

ÉTUDE DE RÉACTIONS PHOTOCHEMIQUES—XXIV¹

RÉACTIONS INTRAMOLÉCULAIRES DE TYPE IONIQUE DES ALCOOLS ALLYLIQUES ET HOMO-ALLYLIQUES: UNE APPROCHE VERS L'ÉTUDE CONFORMATIONNELLE DES CHOLESTÈNES-4 ET CHOLESTÈNES-5 EXCITÉS

D. GUENARD et R. BEUGELMANS*

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190-Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 13 March 1975; Received in the UK for publication 5 September 1975)

Résumé—La double liaison C₅-C₆ des alcools homoallyliques **1**, **5**, **8**, **10** et **13** excités dans leur état T* se désactive par protonation. Trois processus intramoléculaires secondaires interviennent: (a) addition livrant les oxétannes **2**, **6**, **9**, **11**, **14**; (b) fragmentation suivie de photocycloaddition livrant les oxétannes **3**, **12** et **15**; (c) isomérisation de la double liaison ($\Delta^3 \rightarrow \Delta^4$). La double liaison C₇-C₈ des alcools allyliques **4**, **16**, **18**, **20** et **7** se désactive de la même manière, mais un seul processus secondaire est observé: la fragmentation (suivie, d'une photocycloaddition menant aux oxétannes **3**, **12**, **17**, **19** et **21**). Toutes ces réactions en série homoallylique et allylique impliquent un même intermédiaire qui est un carbocation porté par C₅. Les auteurs montrent que la conformation de la série homoallylique excitée dans son état T* est différente de celle de la série allylique et attribuent à cette différence l'origine de la réactivité particulière à chaque série.

Abstract—The C₅-C₆ double bond of triplet-excited homoallylic alcohols **1**, **5**, **8**, **10** and **13** is deactivated by protonation. Three secondary intramolecular processes follow: (a) addition to yield the oxetans **2**, **6**, **9**, **11**, **14**; (b) fragmentation (followed by photocycloaddition which gives the oxetans **3**, **12**, **15**); (c) isomérisation ($\Delta^3 \rightarrow \Delta^4$). The C₇-C₈ double bond of excited allylic alcohols **4**, **16**, **18**, **20** and **7** is deactivated in the same way but only one secondary process is observed: fragmentation (followed by photocycloaddition giving rise to the oxetans **3**, **12**, **17**, **19** and **21**). Reactions in both homoallylic and allylic series have the same carbonium ion as intermediate. The triplet-excited homoallylic series have a conformation different from the triplet excited allylic series. The particular reactivity of each series is assigned to the conformational difference.

Les réactions photochimiques de type ionique subies par les oléfines intracycliques cyclohexéniques et décaliniques impliquent comme intermédiaire une espèce carbocationique. Celle-ci résulte de la protonation de la double liaison trans intracyclique formée par désactivation cis-trans de l'oléfine excitée dans son état T (π, π^*). La protonation est stéréospécifique mais l'attaque nucléophile ne l'est pas.

Marshall² a expliqué ces faits par la conformation du

cycle portant la double liaison trans. En série stéroïde, la protonation et l'attaque nucléophile sont stéréospécifiques.

Il n'est pas dans notre propos de discuter du bien fondé des hypothèses de Marshall sur l'existence d'une double liaison trans en série cyclohexénique et décalinique. Cependant, cette hypothèse semble difficile à appliquer en série stéroïde, à cause de la rigidité conformationnelle du cycle A et surtout du cycle B. Nous sommes donc amenés à envisager que les orbitales antiliantes subissent seulement une rotation dans leur T (π, π^*). Cet intermédiaire possède alors une énergie potentielle qui ne peut être aisément évaluée mais qui est certainement très élevée, qu'il s'agisse de l'oléfine intracyclique trans S₀⁰ ou du T (π, π^*) possédant une géométrie orthogonale.

Pour le cholestène-5, il y a deux possibilités de rotation ① et ② qui toutes les deux justifient l'arrivée du proton par la face équatoriale α sur le carbone 6. Cependant, la rotation selon ① amenant l'orbitale de C₅ en position β équatoriale est plus probable que la rotation selon ② qui a pour effet d'introduire une interaction forte avec la liaison σ C₁₀-C₁₉. Un raisonnement analogue effectué sur le cholestène-4 conduit à préférer, pour les mêmes raisons, la rotation selon ① à celle selon ②.

Le cholestène-5 qui, dans l'état fondamental possède la conformation cycle A chaise, cycle B demi chaise† va lors de la rotation selon ① évoluer vers la conformation I; cycle A demi chaise, cycle B chaise, dans son état excité. De manière analogue, le cholestène-4 évolue par rotation selon ① vers la conformation II'. Le cholestène-5 et le cholestène-4 excités dans leur T (π, π^*) sont donc supposés subir une inversion conformationnelle des cycles A et B. Si l'on admet que la protonation est un phénomène rapide, le carbocation§ [C₅⁺] doit avoir lors de sa formation une géométrie ressemblant à celle de l'état

†Celui-ci est de type cyclohexène et comporte les atomes de carbone 10, 5, 6 et 7 dans un plan C₈ au dessus et C₉ au dessous de celui-ci. L'hydrogène 7 α est pseudo axial et H 7 β est pseudoéquatorial. En ce qui concerne le cholestène-4, c'est le cycle A qui possède la conformation demi-chaise (atomes de carbone 3, 4, 5 et 10 dans le plan, C₁ au dessous et C₂ au dessus). L'hydrogène 3 α (l'hydroxyle de **23**) est pseudo-axial, l'hydrogène 3 β ou (les hydroxyles de **4**, **16**, **18**, **20** et **7**) est pseudo-équatorial (E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal et G. A. Morrison, *Conformational Analysis*, p. 109. Wiley-Interscience New York (1965)).

‡D'une manière générale, les conformations des états excités dont il sera fait mention dans ce mémoire ne peuvent être décrites avec précision puisqu'elles sont déduites de la structure des produits finaux d'une part, et que d'autre part, les états excités possèdent une énergie potentielle considérable. Les auteurs utilisent pour les états excités les descriptions chaise et bateau comme des approximations qui permettent de rendre compte de leurs observations expérimentales.

§Nous employons le terme "carbocation" pour désigner un intermédiaire réactionnel, ou simplement un état de transition menant à des produits finaux qui ressemblent à des produits ioniques (par exemple éthers tertiaires résultant de l'addition selon Markovnikov de méthanol sur une double liaison) par opposition à une réaction de type radicalaire impliquant la dissociation en H⁺ et ⁻CH₂OH qui n'a jamais été observée à notre connaissance sur des oléfines stéroïdiques.

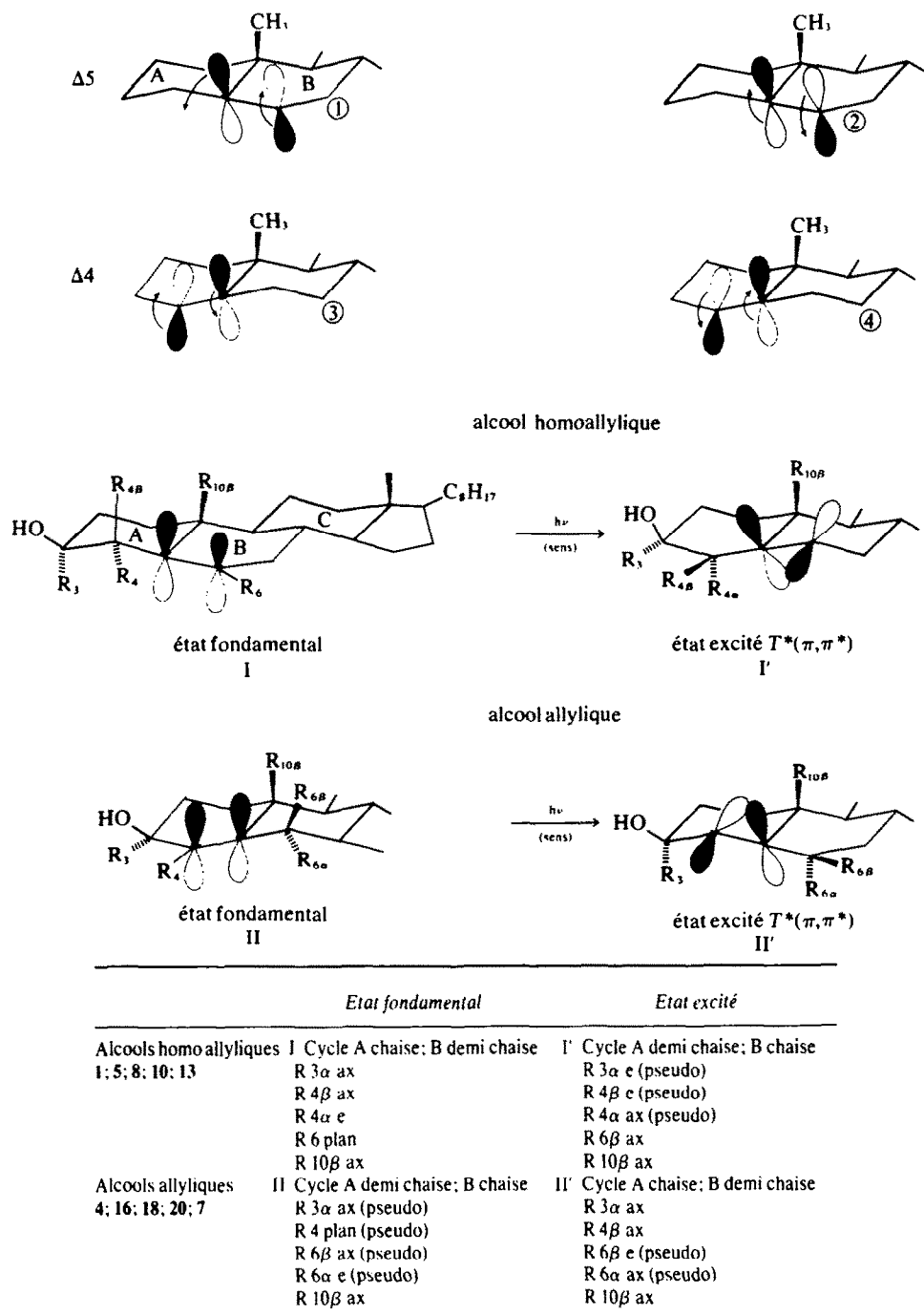


Fig. 1.

excité qui lui a donné naissance. Cette hypothèse permet donc d'écartier la protonation d'une double liaison trans vibrationnellement excitée (S_0^n) dont l'existence est plus difficile à concevoir sur un système stéroïdique rigide que sur un cyclohexène.

L'hypothèse de l'inversion conformationnelle implique donc comme conséquence que le carbocation [C_3^+] issu de la protonation sur C₃ ayant une conformation A demi chaise, B chaise doit avoir une réactivité différente du carbocation issu de la protonation du cholestène-4 ayant une conformation A chaise, B demi chaise.

Ces hypothèses ne remettent pas en cause les résultats

acquis dans les séries cyclohexénique^{1,4} et décalinique² puisque celles-ci possèdent une mobilité conformationnelle supérieure à celle des stéroïdes. Les preuves expérimentales étayant notre hypothèse ne peuvent provenir de l'étude des cholestène-5 et cholestène-4, mais peuvent être recherchées dans l'étude de cholestènes hydroxylés en position 3. Le modèle moléculaire laisse prévoir que la conformation I' du cholestérol excité dans son T (π, π^*) différera de celle de l'alcool allylique qui possède une conformation II'. La réactivité intramoléculaire de ces deux alcools dont la double liaison Δ^5 ou Δ^4 est excitée dans le T (π, π^*) devrait être

différente.[†] Quelques résultats expérimentaux rapportés dans un mémoire précédent⁷ et restés alors inexpliqués nous le laissons au moins espérer.[‡]

Il était nécessaire pour atteindre le but proposé de pouvoir orienter les réactions photochimiques vers un processus intramoléculaire et d'éviter totalement les réactions bimoléculaires (addition) déjà bien étudiées par ailleurs.^{7*} Nous avons déterminé par une étude préalable dont nous résumons la conclusion, les conditions optimum permettant d'atteindre ce résultat. Il nous est apparu en effet que les réactions des alcools allyliques et homoallyliques sont exclusivement intramoléculaires lorsque les irradiations sont effectuées dans l'éther en présence de phénol. Le rôle de celui-ci est essentiel car il sert ici à la fois de photosensibilisateur vis-à-vis de la double liaison et de source efficace de protons, tandis que l'ion phénate, nucléophile faible (contrairement à CH_3O^- ou $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$ engendrés lorsque les irradiations sont effectuées dans un mélange de solvant aromatique et d'alcool) ne mène à aucun produit d'addition sur la double liaison.

Les réactions photochimiques de type ionique que nous avons effectuées dans ces conditions sur les alcools homoallyliques 1, 5, 8, 10, 13 et allyliques 4, 16, 18, 20 et 7

présentent trois types de processus secondaires, par lesquels $[\text{C}_5^+]$ engendré par protonation de l'état excité T (π, π^*) se désactive intramoléculairement.

Addition

La comparaison des résultats concernant la série homoallylique et la série allylique fait ressortir que l'addition intramoléculaire ne prend place que dans la première de ces deux séries. En effet, la Fig. 1 nous montre que seule la conformation I' dans laquelle l'hydroxyle 3β pseudo-axial est proche du carbocation possède une géométrie propice à l'addition intramoléculaire. La conformation II' assignée à l'hydroxyle une configuration 3β équatoriale. Cette fonction, éloignée dans l'espace ne peut plus alors jouer le rôle de nucléophile interne vis-à-vis du carbocation, comme il le faisait dans le précédent (Fig. 2).

Un corollaire de l'hypothèse initiale impliquant l'inversion conformationnelle demande que des substituants (méthyle dans la série étudiée) équatoriaux dans les conformations I' et II' et déstabilisent celles-ci; et que, vice versa, des substituants axiaux devenant équatoriaux dans les conformations I' et II' ne déstabilisent pas celles-ci.

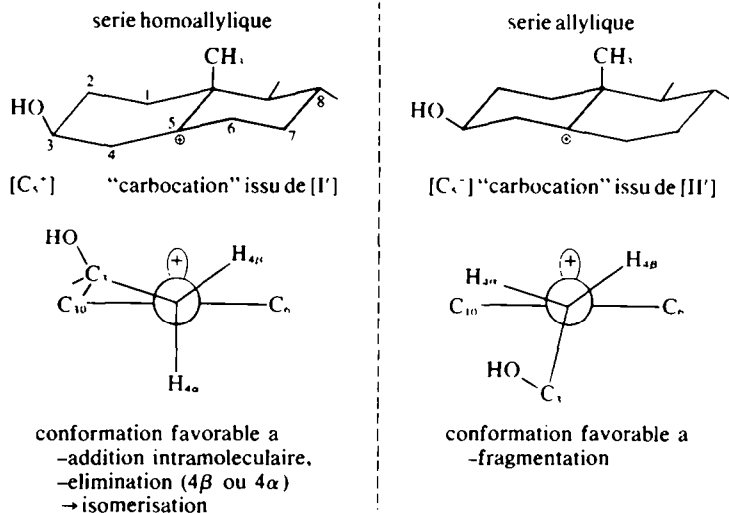


Fig. 2.

[†]Toutefois, l'excitation des cholestène-5 et cholestène-4 à l'état de $S\pi, \pi^*$ induit une attaque nucléophile qui n'est plus stéréospécifique. La géométrie de l'oléfine intracyclique excitée dans son $S\pi, \pi^*$ n'est pas la même que celle du $T\pi, \pi^*$. La déformation de l'oléfine est sans doute moindre et la rotation de l'orbitale π^* portée par C5 peut se faire selon \odot et \ominus . Ce problème est encore à l'étude dans notre laboratoire d'autant que des résultats récents⁸ diffèrent de ceux que nous avons nous-mêmes obtenus.⁶

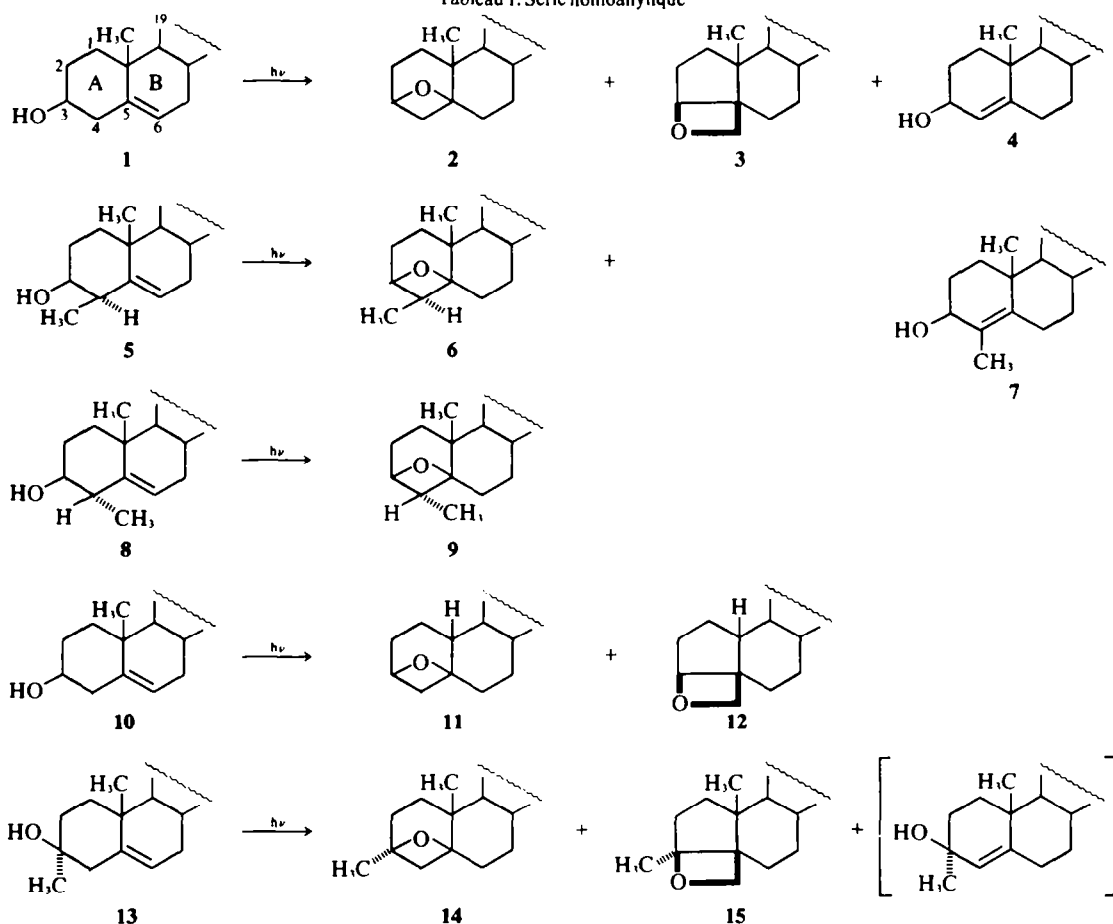
[‡]En particulier, une note au bas de la p. 810 (Ref. 7) signalait que la réactivité du "carbocation" issu de la protonation de l'alcool allylique n'a pas le même comportement que celui issu de la protonation de l'alcool homoallylique. D'autre part, un produit d'addition intramoléculaire (oxétanne 2) avait pu être obtenu en présence de borohydrure de sodium qui avait pour but de piéger l'aldéhyde intermédiaire. Nous avons constaté que le borohydrure n'exerce aucun effet sur la formation des produits d'addition intramoléculaire. L'emploi de ce réactif permettait de déceler 2 qui sur CCM possède un R_f identique à celui de 3 et qui passait inaperçu du fait qu'il existait en quantités très faibles.

La comparaison des résultats obtenus par irradiation dans des conditions expérimentales identiques à celles utilisées pour 1 d'une série d'alcools homoallyliques diversement substitués 5, 8, 10 et 13 livre également des arguments allant dans le sens de ce corollaire.

En effet, 5 qui possède dans l'état fondamental un méthyle 4β axial réagit à peu près à la même vitesse que 1 mais il livre l'oxétanne 6 avec un rendement de 30% alors que 1 ne donne que des traces de 2. L'alcool 8 qui possède un méthyle 4α équatorial dans l'état fondamental réagit beaucoup moins vite que 1 et surtout 5, ce qui est une constatation tout à fait en faveur de la déstabilisation de la conformation I' postulée pour l'état de transition. Sur celui-ci existe dans le cas de 8 une interaction avec les autres hydrogènes axiaux qui n'existe ni sur 1 (qui ne possède pas de méthyle en 4) ni sur 5 dont le méthyle en 4 possède une configuration équatoriale dans la conformation I'.

La comparaison de 5 et 8 va dans le même sens que les

Tableau I. Série homoallylique



	Durée (h)	Taux de transformation†	Addition intramoléculaire	Fragmentation (oxétanne)	Isomérisation $\Delta^3 \rightarrow \Delta^4$
1	20	65%	2 traces	3 15%	4 50%
5	20	80%	6 30%	0	7 20%
8	20	10%	9 traces	0	7 5%
10	20	60%	11 15%	12 5%	—
13	20	90%	14 25%	15 25%	‡

† Les irradiations sont effectuées dans des conditions expérimentales identiques et le taux de transformation est évalué par rapport à la disparition des produits de départ. Le bilan n'est pas de 100% à cause de réactions parasites (principalement polymérisation). Les valeurs indiquées permettent seulement de comparer la réactivité des alcools homoallyliques différemment substitués.

‡ L'alcool allylique n'a pas été obtenu, car dans les conditions d'irradiation, il se déshydrate très vite vers un mélange de diènes.

comparaisons effectuées entre 1 et 5, et entre 1 et 8. L'alcool homoallylique 10 appartient à la série 19 nor et pour une réactivité très comparable à celle de 1 qui possède un méthyle 19, il livre le produit d'addition intramoléculaire avec un rendement de 15%. Le cycle A de 10 possède une conformation l' comme les autres alcools de cette série, mais dépourvue d'interaction 1, 3 entre le méthyle 19 et l'hydrogène 4 β axial. Enfin, l'alcool 13 doit posséder un cycle A dont la conformation se trouve favorisée d'une manière comparable à celle de 5, mais peut-être pour des raisons légèrement différentes, puisqu'il ne s'agit plus dans ce cas d'interaction diaxiale 1, 3 avec le méthyle 19.

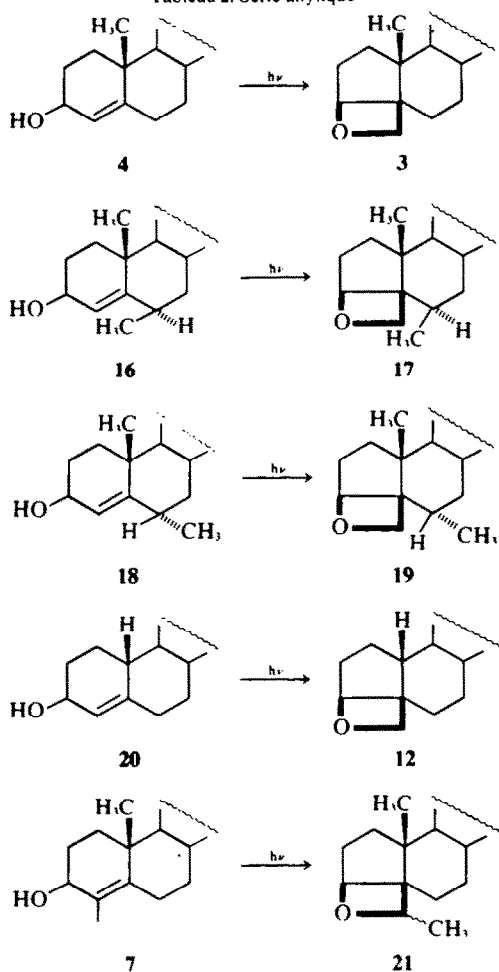
Ces résultats expérimentaux constituent, à côté de la comparaison entre la série homoallylique et la série

allylique un second argument en faveur de l'inversion conformationnelle dans l'état excité.

Fragmentation

La réaction de fragmentation est dans l'état fondamental contrôlée stériquement, et divers travaux⁹⁻¹¹ ont montré que le groupe partant et la liaison qui se rompt doivent être antipériplanaires. On peut assimiler le plan de l'orbitale vacante (carbocation sur C₃) à celui du groupe partant ce qui revient à dire que la liaison C₃-C₄ qui se rompt doit être dans le plan du carbocation. L'hypothèse de l'inversion conformationnelle, déjà discutée plus haut, appliquée à la série allylique laisse prévoir que dans l'état excité le cycle A adopte une conformation chaise et le cycle B une conformation demi chaise Or, l'examen des

Tableau 2. Série allylique



	Durée (h)	Taux de transformation† (%)	Fragmentation (oxétanne) (%)
4	10	50	3 20
16	10	60	17 40
18	10	10	19 5
20	10	20	12 2
7	10	20	21 < 1‡

†Les irradiations sont effectuées dans des conditions expérimentales identiques. Le taux de transformation est mesuré par rapport à la disparition du produit de départ. Les alcools allyliques subissent beaucoup plus de réactions parasites que les alcools homoallyliques et les oxétannes sont les seuls produits isolables

‡Ce produit n'a pu être obtenu pur

modèles moléculaires montre que (en admettant comme nous l'avons fait précédemment une rotation des orbitales vacantes selon ③ cette conformation II' présente la géométrie requise pour la fragmentation. Un substituant méthyle 6 β axial dans l'état fondamental et devenant 6 β équatorial dans l'état excité devrait donc permettre ou même améliorer la réaction de fragmentation. Par contre, un substituant méthyle 6 α équatorial devenant 6 α axial dans l'état excité devrait défavoriser la réactivité. Dans le Tableau 2 nous voyons que les alcools 4 et 16 qui ont une activité du même ordre présentent un bon rendement en

oxétanne 3 et 17, tandis que 18 présente une réactivité nettement moindre et un bas rendement en oxétanne 19. Le substituant 6 α équatorial, qui devient axial dans la conformation II' déstabilise fortement celle-ci tout comme le substituant 4 α équatorial porté par l'alcool homoallylique 8 déstabilisait la conformation I' requise pour la réaction intramoléculaire menant à 9. L'alcool 20, dépourvu de méthyle 19 possède dans son état excité une conformation sans doute différente de celle des deux alcools précédents puisque sa réactivité est supérieure à celle de 18, et que son rendement en oxétanne 12 est environ deux fois moindre. Il est possible d'envisager que la désactivation vibrationnelle est très efficace sur ce squelette dont la mobilité conformationnelle est supérieure à celle de la série possédant un méthyle 19. Enfin, l'alcool 7 présente une réactivité comparable à celle de 20 mais un rendement en oxétanne encore inférieur au précédent. Le carbocation intermédiaire engendré par protonation 4 α équatoriale possède une conformation de type chaise. Le méthyle 4 β axial se trouve alors en forte interaction 1, 3 diaxiale avec le méthyle 19, ce qui peut expliquer le très bas rendement en oxétanne 21. La réaction de fragmentation est donc caractéristique de la série allylique où, par ailleurs, pour des raisons conformationnelles nous n'observons aucune réaction d'addition intramoléculaire.

L'ensemble des faits expérimentaux rapportés et discutés jusqu'à ce stade est donc cohérent et appuie bien l'hypothèse initiale de l'inversion conformationnelle dans l'état excité.

Isomérisation

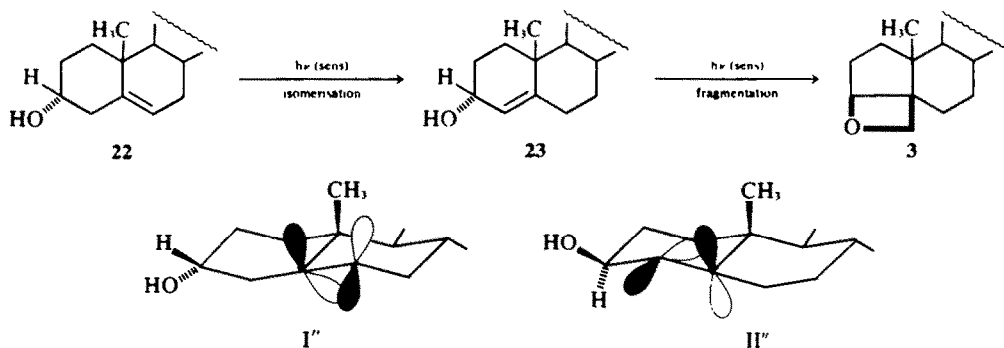
Cependant, cette hypothèse est apparemment en défaut devant la formation d'oxétanne en série homoallylique. En effet, la conformation II' favorable à la fragmentation est atteinte uniquement en série allylique et la réaction de fragmentation, contrôlée stériquement, ne devrait donc pas se produire.

La fragmentation se produit aussi sur l'épi-cholestérol 22 dont l'irradiation livre un seul produit qui est l'oxétanne 3.

Cette expérience montre que la configuration de l'hydroxyle en 3 n'a pas grande influence sur la réaction de fragmentation et que seule l'anti-périplanéarité de la liaison C—C, qui se rompt et de l'orbitale du carbocation [C⁺] (assimilé au groupe partant) gouverne la réaction.

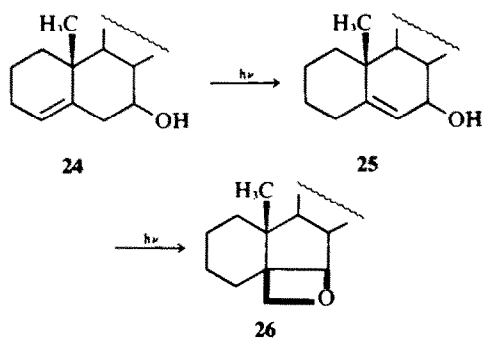
Des résultats déjà publiés⁷ indiquant que les oxétannes de type 3 sont majoritairement di-deutériés en position 4 et 6 α équatoriale nous avaient amenés à admettre qu'une migration de la double liaison $\Delta^1 \rightarrow \Delta^4$ prenait place et nous avions constaté que l'élimination impliquée par celle-ci n'est pas stéréospécifique. Le modèle moléculaire du carbocation en série homoallylique montre que H4 β et H4 α sont également susceptibles de s'éliminer, étant pseudo-axiaux et pseudo-équatoriaux.

La fragmentation ne peut donc prendre place qu'après migration de la double liaison en Δ^4 . L'excitation à l'état T* de celle-ci conduit bien cette fois aux conformations II' et II'' requises. Une expérience réalisée sur l'alcool homoallylique 13 illustre bien ce point. En effet, 13, irradié dans un mélange dioxanne: OD₂: en présence de xylène qui sert de photosensibilisateur livre: (a) l'oxétanne 14' mono-deutérioré résultant donc d'une addition intramoléculaire sur le carbocation [C⁺] engendré par protonation en position 6 (6 β d₁ = 100%) et (b) l'oxétanne 15' di-deutérioré (d₂ = 80%) en position 4 et 6 qui provient de



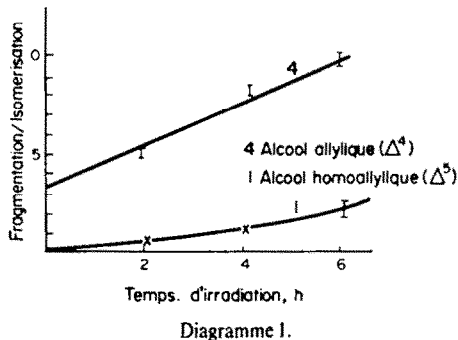
la fragmentation d'un alcool allylique monodeutéié en C_6 . Celui-ci, irradié, livre, après deutériation en C_4 un carbocation $[C_3^+]$ di-deutéié qui subit la fragmentation.

En série homoallylique, il y a compétition illustrée par le Diagramme 1 entre l'addition intramoléculaire et l'isomérisation $\Delta^5 \rightarrow \Delta^4$ nécessaire pour que la fragmentation se produise. Les réactions sont effectuées sur le cholestérol 1 et sur l'alcool allylique 4. En extrapolant au temps $t=0$, la compétitivité entre fragmentation et isomérisation sur le carbocation en 5 apparaît, puisque ce rapport est nul en ce qui concerne 1 et égal à 0.3 pour 4. Seule l'espèce protonée de l'alcool allylique peut subir la fragmentation. En mesurant les taux de conversion après une durée de 2 h seulement, il apparaît que la réactivité de 1 est environ trois fois supérieure à celle de 4. Ce fait ne ressortait pas de la comparaison des Tableaux 1 et 2, car pour des durées d'irradiation plus longues, plusieurs réactions ainsi que des phénomènes parasites interviennent.



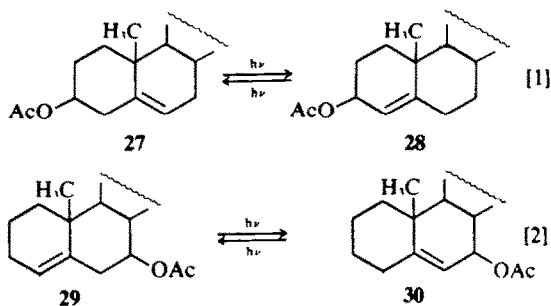
cohérentes avec celles que nous avons rapportées dans les Tableaux 1 et 2.

L'étude de l'équilibre $\Delta^4 \rightleftharpoons \Delta^5$ réalisée en irradiant les deux couples d'acétate 27 et 28 d'une part, 29 et 30 d'autre part montre que la réactivité photochimique de la double liaison 5-6 est supérieure à celle de la double liaison 4-5 en ce qui concerne l'isomérisation photo sensibilisée.



La meilleure réactivité photochimique de la série homoallylique est peut-être due au fait que la désactivation vibrationnelle de la double liaison portée par le cycle A est sans doute plus facile que la désactivation vibrationnelle de la double liaison Δ^5 portée par le cycle B. Ce dernier, joint aux cycles A et C est beaucoup moins flexible que le cycle A, joint uniquement au cycle B.¹²

L'irradiation de l'alcool allylique 25, isomère de 4 livre l'oxétanne 26 avec un rendement de 20%† tandis que l'irradiation dans les mêmes conditions de l'alcool homoallylique 24 isomère de 1 livre 26 avec un rendement nettement inférieur (3%). Ces expériences sont



L'équilibre, atteint en 45 h environ, est en faveur de Δ^4 (28 et 29) dans un rapport 75/25 pour [1] et 70/30 pour [2].

CONCLUSION

L'hypothèse de l'inversion conformationnelle des cycles A et B dans l'état excité T (π, π^*) s'appuie sur une série de résultats expérimentaux cohérents (mais imparfaits car les bilans réactionnels ne sont pas complets à cause principalement de réactions parasites) et permet une prévision qualitative de la réactivité photochimique des oléfines portées par un squelette rigide. En retour, il est possible d'avoir des notions approximatives de la conformation des états excités, domaine encore peu exploré. Une certaine prudence est toutefois nécessaire dans ce genre d'approche car les énergies mises en jeu dans les états excités sont très grandes, et, pour l'instant, nous ne pouvons raisonner que par analogie avec les conformations dans l'état fondamental. Il n'est donc pas

†Remarquons que la formation d'un oxétanne de type 26 par irradiation d'un alcool allylique de type 25 a été rapportée en série décalinique.¹¹

‡Les réactions de fragmentation et d'addition intramoléculaire sont supprimées lorsque la fonction hydroxyle en 3 ou 7 est acétylée.

judicieux, à ce stade de nos connaissances, d'établir des comparaisons entre la réactivité de l'état fondamental qui, elle-même, varie en fonction de facteurs subtils (solvants, nature des groupements partants, etc) et celle de l'état excité. Remarquons toutefois que la formation des oxétannes **2**, **6**, **9**, **11**, **14** (ayant la configuration 3-5 β) et la fragmentation d'alcools allyliques et homoallyliques sont inconnues dans l'état fondamental.

STRUCTURE DES PRODUITS D'ADDITION INTRAMOLECULAIRE **2**, **6**, **9**, **11**, **14**

La structure de **2**, premier terme de la série a été établie sans ambiguïté⁷ et les structures de **6**, **9**, **11** et **14** sont établies par analogie avec celle de **2** en utilisant des méthodes spectroscopiques dont les résultats sont regroupés dans le Tableau 3.

Spectrographie de Masse. Elle nous montre que **6**, **9**, **11** et **14** sont des isomères des alcools **5**, **8**, **10** et **13**. Le fragment ($M^+ - 18$) est présent dans tous les cas. Or, ce fragment est caractéristique de la structure oxydo-3,5 (quelle qu'en soit la configuration) et n'est pas présent dans la série des oxétannes **3**, **12**, **15**, **17**, **19**, **21** qui eux aussi sont des isomères des alcools de départ **1**, **10**, **13**, **16**, **18**, **20**, mais qui présentent pour leur part un tout autre type de fragmentation.

Spectrographie infra-rouge. Permet de constater que la fonction hydroxyle et la double liaison ont disparu et qu'une bande caractéristique de la liaison C-O-C apparaît entre 960 et 975 cm^{-1} . La série des oxétannes (**3**, **12**, etc) présente elle aussi des spectres IR où l'on voit la disparition de la fonction alcool, et la présence d'une bande C-O-C, mais celle-ci est située dans tous les cas entre 980 et 990.

Spectrographie de RMN. L'oxydo-3,5 **2** dont la structure est certaine présente à 4.48 ppm un signal à allure de multiplet dont le déplacement est caractéristique d'un hydrogène porté par un carbone en α de l'oxygène et dont l'intégration révèle l'existence d'un seul proton. D'autre part, un second élément caractéristique est constitué d'un système complexe, centré sur 2.35 ppm, dont l'intégration révèle qu'il renferme deux protons. La technique de double irradiation montre que ces trois protons sont couplés: l'irradiation dans la zone de 4.48 provoque la simplification du système centré à 2.35 qui apparaît sous forme d'un système AB $J_{AB} = 7.5$ Hz; $\Delta\nu$ A-B = 14 Hz. La constante de couplage est celle de deux protons géminaux portés par un cycle oxétannique.¹⁴ (b) L'irradia-

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

Cet ensemble de données permet d'interpréter les spectres des oxydo-3,5 **6**, **9**, **11**, **14**, compte-tenu des structures des alcools de départ **5**, **8**, **10**, **13** oxydo-3,5 méthyl-4 β **6** présente à 2.26 ppm un quadruplet $J = 6$ Hz attribué à H 4 α dont l'intégration montre la présence d'un seul proton, et à 1.25 ppm, un méthyle sous forme d'un doublet ayant la même constante de couplage $J = 6$ Hz attribué à CH_3 4 β . D'autre part, à 3.8 ppm, apparaît à la place du multiplet observé sur **2** un singulet élargi dû au couplage H3-H4 α oxydo-3,5 méthyl-4 α , **9**. Ce produit n'a pu être obtenu en quantité et avec un degré de pureté suffisants et le spectre de RMN dont l'allure est semblable à celui de l'oxydo **6** ne présente que deux éléments interprétables: les signaux des méthyles 19 (1.02 ppm) et 18 (0.65 ppm), qui apparaissent dans toute la série, et dont le premier est caractéristique des oxydo-3,5 β ; le second élément est le multiplet centré à 4.1 dû à H oxydo-3,5 β 19 Nor **11**. Une expérience de double irradiation analogue à celle effectuée sur **2** montre que le multiplet centré sur 4.4 se simplifie en un doublet $J = 6$ Hz attribué à H_α , lorsque l'irradiation porte entre 2 et 2.25 ppm. L'irradiation de la région 4.4 fait apparaître à 2.25 et 2 un système AB $J_{AB} = 8$ Hz attribué donc à H 4 α et H 4 β . Le signal apparaissant vers 1 ppm et attribué au méthyle 19 dans les spectres de **2**, **6**, **9** et **14** est ici absent oxydo-3,5 β méthyl-3 α **14**. Le spectre se caractérise par la disparition du signal attribué dans les structures précédentes à H_α , et d'autre part par la présence d'un système AB simple à 2.2 et 1.8 Hz, $J_{AB} = 8$ Hz.

Le méthyle 19 apparaît à 0.97, en analogie avec les spectres de **2**, **6** et **9**.

Il apparaît donc que toutes les données RMN de **6**, **9**, **11** et **14** sont compatibles avec celles de **2**. Comme le mode de formation de tous ces produits est identique, que les autres données spectrales (masse, IR) sont elles aussi cohérentes et elles aussi compatibles avec celles de **2**, il est permis de considérer les structures **6**, **9**, **11** et **14** comme établies.

STRUCTURE DES OXETANNES **3**, **12**, **15**, **17**, **19**, **21**, **26**

Les structures de **12**, **15**, **17**, **19**, **21** sont établies par analogie avec celle de **3**, établie sans ambiguïté,⁷ au moyen de méthodes spectroscopiques dont les données sont regroupées dans le Tableau 4.

Tableau 3.

		2	6	9	11†	14
Spectrographie de masse	M^+	386	400	400	318	400
	$M^+ - 15$	361	385	385		385
	$M^+ - 18$	359	382	382	300	382
I.R.	éther	970	965	960	975	970
RMN (δ ppm) (J Hz)	H 3 α	4.48 ppm	3.8	4.1 m	4.4	
		d $J = 6$ Hz	s élargi		d $J = 6$	
	H 4 α	syst. AB	2.26	†	syst. AB	syst. AB
		2.3 et 2.0	q $J = 6$	†	2.25 et 2	2.20 et 1.8
		$J_{AB} = 7.5$			$J_{AB} = 8$	$J_{AB} = 8$
		CH_3 19	1.08	1.02	1.02	
	CH_3 18	0.65	0.65	0.65	0.75	0.65
	CH_3 supplé- mentaire		4 β 1.25	4 α †		3 α 1.2 d
			d $J = 6$			

s, singulet; d, doublet; q, quadruplet; m, multiplet

† non interprété

‡ série 17 β acétoxy 19 nor androstane

Tableau 4.

		3	12 [†]	15	17	19	21	26
Spectrométrie de masse	M	386	318	400	400	400	400	386
	M-15	371		385	385	385		371
	M-30	356	288	370	370	370		356
	M-44					356		
I.R. (cm ⁻¹)		990	980	990	980	990	950	970
RMN (δ ppm)	H ₁	4-73 t			4-5	4-85 m	4-35	H, 4-28 d
J Hz	CH ₂ 4	3-97 et 4-57 J _{AB} = 6	4-70 m 2 H s à 4-1	syst. AB 3-6 et 4-23 J _{AB} = 6	syst. AB 4-08 et 4-42 J _{AB} = 6	syst. AB 4-6 q 4-22 et 4-50 J _{AB} = 6	4-6 q J = 6	CH ₂ ^o syst. AB 4-26 et 4-13 J _{AB} = 6
	CH ₃ 19	0-90		0-90	0-92	0-90		1-09
	CH ₃ 18	0-65	0-75	0-65	0-67	0-65		0-70
	CH ₃ suppl.			1-3	0-92	0-80		

[†]Série 17β acétoxy 19 nor androstane.

Spectrographie de masse. Le pic moléculaire de tous les produits de cette série montre qu'il s'agit d'isomères des alcools de départ 4, 16, 18, 20 et 7. Ils présentent tous un pic caractéristique correspondant à la perte du fragment CHR-C = 0 (30 pour 3, 12, 15, 17, 19 où R = H; 44 pour 21 où R = CH₃). Ce type de fragmentation est caractéristique des oxétannes.¹⁵ Par ailleurs, ils présentent tous un pic à (M⁻15), sauf 12 (série 19 nor) correspondant donc à la perte du méthyle 19. Dans le spectre de 21, en particulier, le pic à *m/e* 341 est observé; il correspond à la perte du méthyle 19 par le fragment 356. Le pic métastable est présent à *m/e* 327.

Spectrographie IR. Les spectres de ces produits ne présentent plus ni hydroxyle, ni double liaison, mais par contre, une bande éther vers 980-990 cm⁻¹ sauf 21 (950 cm⁻¹).

Spectrographie RMN. Le spectre de 3, dont la structure est certaine présente trois éléments caractéristiques (a) un système AB, J = 6, compris entre 3-9 et 4-6 ppm attribué au CH₂ porté par le carbone 4; (b) un triplet, J = 2 Hz attribué au couplage faible de H₃ avec un méthylène adjacent porté par C₄; (c) le méthyle 19 qui apparaît entre 0-87 et 0-92 ppm. Ces données permettent d'interpréter les spectres des oxétannes de structure inconnue.

Oxétanne 12 (19 Nor). Le triplet, caractéristique de H₃ est présent à 4-7 ppm, mais les deux hydrogènes portés par C₄ sont équivalents et apparaissent sous forme d'un singulet à 4-1 ppm. Le méthyle 19, qui sur tous les exemples de la série est facilement identifiable, est absent. C'est sans doute à ce fait qu'est due l'équivalence des 2 H oxétanniques, de même que le déplacement anormal du méthyle 18 (0-75 ppm pour 12, 0-65 ppm pour les autres).

Oxétanne 15. Le signal caractéristique de H₃ a disparu, puisque l'alcool 13 dont provient 15 est tertiaire et porte un méthyl 3α. Celui-ci, par contre, apparaît à 1-3 ppm; le système AB caractéristique du méthylène porté par C₄ est présent, de même que le méthyle 19.

Oxétanne 17 et oxétanne 19. Le spectre présente les trois groupes de signaux caractéristiques de 3, mais aussi un méthyle supplémentaire, respectivement à 0-92 (méthyle 6β) et 0-80 (méthyle 6α).

Oxétanne 21. Son spectre présente les mêmes caractéristiques que ceux des oxétannes précédents en ce qui concerne H₃ et CH₂-4. Les données fournies par la RMN, l'IR et la spectrographie de masse concernant 12, 15, 17 et 19 sont compatibles entre elles et sont en accord avec celles de 3. Les structures de ces oxétannes peuvent donc être considérées comme certaines. Des réserves

doivent être formulées pour la structure 21, bien que le spectre de masse à lui seul fournisse une indication univoque.

Oxétanne 26. Ses caractéristiques spectroscopiques (masse, IR) sont analogues à celles des oxétannes portés par le cycle A. La configuration B de l'hétérocycle porté par le cycle B est indiquée par la constante J_{7,8} = 4 Hz convient à un couplage vicinal entre H₈β axial et H₇α pseudo-équatorial. Le déplacement à champs faible du méthyle 19 est compatible avec la configuration β de l'hétérocycle.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris en tube capillaire (avec correction) ou sur microscope à platine chauffante. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés, à la température ambiante (20°) en solution dans le chloroforme au moyen du Quick Polarimètre Jouan Roussel pour la raie D du sodium. Les analyses élémentaires des produits qui ont pu être obtenus purs (pour lesquels F et [α]_D sont indiqués) ont été effectuées par le service de Microanalyse du C.N.R.S. et sont correctes. Les spectres de masse ont été effectués à Gif-sur-Yvette à l'aide d'un appareil AEI-MS9 sur tous les produits, y compris ceux qui n'étaient pas aptes à être soumis à la microanalyse et présentent tous un pic moléculaire facilement discernable correspondant au poids moléculaire attendu. Les spectres de RMN sont enregistrés sur spectromètre Perkin-Elmer R-12 ou sur I.E.F. 240 mégacycles (Institut d'Electronique d'Orsay) (le solvant employé est le deutério-chloroforme avec le tétraméthylsilane comme référence interne). 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. Les irradiations pour l'étude cinétique ou comparative des différentes réactions sont faites dans des petits tubes de quartz, préalablement dégazés par un passage d'azote ou d'argon, pendant une quinzaine de minutes, et placés dans un tourniquet de manière à assurer des irradiations identiques pour chaque tube.

Le déroulement des réactions est suivi par des chromatographies sur plaques analytiques. Les dosages sont effectués par chromatographie en phase vapeur sur un appareil Girdel R 75. Les pics sont identifiés par addition de produit témoin et les pourcentages sont calculés après intégration des surfaces au moyen d'un planimètre. Sur colonne de silicone (SE 30 5%, l = 2 m) avec une t° de 240° pour le four et l'injecteur et un débit de 40 l/mn les principaux produits ont les temps de rétention suivants: cholestérol 1, 22 min; alcool allylique 4, 12 min; oxétanne 2, 19 min; oxétanne 3, 17 min. Dans certains cas, le squalane est utilisé comme référence interne.

Pour les expériences réalisées à une échelle préparative, les séparations sont faites sur colonne d'alumine d'activité II, III. Dans certains cas, les purifications sont réalisées par des chromatographies sur plaques préparatives de silice.

Hydroxy-3 β méthyl-4 β cholestène-5 5

Le produit de départ est préparé selon une méthode décrite dans la littérature¹⁶; F 134–135°; $[\alpha]_D = -67^\circ$.

Irradiation. L'alcool 5 (2 g) et le phénol (1.5 g) sont mis en solution dans 300 ml d'éther et irradiés pendant 8 h. La chromatographie sur alumine du mélange réactionnel livre (a) par élution avec un mélange pentane-benzène (4/1) et cristallisation dans éther-méthanol, l'époxy-3 β ,5 β méthyl-4 β cholestane 6 (400 mg) F 110°; $[\alpha]_D = +55^\circ$; et (b) par élution au benzène: l'hydroxy-3 β , méthyl-4 cholestène-4, 7 (250 mg). Les constantes $F = 122^\circ$; $[\alpha]_D = +83^\circ$ sont identiques à celles d'un échantillon préparé au laboratoire par action de l'iode de méthyle sur la cholesténone en milieu alcalin, puis réduction à l'hydrure d'aluminium-lithium.

Hydroxy-3 β méthyl- α -cholestène-5 8

L'alcool 8 est préparé selon une méthode décrite dans la littérature.¹⁷

Irradiation. L'alcool 8 (1 g) et le phénol (0.7 g) en solution dans 300 ml d'éther sont irradiés pendant 25 h. La chromatographie sur colonne d'alumine ne permet pas une séparation satisfaisante des produits formés. La fraction la plus riche en produit attendu, élue par le mélange pentane: benzène = 3: 1 est traitée sur plaque préparative, mais ne livre que 30 mg d'un mélange contenant 9 (60%) et 21 (40%) sur lequel ont été enregistrés les spectres IR, RMN et de masse dont l'interprétation est possible, car les caractéristiques en RMN et masse de 9 et 21 sont très différentes.

L'élution au benzène livre ensuite l'alcool 7 puis l'alcool de départ 8.

Hydroxy-3 β acétoxy-17 β 19 nor androstène-4, 10

Préparé par acétylation du céto-3 hydroxy-17 β 19 nor androstène-4, et réduction au borohydrure de sodium; $F = 140-41^\circ$; $[\alpha]_D = 16^\circ$.

Irradiation de 10. L'alcool 10 (1 g) et le phénol (0.5 g) en solution dans 200 cm³ d'éther sont irradiés pendant 24 h. Le mélange réactionnel, chromatographié sur alumine, livre par élution au benzène un mélange de deux produits ayant même R_f dans une série d'éluant en CCM qui sont séparés par cristallisation: le premier jet (80 mg) est constitué de l'époxy-3 β ,5 β acétoxy-17 estrane 11 contenant encore de l'oxétanne 12 et qui n'a pu être davantage purifié. La chromatographie sur alumine des eaux-mères de cristallisation conduit, d'une part à 11 (40 mg) F 137–139; α , -38.5 et, d'autre part à 20 mg d'oxydométhylène-3 β ,5 β , acétoxy-17 β A-nor estrane 12 encore souillé de 11; F 121–125°; pas net.

Hydroxy-3 β méthyl-3 α cholestène-5, 13

Préparé par action de CH_3MgI sur la Δ^5 cholesténone.¹⁸

Irradiation. L'alcool 13 (2 g) et 2 g de phénol, en solution dans 200 cm³ d'éther, sont irradiés pendant 15 h. L'élution au pentane, sur colonne d'alumine, conduit à un mélange de diènes (100 mg) (Δ^5 - Δ^6 ; Δ^7 - Δ^8 ; méthylène-3 Δ^6 , Δ^7 - Δ^8) dont la séparation n'a pas été possible; l'élution avec un mélange pentane-benzène (3/1) livre, après cristallisation dans le méthanol, 100 mg d'époxy-3 β ,5 β , méthyl-3 α cholestane 14, puis, après cristallisation dans un mélange éther-pentane, 100 mg d'oxydométhylène-3 β ,5 β , méthyl-3 α A-nor cholestane 15. Ces deux oxétannes ont le même R_f et ne peuvent être davantage purifiés (ils contiennent entre 5 et 10% d'impureté).

Hydroxy-3 β méthyl-6 β cholestène-4, 16

Préparé à partir du cholestérol.¹⁶

Irradiation. L'alcool 16 (2 g) et le phénol (1.5 g) en solution dans 200 cm³ d'éther, sont irradiés pendant 20 h. La chromatographie sur alumine du mélange réactionnel permet de séparer par élution au pentane-benzène (1/3) l'oxydométhylène-3 β ,5 β méthyl-6 β A-nor cholestane 17 qui constitue le seul produit identifiable de cette irradiation. $F = 83-85^\circ$; $[\alpha]_D = +41^\circ$.

Hydroxy-3 β méthyl-6 α cholestène-4, 18

Préparé selon la littérature.¹⁷

Irradiation. L'alcool 18 (1 g) et 0.7 g de phénol en solution dans 200 cm³ d'éther sont irradiés pendant 40 h; après chromatographie sur alumine on obtient: l'oxydométhylène-3 β ,5 β méthyl-6 α A-nor cholestane 19 en mélange avec l'oxétanne précédent 17 (50 mg) et nous n'avons pas réussi à obtenir 19 pur. Les autres fractions ne donnent que 18 inchangé.

Hydroxy-3 β acétoxy-17 β 19 nor androstène-4, 20

Préparé par réduction de la céto-3 acétoxy-17 β 19 nor androstène-4 au moyen du borohydrure de sodium; F 112°; $[\alpha]_D = 20^\circ$.

Irradiation. L'alcool 20 (1 g) et le phénol (0.7 g) en solution dans 200 cm³ d'éther sont irradiés pendant 30 h. La chromatographie sur colonne d'alumine livre par élution au benzène 12, qui est le seul produit isolable.

Hydroxy-3 β , méthyl-4 cholestène-4, 7

L'alcool 7 obtenu par irradiation de l'alcool 5 est identique $F = 123^\circ$, $[\alpha]_D = 83^\circ$ à celui préparé par réduction à l'hydrure d'aluminium lithium du céto-3 méthyl-4 cholestène-4, ce dernier étant obtenu par une méthode décrite. Des échantillons de l'une ou l'autre origine ont été utilisés pour l'irradiation.

Irradiation. L'alcool 7 (2 g) et le phénol (1 g) sont mis en solution dans l'éther. Après une irradiation de 15 h, le mélange réactionnel est séparé sur colonne d'alumine. L'élution au pentane-2/benzène-1 livre 10 mg d'un mélange très enrichi en 21.

Hydroxy-3 α cholestène-5 22

Une méthode classique livre 22.¹⁹

Irradiation. L'alcool 22 (0.5 g) et le phénol (0.3 g) en solution dans l'éther sont irradiés pendant 15 h. La chromatographie sur alumine livre, par élution dans un mélange benzène-pentane (1:2), l'oxétanne 3.

Hydroxy-3 α cholestène-4, 23

L'alcool 23 est obtenu en même temps que le diastéréoisomère 4 lors de la réduction de la cholesténone par l'hydrure d'aluminium lithium. $F = 84^\circ$; $[\alpha]_D = +121^\circ$.

Irradiation. L'alcool 23 (1 g) et le phénol (0.5 g) sont mis en solution dans 200 ml d'éther et irradiés pendant 15 h. La chromatographie sur alumine livre, par élution avec un mélange pentane-benzène = 3: 1 l'oxydométhylène-3 β ,5 β A nor cholestane 3 (200 mg), identique (IR, RMN, $F = 116^\circ$) à celui obtenu par irradiation de 1, de 4 et de 22.

Hydroxy-7 β cholestène-4, 24

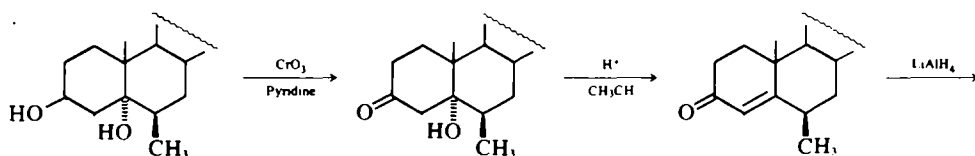
Préparé selon la littérature.²⁰

Irradiation. L'alcool 24 (0.500 g) et le phénol (0.300 g) en solution dans 200 ml d'éther sont irradiés pendant 15 h. La chromatographie sur alumine livre, par élution au mélange benzène-pentane l'oxétanne 26 (0.200 g) $F = 83-84^\circ$; $[\alpha]_D = -43^\circ$.

Hydroxy-7 β cholestène-5, 25

Obtenu par réduction à l'hydrure d'aluminium lithium du céto-7 cholestène-5, amorphe; $[\alpha]_D = -9^\circ$.

Irradiation. Identique à la précédente, livre le même oxétanne.



Etude de l'équilibre 27⇌28 et 29⇌30

Ils sont irradiés dans des tubes de quartz en solution 10^{-2} M dans l'éther, en présence de quantités équimoléculaires de phénol. Les tubes sont placés dans un tourniquet de manière à assurer une irradiation identique à chacun d'eux. Des prélèvements sont effectués après 7 h 30, 15 h, 30 h, 45 h et les dosages sont réalisés par CPV. Les temps de rétention sur colonne SE 30 5%, longueur 2 m, t 240°, sont les suivants: **27**, 35 min; **28**, 13 min; **29**, 24 min; **30**, 13 min.

Remerciements—Nous remercions le Dr. Nguyen Trong Anh (Faculté des Sciences, Orsay) pour d'intéressantes discussions.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹Précédent mémoire, XXIII. H. Keroulas, C. Ouannès et R. Beugelmans, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 793 (1975).
- ²J. A. Marshall, *Acc. Chem. Research* 2, 33 (1969); J. A. Marshall, *Science* 170, 137 (1970).
- ³P. J. Kropp, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 4091 (1966).
- ⁴J. A. Marshall et R. D. Carroll, *Ibid.* 88, 4092 (1966).
- ⁵J. A. Waters, *Steroids* 259 (1974).
- ⁶H. C. de Marcheville et R. Beugelmans, *Tetrahedron Letters* 1901 (1969).
- ⁷Y. Kondo, J. A. Waters, B. Witkop, D. Guénard et R. Beugelmans, *Tetrahedron* 28, 797 (1972).
- ⁸H. C. de Marcheville et R. Beugelmans, *Tetrahedron Letters* 6331 (1968).
- ⁹P. S. Wharton et G. A. Hiegel, *J. Org. Chem.* 30, 3254 (1965).
- ¹⁰E. J. Corey, R. B. Mitra et H. Uda, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 465 (1964).
- ¹¹C. A. Grob et P. W. Schiess, *Ang. Chemie Int. Ed.* 6, 1 (1967).
- ¹²D. N. Kirk et M. P. Hartshorn, *Steroid Reaction Mechanisms*, p. 249. Elsevier, Amsterdam (1968).
- ¹³J. A. Marshall et J. P. Arrington, *J. Org. Chem.* 36, 214 (1971).
- ¹⁴L. M. Jackman et S. Sternhell, *Applications of Nuclear Magnetic Resonance in Organic Chemistry*, p. 273, Pergamon Press, Oxford (1969).
- ¹⁵H. E. Audier, *Organic Mass Spectroscopy* 2, 283 (1969).
- ¹⁶S. Julia et J. P. Lavaux, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1223, 1231 (1963).
- ¹⁷H. Laurent et R. Wiechert in *Organic Reactions in Steroid Chemistry* (éd. J. Fried et J. A. Edwards) Vol. 2, p. 53, Van Nostrand et Reinhold (1972).
- ¹⁸G. Just et F. Di Tullio, *Can. J. Chem.* 2695 (1964).
- ¹⁹P. L. Plattner, A. Furst, F. Koller et W. Lang, *Helv. Chim. Acta* 31, 1455 (1948).
- ²⁰Q. R. Petersen et C. T. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 2557 (1955).