agitée de 600 mg LAH dans le THF anhydre on ajoute 1.2 g de lactone IV dissoute dans 30 ml du même solvant. La température du mélange réactionnel s'élève au cours de l'addition que l'on règle de sorte à n'avoir qu'un reflux léger. Une fois l'addition terminée, on porte 18 hr à reflux. Après refroidissement on décompose avec 5  $cm^3$  d'une solution de sel de Seignette à 20%. On filtre sur verre fritté et lave avec du THF chaud. La solution est séchée sur  $SO_4Na_2$ , le solvant chassé sous pression réduite. On recueille 980 mg de diol que l'on recristallise dans le mélange  $CCl_4$ /eau: 95/5, F = 134°. Rendement: 81%. (Trouvé: C, 77.74; H, 11.36. Calc. pour  $C_{16}H_{26}O_2$ : C, 76.19; H, 11.11%). Spectre IR ( $CCl_4$ ):  $\nu$  OH libre à 3623  $cm^{-1}$ , ff;  $\nu$  OH associé de 3448 à 2857  $cm^{-1}$ , F; autres bandes importantes: 2915 et 2849 FF; 1443 F, 1364 m, 1282 et 1160 m, 1098 m, 1050 F, 1036 et 1018 F, 1000 m, 980 et 953 m, 942 m.

On déshydrate le diol XV au moyen de l'acide PTS selon la méthode habituelle. 800 mg de diol XV sont dissous dans 100 ml de benzène anhydre avec 100 mg d'acide PTS. Après 4 hr de reflux et refroidissement, on élimine l'acide PTS par lavage avec une solution de NaOH à 2% jusqu'à neutralité.

On chasse le benzène sous pression réduite, et filtre le résidu brun huileux sur une épaisseur de 10 cm d'alumine en éluant à l'éther de pétrole. Une fois le solvant éliminé, il reste 650 mg XIV qui cristallise, F = 52°. Rendement: 87%. (Trouvé: C, 82.78; H, 11.17. Calc. pour  $C_{16}H_{26}O$ : C, 82.05; H, 11.11%). Spectre IR ( $CCl_4$ ): 2915 et 2849 FF, 1447 F, 1374, 1364 f, 1282 ff, 1261 f, 1242 ff, 1211 f, 1190 ff, 1152 f, 1040 m, 1020 FF, 995 m, 987 ff, 965 ff, 943 m, 912 m, 878 m, 866 ff, 855 m. Spectre de RMN: singulet pour  $\delta = 0.95$  ppm ( $CH_3$  en 9) et quadruplet caractéristique d'un système AB centré à  $\delta = 3.56$  ppm,  $J_{AB} = 7.8$  c/s Chromatographie en phase vapeur: 1 pic de temps de rétention 7 min 53 sec.

(b) *par action de l'acide PTS sur l'alcool X*. 500 mg X sont dissous dans 100 ml de benzène anhydre avec 100 mg d'acide PTS. On porte au reflux pendant 5 hr. Après élimination de l'acide PTS par lavage avec une solution de  $CO_2Na_2$  à 20% jusqu'à pH neutre de la solution benzénique, on chasse le solvant sous vide. Il reste une huile brune que l'on chromatographie sur 30 g d'alumine. Avec l'éther de pétrole, il passe en tête quelques traces d'un produit liquide; en éluant avec l'éther de pétrole contenant 10%  $Et_2O$ , on recueille 350 mg de produit incolore cristallisable, F = 52°. La chromatographie sur plaque et le spectre IR montrent qu'il s'agit de XIV pur.

(c) *par action de l'acide PTS sur l'alcool XI*. Cet alcool est traité par l'acide PTS selon la technique utilisée pour X.

La réaction est effectuée sur 250 mg de produit. On isole avec un rendement de 82% le produit XIV,  $F = 52^\circ$ . Le spectre IR de ce produit est identique à celui de l'échantillon obtenu à partir du diol XV. En CPV le temps de rétention est de 7 min 53 sec.

$\Delta^{4a(4b)}$  Méthyl-9 hydroxyméthyl-9 dodécahydrophénanthrène cis-trans XII

On réduit 800 mg d'acide Va,  $F = 154^\circ$  par 300 mg LAH selon la technique utilisée pour la préparation de X. On recueille 650 mg XII que l'on recrystallise dans le mélange pentane-benzène: 85/15;  $F = 75^\circ$ . Rendement: 81%. (Trouvé: C, 81.58; H, 11.14. Calc. pour  $C_{16}H_{26}O$ : C, 82.05; H, 11.11%.) Spectre IR ( $CCl_4$ ):  $\nu$  OH libre  $3623\text{ cm}^{-1}$ ,  $F$ ;  $\nu$  OH associé  $3448\text{ cm}^{-1}$ , m; autres bandes importantes: 2907 FF, 2849 FF; 1447 F, 1355 m, 1256, 1241, 1190 et 1121 f; 1070 m, 1033 m, 1020 F, 952 f.

$\Delta^{4b(8a)}$  Méthyl-9 hydroxyméthyl-9 dodécahydrophénanthrène cis-trans XIII

300 mg VIIa,  $F = 184^\circ$  en solution dans 20 ml de THF anhydre sont ajoutés goutte à goutte à une suspension agitée de 150 mg LAH dans 10 ml du même solvant. La température du mélange réactionnel augmente de quelques degrés au cours de l'addition, mais le THF ne reflux pas. Une fois l'addition terminée, on porte à l'ébullition pendant 12 hr puis on refroidit à  $0^\circ$  et décompose lentement avec quelques gouttes de solution de sel de Seignette à 20%. Après filtration, on lave le précipité avec du THF chaud, joint les diverses fractions et chasse le solvant sous vide. On recueille un liquide visqueux jaune, que l'on filtre sur 10 g d'alumine préparée selon Brockmann afin d'éliminer l'acide qui n'aurait pas réagi, en éluant avec de l'éther éthylique contenant 20% d'éther de pétrole. On obtient finalement 170 mg d'alcool XIII qui ne cristallise pas. Rendement 60%. (Trouvé: C, 81.65; H, 11.13. Calc. pour  $C_{16}H_{26}O$ : C, 82.05; H, 11.11%.) Spectre IR ( $CCl_4$ ):  $\nu$  OH libre:  $3623\text{ cm}^{-1}$ , f;  $\nu$  OH associé:  $3584\text{ cm}^{-1}$ , à  $3497\text{ cm}^{-1}$  m; autres bandes importantes: 2915 FF et 2849 FF; 1462 et 1443 F, 1381 F, 1311 f, 1282 f, 1255 m, 1163 f, 1110 m, 1049 FF, 1032 FF, 1010 F, 964 ff.

Ether XVI

par déshydratation du diol XVIII. A une suspension de 650 mg LAH dans 10 ml de THF anhydre, on ajoute goutte à goutte en agitant, une solution de 1.9 g de lactone VI,  $F = 69^\circ$  dans 40 ml de THF. On porte ensuite au reflux pendant 18 hr. Après refroidissement, on décompose avec 6  $\text{cm}^3$  d'une solution de sel de Seignette à 20%. On filtre, lave le précipité avec du THF et chasse le solvant après avoir séché la solution sur  $SO_4Na_2$ .

On recueille un résidu qui, repris par quelques gouttes d'éther éthylique cristallise. Le produit est recrystallisé dans un mélange  $CCl_4$ -eau.  $F = 119^\circ$ . On obtient 1.65 g XVIII. Rendement 88%. (Trouvé: C, 76.35; H, 10.89. Calc. pour  $C_{16}H_{26}O_2$ : C, 76.19; H, 11.11%.) Spectre IR ( $CCl_4$ ):  $\nu$  OH libre à  $3610\text{ cm}^{-1}$ , ff;  $\nu$  OH associé: 3390 F à  $3226\text{ cm}^{-1}$ , FF; autres bandes importantes: 2915 et 2841 FF; 1443 F, 1372 m, 1344 m, 1255 m, 1087 m, 1057 F, 1044 F, 1028 F, 992 f, 971 F, 962 et 947 m.

On effectue la déshydratation de 600 mg de XVIII au moyen de l'acide PTS selon la technique utilisée pour la préparation de XI. On obtient 512 mg d'éther liquide XVI. Rendement 92%. (Trouvé: C, 81.99; H, 11.08. Calc. pour  $C_{16}H_{26}O$ : C, 82.05; H, 11.11%.) Spectre IR ( $CCl_4$ ): 2915 et 2849 FF; 1447 F, 1374 f, 1361 ff, 1284 f, 1253 ff, 1242 f, 1202 f, 1171 ff, 1156 f, 1142 f, 1089 f, 1075 ff, 1053 f, 1033 m, 1020 FF, 939 f, 970 m, 947 m, 922 f, 913 m, 893 f, 877 f, 855 f. Spectre de RMN; singulet pour  $\delta = 0.95\text{ ppm}$  ( $CH_3$  en 9) et quadruplet caractéristique d'un système AB centré à  $\delta = 3.48\text{ ppm}$ ;  $J_{AB} = 8.4\text{ c/s}$ . Chromatographie en phase vapeur de XVI: un pic de temps de rétention 7 min 10 sec.

Ether XVII par action de l'acide PTS sur l'alcool XIII

100 mg XIII sont dissous dans 20 ml de benzène anhydre contenant 30 mg d'acide PTS. Après reflux de 3 hr et traitement selon la technique habituelle, on recueille 82 mg XVII. (Trouvé: C, 82.41; H, 11.16. Calc. pour  $C_{16}H_{26}O$ : C, 82.05; H, 11.11%.) Spectre IR ( $CCl_4$ ): bandes importantes: 2915 FF et 2849 FF; 1447 FF, 1370 m, 1333 f, 1282 f, 1256 m, 1171 m, 1155 m, 1075 m, 1064 F, 1050 m, 1031 m, 1020 FF, 947 m. Chromatographie en phase vapeur de XVII: un pic, temps de rétention 4 min 53 sec.

*Action de l'acide PTS sur l'alcool XII*

300 mg XII sont dissous dans 30 ml de benzène anhydre contenant 50 mg d'acide PTS. On porte au reflux pendant 3 hr. Après refroidissement on lave par une solution de  $\text{CO}_2\text{Na}_2$  à 20% jusqu'à  $\text{pH} = 7$ . On sèche sur  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  et chasse le benzène sous vide. Le résidu recueilli est filtré sur alumine. On élue à l'éther de pétrole contenant 10%  $\text{Et}_2\text{O}$ . On obtient 230 mg de produit liquide. Spectre IR ( $\text{CCl}_4$ ): 2915 FF et 2849 FF; 1447 FF, 1374 m, 1361 f, 1284 m, 1256 m, 1242 ff, 1202 ff, 1171 m, 1155 f, 1142 f, 1089 m, 1075 m, 1064 m, 1050 f, 1032 F, 1020 FF, 970 f, 947 F, 922 f, 913 f, 893 ff, 877 ff, 855 ff. Chromatographie en phase vapeur: on obtient 2 pics de temps de rétention 4 min 53 sec et 7 min 10 sec et dont les aires respectives sont dans le rapport 25/75.