

FRAGMENTATION D'ALCOOL ALLYLIQUE ET HOMO-ALLYLIQUE EN SERIE STEROIDE. OXYDO METHYLENE-3 β ,5 β A NOR CHOLESTANE

Y. KONDO, J. A. WATERS, B. WITKOP

Laboratory of Chemistry NIAMD, National Institute of Health, Bethesda, Maryland 20014, U.S.A.

and

D. GUENARD, R. BEUGELMANS*

Institut de Chimie des Substances Naturelles CNRS 91, Gif s/Yvette, France

(Received in France 22 June 1971; Received in the UK for Publication 15 September 1971)

Résumé—L'irradiation du cholestérol **1** et de l'alcool allylique **7** dans diverses conditions permet d'observer des réactions dues à la formation photochimique d'un carbocation [A] qui est considéré comme le produit primaire de la réaction. Ce carbocation [A] peut: (1) additionner le nucléophile RO⁻ pour donner les produits **5**, **6**, **6'** (2) éliminer un proton porté par le carbone 4, **1** → **7**, (3) se fragmenter pour donner un aldehyde éthylénique **2** lequel par une seconde réaction photochimique livre l'oxétanne **4** et des traces d'un produit d'addition radicalaire **3**.

La stéréochimie du processus de protonation subi par les doubles liaisons Δ -4 portée par **7** et Δ -5 portée par **1** est étudiée à l'aide de méthanol deutérié (expériences b' effectuées sur **1** et **7**) et à l'aide des cholestérols deutériés **23** (4 β d₁) et **24** (4,4' d₂).

La protonation de la double liaison Δ -4 portée par **7** est stéréosélective (4 α) tandis que la déprotonation observée au cours de l'isomérisation **1** → [A] → **7** n'est pas stéréospécifique au niveau du carbone 4.

Abstract—The irradiation of cholestérol (**1**) and the allylic alcohol (**7**) under various conditions gives rise to a carbonium ion [A] considered to be the primary photochemical product. This cation may: (1) add the nucleophile RO⁻ to give **5**, **6**, **6'**; (2) eliminate a proton from carbon atom 4 and induce the isomer **7**; (3) undergo fragmentation to give the olefinic aldehyde (**2**), which, by irradiation gives rise to the oxetane (**4**) plus trace amounts of a radical type addition product (**3**).

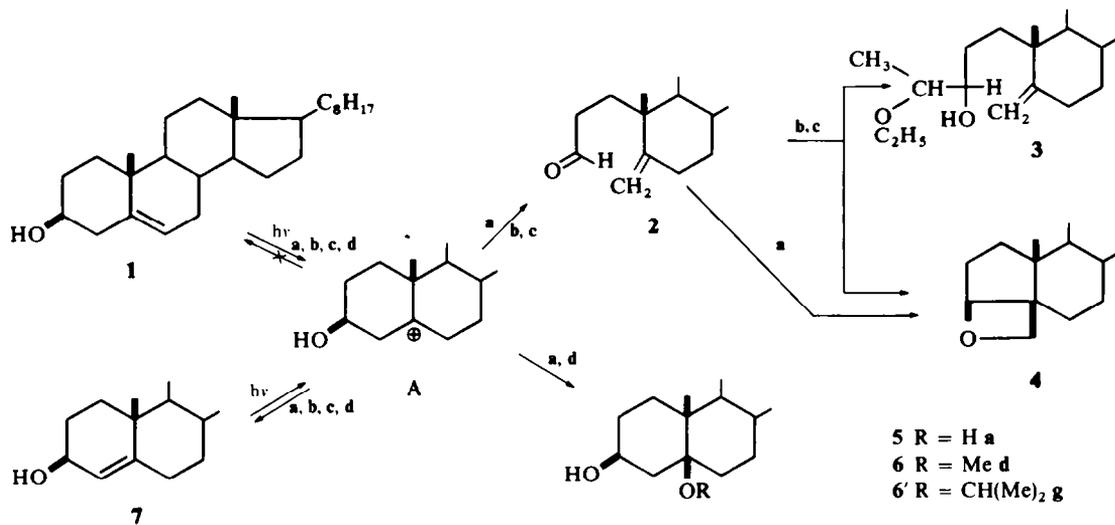
The stereochemistry of the protonation process of (**7**) and (**1**) was studied using MeOD (experiments b carried out with **1** and **7**) and deuterium labelled cholesterol molecules **23** (4 β d₁) and **23** (4,4' d₂).

It appears that the protonation of the double bond Δ -4 is stereoselective (4 α), and that the deprotonation process observed during the isomerisation **1** → [A] → **7** is not stereospecific with regard to carbon atom C4.

LES RÉACTIONS photochimiques d'addition ou de réarrangement induites par l'irradiation d'oléfines cyclaniques en présence de solvant aromatique (photosensibilisateur) et d'un solvant hydroxylé ont déjà fait l'objet depuis leur découverte simultanée par P. J. Kropp¹ et J. A. Marshall² de nombreux travaux.³ Ce type de réaction a été étendu par l'un d'entre nous (R.B.) et ses collaborateurs à des diènes⁴ à des alcools allyliques et homoallyliques.^{5,6} Récemment ont été rapportés par B. Witkop et ses collaborateurs les résultats concernant la formation de l'oxydo méthylène-3 β ,5 β A Nor cholestane,⁷ alors que deux d'entre nous (D.G. et R.B.) étendant les résultats acquis précédemment dans le domaine des alcools allyliques et homoallyliques étudiaient ce même problème et publiaient leurs résultats préliminaires.⁸ La publication d'un mémoire commun a donc été estimée souhaitable.

* à qui la correspondance concernant ce mémoire doit être adressée.

Il avait été observé par B. Witkop *et al.*⁷ que l'irradiation du cholestérol **1** dans les conditions **a** par une lampe haute pression dont la lumière est filtrée par du Vycor livre après 40 h. un mélange de produits **4** et **5**. A partir de l'alcool allylique **7**, irradié dans les mêmes conditions, **4** et **5** sont également obtenus. Deux d'entre nous (D.G et R.B) ont irradié de leur côté **1**, au moyen de la même lampe haute pression, mais à travers le quartz, et dans un mélange de solvants différents: éther/benzène non anhydre (conditions **b**). Dans ces conditions, après une durée d'irradiation de 30 h, l'oxétanne **4** constitue le produit majoritaire, mais il est accompagné de traces, difficilement isolables de **2**, non décelées dans l'expérience précédente et de **3**. Le reste du produit réactionnel est constitué d'un mélange de cholestérol de départ **1** et d'alcool allylique **7** dans un rapport de 4:1, déterminé par RMN après acétylation.* L'irradiation de **7** dans les mêmes conditions livre les mêmes produits.



BuOH	2	3	4	1	6	7
a t-BuOH 105/eau 30/0-xylène 15 (vycor)	/	/	20%	40%	/	+
b Ether 95/benzène 5/traces d'eau (quartz)	/	/	10%	+	/	+
c Ether 98/benzène 1/MeOH 1 (quartz)	/	/	10%	/	+	+
d Benzène 80/MeOH 20 (quartz)	/	/	traces		20%	+

L'irradiation de **1** et **7** dans les conditions **c** est tout à fait comparable à la précédente. L'expérience **a** est à rapprocher de l'addition photosensibilisée de MeOH sur **1** et **7** (conditions **d**) rappelée ici à titre de comparaison. L'addition du nucléophile OMe sur le carbocation (A) obtenu par protonation photosensibilisée de la double liaison Δ -5 portée par **1** mène à **6** (qui est l'éther dérivé de **5**) et à des traces d'oxétanne **4**. Ce dernier produit présent en faible quantité n'a d'ailleurs pu être identifié qu'après que l'irradiation selon **b** ou **c** en eût fourni des quantités notables. La protonation de la double liaison Δ -4 de l'alcool allylique **7** ne se produit pas dans les conditions **d**

* Dans ces conditions, il devient possible de discerner nettement les protons cinquiques respectifs de **1** à 5.38 ppm et de **7** à 5.25 ppm alors que ces protons sont presque confondus sur les alcools eux-mêmes.

qui provoquent la formation du carbocation (**B**), et des réactions de substitution sur C 3 (**10 R = Me**).^{5,6}

La réaction photochimique permet donc d'accéder de manière directe à la série des A Nor stéroïdes, en une seule étape, aussi bien à partir de **1** que de **7**, par l'intermédiaire d'un carbocation (**A**) formé dans les conditions **a**, **b**, **c**. Nous avons donc été amenés à essayer d'améliorer les rendements en **4**, aussi bien en partant de **1** qui est un produit naturel que de **7** dont la préparation au laboratoire est beaucoup plus aisée que celle de l'alcool homoallylique.

Nous avons essayé de favoriser la première étape qui est le carbocation (**A**) par adjonction d'acide. En effet, certains auteurs utilisant des acides organiques⁹ et minéraux^{10,21} ont pu de cette manière réaliser des additions photochimiques sur des oléfines disubstituées qui restent inertes lorsqu'elles sont irradiées en présence d'un solvant aromatique et de solvant hydroxylé, sans acide. Les conditions acides (traces de SO_4H_2) appliquées à **1** et **7** provoquant la protonation préférentielle de l'hydroxyle au détriment de celle de la double liaison provoquent une déshydratation acido-catalysée (dont la vitesse est encore accrue par irradiation) et livrent le diène **11** accompagné d'autres produits*. Aucune réaction de fragmentation ne se produit. Il fallait donc trouver un acide qui, tout en favorisant la protonation de la double liaison Δ -4 ou Δ -5, ne provoquerait pas l'élimination de l'hydroxyle. L'emploi du phénol en quantité équimoléculaire par rapport à **1** ou **7** en solution dans l'éther semblait attrayant pour deux raisons principales :

(1) Le phénol peut servir de sensibilisateur de triplet vis-à-vis de la double liaison, au même titre que le benzène.

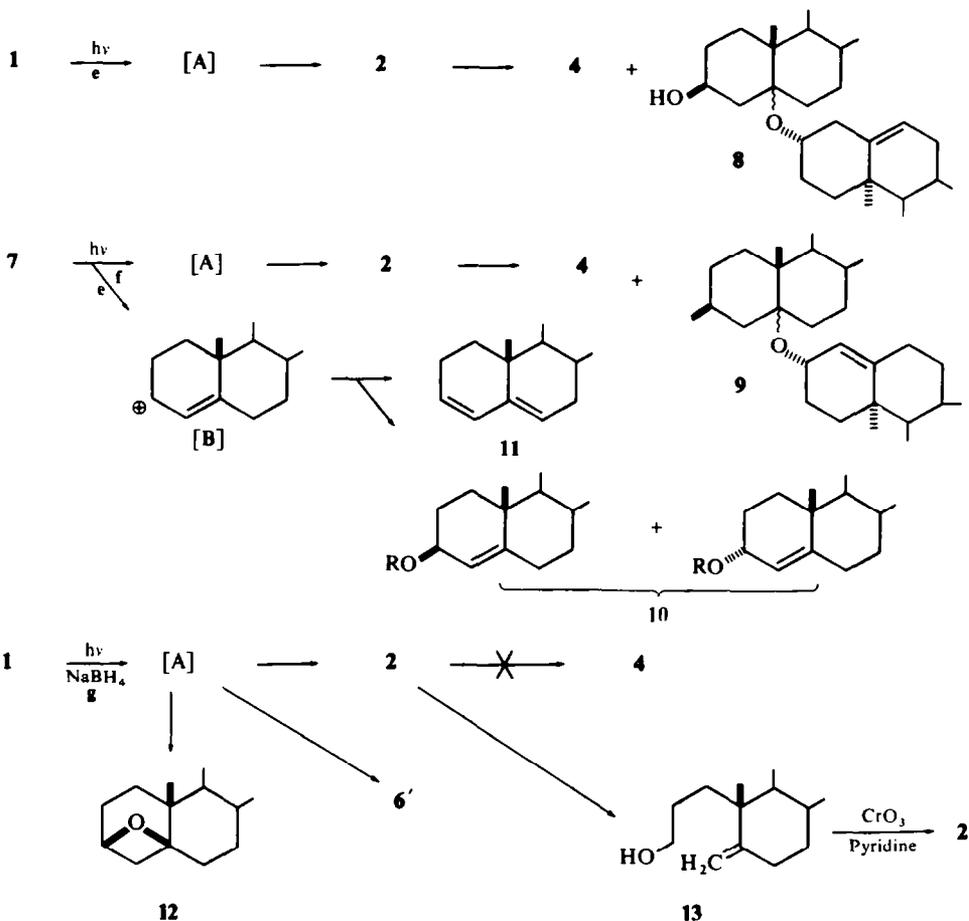
(2) Le phénol irradié devient un acide suffisamment fort¹¹ pour protoner la double liaison et donner le carbocation (**A**) tandis que l'ion phénate, moins nucléophile que OH^- ou MeO^- devrait ralentir la réaction d'addition menant à **5** ou **6** et du même coup favoriser la fragmentation.

C'est effectivement ce qui est observé par irradiation de **1** dans les conditions **e**, qui permettent d'élever le rendement en oxétanne jusqu'à 50% environ.

Il se forme aussi (selon la concentration initiale de **1**) le dimère **8**, résultant de l'attaque du carbocation (**A**) par une seconde molécule de cholestérol, même lorsqu'on opère à faible concentration en cet alcool homoallylique. Le carbocation (**A**) en ce qui le concerne, est formé par protonation de la double liaison par H^+ provenant du phénol irradié, puisque, en l'absence de celui-ci, il ne se forme pas de dimère; par contre, (**A**) est attaqué non pas par l'anion phénate, mais par une seconde molécule de cholestérol.

L'alcool allylique **7**, irradié dans les mêmes conditions livre bien de l'oxétanne **4** accompagné de nombreux produits secondaires parmi lesquels le dimère **9** dont la formation relève de la même cause que celle de **8**. De plus et de manière analogue à ce qui a déjà été mentionné plus haut au sujet de la protonation de **7**, l'acidité induite provoque la formation d'un second carbocation (**B**) lequel peut subir soit une addition nucléophile par l'anion phénate pour donner **10** (**R = ϕ** ; mélange non séparé de 3α et 3β) soit une élimination pour donner le diène **11**.

* La photochimie des diènes⁴ et des alcools **1** et **2** dans diverses conditions^{5,6} était étudiée dans le laboratoire de l'un de nous (R.B.) avant que ne débute l'étude de la fragmentation.^{4,5,6} Les résultats complets seront publiés ultérieurement.



	4	8	9	10	11	12	13
e Ether/phénol (quartz)							
1	50%	20%	—	—	—	—	—
7	25%	—	10%	35%	15%	—	—
f Ether/anisol(traces de OH ₂ (quartz)							
1	15%	30%	—	—	—	—	—
7	15%	—	25%	—	—	—	—
g i-propanol/xylène (quartz, BH ₄ Na)							
1	—	—	—	—	—	+	+

A ce stade, tout en conservant l'éther qui s'est avéré être le meilleur solvant, nous avons remplacé le phénol par l'anisole, en présence de traces d'eau (conditions f). Le cycle aromatique de l'anisole sert de photosensibilisateur, tandis que la catalyse acide, nuisible dans le cas de l'alcool allylique 7 se trouve supprimée. Si la formation du diène 11 est ainsi effectivement évitée, aussi bien à partir de 1 que de 7, l'oxétanne 4 se forme en quantités moindres que dans les conditions e, et les dimères 8 et 9 sont présents en quantités accrues.

Enfin, s'appuyant sur des travaux antérieurs de l'un d'entre nous (B.W),¹² l'irradiation en présence de borohydrure de sodium a été pratiquée (conditions g), dans le but de piéger l'aldéhyde éthylénique **2** résultant de la fragmentation. L'alcool **13** ainsi formé, facilement oxydable en aldéhyde **2** aurait pu, au prix d'une étape supplémentaire, permettre d'améliorer le rendement final en oxétanne **4** après une seconde irradiation effectuée sur **2** à l'état pur. Cependant, une réaction nouvelle du carbocation (A) prend place: l'attaque nucléophile interne de l'hydroxyle porté en 3 β , qui livre l'oxétanne **12**. La fragmentation a néanmoins lieu, puisque l'alcool **13** espéré est isolé de la réaction, en quantité telle toutefois, que, après oxydation et nouvelle irradiation, le rendement en oxétanne **4** est inférieur à celui observé pour **b** et **f**.

En définitive, la meilleure méthode d'accès vers l'oxétanne **4** reste l'irradiation du cholestérol dans les conditions **f** qui transforme la totalité du produit de départ en un mélange contenant de 40 à 50% d'oxétanne, le reste étant constitué du dimère **8**, facilement séparable. Pour de qui est de l'alcool allylique, les conditions **e** sont moins favorables et c'est l'irradiation selon **b** qui est la meilleure.

Ainsi donc, la formation d'oxétanne, par fragmentation induite photochimiquement d'alcools allyliques ou homoallyliques est une réaction de caractère général en série stéroïde.*

Structure des produits

Aldéhyde éthylénique 2. Ce produit ne peut être isolé totalement pur car dans les conditions d'irradiation **b** il n'est présent qu'à l'état de traces. Cependant, l'irradiation du cholestérol en présence de NaBH₄ (conditions g) permet d'isoler l'alcool primaire **13** avec un bon rendement, accompagné de traces de **12**, en supprimant la formation d'oxétanne **2**. Cet alcool, oxydé immédiatement par l'anhydride chromique livre un produit sous forme semicristalline identique à celui obtenu par irradiation. L'infrarouge montre une bande carbonyle (1730 cm⁻¹) et des bandes attribuées au méthylène exo (3080, 1635, 900 cm⁻¹).

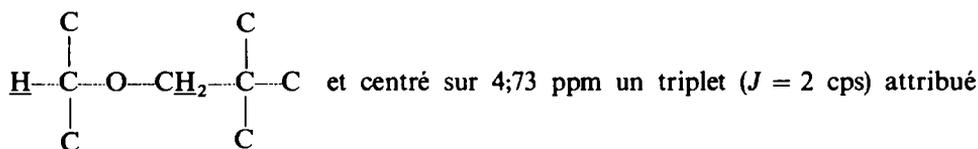
La résonance magnétique nucléaire présente à 9-80 ppm un triplet dont l'intégration montre qu'il renferme un seul proton CHO et, centré sur 4-80 un signal sous forme d'un doublet mal résolu renfermant deux protons attribué au méthylène exo.

Produit 3. Il a été obtenu impur en quantité trop faible pour pouvoir être purifié correctement en vue d'une analyse centésimale. Son spectre de masse présente un pic moléculaire à M⁺ = 460, c'est-à-dire que **3** résulte de l'addition d'une molécule d'éther sur l'aldéhyde **4** (386 + 74). Son spectre IR montre la présence de fonction alcool (3450 cm⁻¹) et éther (1100 cm⁻¹) et d'un méthylène exo (3080, 1635, 900 cm⁻¹). La RMN présente à 4-90 ppm un signal dû au méthylène exo, analogue à celui observé pour **2**, et un signal compatible avec un enchaînement de type CHOH CH(Me) —O—CH₂—Me multiplet à 3-5 ppm, 4H en α de l'hétéroatome et à 1-2 ppm (2 méthyl couplés avec des H en α).

Oxétanne 4. Son analyse centésimale est en accord avec la formule brute C₂₇H₄₆O et montre que **4** est un isomère du produit de départ.

* Au cours de la rédaction de ce mémoire, cette réaction a été appliquée avec succès à un alcool allylique en série décalinique J. A. Marshall, J. P. Arrington, *J. Org. Chem.* **36**, 214 (1971)

L'IR présente deux bandes éther (975, 860 cm^{-1}).¹³ La RMN présente, centré sur 4.58 et 3.97 ppm un système AB, $J_{AB} = 6.1$ cps, $\Delta\nu_{AB} = 36.7$ Hz attribué au CH_2 de l'enchaînement

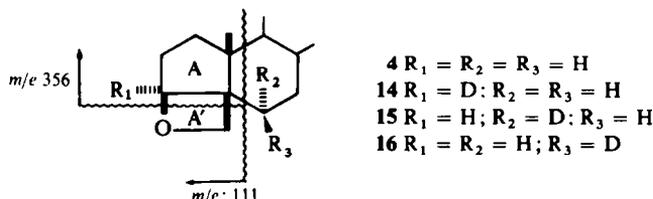


au couplage faible de l'hydrogène H en α de l'oxygène avec un CH_2 adjacent.

La spectrographie de masse permet d'observer 3 pics principaux :

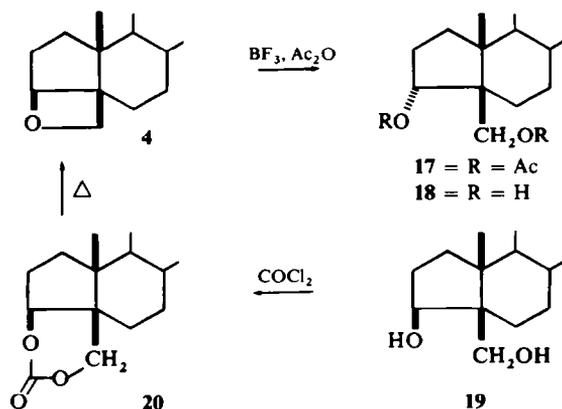
(1) M^+ 386 pic moléculaire, isomère du cholestérol ;

(2) m/e 356. La masse de ce fragment, mesurée avec précision par un spectrographe à haute résolution est de 356.3443 correspondant à une composition centésimale de $\text{C}_{26}\text{H}_{44}$. Ce résultat indique que le fragment éliminé, de masse = 30 contient l'atome d'oxygène et que sa composition est donc CH_2O . La perte d'une molécule de formol sous l'impact électronique est caractéristique des oxétannes.¹⁴



L'analyse de l'oxétanne monodéutérié **14** confirme cette analyse puisque m/e 356 est déplacé totalement à m/e 357. Il en est de même pour les oxétannes monodéutériés en position 6α , **15**, et 6β , **16**.

(3) m/e 111. Ce pic comporte les cycles A et A' et un hydrogène transféré, en provenance du reste de la molécule. Ce fragment est déplacé à m/e 112 pour **14**. L'analyse comparée des spectres de **15** et **16** montre que l'atome d'hydrogène transféré provient à raison d'au moins 80% de la position 6α . En effet, le spectre de **15** présente un pic m/e 111 presque entièrement déplacé à m/e 112, tandis que dans **16** le pic m/e 112 ne représente qu'environ 10% du pic m/e 111.



Les données spectrales précédentes sont en bon accord avec la structure proposée, dont elles ne constituent cependant pas une preuve absolue et ne précisent pas la configuration du cycle supplémentaire A'.

L'ouverture de l'hétérocycle oxygéné par l'éthérate de trifluorure de bore dans l'anhydride acétique effectuée à température ambiante livre un diacétate **17** lequel, par saponification livre le diol **18**. Le spectre de RMN de celui-ci montre que l'une des deux fonctions alcool est primaire: un quadruplet (système AB) centré à 3.76 ppm ($J = 12$ cps $\Delta\nu_{AB} = 7$ cps) attribué au méthylène $-\text{CH}_2\text{OH}$.

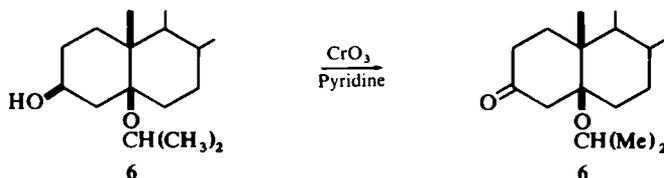
Ce diol résultant d'une ouverture SN_2 avec inversion de configuration sur le carbone secondaire d'un hétérocycle à 4 chaînons est nécessairement *trans*, et, soumis à l'action du phosgène, ne donne pas de carbonate cyclique. Par contre, un diol isomère **19** dont la configuration en 3 est β (et celle en 5 non précisée à ce stade) traité par le phosgène donne bien un carbonate cyclique **20***.¹⁵ Ceci indique que la configuration du CH_2OH de **19**, *cis* par rapport à l'hydroxyle, est β également.

La pyrolyse en tube scelle de **20** livre **2** qui possède donc la configuration 3β 5β . L'acétate **17** et l'alcool **18** possèdent donc les configurations 3α et 5β .

Diol 5. Son analyse centésimale: $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_2$ indique la fixation d'une molécule d'eau sur le cholestérol, ce que confirme la spectrographie de masse $M^+ = 404$ ($396 + 18$). Le spectre IR (3608 cm^{-1} : hydrogène libre; 3495 cm^{-1} : hydrogène lié) est en accord avec la littérature.^{16,17} Enfin, l'acétylation pyridinée livre un monoacétate identique à celui décrit dans la littérature.¹⁸

Ether méthoxyle 6. Sa structure est établie par comparaison avec un échantillon préparé par voie chimique (spectres IR, $F = 60^\circ$; $[\alpha]_D = +10$ identiques).

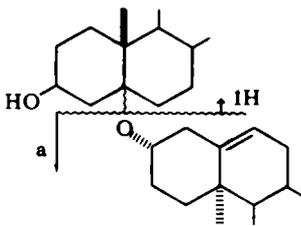
Ether isopropylique 6'. L'analyse centésimale et la spectrographie de masse indiquent la fixation d'une molécule d'isopropanol. L'IR révèle la disparition de la double liaison et la présence d'un hydroxyle et d'une fonction éther. Le spectre de RMN montre à 3.96 ppm un signal élargi renfermant un proton attribué à l'hydrogène 3α , et à 4.05 ppm un sextet ($J = 5.8$ Hz) attribué à $-\text{O}-\text{CH}(\text{Me})_2$. Les signaux des méthyles de la chaîne isopropyle apparaissent sous forme de deux doublets ($J = 5.8$ Hz) centrés respectivement sur 1.16 et 1.22 ppm. La configuration β est attribuée au groupement isopropoxy en s'appuyant sur le déplacement du méthyle 19 (0.83 ppm), qui est du même ordre de grandeur que celui de **6** dont la configuration est certaine.



L'oxydation chromique transforme l'hydroxyle 3β en carbonyle et livre **6''** dont la courbe de dichroïsme circulaire présente un minimum pour $\lambda = 307.5$ nm, caractéristique d'un substituant β sur le carbone 5.⁴⁰

* Deux d'entre nous (D.G. et R.B.) remercient le Dr S. Julia pour la communication préalable de son manuscrit,¹⁵ pour un don généreux de diol **19** et enfin pour de fructueuses discussions au sujet de la structure et de la formation de l'oxétanne **2**.

Dimère 8. Son spectre de masse présente un pic moléculaire $M^+ = 772$ de faible intensité et des fragments m/e 754 ($M^+ - 18$); 384 correspondant à la coupure a; 369 perte de 15 unités par le fragment précédent.



L'IR confirme la présence de l'alcool (3310 cm^{-1}) d'une oléfine ($1650, 860\text{ cm}^{-1}$) et d'une fonction éther (1050 cm^{-1}). La RMN présente un signal dû au proton vinylique porté par C 4 sous forme d'un multiplet identique à celui du cholestérol à 5.4 ppm et un multiplet dont l'intégration montre qu'il renferme 2H, attribués aux 2H en α de l'oxygène portés par chacune des deux moitié stéroïdiques.

Dimère 9. Il présente un spectre de masse ayant même pic moléculaire ($M^+ 772$), mais par ailleurs le spectre RMN est semblable dans la région des oléfines à celui de l'alcool allylique. La structure 9 lui est donc logiquement attribuée, étant donné son mode de formation.

Mélange d'éthers 10. Ce produit semi-cristallin n'a pas été soumis à la microanalyse, cependant, le spectre de masse présente un pic moléculaire $M^+ = 462$ et un pic m/e 369 ($M^+ - C_6H_5O$). L'IR révèle la présence d'une double liaison (1655 cm^{-1}) d'un groupe phényle ($1600, 1590\text{ cm}^{-1}$) et d'une fonction éther aromatique (1240 cm^{-1}). La RMN montre, outre 5 protons benzyliques dont les signaux sont situés entre 6.8 et 7.4 ppm, un proton vinylique sous forme d'un singulet élargi situé à 5.65 ppm attribué au diastéréoisomère β et un multiplet centré sur 5.55 ppm attribué au diastéréoisomère α .

Oxétanne 12. L'analyse centésimale indique une formule brute en $C_{27}H_{46}O$ c'est-à-dire qu'il s'agit d'un isomère du produit de départ 1 et de l'oxétanne 4 dont il diffère par ses caractéristiques spectrales et physiques. Le spectre IR montre une liaison de type éther (967 cm^{-1}). Le spectre de résonance magnétique nucléaire présente à 4.48 ppm un signal à allure de multiplet dont l'intégration indique qu'il renferme un seul proton et un système complexe centré sur 2.35 ppm dû à la présence de deux protons. La technique de double irradiation montre que ces trois protons sont couplés :

L'irradiation dans la zone de 4.48 ppm provoque la simplification du système centré à 2.35 en un système AB, $J_{AB} = 7.5\text{ Hz}$; $\Delta\nu_{AB} = 14\text{ Hz}$. La constante de couplage est celle de deux protons geminaux portés par un oxétanne (ci. oxétanne 4).³⁷

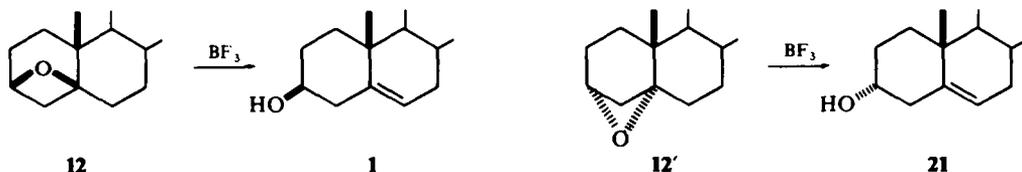
L'irradiation dans la zone de 2.35 ppm simplifie considérablement le système centré sur 4.48 ppm qui apparaît alors sous forme d'un singulet élargi ce qui dénote le couplage faible d'un proton oxétannique avec un CH_2 en α .

L'ensemble de ces données est cohérent si l'on attribue le signal centré sur 4.48 ppm à H 3 et celui centré sur 2.35 ppm aux deux protons portés par C 4.

La spectrographie de masse présente un pic moléculaire $M^+ = 386$ et des fragments à m/e 371 ($M^+ - 15$) et m/e 368 ($M^+ - 18$).

La présence d'un pic métastable vers 350.5 confirme la perte de 18. Le spectre de masse de l'oxétanne isomère $3\alpha, 5\alpha^*$ **12'** préparé par H.B. Henbest *et al.*¹⁹ est identique dans sa partie terminale au spectre de **12**, cependant les constantes physiques différentes font attribuer à **12** la configuration $3\beta, 5\beta$, justifiée d'ailleurs par le mode de formation.

Le traitement de **12** par BF_3/Benz livre l'hydroxy- $3\beta, \Delta^5$ cholestène **1** alors que l'isomère $3\alpha, 5\alpha$ avait livré à H. B. Henbest, dans des conditions expérimentales identiques, l'hydroxy- $3\alpha, \Delta^5$ cholestène. Il y a dans les deux cas rétention de configuration sur le carbone 3 ce qui confirme la structure de **12**.



Alcool éthylénique 13. L'analyse centésimale indique une formule brute en $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}$ correspondant à la fixation de deux atomes d'hydrogène sur **2** ($\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}$). Le spectre de masse présente un pic moléculaire $\text{M}^+ = 388$ en accord avec la formule brute. Le spectre IR montre la disparition de la bande carbonyle de **2** et la présence d'une fonction hydroxyle (3300 cm^{-1}). Par ailleurs, le méthylène exo est toujours présent ($1635, 890 \text{ cm}^{-1}$). La RMN confirme la présence de cette fonction par un signal renfermant deux protons à 4.63 ppm et montre de plus à 3.60 ppm un signal complexe dû aux deux protons en α de l'hydroxyle, ce qui indique que cette fonction est primaire.

DISCUSSION

La transformation photochimique d'un alcool homoallylique ou allylique en oxétanne n'est pas directe mais s'effectue via l'aldéhyde éthylénique **2**. En effet, ce produit, isolé au cours de la réaction **b** ou préparé en quantité plus notable par oxydation de l'alcool **9** et irradié dans les mêmes conditions expérimentales livre bien l'oxétanne **4**. Par ailleurs, la présence de borohydrure de sodium (expérience **g**) inhibe totalement la formation de cet oxétanne, ce qui signifie que la formation de l'hétérocycle résulte bien de la cycloaddition d'une fonction carbonyle sur le méthylène exo.

En fait, la formation de l'oxétanne à partir d'un alcool homoallylique ou allylique est due à deux réactions photochimiques consécutives, dont la première provoquant une fragmentation mène à **2** et la seconde, qui prend place dans le même milieu constitue une classique cycloaddition 2-2.

La fragmentation, réaction photochimique initiale

Le carbocation A, produit photochimique primaire. Le processus photochimique primaire des réactions photochimiques de type ionique concernant les oléfines intracycliques est à présent bien connu.¹⁻³ Le photosensibilisateur qui est souvent un solvant aromatique transfère son énergie de triplet si celle-ci est supérieure à 80 kcal/mol. à l'oléfine. La géométrie orthogonale d'un tel état excité introduit une

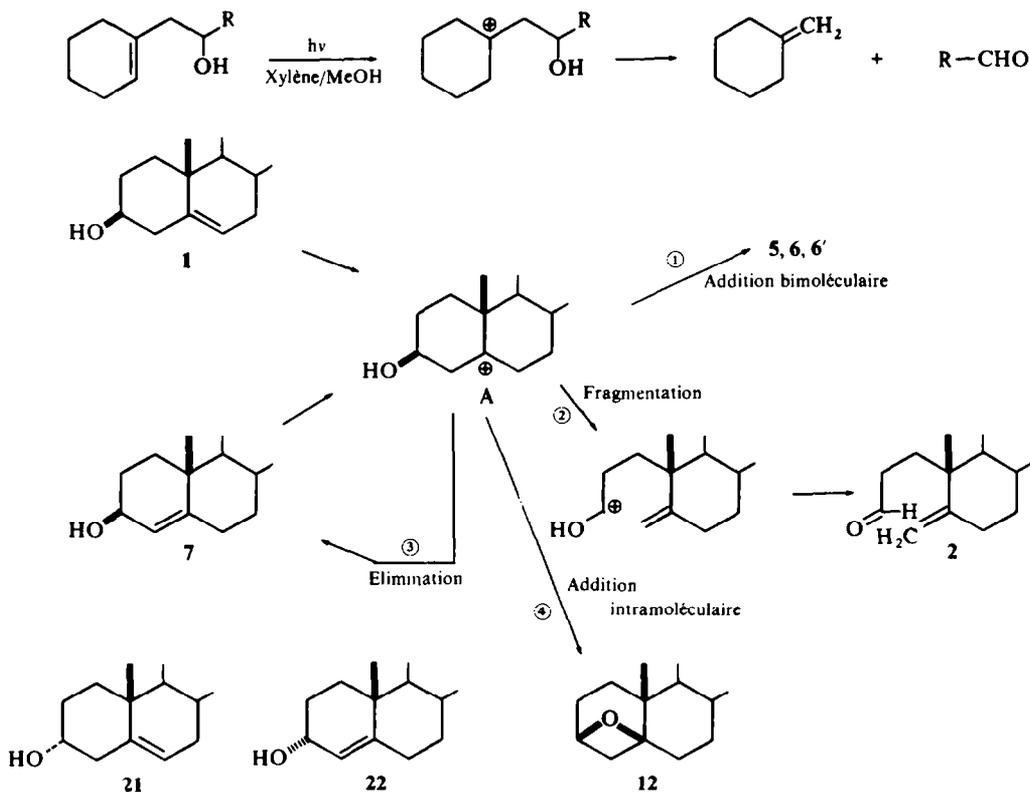
* B. W. et ses collaborateurs remercient le Dr H. B. Henbest pour l'envoi d'un échantillon de ce produit.

une tension stérique considérable dans le cycle, formant ainsi un système très réactif, apte à fixer un proton donné par un alcool ROH, ou par l'eau. Cette protonation peut intervenir sur l'oléfine triplet elle-même, ou sur l'oléfine revenue à un état fondamental, mais ayant cette fois, non plus une géométrie *cis* comme l'oléfine initiale, mais une géométrie *trans*. Cette seconde hypothèse, plausible pour des cycles flexibles possédant 6, 7 ou 8 chaînons l'est nettement moins dans le cas d'un système rigide comme le squelette stéroïde. Par ailleurs, l'addition photochimique directe (sans sensibilisateur) effectuée sur des oléfines stéroïdes n'est plus stéréospécifique. La géométrie de l'oléfine singulet, différente de celle de l'état triplet (l'angle que font entre elles les orbitales antiliantes π^* est inférieur à celui attribué au triplet) et sa durée de vie plus brève expliquent ce comportement photochimique particulier, et sont en faveur de la protonation de l'état excité. En effet, une double liaison *trans* à l'état fondamental, qu'elle provienne du triplet ou du singulet (en admettant que ceci soit possible) devrait se comporter de la même manière vis-à-vis d'un proton et donner les mêmes produits finaux, ce qui n'est pas le cas. Par contre, il est très plausible qu'un carbocation puisse avoir une géométrie différente selon qu'il résulte de la protonation de deux états excités différents entre eux par la géométrie et la durée de vie, comme le sont le singulet et le triplet d'une oléfine portée par un système rigide.²⁰ C'est pourquoi nous admettons que c'est l'oléfine triplet qui est protonée pour donner naissance à un carbocation [A] considéré comme le "produit" photochimique primaire de la réaction photochimique.

La protonation de la double liaison $\Delta-5$ portée par **1** a lieu par la face équatoriale, conformément à règle générale énoncée par J. A. Marshall.³ Ce fait a été démontré en ce qui concerne **1** dans le laboratoire de l'un d'entre nous (R.B) par irradiation dans un mélange de benzène + MeOD.⁶ La stéréochimie de la protonation de la double liaison $\Delta-4$ ne peut être déterminée directement puisqu'on n'observe pas de produit d'addition sur le carbone 5 dans ces conditions (*cf.* plus haut). Par contre, le carbocation issu de la protonation de $\Delta-4$ et l'examen comparé des spectres RMN de divers oxétannes deutériés est en faveur d'une protonation en 4α équatoriale* comme sur la position 6.

Destinée du carbocation. S'il est placé en présence d'un excès de ROH (R = H, expérience **a**; R = Me, expérience **d**), le carbocation formé à partir de **1** subit une addition nucléophile par RO⁻ pour donner **5** et **6**, considérés, ainsi que tous les produits qui en résultent, comme des produits photochimiques secondaires. Cependant, la fragmentation, réaction concurrente intramoléculaire se produit également; elle est très minoritaire dans les conditions **d** mais devient largement prépondérante, en présence de faibles concentrations en nucléophile RO⁻ (**b** R = H; **c** R = Me) tandis que les conditions de l'expérience **a** sont intermédiaires. La configuration de la fonction hydroxyle portée en position 3 n'influe pas sur le déroulement de la fragmentation puisque l'épicholestérol **21** et l'hydroxy- 3α cholestène-4, **22**, irradiés selon **b** ou **c** donnent les mêmes produits avec des rendements du même ordre que leurs diastéréoisomères respectifs **1** et **7**. Le premier exemple de fragmentation photochimique a été rapporté par P. J. Kropp *et al.*²¹ en série cyclohexénique. L'alcool homoallylique étudié par cet auteur est tel que le carbonyle et l'oléfine finaux sont portés par deux molécules distinctes, tandis que dans notre cas, les deux chromophores appartiennent

* Les arguments à l'appui de cette affirmation ne peuvent être développés qu'après discussion du mode de formation de l'oxétanne (*cf.* partie B).



à une même molécule (ce qui favorise d'ailleurs la seconde réaction photochimique menant à l'oxétanne 4).

La fragmentation photochimique est analogue en ce qui concerne les *produits formés* aux réactions de fragmentation de type divers :

Traitement basique de tosylates γ -hydroxylés²² ou γ -aminés.²³ Lorsque les groupes partants sont en position anti-périplanaire par rapport à la liaison qui se rompt, la réaction est concertée. Ceci n'est évidemment pas le cas dans la réaction photochimique puisque l'intermédiaire qui est le carbocation (A) a une existence réelle, ce qui suffit à exclure une réaction concertée.

Traitement par des acides forts de γ -diols²⁴ qui provoquent la formation d'un carbocation homoallylique ressemblant beaucoup à (A).

Traitement thermique d'alcools homoallyliques porteurs d'une double liaison extracyclique²⁵ dont le mécanisme est mal connu.

Une réaction photochimique nouvelle est provoquée par l'irradiation de 1 dans les conditions g.

Le nucléophile $(\text{Me})_2\text{CHO}^-$ présent en excès dans le milieu s'additionne sur [A] comme dans les expériences a et d mais la fragmentation prend néanmoins place et donne 2 qui, sous l'action du borohydure est réduit immédiatement en alcool 13. La formation de 12 ne peut s'expliquer par une cycloaddition (précisément parce que le carbonyle est réduit) et doit donc être expliquée par une attaque nucléophile *interne* de l'hydroxyle $\beta\beta$ sur [A]. le rôle de l'hydrure et de l'encombrement du nucléophile

arrivant par la face β de la molécule resant à élucider, Cependant cette réaction se rattache à l'important groupe des réactions de voisinage.²⁶

Enfin, en plus du processus d'addition inter et intramoléculaire ① et ④, de fragmentation (②), le carbocation (A) peut subir une réaction d'élimination ③. Celle-ci à été signalée dès l'origine par les auteurs qui ont découvert les réactions photochimiques de type ionique sur les oléfines simples^{1,2,3} et a été invoquée dans le cas des alcools allyliques et homoallyliques.^{5,6} Elle a été rapportée par l'un d'entre nous (B.W)⁷ sans que le mécanisme et en particulier la stéréochimie n'en soient précisés.

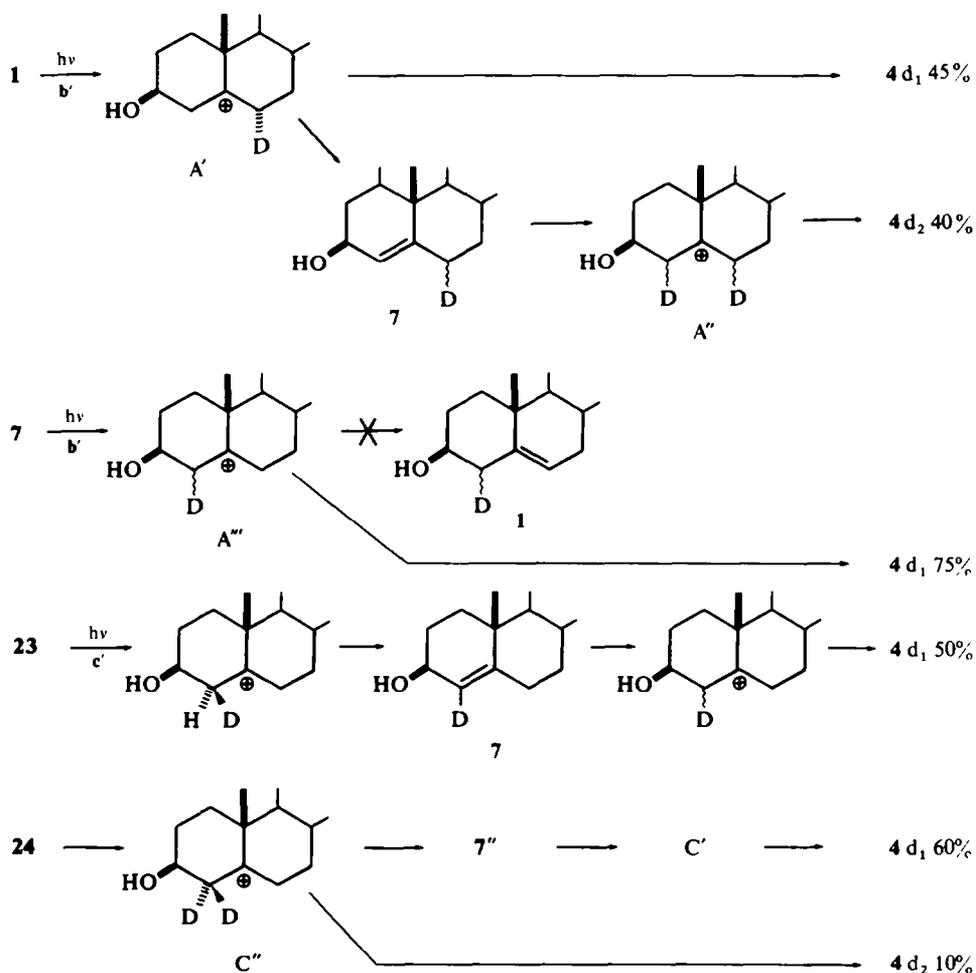
Les expériences b' et c' ont pour but de préciser ces points et de fournir en même temps des éléments permettant de discuter ultérieurement la stéréochimie de la protonation sur la double liaison $\Delta-4$ portée par 7.

L'irradiation de 1 dans les conditions b' (MeOD) conduit à un mélange d'oxétanne monodeutérié (45%) et bideutérié (40%). Ceci signifie que le carbocation A', monodeutérié par protonation de la double liaison $\Delta-5$ au moyen de D⁺ peut se fragmenter pour donner 2 (et ensuite 4, d) ou éliminer l'un des deux atomes d'hydrogène portés par la position 4 pour donner l'alcool allylique monodeutérié 7'. La protonation par

		Oxétannes	
		M ⁺	M ⁺ - 30
	$\xrightarrow{h\nu}$ b'		
		d ₀ = 15% d ₁ = 45% d ₂ = 40% d ₃ = 0	d ₀ = 40% d ₁ = 60% d ₂ = 0
	$\xrightarrow{h\nu}$ b'		
		d ₀ = 25% d ₁ = 75% d ₂ = 0	d ₀ = 100% d ₁ = 0 d ₂ = 0
	$\xrightarrow{h\nu}$ c		
		d ₀ = 15% d ₁ = 85%	d ₀ = 70% (d ₁ = 30%)
	$\xrightarrow{h\nu}$ c		
		d ₁ = 30% d ₂ = 70%	d ₀ = 100% d ₁ = 0 d ₂ = 0

* Le méthanol deutérié utilisé ne contenait pas 100% de CH₃OD: ces mesures de deutérium sont effectuées directement sur les spectres de masse eux-mêmes. Les valeurs ne sont que des approximations, néanmoins valables.

D^+ de celui-ci mène au carbocation A'' dideutérié d'ou provient $4 d_2$ (40%). L'analyse du pic m/e 357 (correspondant à 388-31 et 386-30) montre qu'un seul atome de deutérium est porté par l'hétérocycle. Si les deux deutérium étaient portés par C 6, ce fragment devrait être dideutérié, et si les deux deutérium étaient portés par C 4, ce fragment ne devrait contenir aucun deutérium.



Or, l'examen du tableau indique que ceci n'est pas le cas et justifie le chemin réactionnel proposé, ($A' \rightarrow 7' \rightarrow A''$). L'irradiation selon b' de l'alcool allylique 7 livre un oxétanne monodeutérié (d_1 75%). Ce deutérium se trouve exclusivement porté par le cycle oxétanne, puisque le pic m/e 356 (387-31 et 386-30) ne contient plus aucun deutérium. Ceci signifie que le carbocation A''' monodeutérié sur C 4 se fragmente immédiatement (pour donner 2 puis $4 d_1$) et qu'aucun des hydrogènes portés par C 6 ne s'élimine pour donner un carbocation A'' dideutérié analogue à partir de l'alcool homoallylique ($d_1 = 0$ sur $M^+ - 30$).

La comparaison de ces deux expériences confirme que le carbocation issu de la protonation de la double liaison $\Delta-5$ n'a pas le même comportement que celui issu de

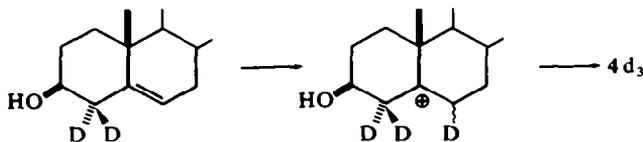
la protonation de $\Delta-4$ en ce qui concerne le processus s'élimination. Ceci avait déjà été remarqué par l'un d'entre nous (R.B.) dans l'analyse des produits d'addition (conditions d).^{5,6} Il est plausible que les énergies mises en jeu et donc les conformations adoptées par le cycle stéroïde ne soient pas absolument identiques dans les deux cas.

Par contre, il semble bien que le comportement de A, issu de la protonation de $\Delta-5$ ou de $\Delta-4$ soit identique *vis-a-vis de la fragmentation* (expériences a, b, b', c, c').

Les deux expériences dans les conditions c réalisées sur **23** qui porte un deutérium introduit stéréospécifiquement en 4β d₁ et sur **24** (4, 4 d₂) apportent un renseignement sur la stéréochimie du processus d'isomérisation $\Delta-5 \rightarrow \Delta-4$. En effet, l'irradiation de **23** livre un oxétanne qui a perdu environ la moitié du deutérium présent sur l'alcool initial. Ceci signifie que l'élimination de l'un des deux hydrogènes portés par C 4 (carbocation C) n'est pas stéréospécifique. Si elle l'était, l'oxétanne formé devrait avoir retenu ou perdu la *totalité* du deutérium présent sur **23**. Le deutérium porté par l'oxétanne est bien localisé sur la position 4 puisque le fragment à *m/e* 356 n'est pas déplacé à *m/e* 357 et correspond donc bien à la perte de 31 unités de masse par **23** monodeutérié, $M^+ = 387$. Les résultats de l'expérience précédente sont confirmés par l'irradiation de **24** dans les mêmes conditions. En effet, le carbocation dideutérié C' perd la moitié de son deutérium environ. Ceci confirme la réalité de l'isomérisation de l'alcool homoallylique en alcool allylique, puisque une très faible proportion de C'' subit la fragmentation *avant* de subir l'élimination menant à 7'' Les deux atomes de deutérium restant sur l'oxétanne d₂ sont localisés sur le carbone 4 puisque le pic $M^+ - 30$ correspond bien à la perte de 32 unités de masse par un substrat dont le poids moléculaire est $M^+ 388$. Cette série d'expériences montre donc que le processus de déprotonation du carbocation (A) dans les conditions b' et c' ne concerne que les hydrogènes portés par C 4*, et ceci de façon non stéréospécifique.

Quant à la stéréochimie de la protonation sur C 4, elle ne peut être déduite directement de la configuration du deutérium porté par les divers oxétannes deutériés et sera discutée plus loin.

* L'un d'entre nous (B.W.) rapporte la présence d'un oxétanne d₃ obtenue par irradiation de **1** dans l'isopropanol deutérié. L'introduction de trois atomes de deutérium nécessite une déprotonation sur le carbone 6 permettant l'entrée d'un troisième atome de deutérium sur un carbocation déjà bideutérié :



Nous n'avons pas répété systématiquement cette expérience. Cependant, nous jugeons utile de résumer le comportement versatile du carbocation (A):

Il n'a pas le même comportement vis-à-vis des réactions d'addition selon qu'il est issu de la protonation de **1** ou de **7**.

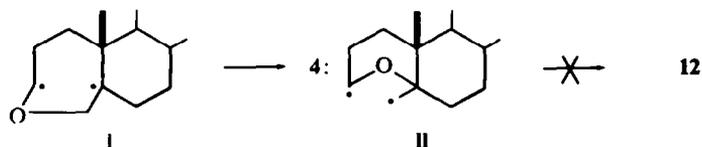
Par contre, il semble se comporter de la même manière, quelle que soit sa provenance vis-à-vis de la fragmentation.

Les processus d'élimination sont variables selon l'origine de ce carbocation et les conditions expérimentales.

La cycloaddition, seconde reaction photochimique

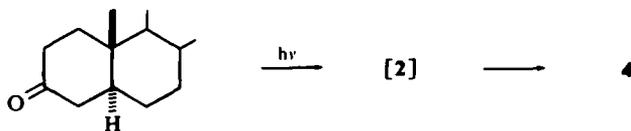
La formation d'oxétanne par addition d'un carbonyle sur une double liaison est une réaction photochimique bien connue, et largement documentée.^{27, 28}

Elle implique l'attaque de l'oléfine dans son état fondamental par le singulet $n \rightarrow \pi^*$ du carbonyle qui, en l'occurrence se comporte comme un système nucléophile à 3 électrons.²⁹ Le fait que nous opérons dans le benzène ne modifie sans doute pas le processus, puisque le benzène peut transférer facilement son singulet au carbonyle.³⁰ Le sens de l'attaque est tel que l'intermédiaire le plus stable se forme. Dans le cas présent, il est facile de choisir entre les deux possibilités I et II :



En effet, le diradical II porteur d'un radical primaire est moins stable que I dont l'examen des modèles moléculaires laisse d'ailleurs prévoir la configuration de l'oxétanne 4. Il est à noter que la formation de 12 dans les conditions f ne résulte pas d'une cycloaddition de ce type, puisque, dans ce cas, le carbonyle formé par fragmentation est immédiatement réduit par le borohydrure. Si 12 avait pu se former malgré tout par un intermédiaire du type II, il aurait dû être présent également dans toutes les autres expériences. C'est pourquoi la discussion du mode de cyclisation et la comparaison de I et II confirme le mécanisme ionique proposé plus haut pour la formation de 12.

La formation d'oxétanne par cycloaddition peut être bimoléculaire ou intramoléculaire. Dans ce cas, les deux fonctions mises en jeu sont souvent issues de l'irradiation d'une cétone subissant une réaction de type Norrish III, qui livre précisément un chromophore carbonyle et une oléfine portés par un même substrat. C'est ainsi que des oxétannes sont obtenus par irradiation de cétones bicycliques pontées.³¹⁻³³ La littérature rapporte aussi un exemple, unique à notre connaissance de formation d'un oxétanne à partir d'une cétone en série cyclanique. C'est ainsi que P. Bladon³⁴ irradiant un 12-céto stéroïde obtient par l'intermédiaire d'un aldéhyde éthylénique un oxétanne sur le cycle C du stéroïde. Dans le laboratoire de l'un d'entre nous (R.B.) l'irradiation de la cholestanone 25 dans le benzène a livré un oxétanne 4 absolument identique à celui issu des expériences a... e ci-dessus mais l'intermédiaire 2 n'a pu être isolé.



L'addition d'éther sur le carbonyle de la fonction aldéhyde de 2 qui livre 3 est une réaction photochimique de type radicalaire observée en particulier par J. Meinwald³² qui obtient jusqu'à 35% de produit d'addition de ce type au cours de l'irradiation de la bicyclo [2.1.1] hexane-2-one dans l'éther. Ce processus n'est que minoritaire dans les conditions que nous utilisons, car le benzène ou le phénol favorisent la cyclisation en oxétanne, au détriment de ce type de réaction.

L'existence d'un intermédiaire de type II, dans lequel une isomérisation est possible par libre rotation du $-\text{CH}_2$ étant écartée par deux séries d'arguments différents, il est possible à présent de comparer les spectres RMN de divers oxétannes deutériés issus des réactions selon *b'* et *c'* et de remonter à la stéréochimie de la protonation sur la double liaison $\Delta-4$.

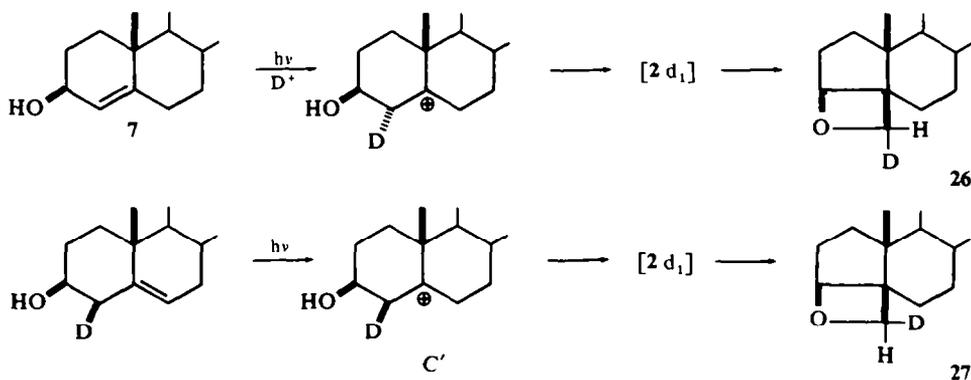
L'oxétanne **26** obtenue après irradiation de **7** en présence de MeOD présente un spectre de RMN sur lequel on relève :

Un triplet centré sur 4.73 ppm attribué à H_3 $J_{3-2\alpha} \neq J_{3-2\beta}$.

Un quadruplet se présentant sous forme d'un système AB, $\delta_A = 4.6$ ppm; $\delta_B = 3.98$ et correspondant au couplage de deux protons méthyléniques non équivalents. $J_{4\alpha-4\beta} = 6$ Hz (couplage geminal sur un cyclobutane.³⁷)

L'intégration montre que le signal A renferme 0.8 H tandis que celle du signal B renferme 0.4 H. Ceci dénote une protonation de **7** non pas stéréospécifique (ce qui aurait réduit le système AB observé sur l'oxétanne à un singulet dû à l'un ou l'autre des protons), mais une certaine *stéréosélectivité* lors de la protonation. En effet, si il n'y avait eu aucune stéréosélectivité, on aurait dû observer une répartition égale du deutérium sur l'oxétanne issu de **7**.

Le processus de fragmentation consécutif à la protonation n'est pas concerté et on ne peut donc raisonner sur la stéréochimie du deutérium porté par la double liaison de **2 d**₁. Cependant, l'irradiation du cholestérol stéréospécifiquement deutérié en 4β , **23** conduit par l'intermédiaire de *c'* (et de **2' d**₁ dont la formation intervient selon un processus identique à celui de **2 d**₁) à l'oxétanne **27**.



La répartition du deutérium sur celui-ci est différente de celle de **26** puisqu'on retrouve en intégrant A (à 4.60 ppm) 0.6 H et en intégrant B (à 3.98 ppm) 0.9 H. Ceci dénote grosso-modo pour le deutérium porté par le carbone 4 de **27** une stéréochimie inverse de celui de **26**.

La stéréochimie est donc conservée au moins partiellement au cours de la fragmentation (sinon **26** et **27** devraient avoir la même répartition en deutérium). Nous devons donc remonter au stade précédent pour expliquer la différence de répartition. Le carbocation issu de la protonation de **23** n'a pas conservé la totalité du deutérium; (puisque'il y a le processus de déprotonation). Par contre, le deutérium restant a nécessairement conservé sa configuration: 4β . Ceci nécessite alors d'admettre que la protonation de **7** par D^+ mène à un carbocation *c'''* de configuration inverse, c'est-à-dire 4α équatoriale, direction d'entrée de D^+ sur la double liaison excitée.

Cette conclusion est conforme à la règle générale de J. A. Marshall³ déjà vérifiée en série stéroïde dans le cas de la protonation sur C 6.^{5,6} Il est à remarquer que G. Just *et al.*³⁶ ont observé une stéréochimie identique au cours de la protonation photochimique de l'éther de diénol Δ -3-5.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris en tube capillaire (avec correction) ou sur microscope à platine chauffante. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés en solution dans le CHCl_3 au moyen du Quick polarimètre Jouan-Roussel pour la raie D du sodium. Les spectres de RMN sont enregistrés sur le spectromètre Varian A-60 ou le spectromètre Perkin-Elmer R-12, en solution dans le CDCl_3 , avec le TMS comme référence interne. Les spectres de masse sont déterminés sur appareil MS 9. Les spectres IR sont effectués sur "Infracord" Perkin-Elmer. Les irradiations sont effectuées dans un réacteur muni d'un diffuseur de gaz (azote) dans lequel plonge un manchon de quartz refroidi par circulation d'eau à l'intérieur duquel se trouve une lampe de 450 W, de type Hanovia dont la plage d'émission s'étale sur tout le spectre. La séparation des produits se fait par chromatographie sur colonne d'alumine Merck ou Woelm d'activité II, III en utilisant des quantités d'alumine de l'ordre de 20 à 40 fois celles des produits à séparer, et sur plaques analytiques (minces) ou préparatives (épaisses) de Kieselgel HF 254 + 366 Merck.

Irradiation photosensibilisée du cholestérol selon (a). Une solution de 8 g de cholestérol (1) dans 830 cm^3 de t-BuOH, 210 cm^3 d'eau et 10.5 cm^3 d'o-xylène (sensibilisateur) est irradiée selon la méthode décrite plus haut pendant 40 heures. Après distillation du solvant sous pression réduite, on obtient 7.05 g d'un solide jaune. Une plaque analytique révèle la présence de deux produits principaux à R_f 0.53 et 0.15. Le produit brut, en solution dans l'hexane, est chromatographié sur colonne d'alumine. Les fractions sont éluées comme l'indique le Tableau I.

TABLEAU I

Fraction	Solvant-volume	Poids	Description
1	Hexane 1-51	0-156	huile
2	Benzène-hexane (1:9) 1-51	0-510	solide incolore
3	Benzène-hexane (1:3) 1-51	1-398	solide incolore
4	Benzène-hexane (1:1) 1-51	0-472	huile
5	Benzène 1-51	0-386	huile
6	Ether-Benzène 1:9) 1-51	0-426	huile
7	Ether-benzène (1:3) 1-51	0-211	huile
8	Ether-benzène (1:1) jusqu'à CHCl_3 -MeOH-EtOAc (1:1:1) 121	4-248	solide pateux jaune

La fraction 3 contient principalement le produit de R_f 0.53. La cristallisation de celle-ci dans l'acétone donne des cristaux blancs (864 mg.) de point de fusion 112-116°. Après recristallisation dans l'acétone CH_2Cl_2 700 mg de 3,5 oxydiméthylène A nor cholestane (4) sont recueillis: $F = 115, 5-117^\circ$; $[\alpha]_D + 60,0$; IR: 990, 970, 860 cm^{-1} ; RMN: 1H (C-3) (triplet: $J = 2$ cps) à 4.73 ppm, 2H (méthylène C-4) sous forme d'un système AB centré à 4.58 et 3.97 ppm ($J = 5.1$ cps, $\Delta\nu_{AB} = 36.7$ cps); SM: $M^+ = 386$; m/e 371, 368, 356, 111. (Calc. $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}$: C, 83.89; H, 11.99. Tr: C, 83.97; H, 11.98%). La fraction 8 est fortement enrichie en produit de R_f 0.15. La cristallisation de ce produit dans le MeOH suivie d'une recristallisation dans un mélange MeOH-ether fournit 1.74 g. de diol 3 β , 5 β cholestane (5) sous forme de *cris taux* jaune pale. $F = 150.5-151.5^\circ$; $[\alpha]_D + 35.6^\circ$. IR: 3608 et 3495 cm^{-1} ; SM: $M^+ 404$; m/e 386, 368, 249 et 110. (Calc. $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_2$: C, 80.14; H, 11.96. Tr: C, 80.35; H, 12.23%).

Irradiation sensibilisée de l'hydroxy-3 β , cholest-4-ène selon (a). Une solution de 250 mg. d'hydroxy-3 β cholest-4-ène dans le système ternaire de solvants composé de 118 ml BuOH, 30 ml. d'eau et 1.5 ml. d'o-xylène est irradiée comme il est décrit plus haut pendant 24 hr. La chromatographie sur colonne d'alumine des produits obtenus livre d'une part 68 mg. d'oxétanne 4 et d'autre part 26 mg d'un produit se révélant identique à 5 obtenu dans l'irradiation du cholestérol. ($F = 149-150^\circ$ et même IR).

Irradiation du cholestérol selon (b). 500 mg. de cholestérol sont dissous dans une solution de 200 cm^3 d'ether, 2 cm^3 de C_6H_6 et 2 cm^3 de MeOH. Après 20 hr d'irradiation, la solution est évaporée à sec, le

mélange des produits obtenus est séparé sur colonne d'alumine. Les fractions élevées au moyen d'un mélange pentane C_6H_6 (1 : 1) livrent après cristallisation dans le pentane 30 mg d'oxétanne identifié (F. et IR) avec 4 obtenue selon a. Les autres produits de l'irradiation présents à l'état de traces sont identifiés avec ceux obtenus dans l'irradiation.

Irradiation du cholestérol selon (c). Une solution de 500 mg. de cholestérol dans un mélange composé de 200 cm³ d'éther, 2 cm³ de C_6H_6 et 2 cm³ de MeOH est mis à irradier pendant 30 hr. La chromatographie conduite de la même manière que précédemment livre 40 mg. de l'oxétanne 4 (point de fusion identique et même IR).

Irradiation de l'hydroxy-3 β cholest-4-ène selon (b et c). Les conditions opératoires sont les mêmes que lors de l'irradiation du cholestérol selon (b) et (c). Seul l'oxétanne 4 a été séparée et identifiée. Les autres produits obtenus sont en très faible quantité.

Irradiation du cholestérol selon (e). 3 g de cholestérol et 2.3 g de phénol sont mis en solution dans 300 cm³ d'éther. Après 24 hr d'irradiation une grande partie du produit de départ s'est transformée. La solution évaporée sous vide livre 5.5 g. de résidu qui est chromatographié sur colonne d'alumine (150 g). Les fractions sont éluées comme suit :

Fraction	Solvant-volume	poids	Description
1	Benzène-pentane (1 : 3) 400 cm ³	100 mg	huile
2	Benzène-pentane (1 : 2) 3l	2.0 g	produit blanc
3	Benzène-pentane (1 : 1) ll.	0.2 g	huile
4	Benzène-puis benzène-éther (1 : 1) ll.	0.7 g	huile jaune

La fraction 2 après cristallisation dans le pentane livre 1.5 g de produit cristallisé blanc identique à 4 (Rdt 50%). Le traitement des eaux-mères sur plaque préparative (silice HF 256 + 366) élue au CH_2Cl_2 livre : d'une part un mélange fortement enrichi en 3.4 seco cholest-4-en 3 ol(2). IR: 3080, 2710, 1720, 1635, 820 cm⁻¹. La RMN montre un proton aldéhydique sous forme de triplet à 9.8 ppm et un doublet élargi à 4.8 ppm) et d'autre part, le 3-4 seco cholest-4-ène 3.3 hydroxy (1' diéthyl éther) 3, en faible quantité non cristallisée. IR: 3080, 1635, 830 cm⁻¹; 3450 et 1100 cm⁻¹; RMN: doublet centré à 4.58 ppm ($J = 8$ cps) 2H; multiplet à 3.5 ppm (4 H); Me 19.1 ppm, Me18 0.67. SM: $M^+ 460, m/e 414, 387, 386, 73$. La fraction 3 (200 mg) est dissoute dans la pyridine (3 cm³). On ajoute à froid 0.5 cm³ Ac_2O ; après 12 hr, le produit est extrait à l'éther et 220 mg. de produit brut sont obtenus. Le spectre de RMN de celui-ci montre à $J = 5.38$ ppm un multiplet dû au proton vinylique du cholestérol 1 et à 5.25 ppm un singulet dû à celui de l'alcool 7.

Irradiation du cholestérol dans les conditions (f). 3 g de cholestérol 1 sont mis en solution dans 300 cm³ d'éther et 20 cm³ d'anisole. Après 30 hr d'irradiation, la solution éthérée est concentrée. Un précipité cristallin se dépose. Après lavage et séchage, 1 g de dimère 8 est obtenu, qui est cristallisé dans un mélange éther-MeOH: F 213-215° IR: 3310, 1650, 1030, 860 cm⁻¹; RMN: 1 H à $\delta = 5.4$ ppm (multiplet); 2 H à $\delta = 4$ ppm; SM: $M^+ 772; m/e 754, 384, 369$. Après acétylation du produit, le spectre IR ne présente plus de bande à 3310 cm⁻¹ et les bandes à 1739 et 1250 cm⁻¹ apparaissent (ester). Les autres produits de l'irradiation mis en solution dans un mélange pentane C_6H_6 2-1 sont chromatographiés sur colonne d'alumine. Sont obtenus successivement 500 mg d'oxétanne 4 et 1 g. d'un mélange de 1 et 7.

Irradiation de l'hydroxy-3 β cholest-4-ène 7 selon (e). 2 g d'alcool 7 et 1.8 g de phénol sont dissout dans 300 cm³ d'éther. La solution est irradiée pendant 5 hr. Après distillation du solvant sous pression réduite, le produit est dissout dans le pentane et chromatographié sur colonne d'alumine. Les fractions éluées au pentane sont rassemblées et traitées sur une plaque préparative. L'élué par le mélange pentane 100/ C_6H_6 2 permet de séparer 2 zones.

R_f 0.9—cholestadiène-3,5, 11 (300 mg) recristallisé dans le pentane, livre un échantillon analytique: F 79°; $[\alpha]_D -120$ identique au produit de référence.

R_f 0.5—mélange des éthers phénoxy-3 α + phénoxy-3 β cholestène-4, 10 (600 mg). IR: 1655, 1600, 1590, 1240, 1030, 750, 690 cm⁻¹; RMN: 5H de 5.8 à 7.4 ppm, multiplet à 5.65 et t.55 ppm. SM: $M^+ = 462; m/e 369, 94$. Les fractions suivantes livrent successivement: l'oxétanne 4 (500 mg), l'éther 3 (traces) et du produit de départ non transformé (500 mg).

Irradiation de l'hydroxy-3 β cholestène-4 selon (f). 100 mg d'alcool 7 sont dissout dans 20 cm³ d'éther et 0.5 cm³ d'anisol. Après 12 hr d'irradiation, le produit brut est chromatographié sur plaque préparative élue au CH_2Cl_2 MeOH (1%). 15 mg. de 4 sont obtenus ainsi que 25 mg d'un produit non cristallisé, fortement enrichi en dimère 9. SM: $M^+ = 772$; RMN: 1H à $\delta = 5.3$ ppm (singulet).

Irradiation du cholestérol selon (g): Photoréduction du cholestérol en présence de borohydrure. Une solution de 5 g de cholestérol **1** dans 3 litres d'isopropanol contenant 8 g de NaBH_4 et 40 ml d'*o*-xylène est irradiée sous azote par une lampe Hanovia haute pression de 450 W (679 A-36) dont la lumière est filtrée par du vycor. Après 45 hr, la totalité du produit de départ a disparu et le mélange réactionnel, évaporé sous vide est repris par le CHCl_3 (4 \times 200 ml). La phase organique évaporée à sec montre par chromatographie en couche mince la présence de six produits. Ce mélange est chromatographié sur une colonne de 200 g d'alumine Woelm (activité II).

Les fractions suivantes ont été éluées:

A-I	Hexane		400 ml	2-701
A-II	Hexane		600 ml	0-578
A-III	Hexane-benzène	975:25	1000 ml	0-738
A-IV	Hexane-éther	7:3	1000 ml	1-520
A-V	Hexane-éther	1:1	500 ml	traces

Epoxy-3 β ,5 β cholestane 12. La fraction A-I (2-701 g) est constituée d'un mélange de trois produits. Elle est chromatographiée de nouveau sur une colonne d'alumine Woelm d'activité II.

Les fractions suivantes sont éluées:

B-I	Hexane	600 ml	0-226 g	substance non stéroïdique
B-II	Hexane-éther	1500 ml	1-600 g	au total

Les fractions hexane-éther n° 51 à 69 (de 6 ml chacune) fournissent un résidu cristallin, lequel, après cristallisation dans l'acétone livre 0-82 g de **12**: F 54-55°; $[\alpha]_D = +45$ (CHCl_3); IR: (nujol) ν_{OH} 3300 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C-O}}$ 967 éther cyclique. (Calc. $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}$: C, 83-87; H, 11-99. Tr: C, 83-76; H, 11-73%). 20 mg de **12** sont traités par l'éthérate de BF_3 dans le C_6H_6 selon H.B. Henbest.¹⁹ Le mélange réactionnel brut obtenu après extraction à l'éther, chromatographié sur plaque préparative, livre 5 mg de cholestérol **1**, F 148° (sans dépression en mélange avec **1**): IR superposable à **1**. B-III Hexane-éther 8:2 0-756 g d'un produit huileux mélange complexe qui n'a pu être analysé.

Hydroxy-3 β isopropoxy-5 β cholestane 6'. Les fractions A-III et A-IV contenant principalement **6'** et **13** sont réunies puis chromatographiées de nouveau sur une colonne d'alumine d'activité II. C-I L'élué à l'hexane (1000 ml) puis à l'hexane/éther 9:1 livre 1-243 g de **6'** sous forme d'une huile non cristallisée. $[\alpha]_D = +16-7$; IR: ν_{OH} 3475; $\nu_{\text{C-O}}$ 1000-1050 cm^{-1} . SM: $\text{M}^+ 446$; *m/e* 431 (M-15), 403 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7 = 43$), 386 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_8\text{O}$ isopropanol = 60). (Calc. $\text{C}_{30}\text{H}_{54}\text{O}_2$: C, 80-65; H, 12-18. Tr: C, 79-98; H, 12-05%). Un paranitrobenzoate cristallisé est obtenu sous forme d'aiguilles jaunes cristallisant dans le MeOH F 173-174-5°. IR: 1713, *p*-nitrobenzoyl, 1530, 1352, nitro: (Calc. $\text{C}_{37}\text{H}_{53}\text{NO}_5$: C, 74-58; H, 9-64; N, 2-35. Tr: C, 74-42; H, 9-43; N, 2-62%).

Ceto-3 isopropoxy-5 β cholestane 6'. L'oxydation de 133 mg de **6'** en solution dans 5 ml de pyridine par addition de 100 mg d'anhydride chromique en solution pyridinée, livre, au bout d'une nuit, un produit brut par extraction au CHCl_3 . La chromatographie sur colonne de silice livre 93 mg de cétone pure sous forme d'huile. $[\alpha]_D = -3-4$ isopropanol; IR: film 1714 cm^{-1} , cyclohexanone. SM: $\text{M}^+ = 444$. Dispersion rotatoire *c* = 0-93 mg/ml (isopropanol): $[\phi]_{600} -15-27^\circ$, $[\phi]_{575} -13-57^\circ$, $[\phi]_{550} -8-28^\circ$, $[\phi]_{525} 0^\circ$, $[\phi]_{500} +11-87^\circ$, $[\phi]_{475} +33-93^\circ$, $[\phi]_{450} +50-82^\circ$, $[\phi]_{425} +67-82^\circ$, $[\phi]_{400} +77-08^\circ$, $[\phi]_{375} +72-94^\circ$, $[\phi]_{350} -32-24^\circ$, $[\phi]_{340} -62-77^\circ$, $[\phi]_{330} -66-13^\circ$, $[\phi]_{325} -118-75^\circ$, $[\phi]_{320} -229-01^\circ$, $[\phi]_{315} -424-12^\circ$, $[\phi]_{310} -557-75^\circ$, $[\phi]_{307.5} -5-85-30^\circ$, $[\phi]_{305} -530-15^\circ$, $[\phi]_{307} -139-95^\circ$, $[\phi]_{295} +436-83^\circ$, $[\phi]_{290} +1335-9^\circ$, $[\phi]_{280} +2746-2^\circ$, $[\phi]_{270} +3530-1^\circ$, $[\phi]_{260} +3855-4^\circ$, $[\phi]_{250} +3908-5^\circ$.

Hydroxy-3 seco-3,4 cholestene-4, 13. C-II. L'élué à l'hexane/éther 7:3 (fractions 172 à 189 de 6 ml chacune) livre une huile constituée de **13** pur $[\alpha]_D = +41-6^\circ$ (MeOH); SM: $\text{M}^+ = 386$. (Calc. $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}$: C, 83-46; H, 12-53. Tr: C, 83-12; H, 12-50%).

Coprostanol. Des traces, de l'ordre de 2-5% ont été isolées dans les fractions A-III et A-IV. F 97, identique avec un échantillon de référence. SM: $\text{M}^+ = 388$. (Calc. $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}$: C, 83-43; H, 12-45. Tr: C, 83-46; H, 12-53%). **Oxydation de 13.** A une solution de 100 mg de **13** dans 3 ml de pyridine on ajoute 100 mg d'anhydride chromique. Après 2 hr à température ordinaire, le produit est extrait CH_2Cl_2 . On obtient 55 mg de **2** sous forme d'un produit semi-cristallin. L'irradiation de **2** selon **a** livre après 8 hr d'irradiation l'oxétanne **4** comme produit majoritaire.

Identification de l'oxétanne 4. 500 mg de **4** sont dissout dans 5 cm^3 de C_6H_6 . On ajoute 0-2 cm^3 d'une solution fraîchement distillée de BF_3 dans l'éther, puis 2 cc Ac_2O et on laisse 10 min à température ambiante.

Après addition de 30 cm³ d'eau alcaline, le produit est extrait à l'éther. La chromatographie sur colonne d'alumine livre après élution dans un mélange pentane-benzène (2-1) 100 mg. de diacétoxy-3 α .4 A nor cholestane (17) non cristallisé. IR: 1740, 1240, 1030 cm⁻¹. RMN: Un singulet (2H) à 3.8 ppm, un multiplet (1H) à 5 ppm; à 2.04 et 1.98 ppm s singulets (6 H). SM: M⁺ = 488; m/e 428, 368. 80 mg de 17 sont dissout dans un mélange de MeOH (5 cm³) et de soude 2N (1 cm³): la solution est chauffée à reflux pendant 2 hr. L'extraction au CHCl₃ conduit à 50 mg de dihydroxy-3 α .4 A nor cholestane qui est cristallisé dans l'éther: F = 193°; [α]_D = + 27°. IR: 3300, 1030 cm⁻¹. RMN: 2H sous forme de quadruplet à 3.66 ppm (J = 12 Hz) 1 multiplet à 4.7 ppm (1H); 1 singulet à 0.91 ppm (Me 19) et un autre à 0.7 ppm (Me 18); un singulet (2H) à 3.8 ppm, un multiplet (1H) à 5 ppm, à 2.04 et 1.98 ppm 2 singulets (6H).

Oxétanne 4 a partir du diol 19. A une solution de 20 mg de diol 19 dans 15 cm³ de C₆H₆ anhydre et 1 cm³ de pyridine, on ajoute à température ambiante 5 cm³ d'une solution de COCl₂ (à 20% dans le toluène) Après 15 hr à température ordinaire, on extrait à l'éther. L'huile brute est chromatographiée sur plaque, puis après recristallisation dans le MeOH on obtient 65 mg du carbonate cyclique 20: F = 169°; [α]_D = + 7.3. IR: 1768 cm⁻¹; RMN: Singulet à 0.66 ppm (Me 18), singulet à 0.908 ppm (Me 19) un doublet dédoublé à 3.86 ppm (J₁ = 1.75 Hz, J₂ = 11 Hz) un doublet à 4.32 ppm (J = 11 Hz) un multiplet centré sur 4.98 ppm. SM: M⁺ = 430; m/e 415, 386, 355. (Calc. C₂₈H₄₆O₃: C, 77.72; H, 11.18. Tr: C, 77.63; H, 11.01%). 50 mg du carbonate précédent et 5 mg de KCN sont placés dans un tube scellé sous vide. Après chauffage à 230° pendant 20 hr le produit brut est chromatographié sur plaque (éluee au CH₂Cl₂). 6 mg d'oxétanne 4 sont obtenus et identifiés par le PF et les spectres IR, RMN et Masse.

Alcools homo-allyliques deuteries 23 et 24. Le 4 β d₁ cholestérol et le 3 β ol-4,4 d₂ androst-5-ène sont préparés selon la littérature.^{28, 39}

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ P. J. Kropp, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 4091 (1966)
- ² J. A. Marshall, R. D. Caroll, *Ibid.* **88**, 4093 (1966)
- ³ J. A. Marshall, *Accounts of Chemical Research* **1**, 33 (1969)
- ⁴ J. Pusset, R. Beugelmans, *Tetrahedron Letters* 3249 (1967); J. Pusset, *Thèse de 3ème Cycle, Fac. Sciences Orsay*, Dec. (1969)
- ⁵ H. Compaignon de Marcheville, R. Beugelmans, *Tetrahedron Letters* 1901 (1969)
- ⁶ H. Compaignon de Marcheville, *Thèse de 3ème Cycle, Fac. Sciences Orsay, Déc.* (1969)
- ⁷ J. A. Waters, B. Witkop, *J. Org. Chem.* **34**, 3774 (1969)
- ⁸ D. Guenard, R. Beugelmans, *Tetrahedron Letters* 1705 (1970)
- ⁹ J. Okada, K. Shibata, M. Kawanisi, H. Nozaki, *Ibid.* 859 (1970)
- ¹⁰ J. F. Herz, E. Gonzalez, *Steroids* 551 (1968)
- ¹¹ E. L. Wehry, L. B. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 4234 (1965)
- ¹² J. A. Waters, B. Witkop, *Ibid.* **90**, 758 (1968)
- ¹³ S. Searles, *Heterocyclic Chemistry* Vol. 19, p. 983 Weissberger Ed. Intersciences (1964)
- ¹⁴ H. E. Audier, *Organic Mass Spectrometry* **2**, 283 (1969)
- ¹⁵ R. Kevorkian, M. Lemmonier, G. Linstrumelle, S. Julia, *Tetrahedron Letters* 1709 (1970)
- ¹⁶ D. J. Collins, *J. Chem. Soc.* 3919 (1959)
- ¹⁷ S. M. Kupchan, S. P. Ericksen, T. T. S. Liang, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 347 (1966)
- ¹⁸ J. Fishman, E. R. H. Jones, G. Lowe, M. C. Whiting, *J. Chem. Soc.* 3948 (1960)
- ¹⁹ R. B. Clayton, H. B. Henbest, M. Smith, *J. Chem. Soc.* 1982 (1957)
- ²⁰ H. Compaignon de Marcheville, R. Beugelmans, *Tetrahedron Letters* 1901 (1969)
- ²¹ P. J. Kropp, H. J. Krauss, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 7446 (1969)
- ²² B. S. Wharton, G. A. Hiegel, *J. Org. Chem.* **30**, 3254 (1964)
- ²³ C. A. Grob, H. R. Kiefer, H. Lutz, H. Wilkens, *Tetrahedron Letters* 2901 (1964)
- ²⁴ J. English, F. V. Brucher, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 4279 (1942)
- ²⁵ R. T. Arnold, G. Smolinsky, *Ibid.* **84**, 4918 (1960)
- ²⁶ B. Capon, *Quart. Reviews* **18**, 45 (1964)
- ²⁷ R. W. Dilling, *Chem. Reviews* 373 (1966)
- ²⁸ D. R. Arnold, *Advances in Photochemistry* Vol. 6, p. 301, Intersciences (1968)
- ²⁹ J. C. Dalton, J. M. Pond, N. J. Turro, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 2173 (1970)
- ³⁰ E. K. C. Lee, N. W. Lee, *J. Phys. Chem.* **71**, 1167 (1967)
- ³¹ R. R. Sauers, A. Shurpick, *J. Org. Chem.* **32**, 3120 (1965)
- ³² J. Meinwald, R. A. Crapman, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 3218 (1968)

- ³³ R. R. Sauers, R. W. Kelly, *J. Org. Chem.* **35**, 498 (1970)
- ³⁴ P. Bladon, W. Mc. Meekin, C. A. Williams, *J. Chem. Soc.* 5727 (1963)
- ³⁵ R. Beugelmans, J. P. Vermes, résultats non publiés voir J. P. Vermes, *Thèse de 3ème Cycle*, Faculté des Sciences Orsay, Déc. (1969)
- ³⁶ C. C. Leznoff, G. Just, *Can. J. Chem.* **42**, 2801 (1964)
- ³⁷ L. M. Jackman et S. Sternhell. *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, p. 273, Pergamon Press (1969)
- ³⁸ R. E. Ireland, T. I. Wrigley et W. G. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 281 (1959)
- ³⁹ S. K. Malhotra et H. J. Ringold, *Ibid.* **87**, 3228 (1965)
- ⁴⁰ P. Crabbe, *Applications de la Dispersion Rotatoire Optique et du Dichroïsme Circulaire Optique en Chimie Organique*, p. 193, Gauthier-Villars, Paris (1968)