

STÉROÏDES—CCXVI¹

SYNTHÈSE DE NOUVEAUX CORTICOÏDES METHYLÉS EN POSITION C-2

JOSÉ IRIARTE, P. CRABBÉ et A. BOWERS

Laboratoires de Recherches, Syntex, S.A. Apartado Postal 2679, México, D. F., México

(Received Brussels 18 March 1966; accepted for publication 5 May 1966)

Résumé—On décrit la synthèse de nouveaux corticoïdes méthylés en C-2. On discute les propriétés physiques des produits finaux, comme celles de certains de leurs intermédiaires.

Abstract—The synthesis of several 2-methyl 6-fluoro-corticoids, e.g. as IId, e, Vd, e, VIIa, b and XIIa, b is described. The physical properties (UV, NMR and ORD) of these compounds as well as of some synthetic intermediates are discussed.

IL A été abondamment démontré que l'activité glucogénique, minéralo-corticoïde et anti-inflammatoire des hormones adrénocorticales peut être modifiée par l'introduction de nouveaux substituants dans le noyau stéroïde.²

C'est ainsi que Fried³ fait remarquer que la substitution de l'hydrogène par un atome de fluor en position 9 α du squelette corticoïde conduit à une classe d'hormones douées d'une haute activité anti-inflammatoire. Cette observation a ouvert la voie à de vastes programmes de recherches qui consistent à substituer la molécule du stéroïde en différentes positions soit par un groupement alcoyle, soit par un hydroxyle, soit par un halogène.^{3,4}

Plusieurs laboratoires se sont appliqués à préparer des substances douées d'une forte activité anti-inflammatoire, mais dépourvues d'effets secondaires, tel que la rétention du sodium qui constitue une propriété indésirable des composés fluorés-9 α . Ces travaux ont permis de conclure que l'addition d'un groupe méthyle,⁵ chlore⁶ ou

¹ Communication précédente dans cette série: Stéroïdes CCXCV: St. Kaufmann, *J. Org. Chem.*, sous presse.

² H. J. Ringold et A. Bowers dans *Comprehensive Biochemistry* (Edited by M. Florkin et E. H. Stotz). Vol. 10; Chap. 69. Elsevier, Amsterdam (1963).

³ J. Fried et E. F. Sabo, *J. Amer. Chem. Soc.* **79**, 1130 (1957); ⁴ J. Fried, A. Borman, W. B. Kessler, P. Grabowich et E. F. Sabo, *Ibid.* **80**, 2338 (1958).

⁵ L. F. Fieser et M. Fieser, *Steroids*, Reinhold, New York (1959); ⁶ A. Zaffaroni, *Acta Endocrinol. Supplem.* No. 50, 139 (1960); ⁷ R. I. Dorfman et F. Ungar, *Metabolism of Steroid Hormones*. Academic Press, New York, 1965; ⁸ C.A. Schlagel, *J. Pharm. Sc.* **54**, 335 (1965).

⁹ G. B. Spero, J. L. Thompson, B. J. Magerlein, A. R. Hanze, H. C. Murray, O. K. Sebek et J. A. Hogg, *J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 6213 (1956); G. B. Spero, J. L. Thompson, F. H. Lincoln, W. P. Schneider et J. A. Hogg, *Ibid.* **79**, 1515 (1957); ¹⁰ G. Cooley, B. Ellis, D. N. Kirk et V. Petrow, *J. Chem. Soc.* 4112 (1957); ¹¹ A. Bowers et H. J. Ringold, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 3091 (1958); ¹² W. P. Schneider et H. C. Murray, *Chem. and Ind.* 1163 (1960).

¹³ H. J. Ringold, O. Manocera, C. Djerassi, A. Bowers, E. Batres, H. Martinez, E. Necoechea, J. Edwards, M. Velasco, C. Casas Campillo et R. I. Dorfman, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 6464 (1958).

fluor,⁷ en position 6 du noyau stéroïde, augmente considérablement l'activité anti-inflammatoire tout en favorisant l'excrétion du sodium. Par ailleurs, on a reconnu que la méthyl-16 α ^{5,8} et la méthyl-16 β fluoro-9 α prednisolone⁹ sont des produits très actifs,^{8c} dépourvus du pouvoir de rétention du sodium. En outre, l'introduction d'un reste hydroxylé en position 16 α dans la fluoro-9 α prednisolone conduit à un composé dénué du pouvoir de rétention du sodium, mais doué d'une activité anti-inflammatoire relativement faible.^{3-4,10} Enfin, il a été montré que la conversion de l'hydroxy-16 α fluoro-9 α prednisolone en cétal cyclique correspondant, tel l'acétonide, augmente l'activité locale³⁻⁴ et thymolitique¹¹ sans apporter de modifications sensibles aux propriétés anti-inflammatoires.¹²

L'activité anti-inflammatoire topicale, attribuée aux groupes fluoro-6 α et 9 α , jointe à la propriété des fonctions hydroxyle-16 α ou méthyl-16 α de diminuer la rétention du sodium, devait en principe conduire à un composé hautement actif. Cet ensemble de considérations a incité ce laboratoire à entreprendre la synthèse de l'acétonide-16 α , 17 α de la difluoro-6 α ,9 α hydroxy-16 α prednisolone (I), par une combinaison de méthodes chimiques et microbiologiques.¹³ Ce produit est, en effet, doué d'une activité anti-inflammatoire remarquable par voie cutanée.

Un reste méthyle a été introduit dans la cortisone ou l'hydrocortisone (et/ou leur dérivé Δ^1) en douze positions différentes du noyau stéroïde. Quatre au moins de ces homologues présentent une activité biologique accrue, notamment les hormones corticales méthylées en 2 α , 6 α , 16 α et 16 β .⁴ Par suite de l'augmentation d'activité notée dans le cas de l'introduction d'un reste méthyle en C-6 et en C-16, il semblait également indiqué d'examiner l'influence exercée par un méthyle en C-2 sur l'activité anti-inflammatoire de certains corticoïdes fluorés. On discute ici la synthèse de nouveaux fluoro-6 α corticoïdes méthylés en C-2.

L'introduction d'un groupe méthyle en C-2 d'un corticoïde a été effectuée, en

⁷ A. Bowers et H. J. Ringold, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 4423 (1958); ⁸ J. A. Hogg, G. B. Spero, J. L. Thompson, B. J. Magerlein, W. P. Schneider, D. H. Peterson, O. K. Sebek, H. C. Murray, J. C. Babcock, R. L. Pederson et J. A. Campbell, *Chem. & Ind.* 1002 (1958); ⁹ J. A. Edwards, A. Zaffaroni, H. J. Ringold et C. Djerassi, *Proc. Chem. Soc.* 87 (1959); ⁴ J. A. Edwards, H. J. Ringold et C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 3156 (1959); ⁵ W. P. Schneider, F. H. Lincoln, G. B. Spero, H. C. Murray et J. L. Thompson, *Ibid.* **81**, 3167 (1959); ⁶ A. Bowers, E. Denot, M. B. Sánchez et H. J. Ringold, *Tetrahedron* **7**, 153 (1959).

^{8a} G. E. Arth, J. Fried, D. B. R. Johnston, D. R. Hoff, L. H. Sarett, R. H. Silber, H. C. Stoerk et C. A. Winter, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 3161 (1958); ^{8b} E. P. Oliveto, R. Rausser, L. Weber, A. L. Nussbaum, W. Gelbert, C. T. Coniglio, E. B. Hershberg, S. Tolksdorf, M. Eisler, P. L. Perlman et M. M. Pechet, *Ibid.* **80**, 4431 (1958); ^{8c} D. Taub, R. D. Hoffsommer et N. L. Wendler, *J. Org. Chem.* **25**, 2258 (1960).

^{9a} D. Taub, R. D. Hoffsommer, H. L. Slates et N. L. Wendler, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 4435 (1958); ^{9b} E. P. Oliveto, R. Rausser, H. L. Herzog, E. B. Hershberg, S. Tolksdorf, M. Eisler, P. L. Perlman et M. M. Pechet, *Ibid.* **80**, 6687 (1958); ^{9c} D. Taub, R. D. Hoffsommer, H. L. Slates, C. H. Kuo et N. L. Wendler, *Ibid.* **82**, 4012 (1960); cf. Réf. 8c.

¹⁰ S. Bernstein dans *Rec. Progr. Horm. Res.* **14**, 1 (1958).

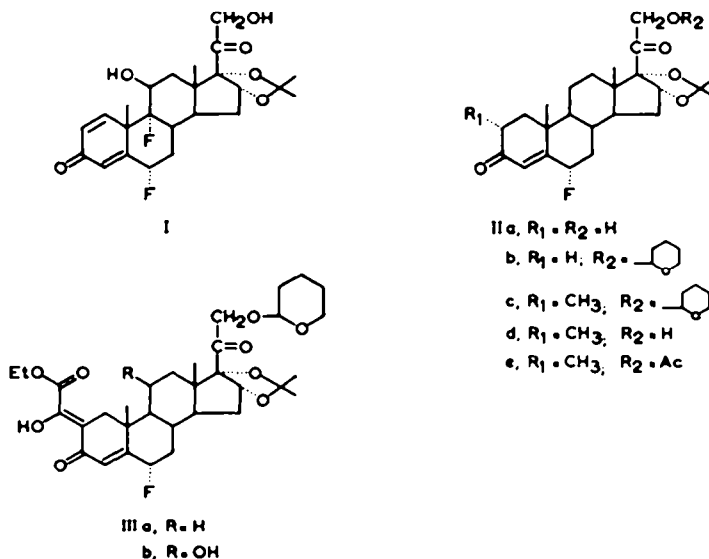
¹¹ N. R. Stephenson, *J. Pharm. Pharmacol.* **12**, 411 (1960).

¹² Voir également: ^{12a} H. J. Mannhardt, F. v. Werder, K. H. Bork, H. Metz et K. Bruckner, *Tetrahedron Letters* No. 16, 21 (1960); ^{12b} S. Bernstein, M. Heller, F. J. McEvoy et S. M. Stolar, *J. Org. Chem.* **26**, 505 (1961); ^{12c} L. L. Smith, J. J. Goodman, H. Mendelsohn, J. P. Dusza et S. Bernstein, *Ibid.* **26**, 974 (1961).

^{13a} J. S. Mills, A. Bowers, C. Casas-Campillo, C. Djerassi et H. J. Ringold, *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 1264 (1959); ^{13b} J. S. Mills, A. Bowers, C. Djerassi et H. J. Ringold, *Ibid.* **82**, 3399 (1960); ^{13c} P. Crabbé, H. J. Ringold et J. A. Zderic, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **70**, 271 (1961).

premier lieu, par les laboratoires Upjohn.¹⁴ On s'est inspiré de cette méthode dans le présent travail.

Le premier stéroïde choisi pour cette synthèse est l'acétonide-16 α , 17 α de la fluoro-6 α hydroxy-16 α désuoxycorticostérone (IIa). Le groupe alcool primaire en C-21 (IIa) est protégé sous forme d'éther tétrahydropyranylique (IIb). Celui-ci, traité par l'oxalate d'éthyle dans le benzène anhydre en présence d'une base forte (telle le méthylate de sodium^{14,15}, l'éthylate de sodium ou l'hydrure de sodium) conduit au dérivé éthoxalylé IIIa, amorphe et fortement coloré (orange). Ce produit de condensation (IIIa) présente dans l'ultraviolet deux bandes d'absorption d'intensité voisine (Tableau 1). Lorsque le sel de potassium de l'énol IIIa est traité par l'iodure de méthyle on obtient le dérivé d'addition IV. Son hydrolyse par une solution méthanolique d'acétate de potassium conduit, par rétrogradation de la condensation oxalique, au corticoïde méthylé en C-2 α (IIc). L'hydrolyse acide du reste tétrahydropyranylique en C-21 libère l'alcool primaire, donnant ainsi l'acétonide-16 α , 17 α de la méthyl-2 α fluoro-6 α hydroxy-16 α désuoxycorticostérone (IId). L'absorption de IId en ultraviolet (voir Tableau 1) est très semblable à celle du produit de départ (IIa). Par ailleurs, le spectre de résonance magnétique nucléaire du produit IId, révèle clairement le nouveau méthyle en C-2: on observe un doublet correspondant à trois protons aux environs de 63.5-65.8 c/s. Ce doublet est absent dans le spectre de IIb (Tableau 2). Enfin, le signal associé au méthyle C-19 dans IId est à peine déplacé, lorsqu'on le compare au signal du même méthyle de IIb (Tableau 2). Ceci implique l'absence d'interactions 1,3-diaxiales entre les méthyles en C-2 et C-10. Cette indication de la configuration 2 α du reste méthyle est confirmée par la courbe de dispersion rotatoire¹⁶ de IId qui rappelle celle d'un Δ^4 -céto-3-stéroïde de stéréochimie normale (voir Partie Expérimentale). On se rappellera qu'un effet Cotton multiple anormal est associé à la transition $n \rightarrow \pi^*$ (vers 340 m μ) d'un Δ^4 -céto-3-stéroïde possédant un substituant de configuration 2 β .¹⁶



¹⁴ J. A. Hogg, F. H. Lincoln, R. W. Jackson et W. P. Schneider, *J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 6401 (1955).

¹⁵ H. M. Kissman, A. S. Hoffman, J. F. Poletto et M. J. Weiss, *J. Med. Pharm. Chem.* **5**, 950 (1962).

¹⁶ P. Crabbé, *Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry*. Holden-Day, San Francisco, California (1965).

TABLEAU I. ABSORPTION EN ULTRAVIOLET

Composé	λ_{max}	log ϵ
I	238	4.21
IIa	236	4.19
IIb	236	4.20
IIc	236, 298	4.19; 2.27
IIe	234; 294-296	4.16; 2.29
IIIa	248-250; 326-328	3.86; 3.73
Va	236	4.20
Vb	236-238; 302	4.20; 2.31
Vd	236; 304-309	4.15; 2.98
Ve	236; 296	4.14; 2.35
VIIb	230-232; 334	3.76; 4.35 (Dioxane)
VIIIa	246	4.21
VIIIb	246	4.18
IX	242	4.18
X	240	4.14
XI	248	4.22
XIIa	242	4.22
XIIb	242	4.17

La même synthèse a été appliquée à l'acétonide-16 α , 17 α de la fluoro-6 α hydroxy-16 α hydrocortisone (Va). Après protection de l'alcool primaire sous forme d'éther tétrahydropyranylique (Vb), suivi du traitement à l'oxalate d'éthyle^{14,15}, la méthylation a fourni un mélange de deux produits. L'un est le stéroïde méthylé attendu (VI). L'analyse élémentaire du second indique qu'il s'agit d'un isomère de VI. L'absorption en ultraviolet de ce nouveau composé est nettement distincte de celle associée à VI. En outre, le spectre de résonance magnétique nucléaire du produit d'hydrolyse acide en C-21 a permis de lui assigner la structure VIIb. Un signal aigu, correspondant à 3 protons méthoxyliques, est observé à 240.0 c/s (voir Partie Experimentale). Le produit VIIIa résulte donc de la méthylation de l'hydroxyle énolique de l'intermédiaire éthoxalylé IIIb. La dispersion rotatoire de VIIb présente un minimum intense à 362 m μ , en accord avec la conjugaison qui accompagne le groupe cétonique du cycle A. Ce minimum, caractérisé par l'absence de structure fine, est suivi, à 306 m μ , d'un maximum correspondant au carbonyle en C-20¹⁶ (voir Partie Experimentale).

Le produit principal (VI) est converti en dérivé méthylé-2 α (Vc) par la technique signalée précédemment. L'hydrolyse acide de Vc libère l'alcool Vd. Dans ce cas également, la stéréochimie du méthyle en C-2 résulte tant du dichroïsme circulaire¹⁶ normal présenté par ce composé (voir Partie Experimentale), que des données de résonance magnétique nucléaire (voir Tableau 2).

L'acétylation de Vd à température ambiante, par une solution pyridinée d'anhydride acétique, conduit au dérivé Ve. Lorsque cet acétate est traité par la dichloro-2,3 dicyano-5,6 benzoquinone¹⁷ dans le dioxane, on obtient le produit déhydro VIIIa. L'hydrolyse du reste acétate donne l'acétonide-16 α , 17 α de la méthyl-2 fluoro-6 α hydroxy-16 α déhydro-1,2 hydrocortisone (VIIIb), caractérisé par son spectre de

¹⁴ D. Burn, V. Petrow et G. O. Weston, *Tetrahedron Letters* No. 9, 14 (1960); ¹⁵ D. Burn, D. N. Kirk et V. Petrow, *Proc. Chem. Soc.* 14 (1960).

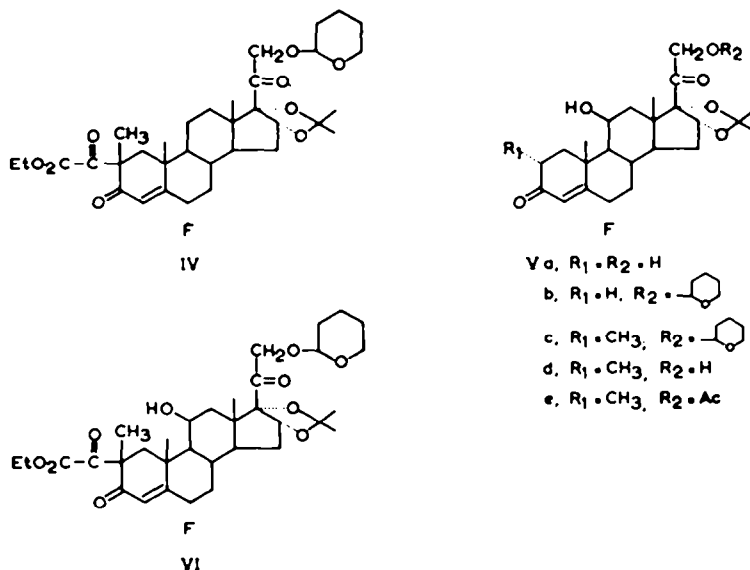


TABLEAU 2. RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE

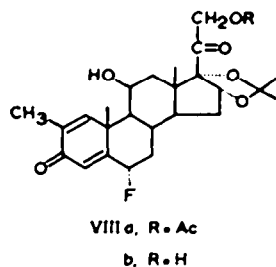
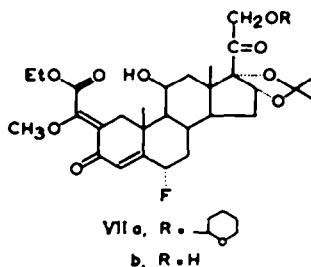
Composé	Méthyles du Groupe				
	18-H	19-H	Acétonide en C-16, C-17	Méthyle en C-2	Acétate en C-21
I (Acétate)	51	90.6	69.5; 82	—	128.0
IIb	39.5	72	72; 88	—	—
IIId	34	71.5	65.8; 83.5	63.5; 65.8	—
IIe	41.5	73.6	73.6; 88.7	64.7; 71.2	130.4
Va	52.5	87	69.5; 87	—	—
Vb	51	83	69; 83	—	—
VIIIb	46	65.5	75.6; 83.2	—	—
Vd	49	86.5	67.5; 85.2	62; 67.5	—
Ve	55.1	73.5	73.5; 87	64.7; 71.7	129.6
VIIIa	55	85	72; 85	115.5	129.5
VIIIb	54.2	86	69.5; 86	117	—
IX	39.5	81.9	75.3; 86	119	131.5
X	56.6	99	74.3; 90	117.2	131.5
XI	49.8	84	73.2; 87	113.5	130
XIIa	56.5	91	73; 86	117	130.7

résonance magnétique nucléaire qui montre un singulet à 117.0 c/s correspondant aux trois protons du méthyle en C-2.

La déshydratation de l'acétate VIIIa par la méthode au chlorosulfinate de méthyle¹⁸ donne le dérivé déhydro (IX). L'addition d'acide hypobromeux sur la double liaison en 9,11, par la N-bromo-acétamide, en solution dans le dioxane en présence d'acide perchlorique,¹⁹ fournit la bromhydrine (X). Le traitement de celle-ci

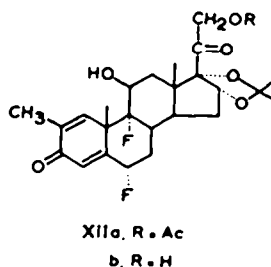
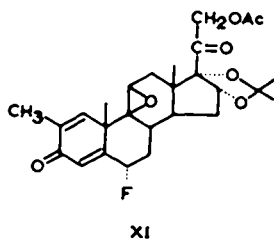
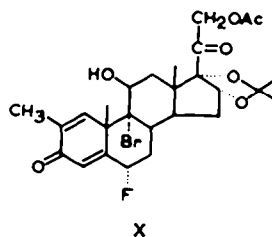
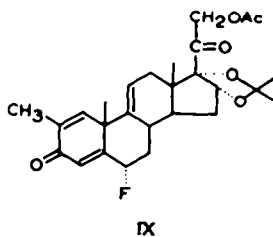
¹⁸ E. M. Chamberlain, E. W. Tristram, T. Utne et J. M. Chamerda, *J. Org. Chem.* **25**, 295 (1960).

¹⁹ *Inter alia*: S. Bernstein, R. H. Lenhard, W. S. Allen, M. Heller, R. Littell, S. M. Stolar, L. I. Feldman et R. H. Blank, *J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 5693 (1956) et Réfs. citées; voir également Réf. 2, 4 et 13.



par le méthylate de sodium conduit, après élimination d'une molécule d'acide bromhydrique,¹⁰ à l'époxyde (XI) dont l'absorption ultraviolette est caractéristique (voir Tableau I). L'ouverture de l'époxyde (XI), par l'acide fluorhydrique, donne le corticoïde fluoré-9 α hydroxylé en 11 β (XIIa). Après hydrolyse en C-21 on obtient l'acétonide-16 α , 17 α de la méthyl-2 difluoro-6 α , 9 α hydroxy-16 α déhydro-1,2 hydrocortisone (XIIb). Les propriétés physiques du composé (XIIb) (cf. Tableaux 1 et 2 et Partie Experimentale) sont en accord avec la structure et la stéréochimie admise pour ce produit.

Propriétés Biologiques. Les résultats préliminaires obtenus sur ces produits indiquent une diminution notable des propriétés anti-inflammatoires et thymolitiques des dérivés méthylés en C-2 décrits dans ce mémoire, par comparaison avec les produits non-méthylés.



PARTIE EXPERIMENTALE

Les microanalyses ont été effectuées par le Dr. A. Bernhardt, Max Planck Institut, Mühlheim (Allemagne) et par les Laboratoires Midwest, Forest Lane, Indianapolis (Etats-Unis).

Les pouvoirs rotatoires sont mesurés à 16–22° avec un tube de 1 dm par la raie jaune du sodium (589 m μ).

Les courbes de dispersion rotatoire (DR) ont été prises avec un spectropolarimètre JASCO/UV-5, à enregistrement automatique.

Les points de fusion ont été déterminés en tubes capillaires à l'aide d'un appareil "Mel-temp"; ils sont corrigés.

Les spectres infrarouges (IR) ont été obtenus avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer, modèle 21, prisme NaCl.

Les spectres ultraviolets (UV) ont été déterminés avec un spectrophotomètre Beckman, modèle DU 95 % EtOH.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été obtenus à l'aide d'un appareil Varian A-60, dans CDCl_3 , avec Me_4Si comme référence interne. Les fréquences de résonance, ν , sont exprimées en c/s vers les champs faibles, à partir du signal de référence du tétraméthylsilane (0-0 c/s); l'erreur est de l'ordre de ± 1 c/s. Les constantes de couplage, J, sont également exprimées en unités c/s et sont correctes à ± 0.5 c/s.

Les courbes DR et les spectres de RMN ont été obtenus dans les services de recherches de Syntex Laboratories, Inc., Palo Alto (Californie), grâce à l'obligeance du Dr. L. Throop.

Ether tétrahydropyranylique de l'acétonide-16,17 de la fluoro-6 α dihydroxy-16 α ,17 α désoxy-11 corticostérone (IIb). On dissout 5 g du dérivé IIa dans 300 ml de tétrahydrofurane anhydre et 300 ml de benzène sec. On ajoute 3 ml de dihydropyrane et 200 mg d'acide *p*-toluène-sulfonique et agite le mélange réactionnel 1 hr à température ordinaire. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. On jette ensuite sur une solution de bicarbonate de sodium et extrait au chlorure de méthylène. Le produit brut est filtré sur silice (50 g). Après cristallisation dans un mélange benzène-éther on obtient 4.4 g. du dérivé tétrahydropyranylique (IIb): PF: 167-169°; $[\alpha]_D^{+72}$, λ_{max} 236 μ (log ϵ 4.20); ν_{max} 1730, 1680, 1635 cm^{-1} ; RMN: 39.5 (18-H), 72 (19-H) 72, 88 (acétonide), ~ 248 , 267, 281, 302 (21- CH_3) ~ 305 (16 β H), 366 c/s (4-H vinylique). (Trouvé: C, 69.80; H, 8.48; F, 3.25; calculé pour $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_6\text{F}$: C, 69.83; H, 8.20; F, 3.20%.)

Dérivé méthyle-2 α (IIc). On concentre par distillation une solution de 5 g de IIb dans 700 ml de benzène anhydre jusqu'à un volume d'environ 600 ml. On laisse revenir à température ambiante et ajoute 2 g d'hydruure de sodium (suspension dans l'huile minérale à 50%) et 10 ml d'oxalate d'éthyle anhydre. On agite le mélange réactionnel durant 20 hr à température ordinaire. On ajoute lentement ce mélange à une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 1%, refroidie à 0°. On extrait la fraction neutre à l'éther. Cette fraction est lavée plusieurs fois par une solution alcaline à 1%. On réunit ensuite les extraits alcalins et verse sur une solution froide de phosphate monosodique à 30%. On extrait au chlorure de méthylène, sèche, filtre et concentre sous pression réduite. On obtient ainsi 4.7 g du produit IIIa, jaune, amorphe, soluble dans une solution alcaline: λ_{max} 248-250 μ , 326-328 μ (log ϵ 3.86, 3.73) et ν_{max} 3400, 1725 (large), 1635 cm^{-1} . On dissout IIIa dans 150 ml d'acétone anhydre et ajoute 15 ml d'iodeure de méthyle et 10 g. de carbonate de potassium anhydre finement pulvérisé. Ce mélange est vigoureusement agité à température ambiante durant 24 hr. On ajoute à nouveau 15 ml d'iodeure de méthyle et poursuit l'agitation 48 hr. On filtre la solution, ajoute de l'eau, évapore une fraction du solvant sous vide et extrait au chlorure de méthylène. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'aide d'une solution d'hydroxyde de potassium à 1%, puis à l'eau jusqu'à pH neutre. L'extrait de chlorure de méthylène (fraction neutre) est séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré et évaporé sous vide. On obtient 4.5 g du produit de condensation IV sous forme non-cristalline: λ_{max} 236, 294-298 μ (log ϵ 4.01, 3.43); ν_{max} 3400, 1725 (intense) et 1630 cm^{-1} . Ce produit est dissous dans 250 ml de méthanol. On ajoute 10 g d'acétate de potassium et porte à reflux durant 20 hr. On élimine ensuite le méthanol par distillation et ajoute de l'eau. On extrait alors au chlorure de méthylène. La chromatographie sur couche mince indique que le produit brut obtenu est un mélange de IIc et IIc. On dissout ce mélange dans 400 ml de méthanol, ajoute 50 ml d'une solution aqueuse, saturée d'acide oxalique et abandonne 48 hr à température ordinaire. On verse alors sur une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et extrait au chlorure de méthylène. On lave à neutralité, sèche, filtre et évapore sous vide. On isole ainsi 1.7 g de cristaux qui sont recristallisés dans le méthanol. L'échantillon analytique de IIc présente: PF: 252-254° (déc); $[\alpha]_D^{+129}$; λ_{max} 236, 298 μ (log ϵ 4.19, 2.27); ν_{max} 3450, 1715, 1680 et 1630 cm^{-1} ; RMN: 34 (18-H), 71.5 (19-H), 65.8, 83.5 (acétonide), 63.5, 65.8 (méthyle en C-2), 230-270 (21- CH_3), 297 (16 β -H), 348 (4-H vinylique), 300-350 c/s (6 β H). (Trouvé: C, 69.13; H, 8.24; F, 4.27; calculé pour $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{F}$: C, 69.10; H, 8.12; F, 4.37%.)

Acétylation de IIc en IIe. L'acétylation de IIc par la méthode classique à l'anhydride acétique dans la pyridine conduit, après cristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène-méthanol, à l'acétate IIe: PF: 288-289° (déc); $[\alpha]_D^{+108}$. DR (c, 0.05; dioxane), $[\Phi]_{600}^{+461}$; $[\Phi]_{400}^{+1024}$; $[\Phi]_{370}^{0}$; $[\Phi]_{366}^{-248}$; $[\Phi]_{366}^{0}$; $[\Phi]_{346}^{+2171}$; $[\Phi]_{340}^{+4837}$; $[\Phi]_{316}^{+15,525}$; $[\Phi]_{307}^{+15,075}$; $[\Phi]_{300}^{+2363}$; $[\Phi]_{288}^{-21,825}$; $[\Phi]_{288}^{+22,725}$; $[\Phi]_{276}^{0}$; $[\Phi]_{270}^{-24,075}$. λ_{max} 234, 294-296 μ (log ϵ 4.16, 2.29); ν_{max} 1750, 1730, 1680, 1630 et 1240 cm^{-1} ; RMN: 41.5 (18-H), 73.6

(19-H), 73.6, 88.7 (acétonide), 64.7, 71.2 (méthylé-2 α), 130.4 (acétate en C-21), 230-270 (21-CH₃), 297 (16 β -H), 348 (4-H vinylique), 300-350 c/s (6 β H). (Trouvé: C, 68.61; H, 7.61; F, 3.88; calculé pour C₂₇H₃₇O₆F: C, 68.04; H, 7.83; F, 3.99%.)

Ether tétrahydropyranylique de l'acétonide-16,17 de la fluoro-6 α hydroxy-16 α hydrocortisone (Vb). On ajoute, à température ordinaire, 150 mg d'acide *p*-toluène sulfonique et 3 ml de dihydropyrane, à une solution agitée magnétiquement de 5 g de l'acétonide-16,17 fluoro-6 α hydroxy-16 α hydrocortisone (Va) dans 300 ml de tétrahydrofurane anhydre. On suit la réaction par chromatoplaque. Après une heure à température ambiante, on verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et on extrait à l'éther. Après lavage et séchage de la phase organique, on filtre et distille les solvants sous vide. Le résidu hémicristallin (5.6 g) donne une réponse négative à la réaction au chlorure de triphényltétrazolium caractéristique des α -cétols. Par recristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène-ether, on obtient l'échantillon analytique de l'éther Vb: PF: 189-191°; $[\alpha]_D^{20} +96^\circ$, λ_{max} 236-238 et 302 m μ (log ϵ 4.20, 2.31); ν_{max} 3400, 1727, 1667, et 1620 cm⁻¹; RMN: 51 (18-H), 83 (19-H), 69 et 83 (acétonide), 190-318 (8-H, H—C—O et H—C—F). (Trouvé: C, 67.13; H, 8.04; F, 3.52; calculé pour C₂₈H₄₁O₇F: C, 66.90; H, 7.94; F, 3.65%.)

Méthylé-2 α acétonide-16,17 fluoro-6 α hydroxy-16 α hydrocortisone (Vd) et éther d'énol (VIIb). On prépare une solution d'éthylate de sodium par addition de 2 g de sodium à 125 ml d'alcool éthylique absolu. On distille l'excès d'éthanol; ajoute 125 ml de benzène anhydre et évapore à sec. A l'éthylate de sodium, on ajoute une solution de 15 g de Vb dans 250 ml de tétrahydrofurane anhydre et 250 ml de benzène sec. Ensuite, on additionne 23 ml d'oxalate d'éthyle anhydre à cette suspension violemment agitée. On poursuit l'agitation 48 hr à température ambiante. Ensuite, on ajoute 500 ml d'éther et 500 ml de benzène et extrait à l'aide d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 1%, refroidie à 0°. Les extraits alcalins sont lavés une fois par un mélange benzène-ether (1-1) et versés ensuite sur une solution aqueuse, refroidie de phosphate monosodique à 30%. Le précipité jaune qui se forme est extrait au chlorure de méthylène. La solution est lavée à pH neutre et évaporée à sec. Le résidu amorphe (IIIb) (approximativement 15 g) présente: λ_{max} 240-242 m μ , 332-336 m μ (log ϵ 3.71, 3.83) et ν_{max} 3450, 1780, 1728, 1680, 1625 cm⁻¹. On le dissout dans 300 ml d'acétone anhydre et agite 24 hr à température ordinaire, avec 25 g de carbonate de potassium anhydre finement pulvérisé et 30 ml d'iodure de méthyle. On ajoute encore 30 ml d'iodure de méthyle et poursuit l'agitation pendant 48 hr. La solution est filtrée. On ajoute de l'eau et évapore une partie de l'acétone par distillation sous vide, vers 30°. La solution résiduelle est extraite au chlorure de méthylène. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'aide d'une solution aqueuse, refroidie de potasse caustique à 1%, puis à l'eau jusqu'à pH neutre. On sèche la solution, évapore le solvant sous vide et le résidu est dissous dans 250 ml d'alcool méthylique. On ajoute 10 g d'acétate de potassium et porte la solution à reflux durant 10 hr. Après concentration, on ajoute de l'eau et extrait au chlorure de méthylène. Le résidu amorphe (10.5 g), obtenu après distillation des solvants sous vide, est un mélange des produits (Vc, Vd, VIIa et VIIb), comme l'indique la chromatographie sur couche mince. Ce mélange est traité 24 hr à température ordinaire par une solution aqueuse, saturée d'acide oxalique. On verse ensuite sur bicarbonate de sodium. Le précipité jaune de VIIb, qui se forme, est filtré. Ce composé solide (3 g) de VIIb est recristallisé dans un mélange chlorure de méthylène-méthanol. On obtient ainsi l'échantillon pure de VIIb, sous forme de fines aiguilles, PF: 285-288° (déc); $[\alpha]_D -130^\circ$, DR (c, 0.05; dioxane), $[\Phi]_{600} -320^\circ$; $[\Phi]_{545} -12,580^\circ$; $[\Phi]_{520} 0^\circ$; $[\Phi]_{505} +16,940^\circ$; $[\Phi]_{515} 0^\circ$; $[\Phi]_{524} -7340^\circ$; $[\Phi]_{524} 0^\circ$. $\lambda_{max}^{Dioxane}$ 230-232, 334 m μ (log ϵ 3.76, 4.35); ν_{max} 3400, 1753, 1710, 1668 et 1637 cm⁻¹; RMN dans le d₆-diméthylsulfoxyde: 46 (18-H), 65.5 (19-H), 75.6, 83.2 (acétonide), 240 (CH₃—O—), 270 (11 α -H), ~297 (21-CH₃), 197 (H₁O), ~303 (16 β -H) et 370.2 c/s (4-H vinylique). Réaction fortement positive des α -cétols. (Trouvé: C, 61.25; H, 6.61; F, 3.25; calculé pour C₂₈H₃₉O₆F: C, 61.25; H, 7.27; F, 3.34%.)

Le filtrat (contenant le composé Vd) est extrait au chlorure de méthylène. On lave, sèche, filtre et évapore sous vide. Le résidu (6 g) de Vd brut est chromatographié sur 600 g de silicagel. Par élution au mélange benzène-ether (3-2) on obtient des cristaux jaune-pâle (4.5 g), correspondant au composé le moins polaire (Vd), PF: 240° (déc), réaction positive des α -cétols au chlorure de triphényltétrazolium. Ce produit est purifié par cristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène-ether. L'échantillon analytique du dérivé méthylé-2 α (Vd) présente les constantes physiques suivantes: PF: 256-257° (déc), $[\alpha]_D +150^\circ$; DC (c, 0.06; dioxane), $[\theta]_{544} -6000$; $[\theta]_{520-522} -6400$; $[\theta]_{525} +11,290$.²⁰ λ_{max}

²⁰ Cette courbe de dichroïsme circulaire a été obtenue avec un dichrographe Roussel-Jouan, grâce à l'obligeance du Prof. G. Ourisson, Université de Strasbourg.

236, 304–309 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.15, 2.98); ν_{\max} 3440, 1720, 1680, 1635 cm^{-1} ; RMN: 49 (18-H) 62, 67.5 (doublet mal résolu, méthyle-2 α), 86.5 (19-H) 67.5, 85.2 (acétonide), 250–313 (11 α -H, 16 β -H, 21-CH₃), 357.5 c/s (4-H vinylique). Réaction fortement positive au chlorure de triphényltétrazolium. (Trouvé: C, 66.65; H, 7.76; calculé pour C₂₅H₃₄O₆F: C, 66.64; H, 7.83%.)

Acétate-21 du méthyl-2 α acétonide-16,17 fluoro-6 α hydroxy-16 α hydrocortisone (Ve). On acétyle 2 g de l'alcool en C-21 (Vd), dissous dans 10 ml de pyridine anhydre, par 20 ml d'anhydride acétique, 20 hr à température ordinaire. On verse le mélange réactionnel dans l'eau refroidie à 0° et extrait au chlorure de méthylène. Le produit brut (2 g), obtenu après extraction, lavage, séchage, filtration et concentration sous vide, est décoloré au charbon actif. Après recristallisation dans un mélange chlorure de méthylène-éther, on obtient 1.7 g de produit pur (Ve), PF: 259–260° (déc); $[\alpha]_D^{20} +137^\circ$. DR (c, 0.05; dioxane), $[\Phi]_{500} +702^\circ$; $[\Phi]_{504} +1524^\circ$; $[\Phi]_{504} +665^\circ$; $[\Phi]_{544} +2407^\circ$; $[\Phi]_{544} +3508^\circ$; $[\Phi]_{510} +13,788^\circ$; $[\Phi]_{500} +13,063^\circ$; $[\Phi]_{500} 0^\circ$; $[\Phi]_{570} -242^\circ$; $[\Phi]_{570} 0^\circ$; $[\Phi]_{544} +22,497^\circ$; $[\Phi]_{544} +27,550^\circ$; $[\Phi]_{504} 0^\circ$; $[\Phi]_{510} -33,833^\circ$. λ_{\max} 236 et 296 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.14, 2.35); ν_{\max} 3450, 1752, 1732, 1677, 1635 et 1232 cm^{-1} ; RMN: 54 (18-H), 64 (2 α -méthyl, doublet superposé au signal des protons en C-19), 72.5 (19-H), 72.5 et 87.5 (acétonide), 130 (acétate), 260–310 (11 α -H, 16 β -H, 21-CH₃), 360 c/s (4-H vinylique). Lorsque le spectre de RMN de ce composé est pris à une intensité de champ plus forte, le doublet du méthyl-2 α apparaît bien dissocié du signal des protons du méthyle en C-19: 55.1 (18-H), 64.7, 71.7 (doublet: J = 6.5 c/s: 2 α -méthyl), 73.5 (19-H), 87 (acétonide), 129.6 (21-acétate), 260–310 (11 α -H, 16 β -H, 21-CH₃), 360 c/s (4-H vinylique). Réaction positive au chlorure de triphényltétrazolium. (Trouvé: C, 65.60; H, 7.63; F, 3.95; calculé pour C₂₇H₃₇O₆F: C, 65.83; H, 7.57; F, 3.86%.)

Acétate de l'acétonide-16,17 du méthyl-2 fluoro-6 α hydroxy-16 α prednisolone (VIIIa). On porte à reflux durant 72 hr une solution de 400 mg de l'acétate Ve et 278 mg de dichloro-2,3 dicyano-5,6 benzoquinone dans 40 ml de dioxane anhydre. On laisse revenir à température ordinaire, dilue au benzène, filtre et évapore le filtrat sous vide. Le résidu est dissous dans le benzène et est ensuite lavé par une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 1%, refroidie à 5°. On lave la phase organique jusqu'à neutralité, sèche sur sulfate de sodium anhydre, filtre et concentre sous vide. Le produit obtenu, dissous dans le benzène, est décoloré au charbon actif. On filtre et recristallise dans un mélange acétone-hexane et obtient VIIIa sous forme de cristaux prismatiques (240 mg): PF: 266–267° (déc); $[\alpha]_D^{20} +87^\circ$. DR (c, 0.05; dioxane), $[\Phi]_{500} +411^\circ$; $[\Phi]_{500} +3018^\circ$; $[\Phi]_{500} +9776^\circ$; $[\Phi]_{510} +7966^\circ$; $[\Phi]_{500} 0^\circ$; $[\Phi]_{574} -12,070^\circ$; $[\Phi]_{500} -13,760^\circ$; $[\Phi]_{500} -16,173^\circ$; $[\Phi]_{544} 0^\circ$; $[\Phi]_{544} +4466^\circ$; $[\Phi]_{544} 0^\circ$; $[\Phi]_{544} -2655^\circ$; $[\Phi]_{500} -2888^\circ$; $[\Phi]_{504} 0^\circ$; $[\Phi]_{500} -21,662^\circ$; $[\Phi]_{510} -6258^\circ$. λ_{\max} 246 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.21); ν_{\max} 3390–3550, 1740, 1725, 1668, 1635 et 1230 cm^{-1} ; RMN: 55 (18-H), 85 (19-H), 72 et 85 (acétonide), 115.5 (méthyl en C-2), 129.5 (21-acétate), 260–315 (11 α -H, 16 β -H, 21-CH₃), 380 (4-H vinylique), 426 c/s (1-H vinylique). Réaction des α -cétols: positive. (Trouvé: C, 66.21; H, 7.23; F, 3.69; calculé pour C₂₇H₃₄O₆F: C, 66.11; H, 7.19; F, 3.87%.)

Acétonide-16,17 du méthyl-2 fluoro-6 α hydroxy-16 α prednisolone (VIIIb). On abandonne, durant 24 hr à température ambiante, une solution d'1 g de l'acétate VIIIa dans 600 ml de méthanol et 2 g de bicarbonate de potassium dans 200 ml d'eau. On distille ensuite le méthanol sous vide et extrait le stéroïde au chlorure de méthylène. La phase organique est lavée à pH neutre, séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et évaporée. Le produit amorphe ainsi obtenu (680 mg) est homogène en chromatographie sur couche mince et donne un test positif au chlorure de triphényltétrazolium. Le point de fusion n'est pas bien défini, mais le composé VIIIb fond entièrement, avec décomposition, entre 235 et 240°; $[\alpha]_D^{20} +75^\circ$; λ_{\max} 246 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.81); ν_{\max} 3400, 1720, 1668 et 1627 cm^{-1} ; RMN: 54.2 (18-H), 86 (19-H), 69.5, 86 (acétonide), 117 (méthyl-2), 275 (11 α -H), 240–305 (21-CH₃, 16 β -H) 381 (4-H vinylique), 426 c/s (1-H vinylique). (Trouvé: C, 66.65; H, 7.58; F, 3.68; calculé pour C₂₈H₃₂O₆F: C, 66.94; H, 7.42; F, 4.24%.)

Déshydratation de VIIIb au chlorosulfinate de méthyle. On refroidit à –70° (mélange gaz carbonique-acétone) une solution contenant 1 g de l'acétate VIIIb dans 3 ml de pyridine anhydre et 5 ml de tétrahydrofurane sec. On ajoute lentement 2 ml de chlorosulfinate de méthyle fraîchement distillé et laisse monter la température jusqu'à 25°. On maintient encore le mélange réactionnel 2 hr à température ambiante, avec agitation magnétique. On verse ensuite dans l'eau et extrait au chlorure de méthylène. On lave au bicarbonate de sodium puis à l'eau jusqu'à pH neutre. Après séchage et filtration de la solution organique, on concentre sous vide. Le composé amorphe obtenu est décoloré par filtration sur 20 g de silice. On évapore les solvants sous vide et recristallise dans un mélange de chlorure de méthylène-méthanol. On obtient ainsi 720 mg de cristaux PF:

270-280°. L'échantillon analytique de l'acétate-21 de l'acétonide-16,17 du méthyl-2 fluoro-6 α hydroxy-16 α déhydro-9 (11) prednisolone (IX) présente les constantes physiques suivantes: PF: 280-282° (déc); $[\alpha]_D + 32^\circ$; λ_{max} 242 m μ (log ϵ 4.18); ν_{max} 1745, 1730, 1675, 1640 et 1238 cm $^{-1}$; RMN: 39.5 (18-H), 75.3, 86 (acétonide), 81.9 (19-H), 119 (méthyl-2), 131.5 (acétate-21), 276-316 (21-CH $_2$, 16 β -H), 300-345 (6 β -H, J $_{H,F} \sim 50$ c/s), 342.3 (11-H vinylique, doublet: J = 4 c/s, couplage avec le 12 α -H), 381.4 (4-H vinylique), 416 (1-H vinylique). (Trouvé: C, 68.44; H, 7.15; F, 3.83; calculé pour C $_{27}$ H $_{32}$ O $_6$ F: C, 68.62; H, 7.04; F, 4.02%.)

Préparation de la bromhydrine (X). On traite une solution de 340 mg du dérivé déhydro-9(11) (IX) dans 20 ml de dioxane et 4 ml d'eau, par 200 mg de N-bromo-acétamide et 2 ml d'une solution aqueuse d'acide perchlorique à 10%. On agite ce mélange réactionnel 20 minutes à 25°. On ajoute alors un excès d'une solution saturée de bisulfite de sodium et verse dans l'eau froide. Le composé solide qui précipite est filtré et lavé à l'eau. On dissout dans le chlorure de méthylène, sèche sur sulfate de sodium anhydre, filtre et élimine le solvant sous vide. On recristallise dans un mélange de chlorure de méthylène-méthanol et obtient ainsi 280 mg de la bromhydrine X dont l'échantillon pur présente les propriétés suivantes: PF: 180-183° (déc); $[\alpha]_D + 82^\circ$; λ_{max} 240 m μ (log ϵ 4.14); ν_{max} 3500, 3420, 1742, 1723, 1670, 1630, 1242 et 728 cm $^{-1}$; RMN: 56.6 (18-H), 74.3, 90 (acétonide), 99 (19-H), 117.2 (méthyl-2), 131.5 (acétate-21), 285 (11 α -H), 295 (21-CH $_2$), 303 (16 β -H), 385 (4-H vinylique); et 416 c/s (1-H vinylique). (Trouvé: C, 56.55; H, 5.97; Br, 14.24; F, 3.44; calculé pour C $_{27}$ H $_{34}$ O $_7$ BrF: C, 56.94; H, 6.02; Br, 14.03; F, 3.34%.)

Acétonide-16,17 du méthyl-2 fluoro-6 α oxyde-9 β ,11 β dihydroxy-16 α ,17 α céto-20 pregnadiène-1,4 acétate-21 (XI). On agite 40 minutes à température ordinaire sous azote, une solution de 330 mg de la bromhydrine X dans 30 ml de chlorure de méthylène et 3 ml de méthanol contenant 38 mg de méthylate de sodium (1.2 équiv). Ensuite, on verse sur un excès d'une solution aqueuse de phosphate monosodique et extrait au chlorure de méthylène, puis lave à l'eau jusqu'à neutralité. On sèche la solution organique sur sulfate de sodium anhydre, filtre et concentre sous vide. Le résidu obtenu est acétylé par l'anhydride acétique (10 ml) dans la pyridine (10 ml) une nuit à la température du laboratoire. On ajoute de l'eau et extrait le précipité cristallin au chlorure de méthylène. On sèche la solution, filtre et évapore le solvant sous vide. Le produit résiduel est dissous dans le benzène et décoloré au charbon actif. Par cristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène-méthanol, on obtient 185 mg de l'époxyde (XI) sous forme de fines aiguilles présentant les propriétés suivantes: PF: 267-268° (déc); $[\alpha]_D + 73^\circ$; λ_{max} 248 (log ϵ 4.22); ν_{max} 1742, 1728, 1670, 1630 et 1235 cm $^{-1}$; RMN: 49.8 (18-H), 73.2, 87 (acétonide), 84 (19-H), 113.5 (méthyle en C-2), 130 (acétate) 201 (11 α -H), 272, 289, 297 et 314 (21-CH $_2$), 303 (16 β -H), ~ 300 -350 (6 β H, J $_{H,F} \sim 50$ c/s) 379, 386 (protons vinyliques en C-1 et C-4). (Trouvé: C, 65.91; H, 6.82; F, 3.86; calculé pour C $_{27}$ H $_{32}$ O $_7$ F: C, 66.37; H, 6.81 F, 3.89%.)

Acétate-21 de l'acétonide-16,17 méthyl-2 difluoro-6 α ,9 α hydroxy-16 α prednisolone (XIIa). On dissout 400 mg de XI dans 30 ml de chloroforme (exempt d'alcool) et on ajoute 5 ml d'une solution concentrée d'acide fluorhydrique dans un mélange 1-1 de chloroforme et tétrahydrofuranne. On abandonne le mélange réactionnel 96 hr à -10°. On verse ensuite dans un mélange glace-eau. On neutralise à l'aide d'une solution de bicarbonate de sodium et extrait au chlorure de méthylène. L'extrait, évaporé à sec sous vide, est dissous dans le benzène et décoloré par filtration à travers une colonne de silice. On obtient ainsi, après évaporation et recristallisation d'un mélange benzène-éther, 290 mg du corticoïde XIIa, sous forme polymorphe: PF: 150-160°, 255-260° (déc); $[\alpha]_D + 67^\circ$. DR (c, 0.05; dioxane), $[\Phi]_{260} + 255^\circ$; $[\Phi]_{255} + 2672^\circ$; $[\Phi]_{211} + 8462^\circ$; $[\Phi]_{111} + 7126^\circ$; $[\Phi]_{200} 0^\circ$; $[\Phi]_{170} - 11,707^\circ$; $[\Phi]_{155} - 1053^\circ$; $[\Phi]_{150} - 8144^\circ$; $[\Phi]_{133} 0^\circ$; $[\Phi]_{130} + 4708^\circ$; $[\Phi]_{125} + 636^\circ$; $[\Phi]_{120} + 5345^\circ$; $[\Phi]_{117} 0^\circ$; $[\Phi]_{115} - 18,324^\circ$; $[\Phi]_{111} - 11,707^\circ$. λ_{max} 242 m μ (log ϵ 4.22); ν_{max} 3470, 3300, 1745, 1720, 1670, 1620, 1240 cm $^{-1}$; RMN: 56.5 (18-H), 73, 86 (acétonide), 91 (19-H), 117 (méthyle en C-2), 130.7 (acétate), 250-280 (11 α -H), 296 (21-CH $_2$), 303 (16 β -H), 386 (4-H vinylique), 419 (1-H vinylique), 300-350 c/s (6 β -H, J $_{H,F} \sim 50$ c/s). (Trouvé: C, 63.48; H, 6.96; F, 7.61; calculé pour C $_{27}$ H $_{32}$ O $_7$ F $_2$: C, 63.76; H, 6.74; F, 7.47%.)

Acétonide-16,17 du méthyl-2 difluoro-6 α ,9 α hydroxy-16 α prednisolone (XIIb). On additionne 150 mg de bicarbonate de potassium dissous dans 10 ml d'eau et 5 ml de méthanol à une solution de 80 mg de l'acétate XIIa dans 30 ml de méthanol. On abandonne le mélange réactionnel 24 hr à température ambiante. On neutralise ensuite à l'acide chlorhydrique dilué, ajoute de l'eau et extrait au chlorure de méthylène. Le produit brut (66 mg) cristallise par addition d'éther. Après deux recristallisations dans un mélange de chlorure de méthylène-éther, on obtient 52 mg du produit XIIb: PF: 269-271° (déc); $[\alpha]_D + 65^\circ$; λ_{max} 242 m μ (log ϵ 4.17); ν_{max} 3410, 1710, 1674, 1628 cm $^{-1}$. (Trouvé: C, 64.32; H, 6.80; F, 7.89; calculé pour C $_{27}$ H $_{32}$ O $_7$ F $_2$: C, 64.36; H, 6.91; F, 8.15%.)