

SYNTHÈSE EN SÉRIE DEDOUBLEE D'UN PRECURSEUR TRICYCLIQUE DU NOR-18 METHYL-8 β -OESTRADIOL†^{1,2}

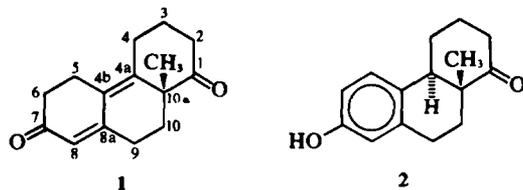
R. BUCOURT, Y. PIETRASANTA,* B. PUCCI, J. C. ROUSSELOU et M. VIGNAU
 Laboratoire de Chimie Appliquée, Ecole Nationale Supérieure de Chimie, 8, rue Ecole Normale, 34075 Montpellier Cedex, France

(Received in France 29 January 1975; Received in the UK for publication 23 June 1975)

Résumé—La synthèse d'un mélange des diastéréoisomères *cis* et *trans* (10aR)- de l'hydroxy-7 méthyl-10a oxo-1 octahydro-1,2,3,4,4a,9,10,10a phénanthrène a été réalisée en série optiquement active à partir de la méthyl-2 cyclohexanedione-1,3. Le passage par un intermédiaire cyclohexanique chiral, porteur d'une fonction acide carboxylique, permet de dédoublement des énantiomères dès les premiers stades de la synthèse. Réactions utilisées ne provoquent pas de racémisation ou d'inversion de configuration, et on obtient le composé tricyclique précurseur du stéroïde en série naturelle.

Abstract—A diastereoisomeric mixture of *cis*- and *trans*-(10aR)- 7-hydroxy-10a-methyl-1-oxo-1,2,3,4,4a,9,10,10a-phenanthrene was synthesised from 2-methyl-1,3-cyclohexanedione. The enantiomers were separated at an early stage in the synthesis via a cyclohexane-carboxylic acid intermediate and no racemisation or inversion occurred at any step. The products are precursors of 8 β -methyl 18-nor estradiol and of 8 β -methyl 18-nor 9 β -estradiol respectively.

Nous décrivons, tout d'abord, la synthèse d'un composé tricyclique de type décahydrophénanthrénique 1, intermédiaire permettant d'accéder au méthyl-8 β oestradiol. Ce composé constitue les cycles A, B et C du futur stéroïde. Le cycle C porte un méthyle qui sera en position 8 β dans ce stéroïde. La présence d'une double liaison en 4a-4b \ddagger conjuguée avec celle en 8-8a, permet d'envisager l'aromatisation du cycle A conduisant au composé octahydrophénanthrénique 2, nouvel intermédiaire dans la synthèse. En outre, la présence d'une fonction cétonique en 1 permettra d'introduire, par la suite, le cycle D du stéroïde.



utilisée par Velluz *et al.*¹³ lors de la synthèse de nor-19 stéroïdes, ainsi que par Bucourt *et al.*¹⁴ pour la synthèse totale de l'oestrone.

Synthèse du méthyl-10a dioxo-1,7 décahydro-1,2,3,4,5,6,7,9,10,10a phénanthrène 1 optiquement actif

Le produit de départ est la méthyl-2 cyclohexanedione-1,3.¹⁵ L'ester dicétonique 4 est obtenu par action de l'acrylate d'éthyle sur la dicétone 3 en présence de triéthylamine.^{16,17} On réalise ensuite la monocétalisation de 4 à température ambiante avec l'éthyl-2 méthyl-2 dioxolanne-1,3 (MED) en présence d'une quantité catalytique d'éthylène glycol et d'acide *p*-toluène sulfonique.^{14,18} Cette monocétalisation sélective rend chiral le carbone porteur du méthyle.

La saponification de l'ester 5 par la potasse méthanolique conduit à l'acide chiral 6 à partir duquel on effectue le dédoublement des énantiomères. Pour cela, nous avons utilisé la méthode de "conversion asymétrique" misc au point en synthèse totale stéroïde,¹⁴ et qui évite la perte de produit du au dédoublement par rejet du mauvais énantiomère.

La salification de l'acide effectuée en milieu benzénique au moyen de la L(-)-phényl-1 éthylamine permet d'isoler, après plusieurs recristallisations dans le benzène, le sel dextrogyre le moins soluble. Un clivage acide du cétol sur le sel antipodal permet de régénérer l'acide dicétonique achiral. En conséquence, le dédoublement précoce des énantiomères et le recyclage de l'antipode au stade antérieur de la synthèse évitent toute perte de produit. Deux méthodes sont utilisables pour décomposer le sel et extraire l'acide libéré: par acidification à pH 3-4 d'une solution aqueuse de sel et extraction de l'acide 6, ou par hydrolyse basique du sel, extraction de la base libérée et récupération de l'acide comme précédemment, après acidification de la phase aqueuse. Nous avons préféré utiliser la deuxième méthode qui, bien que plus longue, donne de meilleurs rendements.

La poursuite de la synthèse en série optiquement active a été effectuée à partir de l'acide dextrogyre 6 provenant de l'hydrolyse du sel dextrogyre. Le choix de cet

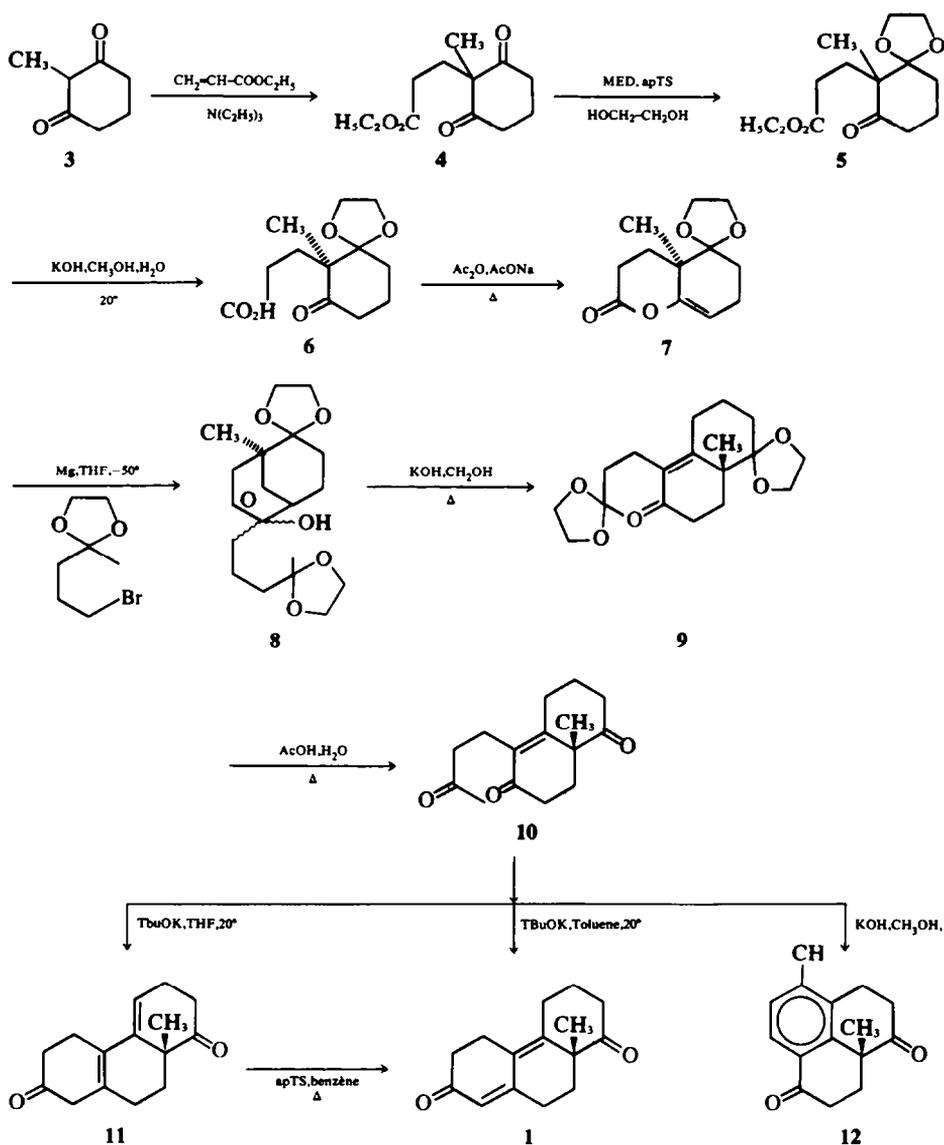
La principale difficulté réside dans le choix d'un mode de synthèse permettant de fixer la chiralité du carbone méthylé, de préférence, dès les premiers stades.

D'une façon générale, on peut envisager d'obtenir les diénones du type 1 soit à partir d'un composé monocyclique, futur cycle C³⁻⁵ soit à partir d'un composé polycyclique possédant une cétone conjuguée.⁶⁻¹¹ Dans ces divers types de préparation les méthodes employées, bien que relativement simples, ne se prêtent pas toujours à un dédoublement facile des produits.

Nous avons choisi de préparer le stéroïde à partir de son futur cycle C, et en passant par l'intermédiaire d'une lactone d'énol. On sait en effet que certaines lactones de ce type conduisent aux cétones cycliques α - β insaturées par réaction de Belleau et Fujimoto.¹² Cette réaction a été

† Avec la participation de B. Calas et L. Giral pour les études de dichroïsme circulaire.

‡ La nomenclature utilisée pour les composés tricycliques est celle de la série phénanthrénique.



Scheme 1.

énantiomère n'a été que formel. L'étude chirooptique de la série des composés obtenus à partir de cet acide a permis ensuite de déterminer son appartenance à la série naturelle, comme en fait état la présente publication.

L'examen de la courbe de dichroïsme circulaire (DC) de l'acide dextrogyre 6 indique un effet Cotton positif. A partir de l'acide 6 on prépare la δ -lactone d'énol 7 dans l'anhydride acétique à ébullition en présence d'acétate de sodium.¹⁹ La réaction se fait avec un excellent rendement. La lactone 7 présente un fort effet Cotton positif qui serait en accord avec la configuration *R* du carbone chiral, par comparaison avec l'analogue déjà obtenu en série cyclopentanique.¹⁴ Il faut noter à cette occasion que la règle énoncée pour rendre compte de l'effet Cotton des δ -lactones saturées²⁰ ne paraît pas applicable sans modification aux lactones insaturées du type 7.

Sur la lactone 7 on fait ensuite réagir le magnésien du bromo-1 éthylène dioxy-4,4 pentane. Cette réaction conduit à un cétol de type Johnson 8.^{21,22} Celui-ci présente en DC un effet Cotton négatif à 292 nm correspondant à la transition $n \rightarrow \pi^*$ du carbonyle. La règle des octants²³

appliquée au composé 8, permet de rendre compte de cet effet pour une configuration *R* du carbone chiral porteur du méthyle angulaire.

Les cétols de type Johnson peuvent être réarrangés en cétones cycliques α - β éthyléniques, soit par voie acide,²⁴ soit par voie basique.^{17b} Nous avons préféré la voie basique qui n'altère pas les cétals et conserve donc la chiralité du carbone méthylé. Le cétol 8 soumis à l'action de la potasse dans le méthanol à ébullition s'isomérise et se cyclodéshydrate en dicétal bicyclique 9 avec un très bon rendement. Le dicétal 9 donne en DC deux absorptions de signes opposés, l'une positive à 324 nm et l'autre négative à 250 nm qui correspondent respectivement aux bandes R et K caractéristiques des cétones conjuguées. Il est possible d'appliquer au composé 9 les règles de Snetzke et Moscovitz¹⁵ pour rendre compte de l'effet Cotton. Celui-ci est bien conforme à la stéréochimie *R* que nous avons précédemment envisagée pour le carbone chiral.

Le dicétal 9 est alors traité en milieu acide afin de régénérer les fonctions cétones. On isole ainsi la tricytone

10 précurseur du décahydrophénanthrène 1. Celle-ci présente à nouveau les deux effets Cotton correspondant aux bandes R et K du carbonyle conjugué; ils sont analogues à ceux du dicétal 9. De plus, ce produit présente un effet Cotton négatif à 296 nm dû au carbonyle en 5 \uparrow auquel l'application de la règle des octants confirme la chiralité R attribuée au carbone asymétrique.

Afin d'accéder au système tricyclique, il reste à fermer le cycle A. La méthode couramment employée consiste à traiter les composés du type 10 par une base organique forte telle que le tertioamylate de potassium.^{26,27}

Nous avons utilisé, comme agent de cyclisation le tertibutylate de potassium. La réaction s'effectue dans le toluène à température ambiante, on isole ainsi avec un bon rendement le décahydrophénanthrène 1. Cependant, il est intéressant de constater que si la réaction est faite dans le tétrahydrofurane, on isole alors dans les mêmes conditions un mélange comprenant 80% de composé 11 et 20% de tricyclique 1. Ce résultat est à rapprocher de ceux obtenus par Shishkina *et al.*²⁸ qui emploient le tertibutylate de potassium en solution dans le tertibutanol pour déconjuguer en série stéroïde une diénone de type 1 et obtenir un diène tel que 11. Un traitement acide de 11 nous conduit au composé 1 avec un bon rendement.

Un essai de cyclisation par la potasse méthanolique à chaud nous a conduit à un mélange contenant 35% de la diénone 1 et 65% du composé aromatique 12. Velluz et Nomine⁶ et Chinn et Dryden²⁹ ont obtenu le même type de résultats en série stéroïde en opérant dans des conditions analogues.

La courbe de DC du décahydrophénanthrène 1 présente trois extrema et un épaulement respectivement à 345 nm, 311 nm, 226 nm et 290 nm. L'interprétation de ces diverses absorptions est rendue délicate par la mobilité conformationnelle de la molécule. Toutefois, il semble que l'épaulement négatif à 290 nm soit dû au carbonyle du cycle C et que les transitions à 311 nm et 226 nm soient liées à la diénone conjuguée. Si l'on applique la règle des octants au carbonyle du cycle C, celle-ci permet de prévoir un effet Cotton négatif intense dans le cas où le carbone 10a a une configuration R, ce qui permet encore de confirmer la précédente attribution de structure.

Par conséquent, l'étude chiroptique de l'ensemble des produits 7, 8, 9, 10 et 1 tend à montrer que le carbone chiral porteur du méthyle a une configuration R; cette attribution correspond à la position β du méthyle en 8

dans le stéroïde final qui appartiendrait donc à la série naturelle.

Aromatisation du cycle A

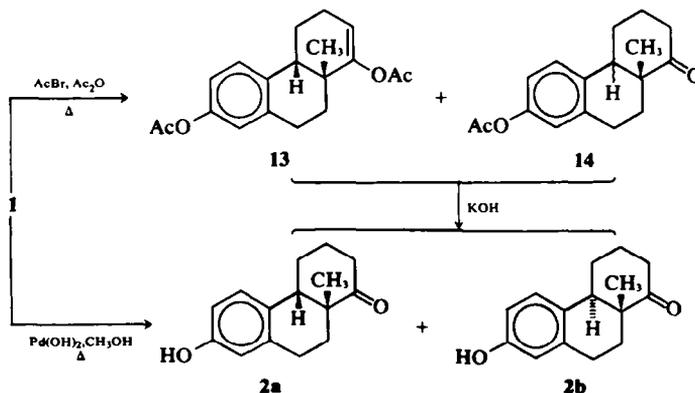
Dans la diénone 1 la double liaison en 4a-4b est en position favorable pour permettre l'aromatisation du cycle A. En ce qui nous concerne, il s'agit d'effectuer cette aromatisation en créant une jonction de cycles B/C trans. Plusieurs méthodes déjà utilisées en série stéroïde peuvent être envisagées pour cela. On peut notamment effectuer l'isomérisation en milieu acide;³⁰ une variante de cette méthode, utilisant le bromure d'acétyle en présence d'anhydride acétique, a été mise en oeuvre avec succès dans la synthèse de l'oestradiol à partir de l'oxo-3 benzoxy-17 β $\Delta^{4,9}$ oestradiène.³¹ Par ailleurs, il est également possible d'aromatiser le cycle A en présence de palladium ou de palladium sur charbon^{9,32} mais la réaction se fait avec un faible rendement. Enfin, lorsqu'on utilise comme catalyseur l'hydroxyde de palladium dans le méthanol,³³ les rendements sont meilleurs.

Nous avons par conséquent mis en oeuvre les deux principales méthodes d'aromatisation, la première à l'aide du bromure d'acétyle, la seconde avec l'hydroxyde de palladium.

On procède, tout d'abord, à la réaction de la diénone 1 avec le bromure d'acétyle dans l'anhydride acétique.³¹ On constate la formation de deux types de produits que l'on sépare par chromatographie sur colonne de silice. L'un est pur 13, l'autre 14 correspond à un mélange cis-trans au niveau de la jonction B/C.

En ce qui concerne le composé 13, on note en RMN le signal du méthyle angulaire à 1.04 ppm et celui de deux CH₃ appartenant à des groupes acétyles à 2.08 et 2.18 ppm. On observe également la présence d'un hydrogène éthylénique dont le signal est constitué par un triplet centré à 5.28 ppm et enfin celle du noyau aromatique dont le signal complexe sort entre 6.6 et 7.3. Il y a donc bien eu aromatisation mais aussi acétylation des fonctions situées en 1 et en 7. Le spectre IR et l'analyse centésimale permettent de confirmer la structure 13 dans laquelle il reste à préciser si la jonction des cycles B/C est cis ou trans. Le fait qu'il n'existe qu'un seul signal du méthyle angulaire permet de supposer que le produit 13 est pur, mais le spectre RMN ne permet pas de déterminer dans l'absolu, la nature de la jonction de cycles. On peut cependant donner un argument d'ordre théorique à partir de l'analyse conformationnelle au moyen des angles dièdres; cet argument basé sur la stabilité comparée des diverses structures n'est valable que dans le cas où la

†Nomenclature de la série naphthalénique.



Scheme 2.

réaction est thermodynamiquement contrôlée. Or, on peut supposer que c'est le cas pour la formation de l'acétate d'énol.

Le dièdre nul 4a, 4b, 8a, 9 induit une fermeture du dièdre 4b, 4a, 10a, 10 situé en 1,3 dans le cycle B. De même, dans le cycle C la double liaison située en 1,3 de la jonction induit aussi une fermeture du dièdre 4, 4a, 10a, 1. Les deux dièdres de la jonction B/C subissent donc une fermeture; la déformation est de même sens dans les deux cycles et ceci n'est compatible que dans le cas d'une jonction de cycles cis.³⁴ Une jonction trans impliquant des déformations de sens contraires des dièdres de jonction B/C trans doit être moins stable que le cis et on comprend ainsi que dans le milieu l'acétate d'énol se fasse préférentiellement sur le composé cis.

En ce qui concerne le produit 14 le spectre IR montre, par la présence d'une forte absorption à 1710 cm^{-1} que la cétone du cycle C est intacte, mais on constate qu'il y a eu acétylation en 7 ce qui se traduit en RMN par un singulet à 2.18 ppm. L'analyse centésimale est en accord. Il s'agit d'un mélange des deux composés à jonction de cycles cis et trans. On constate en effet en RMN la présence de deux signaux dûs au méthyle angulaire à 1.04 et 0.91 ppm.

Ces résultats montrent que la réaction d'aromatisation de la diénone 1 est totale mais que la diacétylation due au bromure d'acétyle en excès est partielle et se fait uniquement sur le composé cis.

Nous avons ensuite effectué la saponification du mélange des produits 13 et 14, au moyen de la potasse pour obtenir les produits phénoliques 2.

Le spectre de RMN montre que 2 est constitué par le mélange des composés 2a et 2b respectivement à jonction de cycles B/C cis et trans. On observe en effet deux signaux pour le méthyle angulaire à 1.12 et 0.99 ppm. Il est intéressant de déterminer les proportions respectives des produits à jonction de cycles cis et trans obtenus, en attribuant les signaux du méthyle angulaire à chaque composé. Nous avons pour cela, comparé leurs déplacements chimiques en RMN dans le chloroforme deutérié d'une part, et dans le benzène hexadeutérier d'autre part. On sait que cet effet de solvant permet de préciser si le méthyle voisin d'une fonction cétoné est situé sur une jonction cis ou sur une jonction trans.¹⁸ Dans le cas d'une jonction cis l'effet de solvant est plus faible que dans le cas d'une jonction trans. On constate que le signal à 0.99 ppm se déplace de 18 Hz vers les champs forts tandis que celui à 1.12 n'est déplacé que de 3 Hz. On attribue donc ce dernier signal à celui du méthyle situé sur la jonction cis du composé 2a, tandis que le signal à 0.99 est attribué au composé 2b à jonction trans. La comparaison des intensités relatives de ces deux signaux nous permet de dire qu'il y a 65% d'octahydrophénanthrène cis 2a et 35% de trans 2b; en aromatisant la diénone 1 en milieu acide nous avons donc obtenu le composé cis de façon prépondérante.

Afin d'obtenir le composé trans, nous avons mis en oeuvre la méthode à l'hydroxyde de palladium.³³

La diénone 1 est traitée dans le méthanol à ébullition en présence d'hydroxyde de palladium. On obtient directement et avec un bon rendement le produit 2 qui est encore constitué ainsi que le montre le spectre de RMN par le mélange des composés cis 2a et trans 2b. L'attribution des signaux des méthyles à chaque isomère, faite comme précédemment, permet de constater, cette fois-ci, que les proportions sont inversées et qu'il y a 60% d'isomère trans et 40% d'isomère cis.

En dichroïsme circulaire, le mélange des composés 2a

et 2b donne une courbe d'absorption complexe et d'intensité faible qui ne permet pas une attribution précise des effets observés. Il est probable que les courbes respectives de chaque composé se superposent et s'annulent comme cela pourrait être le cas pour un mélange d'oestradiol et de 9-iso oestradiol.³⁵

En conclusion, le schéma de synthèse proposé pour la préparation d'un précurseur de nor-18 méthyl-8 β oestradiol est intéressant car il permet le dédoublement précoce des produits chiraux et la synthèse de produits optiquement actifs dans une série analogue de la série naturelle des stéroïdes. Mais les deux méthodes d'aromatisation mises en oeuvre, bien que très stéréosélectives en série stéroïde^{31,33} ne nous ont pas permis d'obtenir sélectivement en série tricyclique l'isomère trans recherché. Ce manque de sélectivité pourrait être expliqué par une souplesse plus grande du composé tricyclique par rapport au stéroïde que la fusion CD trans rend plus rigide.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion (non corrigés) ont été déterminés en capillaire. Les analyses ont été effectuées au Laboratoire de microanalyse du CNRS à l'E.N.S.C.M. Les spectres IR ont été déterminés avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer 221, sur des solutions dans le tétrachlorure de carbone de concentration 0.15 à 0.25 M (cuve de 0.2 mm à fenêtre de NaCl). La position des bandes est donnée en cm^{-1} avec une incertitude de l'ordre de $\pm 2.5\text{ cm}^{-1}$. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un spectrographe Varian A 60. La référence interne est le TMS; les déplacements chimiques sont donnés en ppm. Les mesures prises dans le benzène hexadeutérier ont été faites en solution suffisamment diluée de l'ordre de 0.6 M de façon à ce que le déplacement chimique ne soit pas modifié par une dilution plus importante. Les spectres de masse ont été obtenus sur un appareil CEC 21-110c (courant d'ionisation 100 μA , énergie d'ionisation 70 eV). Les spectres UV des produits en solution dans l'éthanol à 95% ont été pris à l'aide d'un spectrophotomètre Beckman DK1. Les mesures optiques ont été effectuées au moyen soit d'un spectropolarimètre Roussel-Jouan, soit d'un spectropolarimètre FICA Spectropol. Le solvant utilisé est l'éthanol 95%.

(Ethoxy-carbonyl-2' ethyl)-2 methyl-2 dioxo-1,3 cyclohexane 4

On porte à ébullition pendant 24 h sous azote et en agitant 40 g de dione 3 en solution dans 100 cm^3 d'acétate d'éthyle, 160 cm^3 d'acrylate d'éthyle et 96 cm^3 d'acétate d'éthyle à 20% de triéthylamine. Après refroidissement, on distille à 50° sous pression réduite. Le résidu huileux est rectifié sous pression de 0.5 torr et l'ester distille entre 120 et 130°C. On obtient 50 g d'ester 5 liquide (Rdt: 80%) (CCM: éther-éther de pétrole 50-50; R, 0.33). (Trouvé: C, 64.02; H, 7.88. Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$: C, 63.70; H, 8.02). Spectre IR: $\nu(\text{CO})$: 1740FF, 1732FF, 1705FF. Spectre de RMN (CCl₄): singulet (3H) à δ 1.17 (CH₃ angulaire), triplet (3H), J = 7 Hz à δ 1.20 (CH₂ de l'ester), quadruplet (2H), J = 7 Hz à δ 4.04 (CH₂ de l'ester).

(Ethoxy carbonyl-2' ethyl)-2 ethylene dioxy-1,1 methyl-2 oxo-3 cyclohexane 5

On agit à température ambiante, sous azote, pendant 44 h, 40 g d'ester 4, 400 cm^3 d'éthyl-2 méthyl-2 dioxolanne-1,3 contenant 2% d'éthylène glycol et 2g d'acide p-toluène sulfonique. La réaction est suivie en CCM, on l'arrête en ajoutant 5 cm^3 de triéthylamine, on dilue ensuite avec 400 cm^3 d'éther. On lave la phase organique à l'eau, chasse le solvant et recueille 52 g de liquide. Après purification sur colonne de silice en éluant avec un mélange éther-éther de pétrole 50-50 on sépare 35 g de produit 5 pur et 11 g de produit 4 qui sont remis en réaction (Rdt global: 95%). (CCM: éther-éther de pétrole 50-50; R, 0.45). (Trouvé: C, 62.57; H, 8.16. Calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_5$: C, 62.20; H, 8.20). Spectre IR: $\nu(\text{CO})$: 1738FF, 1715FF, autres bandes importantes: 1270F, 1220F, 1180FF, 1140F, 1120F, 1075FF, 1030F. Spectre de RMN (CCl₄):

singulet (3H) à δ 0-96 (CH₃ angulaire), triplet (3H), J = 7 Hz à δ 1-20 (CH₂ de l'ester), singulet (4H) à δ 3-93 (cétal), quadruplet (2H), J = 7 Hz à δ 4-06 (CH₂ de l'ester).

(Carboxy-2' ethyl)-2 ethylenedioxy-1,1 methyl-2 cyclohexane 6

A une solution de 60 g d'ester 5 dans 120 cm³ de méthanol on ajoute lentement à température ambiante et en agitant 70 cm³ de lessive de soude 14 N. Après 3 h de réaction, on verse le mélange dans 500 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium et laisse sous agitation pendant 15 min. On extrait l'ester non saponifié avec 3 fois 100 cm³ de chlorure de méthylène. On amène ensuite le pH de la phase aqueuse à 3-3-5 par addition d'une solution d'acide chlorhydrique à 10%, puis d'une solution de sulfate acide de sodium à 20%. On extrait l'acide libéré avec 100 cm³ d'acétate d'éthyle. On ajuste à nouveau le pH de la phase aqueuse à 3-3-5 et recommence l'extraction. On répète plusieurs fois l'opération jusqu'à ce que le pH reste constant à 3-3-5. On joint les phases organiques, lave à l'eau et chasse le solvant. On sépare 55 g d'un produit qui cristallise après amorçage, lave avec le minimum d'éther isopropylique froid et essore sous vide. Obtient finalement 49 g d'acide 6 (Rdt: 91%). (F 77°, éther isopropylique). (CCM: acétate d'éthyle, éther, éther de pétrole 2/70/28: R_r 0-46). (Trouvé: C, 59-45; H, 7-27. Calc. pour C₁₂H₁₈O₆: C, 59-49; H, 7-49). Spectre IR: bandes larges à 3300-3000 et 2800-2500 m, 1720FF, 1710FF, 1175F, 1140F 1070FF, 949F. Spectre de RMN (CCl₄): singulet (3H) à δ 1-01 (CH₃ angulaire), singulet (4H) à δ 3-93 (cétal), singulet (1H) à δ 9-5 (H acide).

Dédoublement de l'acide 6

(i) **Préparation du sel dextrogyre de la L(-) phényl-1 éthylamine et de l'acide dextrogyre 6.** On chauffe pendant quelques minutes un mélange de 12-1 g (0-05 mole) d'acide racémique 6 et de 6-05 g (0-05 mole) de L(-) phényl-1 éthylamine dans 100 cm³ de benzène anhydre. On laisse ensuite refroidir à température ambiante et conserve 12 h sous azote. On essore les cristaux obtenus sous azote et lave avec 3 cm³ d'éther isopropylique froid. Après séchage sous pression réduite on obtient 11-5 g de sel (Rdt: 61%). On recristallise plusieurs fois le sel dans le benzène anhydre (4 volumes de benzène pour 1 volume de sel) jusqu'à ce que le point de fusion, le pouvoir rotatoire et le dichroïsme circulaire du sel restent constants. Après sept recristallisations on sépare le sel dextrogyre optiquement pur F 102°. (Trouvé: C, 66-12; H, 8-05; N, 3-76. Calc. pour C₂₀H₂₅O₃N: C, 66-16; H, 7-99; N, 3-86). $[\alpha_D]_{20}^{C_2H_5OH} +34 \pm 1^\circ$. DC (C₂H₅OH): λ_{max} 292 nm ($\Delta\epsilon$ +0-716). Rdt: 49%.

(ii) **Décomposition du sel de phényléthylammonium.** A 2-97 g de sel en solution dans l'eau, on ajoute quelques cm³ d'une solution 0-1 N de soude jusqu'à pH = 9-9-5. On extrait plusieurs fois à l'éther la phase aqueuse jusqu'à ce que l'extrait ne réagisse plus au DDQ (dichloro-2,3 dicyano-5,6 benzoquinone-1,4). On acidifie alors la phase aqueuse précédente et extrait à l'acétate d'éthyle en réajustant le pH à chaque extraction à 3-3-5. On joint les phases organiques, lave avec le minimum d'eau, et chasse le solvant sous pression réduite. On sépare 1-8 g de produit acide (Rdt: 92%). Spectre IR, de RMN et microanalyse identiques à ceux obtenus pour l'acide racémique $[\alpha_D]_{20}^{C_2H_5OH} +54 \pm 1^\circ$. DC (C₂H₅OH): λ_{max} 292 nm ($\Delta\epsilon$ = +0-78).

Ethylene dioxy-5,5 methyl-4a hexahydro-3,4,4a,5,6,7 coumarine 4aR 7

On porte à ébullition pendant 2 h sous azote et en agitant 10 g d'acide dextrogyre 6 et 5 g d'acétate de sodium en solution dans 100 cm³ d'anhydride acétique. On refroidit ensuite et chasse l'anhydride acétique sous pression réduite en entraînant au toluène. On reprend le résidu avec 150 cm³ de chlorure de méthylène et lave avec une solution saturée de bicarbonate de potassium. On décante, lave avec le minimum d'eau, sèche et chasse le solvant. On obtient 8-5 g de lactone qui cristallise immédiatement (Rdt: 92%). (F = 89° (éther-éther de pétrole)). (CCM: éther-éther de pétrole 50-50: R_r = 0-35). (Trouvé: C, 64-42; H, 7-20. Calc. pour C₁₂H₁₆O₄: C, 64-27; H, 7-19). Spectre IR: ν (CO): 1770FF, autres bandes importantes: 1687F, 1260F, 1190FF, 1169FF, 1130FF, 1090FF, 1040FF. Spectre de RMN (CCl₄): singulet (3H) à δ 1-27 (CH₃ angulaire), singulet (4H) à δ 3-97

(cétal), doublet-dédoublet (1H), J₁ = J₂ 4 Hz à δ 5-18 (H éthylénique). Spectre UV: λ_{max} 207 nm (ϵ 5200) $[\alpha_D]_{20}^{C_2H_5OH} +129 \pm 1^\circ$. DC (C₂H₅OH): λ_{max} 232 nm ($\Delta\epsilon$ +8-78).

Magnésien du bromo-1 ethylene dioxy-4,4 pentane

La réaction s'effectue sous azote dans l'appareillage classique. On introduit dans le réacteur 7 g de magnésium en tournures que l'on recouvre avec 30 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On ajoute lentement 2 à 3 cm³ d'une solution de 54 g de bromo-1 éthylène dioxy-4,4 pentane (0-24 mole) dans 140 cm³ de THF anhydre. La réaction est initiée par chauffage et addition d'un cristal d'iode. On continue ensuite l'addition lente de la solution de bromure de façon à entretenir un reflux constant. Une fois l'addition terminée on maintient la solution à ébullition et sous agitation pendant 1 h, puis après refroidissement, elle est filtrée rapidement sous azote. On obtient 170 cm³ de solution magnésienne sensiblement 1 M.

Ethylene-dioxy-2,2 hydroxy-6 methyl-1 oxo-9 (ethylene-dioxy-4',4' penty)-6 bicyclo[3,3,1] nonane 1R 8

On opère sous azote dans un ballon refroidi à -50°C. A 22 g de lactone 7 (0-1 mole) en solution dans 250 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute goutte à goutte la solution magnésienne précédemment préparée. Un fois l'addition terminée, on agite pendant 1 h à -50°; 2 h à -25° et 1 h à 0°, puis on refroidit à -30° et hydrolyse par addition lente de 50 cm³ de solution saturée de sulfate d'ammonium. On décante et extrait à l'éther la phase aqueuse, lave avec le minimum d'eau, sèche et évapore le solvant. Le résidu cristallise lentement et après 12 h, on isole 15 g de cétal cristallisé que l'on lave avec le minimum d'éther froid. F = 115°C (éther-éther de pétrole). Par chromatographie sur colonne de silice du résidu et élution à l'éther anhydre contenant 0-1% de triéthylamine, on sépare à nouveau 8 g de cétal (Rdt: 65%). (CCM: éther pur: R_r 0-28). (Trouvé: C, 64-4; H, 8-64. Calc. pour C₁₅H₂₀O₆: C, 64-39; H, 8-53). Spectre IR: ν (CO): 1720FF, autres bandes importantes 3600f, 3450m (large) 1220F, 1150F, 1130F, 1120F, 1080FF, 1065FF, 1045FF, 945F. Spectre de RMN (CCl₄): singulet (3H) à δ 0-88 (CH₃ de la chaîne), singulet (3H) à δ 1-23 (CH₃ angulaire), singulet (1H) à δ 2-78 (hydroxyle), singulet (8H) à δ 3-86 (cétales). Spectre de masse: M⁺ 354 (10), 353 (11), 339 (3-2), 308 (2-1), 292 (3-1), 291 (3-1), 183 (5-1), 113 (8-9), 100 (7-1), 99 (100), 87 (40), 86 (11), 55 (14), 43 (18) $[\alpha_D]_{20}^{C_2H_5OH} +8 \pm 1^\circ$. DC (C₂H₅OH) λ_{max} 292 nm ($\Delta\epsilon$ -0-83).

(Ethylene dioxy-3',3' butyl)-1 ethylene dioxy-5,5 methyl-4a oxo-2 octahydro-2,3,4,4a,5,6,7,8 naphthalene 4aR 9

On porte à ébullition sous azote, en agitant, pendant 2 h 4 g de cétal 8, 40 cm³ de potasse méthanolique 2 N, 12 cm³ de méthanol et 9 cm³ d'eau. On évapore ensuite le méthanol et reprend le résidu au chlorure de méthylène. On lave à l'eau, sèche et évapore le solvant. Après filtration sur une courte colonne d'alumine et élution au chloroforme, on chasse à nouveau le solvant et recueille 3-6 g de produit qui cristallise lentement (Rdt: 95%) (F 76°, (éther-éther de pétrole)). (CCM: éther-éther de pétrole 50-50: R_r 0-37). (Trouvé: C, 67-37; H, 8-44. Calc. pour C₁₅H₂₂O₅: C, 67-83; H, 8-39). Spectre IR: ν (CO) 1665FF, autres bandes importantes: 1605 m, 1179F, 1160F, 1105F, 1090F, 1060F, 1030F. Spectre de RMN (CDCl₃): singulet (3H) à δ 1-33 (CH₃), singulet (3H) à δ 1-36 (CH₃), singulet (4H) à δ 3-92 (cétal), singulet (4H) à δ 3-94 (cétal). Spectre UV: λ_{max} 253 nm (ϵ 11000) $[\alpha_D]_{20}^{C_2H_5OH} -82 \pm 1^\circ$. DC (C₂H₅OH): λ_{max} 324 nm ($\Delta\epsilon$ +1-17), λ_{max} 250 nm ($\Delta\epsilon$ -6-34).

(Oxo-3' butyl)-1 methyl-4a dioxo-2,5 octahydro-2,3,4,4a,5,6,7,8 naphthalene 4aR 10

On dissout 3-6 g de dicétal 9 dans 50 cm³ d'acide acétique et 20 cm³ d'eau et porte à ébullition pendant 2 h en agitant. Après refroidissement, on évapore à sec sous pression réduite et reprend au chlorure de méthylène. On lave avec une solution saturée de carbonate de potassium, puis à l'eau, on sèche et évapore le solvant. On filtre ensuite l'huile obtenue sur courte colonne d'alumine en éluant à l'éther pur et évapore à nouveau. On isole 2-4 g de produit qui cristallise lentement (Rdt: 92%). (F 47°, (éther-éther de pétrole)). (CCM: éther: R_r 0-41). (Trouvé: C, 72-19; H, 8-23. Calc. pour C₁₅H₂₀O₅: C, 72-55; H, 8-12). Spectre IR: ν

(CO): 1717FF, 1670F. Spectre de RMN (CCl₄): singulet (3H) à δ 1.38 (CH₃, angulaire), singulet (3H) à δ 2.02 (CH₃, de la chaîne), spectre de masse: M⁺ 248 (6), 205 (47), 149 (100), 105 (12). Spectre UV: λ_{\max} 255 nm ($\epsilon = 12000$). [α_D^{25}]_D²⁵ -95.5° ± 1°. DC (C₂H₅OH): λ_{\max} 327 nm ($\Delta\epsilon + 0.38$), λ_{\max} 296 nm ($\Delta\epsilon - 1.94$), λ_{\max} 250 nm ($\Delta\epsilon - 5.55$).

Methyl-10a dioxo-1,7 decahydro-1,2,3,4,5,6,7,9,10,10a Phenanthrene 10aR 1

A la température ambiante, sous azote et en agitant, on ajoute goutte à goutte une solution de 3 g de tricétone 10 dans 10 cm³ de toluène anhydre, à une solution de δ de tertibutylate de potassium dans 30 cm³ de toluène anhydre. Après 1 h de réaction, on reprend avec 30 cm³ de chlorure de méthylène et filtre sur courte colonne d'alumine. On évapore le solvant et obtient 2 g de cétone tricyclique 1 qui cristallise après 48 h à 0°C. (Rdt: 72%). (F 66°, (éther)). (CCM: éther: R_f 0.47). (Trouvé: C, 78.05; H, 7.95. Calc pour C₁₅H₁₆O₂: C, 78.23; H, 7.88). Spectre IR: ν (CO): 1710FF, 1665FF, autres bandes importantes: 3030ff, 1607F. Spectre de RMN (CDCl₃): singulet (3H) à δ 1.38 (CH₃, angulaire), singulet élargi (1H) à δ 5.8 (H éthylénique). Spectre UV: λ_{\max} 240 (ϵ 5000), λ_{\max} 308 nm (ϵ 17000). [α_D^{25}]_D²⁵ -186° ± 1°. DC (C₂H₅OH): λ_{\max} 340 nm ($\Delta\epsilon + 0.12$), λ_{\max} 311 nm ($\Delta\epsilon - 7.76$), λ_{\max} 290 nm ($\Delta\epsilon - 4.5$: épaulement), λ_{\max} 226 nm ($\Delta\epsilon + 1.82$).

Methyl-10a dioxo-1,7 decahydro-1,2,3,5,6,7,8,9,10,10a phenanthrene 10aR 11

Le mode opératoire utilisé est le même que précédemment. Le solvant utilisé est ici le tétrahydrofurane anhydre. L'huile obtenue est chromatographiée sur silice, l'éluant est un mélange d'éther-éther de pétrole 50-50. A partir de 2 g de tricétone 10, on isole ainsi 0.26 g de composé 1 et 1.03 g de composé 11. (CCM: éther: R_f 0.7). (Trouvé: C, 77.97; H, 7.55. Calc. pour C₁₅H₁₆O₂: C, 78.23; H, 7.88). Spectre IR: ν (CO) 1715FF, autres bandes importantes: 3050f, 1650f. Spectre de RMN (CDCl₃): singulet (3H) à δ 1.22 (CH₃, angulaire), massif (2H) à δ 2.92, (H en 8), doublet dédoublé (1 H), J₁ = J₂ 4 Hz à δ 5.85 (H éthylénique).

Dimethyl-3a,7 dioxo-1,4 hexahydro-2,3,3a,4,5,6 phenalene 3aR 12

On porte à ébullition pendant 1 h et en agitant une solution de 2 g de tricétone 10 dans 10 cm³ de méthanol, 20 cm³ de potasse méthanolique 2N et 5 cm³ d'eau. Le méthanol est ensuite évaporé sous pression réduite et le résidu est repris au chlorure de méthylène. On lave à l'eau, sèche et évapore le solvant. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice et élué avec un mélange d'éther-éther de pétrole 50-50. On recueille 0.52 g de diénone 1 et 0.95 g de composé 12. (CCM: éther: R_f 0.85). (Trouvé: C, 77.65; H, 6.95. Calc. pour C₁₅H₁₆O₂: C, 78.95; H, 7.01). Spectre IR: ν (CO): 1715FF, 1685FF, autres bandes importantes 3065f, 3020f, 1590f. Spectre de RMN (CDCl₃): singulet (3 H) à δ 1.46 (CH₃, angulaire), singulet (3 H) à 2.43 (CH₃, aromatique), système AB (2H), J 8 Hz à 7.23 et 7.89 (H aromatiques).

Di acetoxy-1,7 methyl-10a hexahydro-3,4,4a,9,10,10a phenanthrene 13 et acetoxy-7 methyl-10a oxo-1 octahydro-1,2,3,4,4a,9,10,10a phenanthrene 10aR 14. Aromatisation par la bromure d'acétyle

On ajoute lentement sous azote une solution de 1 cm³ de bromure d'acétyle dans 2 cm³ d'anhydride acétique à une solution agitée de 1.9 g de diénone 1. On agit 1 h à 20°C et verse ensuite dans une solution de 20 cm³ d'ammoniaque à 50%. On décante, extrait la phase aqueuse au chlorure de méthylène et joint les phases organiques. On lave jusqu'à neutralité et évapore le solvant. On obtient 1.5 g de mélange d'acétates 13 et 14 que l'on sépare par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec le mélange éther-éther de pétrole 60-40. On isole 0.2 g d'acétate d'énol 13, 0.8 g de 13 + 14, 0.4 g de cétone 14.

(a) **Acétate d'énol 13.** (CCM = éther-éther de pétrole 60-40: R_f 0.60). (Trouvé: C, 72.58; H, 6.98. Calc. pour C₁₅H₂₂O₄: C, 72.61; H, 7.03). Spectre IR: 3020ff, 1760FF, 1670ff, 1610f, 1210FF, 1195FF. Spectre de RMN (CCl₄): singulet (3H) à δ 1.04 (CH₃, angulaire), singulet (3H) à 2.08 (CH₃, d'un acétyle), singulet (3 H) à δ 2.18 (CH₃, d'un acétyle), triplet (1 H), J 4 Hz à 5.28 (H éthylénique), massif complexe (3 H) de 6.6 à 7.3 (H aromatiques).

(b) **Cétone 14.** (CCM: éther-éther de pétrole 60-40: R_f 0.8). (Trouvé: C, 75.12; H, 7.30. Calc. pour C₁₇H₂₀O₂: C, 75.00; H, 7.35). Spectre IR: 3020ff, 1767FF, 1710FF, 1610ff, 1210FF. Spectre de RMN (CDCl₃): singulet (3H) à δ 0.91 et δ 1.04, singulet (3H) à δ 2.18 (CH₃, de l'acétyle), massif complexe (3H) de 6.6 à 7.15 (H aromatiques).

Hydroxy-7 methyl-10a oxo-1 octahydro-1,2,3,4,4a,9,10,10a Phenanthrene 2 (2a + 2b)

On agit sous azote 0.5 g de mélange brut d'acétates 13 et 14 obtenus précédemment en solution dans 10 cm³ de méthanol et ajoute progressivement 0.5 cm³ d'une solution de potasse 14N. On laisse sous agitation pendant 1 h. On amène le pH à 6 par addition d'acide acétique et évapore à sec. On reprend au chlorure de méthylène lave au carbonate puis avec le minimum d'eau et sèche sur sulfate. On filtre sur courte colonne d'alumine et évapore le solvant. On sépare 0.3 g de composé 2 (2a + 2b). (Rdt: 75%). (CCM: éther: R_f 0.85). (Trouvé: C, 78.05; H, 7.91. Calc. pour C₁₅H₁₆O₂: C, 78.23; H, 7.88). Spectre IR: 3610f, bande large de 3550 à 3200f, 1705F. Spectre de RMN (C₆D₆): 2 singulets (3H) à δ 0.68 et 1.05, (CH₃, angulaire), système complexe (3H) de 6.6 à 7.25. Spectre de RMN (CDCl₃): singulets (3 H) à 0.99 et 1.12 (CH₃, angulaire), système complexe (3 H) de 6.65 à 7.25 caractéristique des protons aromatiques de l'oestradiol, massif (1 H) à 7.25 (hydroxyle). Spectre UV: λ_{\max} 205 nm (ϵ 20000), λ_{\max} 219 nm (ϵ 9000).

Aromatisation par l'hydroxyde de palladium

On porte à ébullition sous azote pendant 2 h et en présence d'hydroxyde de palladium 1 g de composé 1 dissous dans 10 cm³ de méthanol anhydre. On filtre ensuite le catalyseur et évapore. On obtient 0.7 g de produit liquide. Par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec de l'éther-éther de pétrole 50-50, on isole 0.5 g de composé 2 (2a + 2b). (Rdt: 50%). Spectre IR: 3600 m, 3500 à 3150 (bande large), 1705F. Les spectres de RMN, UV et la microanalyse sont comparables aux précédents.

BIBLIOGRAPHIE

- R. Bucourt, Y. Pietrasanta, J. C. Rousselou et M. Vignau, *C.R. Acad. Sci.* **278**, 1165 (1974).
- R. Bucourt, B. Calas, L. Giral, Y. Pietrasanta, B. Pucci et J. C. Rousselou, *Ibid.* **278**, 1211 (1974).
- R. E. Ireland et U. Hengartner, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 3652 (1972).
- O. I. Fedorova, G. S. Grinenko et V. I. Maksimov, *J. Gen. Chem. USSR* **40**, 660 (1970).
- S. Danishefsky et B. H. Migdalof, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 2806 (1969).
- L. Velluz, G. Nomine et J. Mathieu, *Angew. Chem.* **72**, 725 (1960).
- L. Velluz, G. Nomine, J. Mathieu, E. Toromanoff, D. Bertin, J. Tessier et A. Pierdet, *C.R. Acad. Sci.* **250**, 1084 (1960).
- L. Velluz, G. Nomine, R. Bucourt, A. Pierdet et J. Tessier *Ibid.* **252**, 3903 (1961).
- L. Velluz, G. Nomine, R. Bucourt, A. Pierdet et Ph. Dufay, *Tetrahedron Letters* 127 (1961).
- R. Bucourt, J. Tessier et G. Nomine, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1923 (1963).
- G. Stork, *Third International Symposium on the Chemistry of Natural Products*, Kyoto, 134 (1964).
- B. Belleau, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 5441 (1951); G. I. Fujimoto, *Ibid.* **73**, 1856 (1951).
- L. Velluz, G. Nomine, G. Amiard, V. Torelli et J. Cerede, *C.R. Acad. Sci.* **257**, 3086 (1963); L. Velluz, J. Mathieu et G. Nomine, *Tetrahedron* **8**, 495 (1966).
- R. Bucourt, M. Vignau et J. Weill-Raynal, *C.R. Acad. Sci.* **265**, 834 (1967).
- G. Bauduin, H. Christol et Y. Pietrasanta, *Bull. Soc. Chim. France* 359 (1973).
- S. V. Kessar, A. L. Rampal, K. Kumar et R. R. Jogi *Indian J. Chem.* **2**, 240 (1964).
- R. E. Brown, D. M. Lustgarten, R. J. Stanaback et R. I. Meltzer, *J. Org. Chem.* **31**, 1489 (1966).
- G. Bauduin et Y. Pietrasanta, *Tetrahedron* **29**, 4225 (1973).

- ¹⁹Brevet Roussel-Uclaf déposé en France sous le No. 2.145.812.
- ²⁰M. Legrand et R. Bucourt, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2241 (1967).
- ²¹W. S. Johnson, J. J. Korst, R. A. Clement et J. Dutta, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 614 (1960).
- ²²J. Weill-Raynal, *Synthesis* 49 (1969).
- ²³C. Djerassi, *Optical Rotatory Dispersion: Applications to Organic Chemistry*, McGraw-Hill, New York (1960).
- ²⁴A. Fuerst, W. Koch, M. R. Uskokovic, Brevet déposé en France sous le No. 1.519.393.
- ²⁵L. Velluz, M. Legrand et R. Viennet, *C.R. Acad. Sci.* **261**, 1687 (1965).
- ²⁶C. A. Grob et R. Moesch, *Helv. Chim. Acta* **42**, 728 (1959).
- ²⁷L. Velluz, G. Nomine, J. Mathieu, E. Toromanoff, D. Bertin, M. Vignau et J. Tessier, *C.R. Acad. Sci.* **250**, 1510 (1960).
- ²⁸A. A. Shishkina, V. M. Rzhbeznikov, K. K. Pivnitkii, *Khim. Prir. Soedin.* **6**, 138 (1970).
- ²⁹L. J. Chinn et H. L. Dryden, *J. Org. Chem.* **26**, 3904 (1961).
- ³⁰S. Kiyoschi et A. Scigeo, *Chem. Pharm. Bull. Japan* **18**, 641 (1970).
- ³¹Brevet Roussel-Uclaf déposé en France sous le No. 444.855.
- ³²G. Nomine, D. Bertin et J. Tessier, Brevet U.S. No. 3.020.296.
- ³³Brevet Roussel-Uclaf déposé en France sous le No. 55 19 M.
- ³⁴R. Bucourt, *Bull. Soc. Chim.* 1983 (1962); 1262 (1963); 2080 (1964); *Topics in Stereochemistry* (Edited by E. L. Eliel et N. L. Allinger), Interscience, New York (1974).
- ³⁵L. Velluz et M. Legrand, *Angew. Chem.* **4**, 838 (1965).