

REACTIONS DE CYCLISATION PHOTOCHIMIQUE D' α -ALCOXY CYCLOHEXENONES

ALAIN ENGER, ALEXANDRE FEIGENBAUM, JEAN-PIERRE PETE* et JEAN-LOUIS WOLFHUGEL
Laboratoire de Photochimie, U.E.R. Sciences, 51062 Reims Cédex, France†

(Received in France 19 July 1977; Received in the UK for publication 24 October 1977)

Résumé—L'arrachement intramoléculeire d'un Hydrogène situé en γ du carbonyle est un processus général de la photolyse des alcoxy-2 cyclohexène-2 ones. Des cétooxétannes et des α -alkylidèneoxétannols sont obtenus avec de bons rendements par cyclisation du biradical intermédiaire. La régiosélectivité de cette réaction, et quelques aspects de la photolyse des cétooxétannes sont discutés. Contrairement aux alcoxy-2 cyclohexène-2 ones, les diénones croisées correspondantes se réarrangent quantitativement en cyclopropylcétones.

Abstract— α -Ketooxetanes and α -alkylidene oxetanols are the main products of the photolysis of 2-alcoxy 2-cyclohexenones; γ -hydrogen abstraction and cyclization of the intermediate biradical are general processes for these enones. Regioselectivity of the reaction and several aspects of the photolysis of α ketooxetanes are discussed. The corresponding 2-alcoxy cross-conjugated dienones rearrange in cyclopropyl ketones when photolyzed in the same conditions.

Nous avons montré antérieurement que la photolyse de la méthoxy-4 cholestène-4 one-3 **1a** conduit à deux types de composés cyclisés les alkylidèneoxétannols et les cétooxétannes^{1,2} qui résultent de la cyclisation du biradical singulet formé après arrachement d'un hydrogène sur la chaîne par le carbonyle excité dans son état $^1(n, \pi^*)$. Ce type de réaction semble être général pour des énones conjuguées substituées en α par une chaîne carbonée. En effet, Agosta et ses collaborateurs ont montré parallèlement à nos travaux, que les buténones substituées en α du carbonyle par une chaîne alkyle sont transformées en cyclobutylcétones et α -méthylène-cyclobutanols³ et que, là encore, le processus primaire de la réaction c'est-à-dire l'arrachement d'un hydrogène- γ sur la chaîne alkyle, a lieu à partir de l'état excité $^1(n, \pi^*)$.

Les α -alkylidène oxétannols, difficilement accessibles par une autre voie, possèdent à la fois les fonctions oxétanne, éther d'énol et alcool allylique; en raison de leur grande réactivité, on pourrait envisager d'utiliser ces composés en synthèse dans la mesure où l'on pourrait aisément les préparer. Au cours de ce travail, nous nous sommes préoccupés de déterminer la généralité et les limites de la réaction de photocyclisation observée dans le cas de la méthoxy-4 cholestène-4 one-3¹ et pour cela nous avons préparé puis étudié la photolyse des composés **1-6**.

Préparation des produits de départ. La préparation de ces composés ne présente pas de difficulté particulière, bien que plusieurs méthodes aient dû être utilisées. L'ouverture d' α -époxycétones par la potasse méthanolique⁴ a permis la préparation de **1a** et **4**, mais cette réaction n'a pas donné de résultats satisfaisants lorsque le méthanol est remplacé par un autre alcool. C'est pourquoi nous avons utilisé l'alkylation en milieu alcalin de la (5 α) cholestanedione-3,4 pour préparer les composés **1b-1e** et **2**. L'énone **5** a été obtenue par action

du diazométhane sur la cyclopentanedione-1,2. Afin de disposer de la cétone bicyclique **3** en quantité suffisante pour des essais préparatifs, nous avons utilisé l'annélation de la méthyl-2-cyclohexanone par la diméthoxy-1,4 butanone en milieu alcalin.⁵ Enfin la diénone **6** est obtenue avec les bons rendements par oxydation de **1a** à l'aide de la DDQ.

RESULTATS DES PHOTOLYSES

Résultats des photolyses

(a) **Photolyse des alcoxy-4 cholestène-4 one-3 1.** Par irradiation à 366 nm d'une solution diluée et soigneusement désoxygénée de **1a** dans le méthanol, on obtient le cétooxétanne **8a** et les deux alkylidèneoxétannols **7a** épimères en **3** comme seuls produits de la réaction.^{1,2} Un mélange analogue de produits cyclisés est obtenu lorsque le substituant méthoxy de **1a** est remplacé par un groupe éthoxy, isopropoxy ou benzyloxy dans **1b**, **1c** et **1d** respectivement. Cependant, le composé **1e** possédant un substituant allyloxy conduit à un mélange réactionnel extrêmement complexe qui n'a pas été davantage étudié.

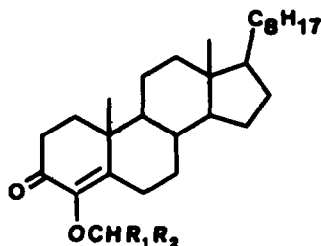
Structure des alkylidèneoxétannols. Les alkylidèneoxétannols **7** ne présentent plus en IR de bande de vibration $\nu_{C=O}$ bien qu'une bande vers 1730 cm^{-1} d'intensité moyenne attribuée à une vibration ν_{C-C} ⁶ soit présente. La fonction alcool est caractérisée par la vibration ν_{O-H} à 3570 cm^{-1} pour **7b**. Dans le spectre RMN de **7**, l'absence du signal dû à un proton en α de l'oxygène sur la chaîne alcoxy et la présence d'un pic correspondant à la rupture du cycle oxétannique en spectrographie de masse sont en accord avec la structure proposée.

Lorsque R_1 et R_2 ne sont pas des atomes d'hydrogène, la stéréochimie des alkylidèneoxétannols et la configuration en **3** n'ont pu être établies avec certitude en raison de la très grande similitude des propriétés spectroscopiques des différents isomères. L'étude des spectres de RMN en présence de réactifs lanthanidiques n'apporte pas la solution à ce problème en raison de l'incertitude sur le site de complexation de l'Europium; si l'on admet même que la complexation de l'Europium par l'hydroxyle en **3** est favorisée, l'éloignement du CH_2-19

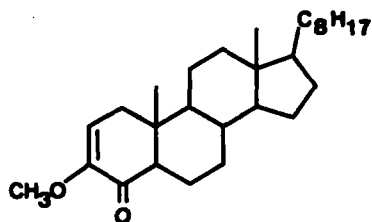
†E.R.A.: "Réarrangements thermiques et photochimiques" (No. 688).

‡Les alkylidènes oxétannols **7d** sont excessivement autoxydables; la structure des peroxydes formés n'a pas été élucidée jusqu'à présent.

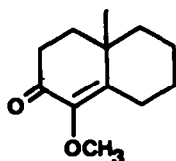
Tableau 1.



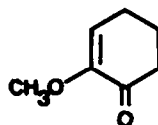
1a	$R_1 = H$	$R_2 = H$ (1)
b	$R_1 = H$	$R_2 = CH_3$
c	$R_1 = CH_3$	$R_2 = CH_3$
d	$R_1 = H$	$R_2 = C_6H_5$
e	$R_1 = H$	$R_2 = CHCH_2$



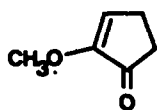
2



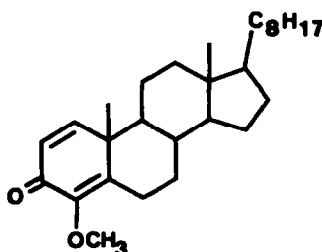
3



4

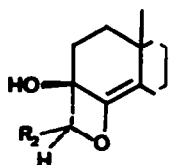


5

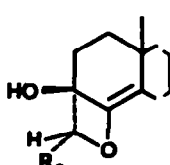


6

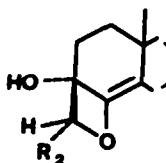
est trop grand pour que les différences de déplacement induit entre les divers isomères soient significatives. Dans le cas de 7b et 7d, quatre alkyldène oxétannols sont *a priori* possibles (A-D) mais seuls deux de ces isomères sont isolés, en quantité notable. L'examen des modèles moléculaires montre que les structures A et C sont les moins contraintes d'un point de vue stérique. De



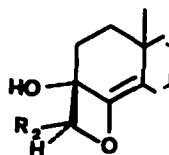
A



B



C



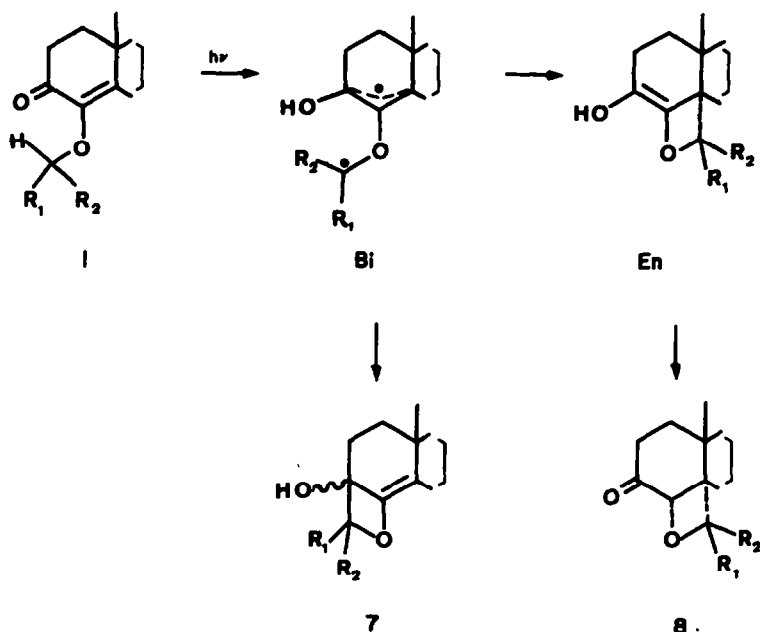
D

plus, dans le spectre RMN, les protons du noyau benzénique de 7d donnent un signal singulet compatible avec une libre rotation autour de la liaison reliant les groupes phényle et oxétanne (structures A et C) et non avec les structures B et D où une telle libre rotation semble improbable.†

Structure des cétooxétannes. Les cétooxétannes 8 présentent une bande de vibration $\nu_{C=O}$ en IR. Dans le spectre RMN, on peut noter la disparition d'un hydrogène en α de l'oxygène sur la chaîne alcoxy; une telle observation indique une cyclisation confirmée par la présence d'un pic dû à la perte d'un fragment $RR'CO$ en spectrographie de masse. Si la structure du cétooxétanne

†En accord avec les structures proposées, les composés 7d₁ et 7d₂ présentent en IR une bande ν_{OH} vers 3600 cm^{-1} . Cette position comparée à la bande ν_{OH} libre de 7c₁ indique une liaison hydrogène ($\Delta\nu \sim 25\text{ cm}^{-1}$) entre l'hydroxyle et le phényle (cf. M. Tichy, *Adv. Org. Chem.*, Vol. 5, p. 115. Interscience, 1965).

Tableau 2.



	R ₁	R ₂		
a	H	H	90%(α)	10%(α)
b	H	CH ₃	63%(β)	15%(β)
c	CH ₃	CH ₃	65%(γ)	33%(γ)
d	H	C ₆ H ₅	70%(δ)	—
e	H	-CH=CH ₂	—	—

(α) deux isomères 7a₁ et 7a₂, un seul isomère 8a(1).

(β) deux isomères 7b₁(40%) et 7b₂(23%), deux isomères 8b₁(13%) et 8b₂(2%).

(γ) deux isomères 7c₁(33%) et 7c₂(32%), un seul isomère 8c.

(δ) deux isomères 7d₁(40%) et 7d₂(30%).

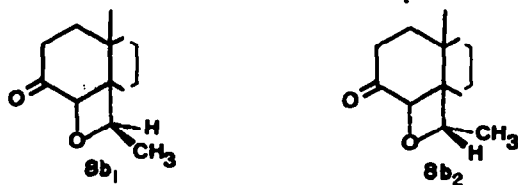
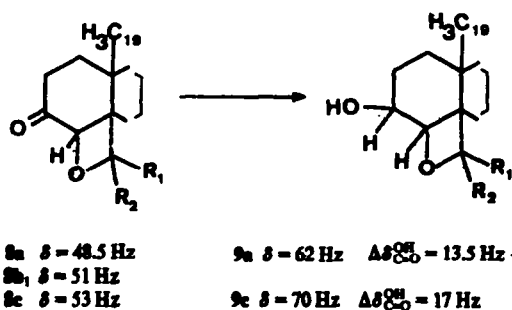
Les photolyses de 1a-d ont été conduites à plus de 90% de conversion.

8a a été établie de manière non ambiguë par corrélation chimique¹ nous avons été amenés à analyser plus attentivement les propriétés spectroscopiques de 8b, 8c et de l'alcool correspondant 9c afin d'établir leur stéréochimie (Tableau 3). La réduction de 8c conduit à un alcool majoritaire 9c possédant une configuration relative *trans* de l'hydroxyle et du cycle oxétannique; en effet, l'examen du spectre IR obtenu pour une solution diluée permet d'exclure une liaison hydrogène intramoléculaire.

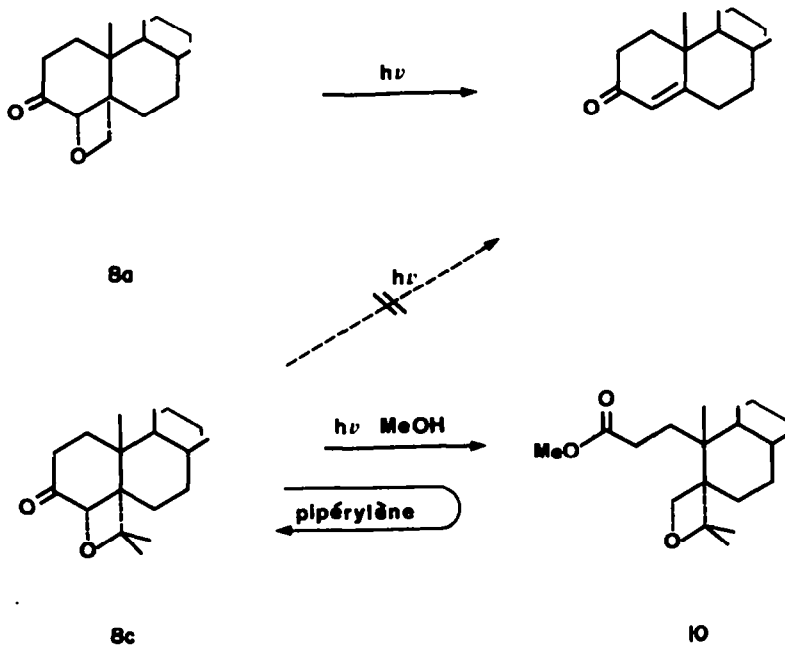
La comparaison des déplacements chimiques du CH₃-19 dans les spectres RMN de 8a et 8c avec ceux des

alcools correspondants 9a et 9c montre que le carbonyle est responsable du blindage exceptionnellement important de ce groupe méthyle dans les cétooxétannes.⁷ Un examen des modèles moléculaires montre qu'un tel effet n'est possible que pour une configuration 4a, 5a du cycle oxétannique et une conformation bateau du cycle A.

L'irradiation de 1b conduit à un mélange de deux cétooxétannes 8b₁ et 8b₂ que nous n'avons pu séparer complètement. Cependant, la similitude des spectres IR et RMN avec les spectres correspondants de 8a-8c permet d'attribuer raisonnablement à 8b la configuration 4a, 5a; il est probable également que l'isomère majoritaire 8b₁ possède une configuration exo du méthyle fixé sur le noyau oxétannique. Enfin, la présence dans le mélange réactionnel de l'isomère 8b₂, qui présente des interactions stériques importantes entre le cycle B et le méthyle oxétannique semble indiquer que la formation des cétooxétannes est sous contrôle cinétique:

 Tableau 3. Déplacements chimiques du Me-19 de 8a-c et 9a-c dans CDCl₃


La photolyse des α -cétooxétannes provoque quelquefois la coupure du système oxétannique avec formation de la cétone conjuguée correspondante,^{2,8} ainsi l'irradiation de **8a** conduit à la cholestène-4 one-3. La substitution de l'oxétanne modifie la réactivité photochimique du cétooxétanne et la photolyse de **8c** conduit exclusivement au produit de Norrish I. Cette réaction est piégée efficacement par le pipérylène.



Bien que la photolyse de **8a** soit très peu affectée par le pipérylène, une différence d'état excité réactif n'est peut-être pas responsable de la différence de comportement entre **8a** et **8c** puisque la fragmentation de cétooxétannes peut-être sensibilisée.^{9a} Dans une conformation non chaise du cétooxétanne (*vide supra*) la molécule **8c** cherche à minimiser les interactions stériques entre un méthyle oxétannique et H-1 α , H-2 α et H-9 α lesquelles n'existent pas dans **8a**. Dans la conformation la plus favorable pour **8c** le carbonyle tend à se rapprocher du méthyle-19, ce qui se traduit par une augmentation du blindage de ce méthyle et un angle de 150° environ entre les liaisons C γ -O et C α -O. Il est donc possible que le faible recouvrement orbitalaire entre la liaison C α -O et le système π du carbonyle dans **8c** ne permette plus la rupture de la liaison C α -O de l'oxétanne et rende ainsi la réaction de Norrish I compétitive.⁹

L'énone excitée dans son état (n, π^*) est transformée en un biradical après l'arrachement par le carbonyle d'un hydrogène- γ porté par le groupe alcoxy (Tableau 2); ce biradical **BI** se cyclise vers C-3 en donnant le mélange des deux alkylidène oxétannols épimères et vers la position 5 en donnant des cétooxétannes **8** de stéréochimie α par l'intermédiaire d'un énoïl.¹⁰ Nous avons montré antérieurement¹ qu'un contrôle stérique explique très bien la stéréosélectivité de la cyclisation en cétooxétanne et il semble même qu'un tel effet stérique contrôle au moins en partie la régiosélectivité de la cyclisation du biradical **BI** en raison d'interactions stériques du méthylène en 6 avec la chaîne alcoxy défavorables à la formation de cétooxétannes. Le rendement en alkylidène oxétannols **7**, toujours supérieur au rendement en

cétooxétanne **8** (bien que celui-ci soit toujours présent dans le mélange réactionnel¹¹), est en accord avec cette hypothèse. Cependant, en l'absence de contraintes stériques, il a pu être montré que la formation de cyclobutylcétones à partir d'alkylbuténones est en général plus favorable que la formation d'alkylidène-cyclobutanols.^{3c} La suppression sur l'énone d'une substitution en β du carbonyle étant susceptible de modifier la régiosélectivité

de la réaction, nous avons irradié la méthoxy-3 cholestène-2 one-4 2.

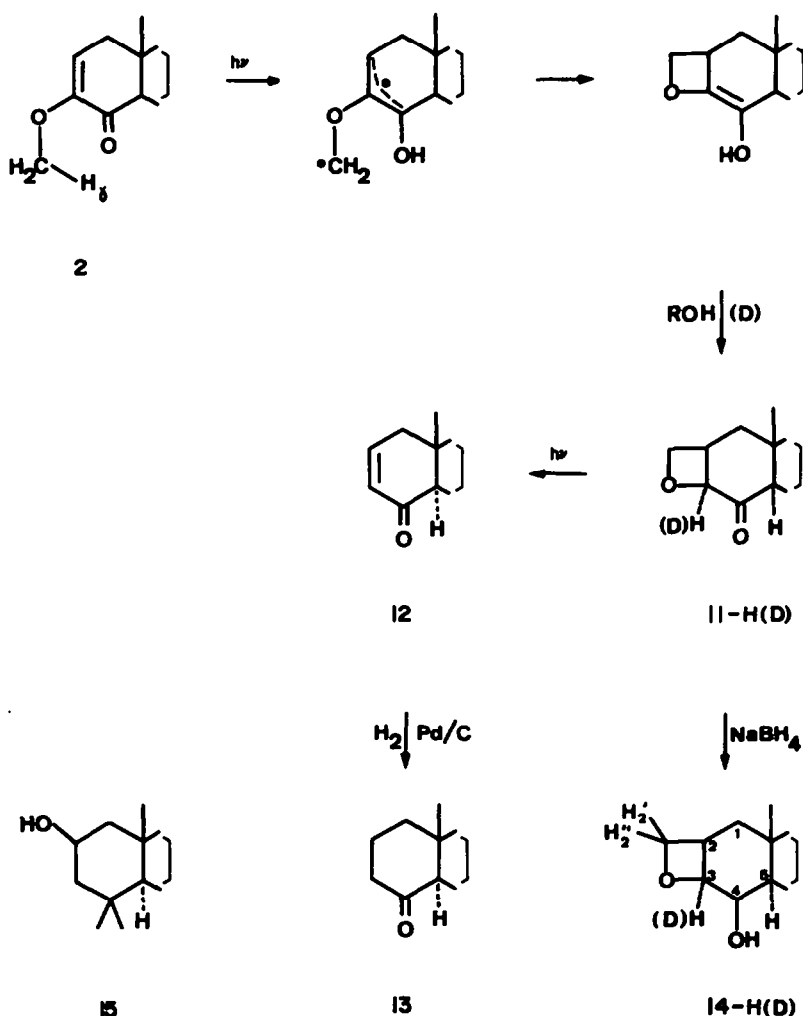
(b) *Photolyse de la méthoxy-3 cholestène-2 one-4*. Seuls, les produits **11** et **12** sont formés par irradiation de **2** et nous avons pu montrer que **12** est un produit secondaire de la réaction. En effet, **12**, qui est absent aux faibles taux de conversion lors de la photolyse de **2**, peut être formé avec de bons rendements par photolyse de **11** dans les mêmes conditions.

En présence de méthanol deutérié, **11D** incorpore un atome de deutérium en 3. Puisque le cétooxétanne **11H** n'incorpore pas lui-même de deutérium dans ces conditions, nous pouvons conclure qu'un énoïl semble bien être un intermédiaire réactionnel et qu'en l'absence de contraintes stériques, la formation de cétooxétannes est plus favorable que la formation d'alkylidèneoxétannols.

La structure de **12** résulte de l'examen de ses propriétés spectroscopiques et de son hydrogénation catalytique en 5 α -cholestano-4.¹² Le cétooxétanne **11**, qui présente en IR une bande $\nu_{\text{C=O}} = 1723 \text{ cm}^{-1}$ et les bandes de vibration caractéristiques d'éthers tendus $\nu_{\text{C-O}} = 975-959 \text{ cm}^{-1}$ n'est pas conjugué. La présence d'un pic M-30 (33%) dû à la perte de $\text{CH}_2=\text{O}$ dans le spectre de masse est caractéristique de l'unité oxétannique dont l'existence est confirmée par l'examen du spectre RMN en absence et en présence de $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (*cf.* partie Expérimentale).

Pour déterminer la stéréochimie du système oxétannique nous avons réduit le cétooxétanne **11** par NaBH_4 . Au seul alcool obtenu nous attribuons la structure **14** sur la base de propriétés spectroscopiques. La présence en IR d'une liaison hydrogène intramoléculaire très forte $\nu_{\text{OH}} = 3500 \text{ cm}^{-1}$ indique que l'oxétanne et l'hydroxyle

Tableau 4.



sont en position *cis*. La comparaison des spectres de RMN de ^{14}H et ^{14}D permet de déterminer $J_{H_4H_5} = 4$ Hz ce qui correspond ici à un couplage axial équatorial et indique la nature axiale de l'hydroxyle en 4. La configuration axiale de l'hydroxyle est confirmée par l'étude du spectre de RMN en présence de complexes lanthanidiques et en particulier par l'examen du déplacement induit pour le méthyle 19.¹³ En effet, la pente de la droite $\delta_{Me-19} - \delta_0 = f([Eu(fod)_3]/S)$, où S est la concentration en substrat, est de 7,9. Cette pente est très voisine de la pente 8,4 de la droite correspondante tracée pour le diméthyl-4,4 cholestanol-2 β 15, où l'hydroxyle en 2 occupe une position relative équivalente à l'hydroxyle en 4 β de 14 par rapport au méthyle-19. L'importance du déplacement induit observé traduit la proximité de l'Europium et du méthyle-19 et démontre, par là même, la stéréochimie β de l'hydroxyle et du cycle oxétannique.

(c) *Photolyse de 3 et 5*. La réaction d'arrachement d'hydrogène sur la chaîne alcoxy étant très efficace en série stéroïde nous avons cherché à la généraliser en étudiant des modèles plus simples. Dans ce but, nous avons soumis à la photolyse les composés 3, 5.

L'énone bicyclique 3 irradiée à 360 nm pendant une vingtaine d'heures dans divers solvants est transformée

en un mélange de deux alkylidèneoxétannols 16 et 17 à l'exclusion de cétooxétanne. Tout comme en série stéroïdique, un diosphénol 18 peut être isolé lorsque la désoxygénation du milieu réactionnel est incomplète.¹

La dicétone 18 a été identifiée par comparaison à un échantillon authentique.¹⁴ Les alkylidèneoxétannols 16 ou 17 sont obtenus sous forme d'un mélange aux propriétés spectroscopiques caractéristiques (bande de vibration faible à 1735 cm^{-1} , système AB de l'enchaînement oxétannique à 4,55 ppm en RMN). Pour vérifier la structure de ces composés nous avons réalisé la corrélation chimique du Tableau 5.

Les alcools 21 et 22 provenant de la dégradation des alkylidène-oxétannols ont pu être séparés par chromatographie et comparés à des échantillons authentiques préparés par action du chlorure de méthoxyméthylmagnésium sur la décalone *trans* 23.¹⁵ L'augmentation de la mobilité conformationnelle des énonés a, en général, une influence assez grande sur leur réactivité photochimique; la mobilité conformationnelle augmente lorsqu'on passe des énonés stéroïdiques 1 et 2 à l'énone bicyclique 3 puis à la méthoxy-2 cyclohexène-2 one-1 4.¹⁶

Cette énone 4 se révèle extrêmement peu photoréactive; cependant, après des temps d'irradiation prolongés dans divers solvants, on détecte la formation de poly-

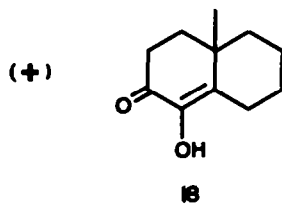
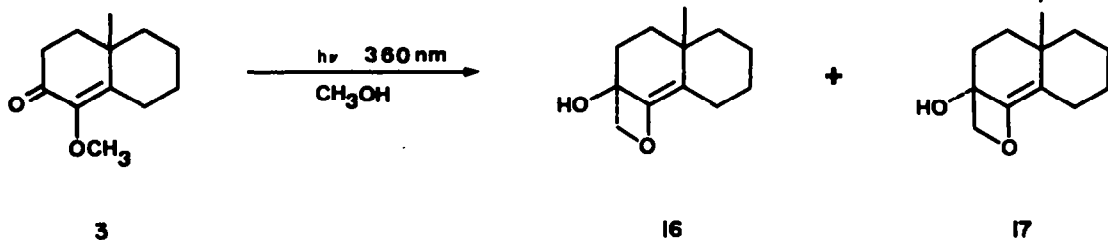
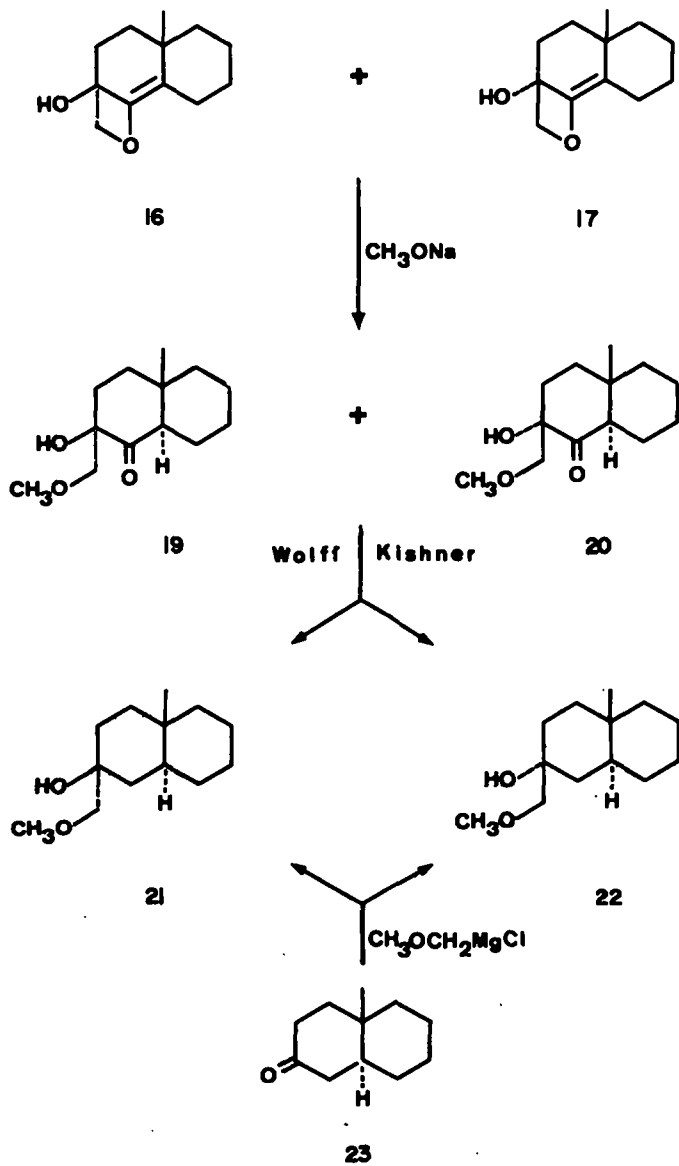
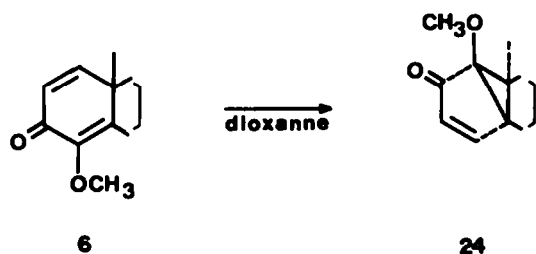


Tableau 5.



mères à côté du produit de départ inchangé. Dans les mêmes conditions, la méthoxy-2-cyclopentène-2 one **5**, très rigide, présente une réactivité photochimique considérable; la complexité du mélange réactionnel n'a pas permis toutefois d'étudier plus avant cette réaction.

(d) *Photolyse de la diénone 6*. La photolyse des diénones croisées, qui a été très étudiée,¹⁷ conduit à des produits "lumi" à partir de l'état triplet avec des rendements quantiques proches de l'unité. En raison de l'efficacité ($\Phi = 0,1$) de l'arrachement d' $H\gamma$ dans **1a** par le carbonyle excité dans son état $^1(n, \pi^*)$, nous avons voulu voir si, dans une α -alcoxydiénone croisée, cet arrachement d'hydrogène pouvait entrer en compétition avec d'autres processus rapides de désactivation: passage intersystème et formation de "lumiproduits". Dans ce but, nous avons irradié la diénone **6** dans les conditions précédentes et nous avons observé que **24**, issu du réarrangement du chromophore diénone, est le seul composé nouveau formé.



La structure de **24** est établie par comparaison de ses propriétés spectroscopiques et chimiques avec celles de nombreux lumiproduits de structure voisine décrits dans la littérature.¹⁸ En particulier, l'hydrogénation à pression ordinaire conduit à un composé **25** qui présente en UV

†Toutefois lorsque la déshydratation est effectuée dans l'acide acétique en présence de TsOH, une bande de faible intensité à 1780 cm^{-1} attribuable éventuellement à une cyclobutanone est enregistrée.

une absorption caractéristique des systèmes α -cyclopropylcétone.¹⁹

Transformation de 25 en dérivés méthyl-19 α -stéroïdiques. En raison du bon rendement avec lequel **24** et **25** peuvent être obtenus à partir de la cholestène-4 one-3, nous avons considéré la possibilité d'accès aux 19 α stéroïdes fonctionnalisés sur C₁ et cherché si des cyclobutanones pouvaient être obtenues au cours du réarrangement acide des cyclopropylcarbinols et des dérivés correspondants.²⁰ La réduction de **25** par LiAlH_4 fournit le mélange des alcools épimères **26** difficilement séparables dont le plus abondant (90%) ne présente pas en IR de bande de chélation intramoléculaire.

Lorsque l'un ou l'autre de ces deux alcools est soumis à l'action d'un acide fort tel que l'acide *p*-toluène sulfonique deux produits auxquels nous attribuons les structures **27**²¹ et **28**, sont isolés.

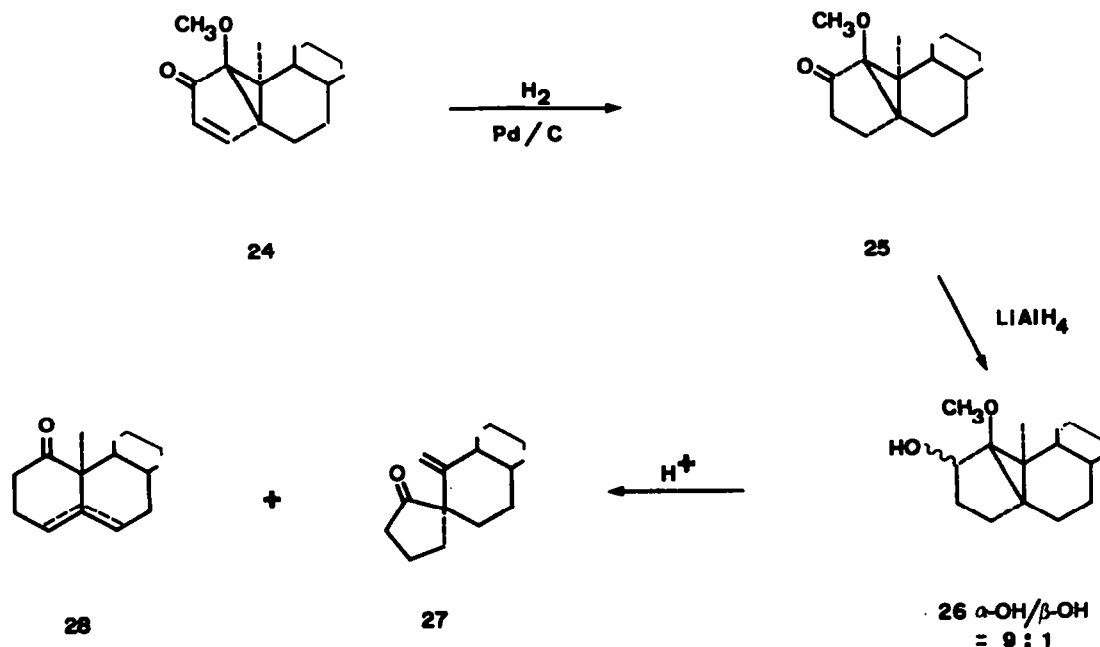
Les cyclobutanones résultant de la migration de la liaison C1-C10 ou C5-C10, ne se forment pratiquement pas. On peut penser que l'ion cyclopropyl carbonyl intermédiaire évolue vers l'ion homoallylique correspondant plutôt que vers un ion cyclobutylum trop contraignant ici.[†]

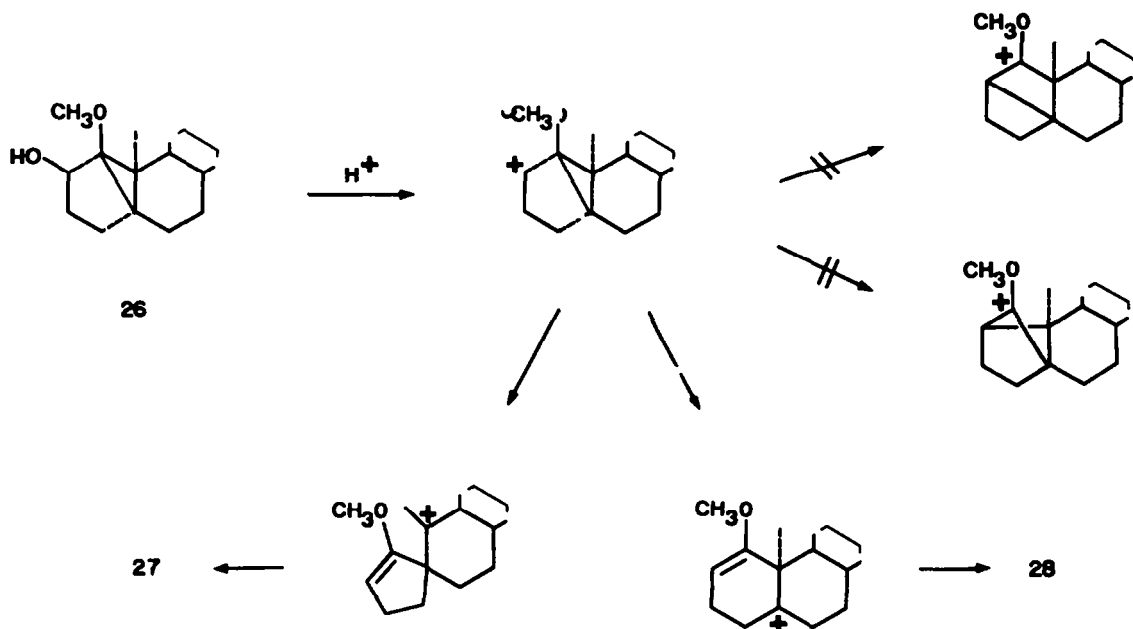
Après ouverture de l'ion cyclopropylcarbonyl, une déprotonation et l'hydrolyse acide de l'éther d'énol intermédiaire conduisent aux produits observés. Les propriétés spectroscopiques des produits réarrangés sont en accord avec les structures proposées (cependant nous n'avons pas précisé pour **28** la position Δ_4 ou Δ_5 de la liaison éthylénique).

DISCUSSION

Un des résultats les plus intéressants de ce travail réside dans la généralité de la formation de systèmes oxétanniques par photolyse d' α -alcoxyénones. L'obtention simultanée d'un mélange de plusieurs alkylidène-oxétannols épimères et d'un seul cétooxétanne est la preuve de l'existence d'un biradical intermédiaire. La compréhension de la réactivité et plus particulièrement

Tableau 6.





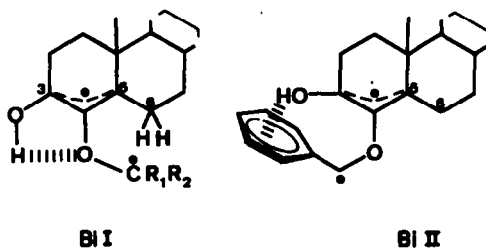
de la régiosélectivité et de la stéréosélectivité de la cyclisation de ces biradicaux nécessite cependant un examen plus approfondi.

Régiosélectivité et stéréosélectivité de la cyclisation. Trois remarques préliminaires peuvent nous aider à comprendre cette sélectivité: (i) l'arrachement d'H γ par une énone excitée a lieu, en général, à partir de l'état $(n, \pi^*)^{22}$ et le biradical également de nature singulet, qui en résulte possède une réactivité extrêmement grande.²³ (ii) les réactions de cyclisation sont sous contrôle cinétique; il a pu être montré, en effet, lors de la photolyse d' α -alkylbuténones que le produit cyclisé obtenu n'était pas le produit thermodynamique,³ par ailleurs, il est évident que le cétooxétanne 11, en raison des interactions du cycle oxétannique et du méthyle 19 ne possède pas la configuration la plus stable. (iii) les cyclobutylcétones et les cétooxétannes semblent formés de préférence aux alkylidénecyclobutanols et aux alkylidèneoxétannols correspondants, bien que les raisons profondes d'une telle préférence ne sont pas évidentes.† Une très grande similitude de résultats est donc obtenue lors des photolyses des α -alkylbuténones et des α -alcoycyclohexénones respectivement.

Si la formation du cétooxétanne 11 est préférée en absence de contraintes particulières et d'un encombrement trop important en β du carbonyle, la proportion des produits issus de la photolyse de 1a–1d montre que l'effet stérique ne gouverne pas seul la régiosélectivité de la cyclisation et que la stabilisation par divers substituants de certaines conformations du biradical peut intervenir dans une certaine mesure.

En effet, si l'encombrement au sein du biradical était le facteur prépondérant dans l'orientation de la substitution le remplacement des hydrogènes de BI par des groupes R₁ et R₂ de plus en plus volumineux aurait dû avoir pour effet de diminuer régulièrement la teneur en

cétooxétanne 8 en passant de 1a à 1d. Il n'en rien puisque le taux de ce composé passe de 10% (R₁ = R₂ = H) à 15% (R₁ = H, R₂ = CH₃), et même 33% lorsque R₁ = R₂ = CH₃. Pour interpréter ce résultat, nous pouvons considérer que la substitution stabilise le biradical; l'augmentation de la durée de vie de BI pourrait permettre la formation du cétooxétanne malgré l'augmentation des contraintes au niveau de la conformation de l'état de transition impliqué. En l'absence de substituants, le biradical issu de 1a extrêmement réactif réagirait dans une conformation proche de celle de l'état de transition relatif à l'arrachement d'H γ ; il en résulterait la formation préférentielle d'alkylidèneoxétannol. L'absence de cétooxétanne à partir de la benzyloxy-4-cholestène-4-one-3 ne peut cependant résulter d'un seul effet stérique.



En absence de groupes R₁ et R₂ susceptibles de former des liaisons hydrogène, l'état de transition BI I nécessaire à la formation de cétooxétanne pourrait être favorisé par liaison hydrogène entre l'hydroxyle et l'oxygène du groupe alcoxy. Un tel effet irait donc à l'encontre de l'effet stérique et pourrait même le contrebalancer pour des durées de vie suffisantes du biradical (R₁ = R₂ = CH₃).

En présence d'un groupe benzyloxy susceptible de former une liaison hydrogène entre le noyau phényle et l'hydroxyle²⁵ la conformation BI II, conduisant uniquement aux alkylidèneoxétannols, serait stabilisée et ne permettrait plus de vaincre les interactions stériques défavorables à la formation du cétooxétanne.

Nature de l'état excité réactif; effet de solvant. Bien que nous ayons déterminé la nature de l'état excité

† Par pyrolyse de méthylène-12 cis bicyclo[8.2.0]dodécaneol-1, Agosta et coll. ont pu passer directement d'un alkylidène cyclobutanol à la cyclobutylcétone correspondante.²⁴ Nous n'avons pas réussi à passer thermiquement ou photochimiquement des alkylidèneoxétannols aux cétooxétannes correspondants.

réactif $^1(n, \pi^*)$ seulement pour 1a, nous pouvons penser, étant donné la grande similitude de structures, que le même état excité est responsable de la réactivité photochimique de 1b-1d, 2 et 3. Quelques remarques doivent cependant être ajoutées:

(i) Pour 1a, le rendement quantique dans les alcools est supérieur au rendement quantique mesuré dans le cyclohexane.¹ Un tel effet n'est pas surprenant puisque la solvation du biradical par un solvant hydroxylé diminue l'efficacité du transfert inverse de $H\gamma$ du biradical à la cétone de départ.²⁶ Cependant, nous avons pu noter l'absence totale d'alkylidène oxétannols après photolyse d'une solution cyclohexanique de 1a alors que la cétooxétane continue d'être formée avec un rendement comparable. Dans le cyclohexane, la stabilisation par liaison hydrogène intramoléculaire serait maximale alors que les liaisons hydrogène intermoléculaires avec un solvant hydroxylé diminueraient la solvation intramoléculaire précédente et la probabilité d'atteindre la conformation favorable à la cyclisation en cétooxétane.

(ii) Le passage intersystème, bien que relativement faible, est non nul pour 1a. La faible réactivité de l'état triplet pourrait avoir deux raisons dans les énonés substitués en α : une diminution du passage intersystème tout d'abord, l'existence d'un premier état excité triplet de nature (π, π^*) ensuite. Il a été montré en effet que la substitution en α tendait à stabiliser cet état $^3(\pi, \pi^*)$ relativement à l'état $^3(n, \pi^*)$ correspondant.²⁷ Les réactions d'arrachement d' $H\gamma$ par le carbonyle prenant place à partir d'un état (n, π^*) sont donc peu probables à partir de l'état triplet.²⁸

Réactivité de la diénone 6. L'absence d'alkylidène oxétanol ou de cétooxétane indique que l'arrachement d'hydrogène γ par le carbonyle excité dans son état singulet n'est pas compétitif avec le passage intersystème dans ces systèmes. Un résultat analogue a été obtenu par d'autres auteurs au cours de la photolyse d'une diénone croisée bicyclique en milieu acide.²⁹ Le réarrangement photochimique observé, classique pour de telles diénones, est préféré à réaction d'arrachement d'hydrogène γ . La formation d'oxétannols enfin a récemment été décrite au cours de l'irradiation d'alcoxy-2-benzoquinones-1,4³⁰ et de méthoxychromones.³¹ Les cas des quinones est particulier si l'on considère que les réactions des diénones croisées sont souvent masquées dans ce système et que la réactivité photochimique observée, est souvent celle d'énonés conjugués. Enfin, les oxétannols observés résultent d'une transformation photochimique secondaire, le processus primaire étant une photodimérisation de l'énone.

En conclusion, ce travail a permis de montrer la généralité de la formation photochimique de systèmes oxétanniques à partir d' α -alcooxycyclohexénones et a permis d'analyser les divers facteurs gouvernant la stéréosélectivité des cyclisations. La fixation d'un groupe méthoxy en α du carbonyle dans une diénone croisée ne modifie pas le cours de la réactivité photochimique de ces diénones, cependant, les produits cyclopropaniques obtenus peuvent servir d'intermédiaires intéressants pour accéder à des cétones spiranniques ou à des cétones 19 α -stéroïdiques.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les analyses centésimales ont été réalisées dans le service de microanalyse de l'Université de Reims. Les spectres de masse ont été effectués soit dans le service de spectrométrie de masse

de l'U.E.R. Pharmacie de Reims, soit à l'Institut de Chimie de Strasbourg. Les spectres I.R. ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 137 pour presque tous les composés; ceux de 1e, 7c₁, 7e₂, 7d₁, 7d₂, 10 et 24 sur un spectromètre Pye-Unicam SP 2000.

Les solutions irradiées ont été préalablement désoxygénées par barbotage d'azote purifié par passage sur BTS-Katalysor (Fluka).

Ethoxy-4 cholestène-4 one-3 1b. La (5α) cholestanedione-3,4 (3g), le carbonate de potassium (4g) et l'iode d'éthyle (5ml) sont chauffés à reflux dans l'acétone (130 ml) avec agitation pendant 6 jours. Après filtration et lavage à l'eau, le brut est chromatographié sur colonne pour donner 1b (2,5g après recristallisation dans le méthanol) C₂₈H₄₆O₂ (C, H) F = 120-125°C—IR (CHCl₃): 1665, 1602, 1160 cm⁻¹. UV(méthanol): λ_m = 257 nm (ϵ = 11520). RMN(CDCl₃): 1,18 ppm (Me-19); 0,79 ppm t., J = 7,5 Hz (CH₃ du groupe éthoxy); 3,82 ppm, q., 2H, J = 7,5 Hz (CH₂-O).

On isole également l'éthoxy-3 cholestène-2 one-4 (600 mg) F = 129°C. IR(CCl₄): 1690, 1635 cm⁻¹ UV(Ethanol) λ_m = 236 nm (ϵ = 4850) RMN(CCl₄): 5,49 ppm, triplet large (1H vinyl); 3,67 ppm, q.(2H), J = 7 Hz, t., 1,33 ppm t.(3H), J = 7 Hz.

Irradiation de 1b. Une solution de 1b (0,9g) dans l'éthanol (600 ml) est irradiée pendant 7 h au moyen d'une lampe HPW 125 Philips (λ = 360 nm). Après évaporation du solvant et chromatographie du brut, on sépare les deux alkylidèneoxétannols 7b₁ et 7b₂ du mélange des deux cétooxétannes 8b₁ et 8b₂.

7b₁ (360 mg) C₂₈H₄₆O₂ (C, H) F = 135-140°C IR(CHCl₃): 3570, 3450, 2940, 1730 cm⁻¹ UV (Ethanol): λ_m = 220 nm (ϵ = 4000) RMN(CDCl₃): 1,03 ppm (Me-19); 1,45 ppm, d., J = 6 Hz, (3H, Méthyle oxétannique); 4,80 ppm, q., J = 6 Hz (1H, O-CH-Me) Masse: M⁺ = 428 (30%), M-18 (30%), M-28 (30%), M-44 (perte de CH₃CHO, 10%).

7b₂ (220 mg), vitreux. IR: (CHCl₃): 3600, 3370, 1725 cm⁻¹ (faible). RMN: 4,76 ppm, q, J = 6 Hz (1H); 1,46 ppm, d., J = 6 Hz (méthyle oxétannique); 1,05 ppm, s., (Me-19).

8b₁ et 8b₂ (120 mg) IR (CCl₄): 1712 cm⁻¹.

8b₁, RMN (CCl₄): 0,66 ppm (Me-18); 0,28 ppm (Me-19); 1,45 ppm, d., J = 7 Hz (3H, Méthyle oxétannique); 5,0 ppm q., J = 7 Hz (1H, O-CH-Me); 3,93 ppm, s. (1H, H-4).

8b₂ représente 15% du mélange d'après l'intégration des H en 4. RMN (CCl₄): 4,1 ppm, s. (H-4); 1,6 ppm, d., J = 6 Hz (Méthyle oxétannique).

Masse du mélange: M⁺ = 428 (1%), M-44 (perte de CH₃CHO) (6%) M-304 (100%).

Isopropoxy-4 cholestène-4 one-3 1c. La cholestanedione-3,4 (1g) en solution dans le tétrahydrofurane anhydre (10 ml) est ajoutée à une suspension d'hydrure de sodium (400 mg) dans le même solvant. Après 40 min d'agitation à 15°, on ajoute l'iode d'isopropyle (2ml) en solution dans de l'hexaméthylphosphoramide anhydre (10 ml). L'agitation est poursuivie 1h. Après extraction et chromatographie sur gel de silice on isole 1c (900 mg) à côté d'une petite quantité de son isomère l'isopropoxy-3 cholestène-2 one-4 (70 mg). (Ce dernier devient majoritaire si l'addition est conduite au reflux du tétrahydrofurane).

1c F = 155-156°C (par recristallisation dans l'éther) C₃₀H₅₀O₂ (C, H) IR (CCl₄): 1689, 1612, 1162, 1110, 940 cm⁻¹ RMN (CDCl₃): 0,71 ppm, s. (Me-18); 1,17 ppm, s. (Me-19); 4,25 ppm, sextuplet, J = 6 Hz (OCHMe₃) UV (C₂H₅): λ_m = 253 nm, ϵ = 9300.

Isopropoxy-3 cholestène-2 one-4. IR (CHCl₃): 1680, 1631, 1120, 960 cm⁻¹.

Irradiation de 1c. Une solution de 1c (1g) dans l'éthanol (900 ml) est irradiée pendant 10 h au moyen d'une lampe HPW 125.

Le brut, après évaporation sans élévation de température, est repris dans 20 ml d'éther. On cristallise ainsi sélectivement le méthylène oxétanol 7c₁. Les eaux-mères sont évaporées. Alors qu'une chromatographie sur colonne de gel de silice décompose rapidement les constituants du brut d'irradiation, leur séparation a pu être effectuée par chromatographie sur couche mince de gel de silice.

7c₁ (320 mg) F = 193°C (déc.). IR (CCl₄): 3627 cm⁻¹ (OH); 1735 cm⁻¹ (faible, C=C) UV (Ethanol): λ_m = 222 nm (ϵ = 4000) RMN (CDCl₃): 0,67 ppm s. (Me-18); 1,05 ppm, s. (Me-19); 1,41 et

1,52 ppm, s. (Me₂C-O) Masse: M⁺ = 442 (43%); M-18 (30%), M-28 (30%), M-45 (40%), M-58 (7%).

7c: F = 140-145°C (déc.) (325 mg) IR (CCl₄): 3626 cm⁻¹ (OH); 1740 cm⁻¹ (faible, C=C) RMN: 0,7 ppm, s. (Me-18) 1,03 ppm, s. (Me-19) 1,43 et 1,53 ppm, s. (Me₂C-O) Masse: M⁺ = 442 (22%), M-18 (40%), M-28 (17%).

8c (360 mg) F = 148-149°C (recristallisé dans le méthanol) IR (CCl₄): 1715 cm⁻¹ (C=O) UV (C₆H₁₂): λ_m = 305, ε = 32; λ_m = 228, ε = 220; λ_m = 216, ε = 800 RMN (CDCl₃): 0,67 ppm, s. (Me-18); 0,88 ppm, s. (Me-19); 4,28 ppm, s. (H-4); 1,55 et 1,67 ppm, deux s. (CMe₂-O). Masse: M⁺ = 442 (2%), M-58 (perte de Me₂CO) (33%), 342, 299, 271, 261, 229 (mêmes fragments que pour 8a et 8b).

RMN-¹³C (CDCl₃): Le spectre RMN de 8c présente à 89,6 ppm un signal attribuable au carbone 5' dont la nature quaternaire a été mise en évidence par relaxation partielle. Dans 8a, ce signal n'existe pas et est remplacé par un signal à 78,6 ppm attribué au méthylène oxétannique.

8a: 87,8 ppm (C-4); 49,7 ppm (C-5); 14,9 ppm (C-19)

8c: 83,9 ppm (C-4); 57,7 ppm (C-5); 19,9 ppm (C-19).

Réduction du cétooxétanne 8c par NaBH₄: obtention de 9c. 8c (45 mg) en solution dans l'éther (5 ml) est ajouté à une suspension de borohydrure de sodium (30 mg) dans le méthanol (10 ml). Après une agitation de 20 min, une extraction et une filtration sur gel de silice, l'isomère majoritaire 9c est cristallisé sélectivement dans le méthanol.

9c (28 mg) F = 192°C RMN (CDCl₃): 0,68 ppm, s. (Me-18); 1,17 ppm, s. (Me-19); 1,50 et 1,55 ppm, deux s., (O-CMe₂) 4 ppm, multiplet large (1H, H-3); 4,17 ppm, d. J = 2,5 Hz (1H, H-4) IR (CCl₄): 3626 cm⁻¹ (OH libre, indépendant de la concentration); 3300-3500 cm⁻¹, (OH associé intermoléculairement, disparaît lorsqu'on passe d'une solution à 2% à une solution à 1%).

Le spectre RMN des eaux-mères (18 mg) montre que, à côté de 9c s'est formée une petite quantité d'alcool épimère 3 (environ 5-10% du mélange brut). RMN: Me-18 (épaulement à 0,66 ppm), 1,28 ppm, s. (Me-19); 1,57 ppm (épaulements).

Acétylation de 9c: 9c-Ac. 9c (25 mg) est traité à 20° par un mélange de pyridine (5 ml) et d'anhydride acétique (0,3 ml). Après extraction, une chromatographie sur couche mince permet de séparer l'acétate 9c-Ac. RMN (CCl₄): 0,68 ppm (Me-18); 1,08 ppm, s. (Me-19); 1,46 et 1,50 ppm, deux s. (OCMe₂); 1,98 ppm, s. (CH₂-C-O); 4,09 ppm, d., J = 2 Hz (1H, H-4);

4,8 ppm, doublet large, la plus grande constante de couplage vaut 8 Hz environ (1H, H-3).

Irradiation du cétooxétanne 8c. Obtention de 10. 8c (30 mg), en solution dans un mélange éther-méthanol (5-10) est irradié pendant 75 min au moyen d'une lampe HOQ 400 W. La chromatographie analytique sur couche mince de silice montre que la cholestène-4 one-3 n'est pas présente dans le brut de réaction en quantités détectables. Une chromatographie préparative sur couche mince sépare 10 (25 mg) du cétooxétanne non transformé (8 mg). 10 F = 124°C, IR (CCl₄): 1742 cm⁻¹ (C=O), 1290, 1255, 1195, 1175, 1160, 1145, 1120 cm⁻¹; 987 cm⁻¹ (vibration du cycle oxétanne). RMN (CCl₄): 0,65 ppm (Me-18); 0,80 ppm (Me-19), 1,46 et 1,48 ppm, deux s. (CMe₂ en 5), 3,65, s., 3H (CH₂-O), 4 ppm, signal AB (2H), J_{AB} = 6,5 Hz. Masse: M⁺ = 474 (0,1%), M-30 (perte de CH₂O) (5%); M-58 (perte de Me₂CO) (3%) M-73 (15%) (perte de C₃H₅O₂), M-117 (70%).

Irradiation de 8c en présence de pipérylène. Un mélange de 8c (10 mg) et de cis et trans pipérylène (100 mg), en solution dans l'éther (2 ml) est irradié 50 h au moyen d'une lampe HOQ 400 W 8c est récupéré inchangé dans ces conditions, la formation de cholestène-4 one-3 étant limitée à des traces (d'après l'analyse en chromatographie sur couche mince). Dans les mêmes conditions, 8a est complètement transformé en cholestène-4 one-3.

Réduction de 8a. Au cétooxétanne 8a (180 mg) en solution dans le tétrahydrofurane anhydre (20 ml), on ajoute l'hydruure de lithium et d'aluminium (30 mg). Après extraction et chromatographie sur couche mince, on isole un mélange d'alcools dans lequel 9a est majoritaire. 9a: RMN (CCl₄): environ 4,50 ppm, signal AB et deux doublets Me-19 à 1,02 et 0,90 ppm. Les alcools ont été séparés au niveau de leurs acétates. 9a-Ac; (40% du

mélange): 5,10 ppm, t.d., 1H (H-3, J_{H₂-H₃} = 2 Hz, J_{H₃-H₄} = 9 Hz), 4,30 ppm, signal AB, J_{AB} = 6 Hz, Δν = 24 Hz (méthylène oxétannique), 4,23 ppm, d. (1H), J_{H₄-H₅} = 2 Hz (H₄); 1,99 ppm, s. (CH₂-C-O); 0,98 ppm, s. (Me-19). IR. (CCl₄): 1730, 1245, 1035, 987 cm⁻¹.

9a-Ac; (60% du mélange): 4,83 ppm, m. 1H: (H₃, J_{H₂-H₃} = 8 Hz, J_{H₃-H₄} = 2 Hz); 4,22 ppm, signal AB, J_{AB} = 6 Hz, Δν = 22 Hz (méthylène oxétannique); 4,03 ppm d., H₄ (J_{H₄-H₅} = 2 Hz); 1,99 ppm, s. (CH₂-C); 1,95 ppm, s. (Me-19).

Benzoyloxy-4 cholestène-4 one-3: 1d. Une dispersion de NaH à 50% (200 mg) est mise en suspension dans quelques cm³ de THF anhydre. On ajoute sous azote une solution de cholestanedione-3,4 (4) (600 mg) dans le THF anhydre (60 cm³) en agitant. La solution se colore en jaune. Lorsque le dégagement d'hydrogène est terminé, (15 min), on chauffe trois quarts d'heure (léger reflux), toujours en agitant. Puis on refroidit à température ambiante et on ajoute, sous azote, une solution de bromure de benzyle (0,5 cm³) en solution dans le HMPT fraîchement distillé sur CaH₂ (25 cm³). Après 2 h d'agitation sous azote à température ambiante, la solution est partiellement décolorée. On vérifie en chromatographie sur couche que la réaction est complète. On verse le mélange réactionnel dans une ampoule à décanter contenant de l'eau saturée par NH₄Cl. On extrait au benzène. La phase organique est lavée quatre fois à l'eau saturée par NH₄Cl, puis à l'eau et séchée. Le HMPT restant est éliminé par filtration sur une colonne de silice (élution par le mélange essence A-éther 70:30).

On chromatographie sur 25 g de gel de silice: l'excès de bromure est éliminé par le mélange Essence G-éther 93:7. De la benzoyloxy-3 cholestène-2 one-4 (40 mg-7%) est entraîné par le mélange essence G-éther 90:10.

Benzoyloxy-3 (5a) cholestène-2 one-4. C₃₃H₅₀O₂ (C, H). F = 131°C UV (Ethanol): λ_m = 262 nm ε_m = 5700 IR (CCl₄): 1690, 1635, 1100, 700 cm⁻¹ RMN (CCl₄): s. 7,25 ppm (5H), t. 5,58 ppm (1H), s. 4,77 ppm (2H). Le mélange essence G-éther (89-11) élué la benzoyloxy-4 cholestène-4 one-3 1d (450 mg; 75%).

Benzoyloxy-4 cholestène-4 one-3 1d. F = 84°C UV (éthanol): λ_m = 257 nm ε_m = 11200 IR (CHCl₃): 1650, 1603, 1155, 1095, 700 cm⁻¹ RMN (CCl₄): x. 7,22 ppm (5H); s. 4,77 ppm (2H).

Irradiation du benzoyloxy-4 cholestène-4 one-3 1d. Une solution de la benzoyloxy-4 cholestène-4 one-3 1d (1 g) dans l'éther (200 cm³) est irradiée à 366 nm pendant 2 h 30. Le produit de départ est entièrement transformé.

Une chromatographie sur gel de silice (50 g) permet d'isoler 7d₁ et 7d₂ (330 et 260 mg) élués par les mélanges essence G-éther 93:7 et 92:8 respectivement.

7d₁ C₃₄H₅₀O₂(C, H) F = 138°C UV (Ethanol): λ_{max} = 224 nm ε_{max} = 9190 IR (CCl₄): 3600, 1725, 930, 910, 706 cm⁻¹ RMN (CCl₄): s. 7,30 ppm (5H), s. 5,51 ppm (1H). Masse: M⁺ = 490 (15%), M-28 (27%), M-90 (16%), M-118 (100%).

7d₂ C₃₄H₅₀O₂(C, H) F = 149°C UV (Ethanol): λ_m = 222,5 ε_m = 9200 IR (CCl₄): 3602, 1737, 937, 902, 702 cm⁻¹ RMN (CCl₄): même spectre que 7d₁.

Méthoxy-3 cholestène-2 one-4 2. (a) Une solution de cholestanedione-3,4 (3 g) (4) dans l'acétone (50 cm³) contenant le carbonate de potassium anhydre (3 g) et l'iodure de méthyle (7 cm³) est chauffée à reflux, pendant 40 h après lesquelles on ajoute de l'iodure de méthyle (7 cm³) (32), puis une vingtaine d'heures supplémentaires. Après filtration de K₂CO₃ et évaporation du solvant, on effectue une chromatographie sur gel de silice (80 g): le mélange essence G-éther 87:13 élué 1a (2 g), tandis que 2 (400 mg) est élué par le mélange essence G-éther 85:15.

(b) La méthode de Camerino (33) donne 1a (10%) et 2 (90%). 2 C₃₂H₄₆O₂ (C, H) F = 148°C UV (Ethanol): λ_m: 262, 320 (ép.) nm ε_m: 5830, 620 respectivement IR (CCl₄): 1690, 1642, 1195 cm⁻¹ RMN (CCl₄): m. 5,45 ppm (1H), s. 3,53 ppm (3H).

Irradiation de la méthoxy-3 cholestène-2 one-4. 2 (1, 150 g) en solution dans le mélange éther-méthanol (3:1) (300 cm³) est irradié durant 50 h à 360 nm (lampe Philips HPW 125). Taux de conversion: 50%. On chromatographie le brut d'irradiation sur une colonne de silice (30 g). Le mélange essence G-éther 90:10

élué 12 (100 mg; 17% du produit transformé), le mélange essence G-éther 87:13 élué l'énone non transformée 2 (600 mg); 11H (425 mg); 75% du produit transformé) est élué par le mélange essence G-éther 75:25.

L'irradiation conduite de la même manière avec pour solvant le mélange éther-MeOD (8:1) conduit à 11D avec un rendement analogue.

11H F = 177°C UV (Cyclohexane): λ_m : 216, 279 nm $\epsilon_m = 279$, 103 IR (CCl₄): 1723, 975, 959 cm⁻¹ RMN (CCl₄): quint. 3,76 ppm (H₂); t. 4,32 ppm (H₂); 4,47 ppm (H₂); t. 4,62 ppm (H₃); d. 2,10 ppm (H₃) J_{2-2'} = 7 Hz; J_{2-2''} = 8 Hz; J_{2-1'} = 7 Hz; J_{2-1''} = 0 Dichroïsme circulaire: c = 0,14 (Dioxanne) [θ]₂₅₀ 0; [θ]₃₁₀ -58500 [θ]₃₃₀ 0. Spectre de Masse: m/e: 414 (100%), 384 (33%), 343 (53%), 315 (16%).

11D F = 180°C IR: même spectre que 11H avec une bande supplémentaire à 2150 cm⁻¹ RMN: même spectre que 11H avec disparition du signal de H₃ (4,62 ppm) Spectre de Masse: m/e: 415 (100%), 385 (40%), 343 (54%), 315 (20%).

Irradiation du céto-oxétanne 11H. Une solution de 11H (50 mg) dans le mélange éther-méthanol (8:1) (15 cm³) est irradiée 10 h à 360 nm. Un seul produit nouveau est isolé: l'énone 12.

12 F = 89°C UV (Ethanol): $\lambda_m = 226$ nm $\epsilon_m = 8250$ IR (CHCl₃): 1675 cm⁻¹ RMN (CCl₄): m. 5,88 ppm (1H); d. 6,67 ppm (1H).

Hydrogénation de l'énone 12. Une solution de 12 (20 mg) dans l'éthanol (3 cm³) contenant du charbon palladié (2 mg) comme catalyseur est agitée 2 h en atmosphère d'hydrogène (pression et température ordinaires). Après filtration et évaporation du solvant, on recueille la cholestanone-4 13 (20 mg). 13 F = 100°C [Litt. 99-101°] [α]_D²⁵ = 29 ± 2 [Litt. 31 ± 2°] IR: 1702 cm⁻¹.

Réduction des cétooxétannes 11H et 11D. Une solution de cétooxétanne (90 mg) dans le mélange éther-méthanol (2:3) contenant NaBH₄ (20 mg) est agitée 2 h à température ambiante. Après traitement habituel, on isole quantitativement l'oxétanne alcool 14E ou 14D.

14 IR: 3500 cm⁻¹ persiste après dilution RMN: m. 2,80 ppm (OH), quint. 3,28 ppm (H₂), d. dédoublé 3,72 ppm (H₄), t. 4,51 ppm (H₂), t. 4,69 ppm (H₂), t. 4,81 ppm (H₃), J_{H3-H4} = 7,5 Hz, J_{H4-H5} = 4 Hz.

Synthèse de la méthoxyénone 3. a. A la diméthoxy-1,4 butanone-3³⁴ (2,5 g) en solution dans l'éther (100 cm³), on additionne selon Wenkert,³ en une heure à 0°C, une solution de méthyl-1 cyclohexanone (4,5 g) et de potasse (4,5 g) dans du méthanol (15 cm³). On laisse revenir à température ambiante, on neutralise par HCl 1N, puis on lave à l'eau (2 × 50 cm³). Le résidu est traité par de la potasse aqueuse à 10% (100 cm³) 1 h à reflux.

Le mélange est neutralisé par HCl 5N et extrait à l'éther. On termine comme pour la voie b). R = 25%.

b) Par action de l'eau oxygénée en présence de soude sur la Δ_2 -octalone-3 on obtient l'époxyénone correspondante sous forme d'un mélange de 2 épimères $n_D^{25} = 1,4970$ UV: $\lambda_m = 220$ nm $\epsilon_m = 417$ IR: $\nu_{C=O} = 1715$ cm⁻¹ RMN (CCl₄): s. 1,1 et 1,2 ppm (CH₃); s. 2,95 ppm (1H).

Le mélange de ces deux époxyénones (10 g) est dissous dans une solution de potasse méthanolique 0,5 N (50 cm³) puis porté à reflux sous azote durant 12 h. Le mélange est ensuite neutralisé puis extrait au benzène. Après distillation sous 10⁻³ mm on isole la méthoxyénone 3 avec un rendement inférieur à 10% pour la seconde étape.

Méthoxyénone 3 C₁₂H₁₈O₂ (C, H) IR (CCl₄): $\nu_{C=O} = 1680$ cm⁻¹; $\nu_{C=C} = 1607$ cm⁻¹; $\nu_{C-O} = 1088$ cm⁻¹ UV: $\lambda_m = 258$ nm $\epsilon_m = 22300$ RMN: 3,5 ppm, s., (3H).

Photochimie de la méthoxy-4 Δ -4 octalone-3. L'énone 3 (2 × 10⁻² M dans le méthanol) est irradiée pendant deux heures au moyen d'une lampe HPW-125 jusqu'à un taux de conversion de 50 à 70%. La réaction est contrôlée par chromatographie en phase vapeur (colonne SE 30, 1,4 m, température 150°C) ou par chromatographie sur couche mince.

Le brut est chromatographié sur gel de silice. Le mélange pentane-éther (73-27) élué les méthylèneoxétannols 16 et 17 qui n'ont pu être séparés en chromatographie en phase vapeur.

Mélange de 16 et 17. IR (CCl₄): $\nu_{OH} = 3600, 3400$ cm⁻¹ $\nu_{C=C} = 1735$ cm⁻¹ UV: $\lambda_m = 207$ nm $\epsilon_m = 9300$ Masse: m/e 194, 164, 100.

Si la solution irradiée n'est pas désoxygénée, le diosphénol diosphénol 18 est également isolé en faible quantité (2-3%).

18: IR (CCl₄): $\nu_{OH} = 3400$ cm⁻¹ $\nu_{C=O} = 1715-1680$ cm⁻¹ $\nu_{C=C} = 1650$ cm⁻¹ RMN (CCl₄): 5,9 ppm 1H (OH).

Corrélation chimique

Ouverture des produits d'irradiation 16, 17. Le mélange des méthylènes oxétannols 16-17 (300 mg) est dissous dans le mélange méthanol-méthylate de sodium 5 N (10 cm³) sous azote et laissé une nuit à température ambiante. La solution est diluée avec de l'eau (30 cm³) et saturée en chlorure de sodium. On extrait par l'éther (6 × 10 cm³) on sèche sur sulfate de sodium et on évapore à sec. Le mélange d'alcools 19 et 20 est utilisé directement dans la réaction suivante.

Réaction de Wolff-Kishner. Le résidu précédent est traité dans un ballon (25 ml) par l'hydrazine (2 cm³), la soude en pastille (500 mg) et de l'éthylène glycol (10 cm³). Le mélange est porté à 190°C au bain métallique. On distille l'eau formée durant

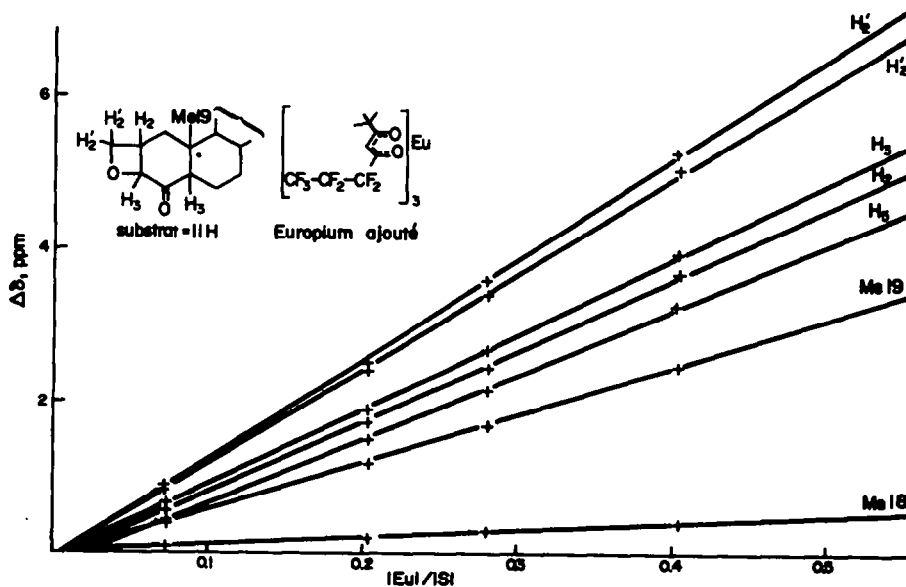


Fig. 1. Déplacement des signaux de RMN en fonction du rapport: [Europium ajouté]/[substrat].

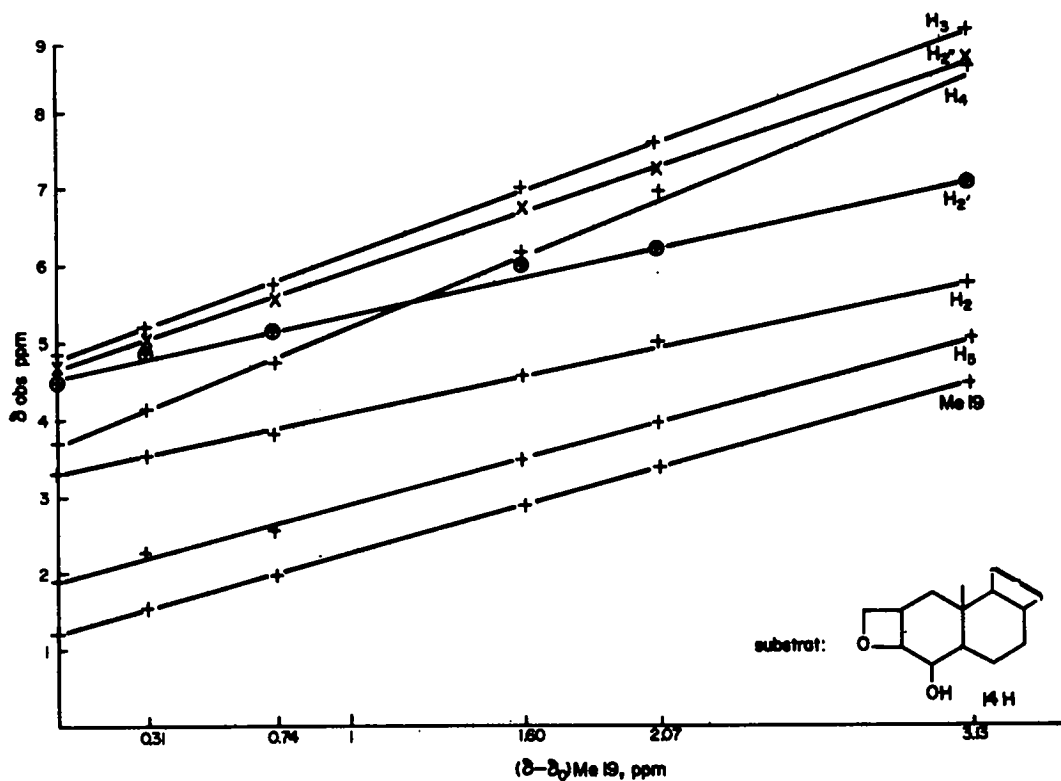


Fig. 2. Déplacement chimique des protons en fonction du déplacement relatif du signal du Me 19 lorsqu'on ajoute $\text{Eu}[\text{fod}]_3$.

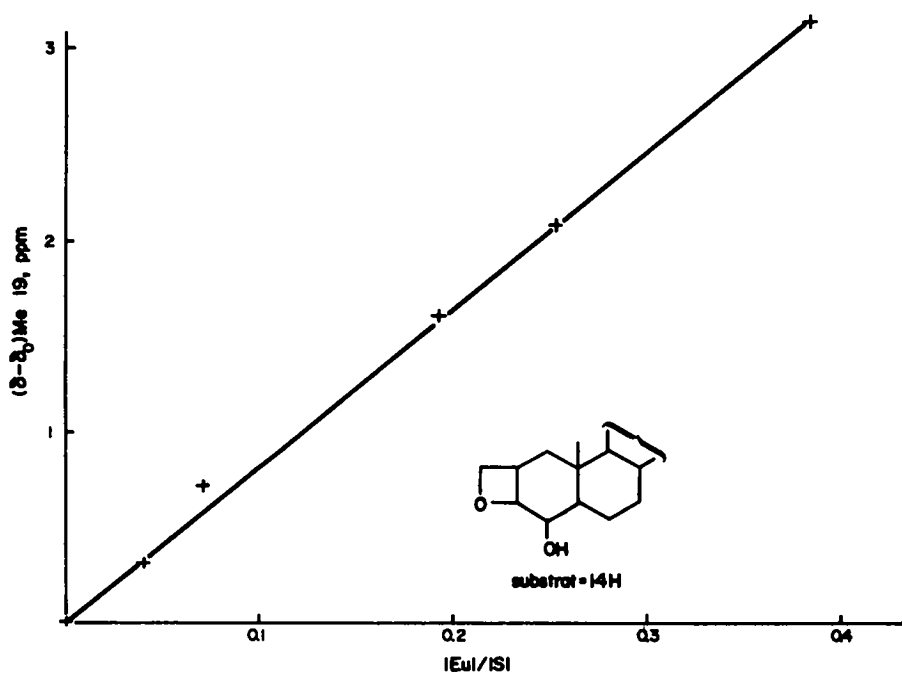


Fig. 3. Déplacement du signal de RMN du Me 19 en fonction du rapport: $[\text{Europium}^* \text{ ajouté}]/[\text{substrat}]$.
* $\text{Eu}[\text{fod}]_3$.

0,5 h et on laisse 3 h sous azote à cette température. Après refroidissement, on étend à l'eau (30 cm³) et on procède à une extraction à l'éther (6 × 10 cm³).

Le résidu est chromatographié en phase gazeuse préparative.

Conditions: Colonne QF₂ 30% 2 m. 190°C. On isole du mélange un produit propre dont le spectre IR et le temps de rétention en CPV sont identiques à ceux de l'un des alcools de synthèse 21 et 22.¹⁵

D'autre part, la chromatographie analytique en phase gazeuse permet de montrer que le mélange des alcools de synthèse 21 et 22 et le mélange des alcools provenant de l'ouverture des méthylènes oxétannols ont sensiblement la même composition,⁵³⁻⁴⁵ et des temps de rétention identiques. L'addition d'un mélange à l'autre ne provoque pas l'apparition de pic supplémentaire sur des colonnes de types différents (SE 30 et QF₁).

La comparaison des spectres IR des mélanges des deux provenances montre que toutes les bandes de l'un se retrouvent sur l'autre et qu'elles ont des intensités sensiblement identiques.

21 et 22 IR (CCl₄): $\nu_{OH} = 3480$ $\nu_{C=O} = 1710-1680$ cm⁻¹ $\nu_{C-C} = 1640$ cm⁻¹ RMN (CCl₄): 5,9 ppm 1H (OH).

Méthoxy-4 cholestadiène-1,4 one-3 6.³⁵ Une solution de méthoxy-4 cholestène-4 one-3 1a (4 g) dans le dioxane (300 cm³) contenant un excès de dichloro, dicyano p. benzo quinone (DDP) (5 g) est chauffée à reflux sous azote pendant 48 h. Après filtration de la DDQ non transformée et évaporation sous vide du solvant, on filtre le brut sur colonne de gel de silice (50 g). Le mélange essence G-éther 87:13 élué la méthoxy-4 cholestadiène-1,4 one-3 6 (2,8 g) que l'on recristallise du mélange éther-méthanol.

6 C₂₈H₄₄O₂ (C, H) F = 149°C. UV (Cyclohexane): $\lambda_m = 234, 270, 352$ (ép.) nm $\epsilon_m = 10300, 6600, 103$ IR (CCl₄): 1699, 1618, 1570, 850 cm⁻¹ RMN (CDCl₃): d. 7,05 (H₂), d. 6,25 (H₁), S. 3,69 (OCH₃) ppm.

Irradiation de la méthoxy-4 cholestadiène-1,4 one-3 6. Une solution de la méthoxydièneone 6 (100 mg) dans le dioxane (50 cm³) est irradiée pendant 3 h 30 à 360 nm (lampe Philips HPW 125). Taux de conversion 40%.

Le seul produit formé 24 (40 mg) est séparé par chromatographie sur plaque éluant: cyclohexane-acétate d'éthyle 85:15 puis recristallisé du mélange éther-méthanol. 24 C₂₈H₄₄O₂ (C, H) F = 105°C UV (Cyclohexane): $\lambda_m = 242, 285$ nm $\epsilon_m = 4500, 1360$ IR (CCl₄): 1720, 1655, 1475, 1390, 1125, 1000 cm⁻¹ RMN (CCl₄): d. 7,10 (1H), d. 5,77 (1H), s. 3,41 ppm (3H).

Hydrogénation de la cyclopropylcétone 24. Une solution de la cyclopropylcétone 24 (65 mg) dans l'éthanol (10 cm³) est agitée en atmosphère d'hydrogène (25°, 1 atm.) en présence de palladium sur charbon (7 mg) comme catalyseur. L'absorption d'hydrogène est de 4 ml. Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant, la cyclopropylcétone 25 (65 mg) est recristallisée du mélange éther-méthanol. F = 141°C UV (Cyclohexane): $\lambda_m = 227$ nm $\epsilon_m = 3470$ IR (CCl₄): 1715, 1003, 990 cm⁻¹ RMN (CCl₄): s. 3,31 (3H), 1,05 ppm (Me-19).

Réduction de la cyclopropylcétone 25. A une solution de la cyclopropylcétone 25 (50 mg) dans l'éther fraîchement distillé sur LiAlH₄, on ajoute un excès de LiAlH₄. On agite à température ordinaire pendant 1 h 30. On hydrolyse d'abord avec du méthanol, puis avec une solution aqueuse saturée de tartrate double de sodium et de potassium. Après extraction et évaporation du solvant, on isole le mélange des deux isomères de 26 (OH α et OH β) dans le rapport 9:1 (RMN). IR (CCl₄): 3619 cm⁻¹; pas de bande de chélation interne RMN (CCl₄): s. 3,45 ppm (OMe de l'isomère OH α) s. 3,56 ppm (OMe de l'isomère OH β).

N.B.: La réduction n'a pas lieu quand on utilise NaBH₄.

Acétylation de 26. A une solution du mélange d'isomères de 26 (80 mg) dans la pyridine (10 cm³), on ajoute de l'anhydride acétique (3 cm³) et on laisse reposer une nuit sous azote. Après hydrolyse et extraction, une chromatographie préparative sur plaque (éluant: cyclohexane-acétate d'éthyle 85:15) permet d'isoler les acétates de 26. IR (CCl₄): 1735, 1245 cm⁻¹.

Déshydratation de l'alcool cyclopropanique 26

(a) **Mésylation de 26.** A une solution de 26 (70 mg) dans le chlorure de méthylène (2 cm³) contenant un excès 100% molaire de triéthylamine, on ajoute le chlorure de méthane sulfonique

(150 mg) et on agit 48 h à température ambiante. On lave à l'eau puis avec HCl 10%, puis avec une solution saturée de bicarbonate. Après séchage sur Na₂SO₄ et évaporation du solvant, on n'isole pas (chromatographie sur plaque) le mésylate mais les deux énones 27 et 28 (9 et 38 mg) (éluant: cyclohexane-acétate d'éthyle 85:15).

27 F = 124°C UV (Ethanol): $\lambda_m = 212, 220$ (ép.), 287 (ép.), 303 (ép.) $\epsilon_m = 1860, 1790, 100, 77$ IR (CCl₄): 1730, 1630, 1400, 898 cm⁻¹ RMN (CCl₄): 4,33 et 4,67 ppm deux singulets larges (2H); pas de Me-19.

28 F = 60°C UV (Ethanol): 218, 301 nm $\epsilon_m = 2750, 234$ IR (CCl₄): 1709, 1655, 1430, 1020 cm⁻¹ RMN (CCl₄): d. 5,48 ppm (1H), Me-19 1,41 ppm.

(b) **Déshydratation acide de l'alcool cyclopropanique 26**

(1) A une solution de 26 (170 mg) dans le benzène (10 cm³), on ajoute quelques gouttes de BF₃-éthérate. Après 10 min de repos à température ordinaire, le produit de départ a disparu. On obtient un mélange de six produits parmi lesquels seuls 27 et 28 ont pu être isolés et identifiés après traitement habituel du mélange réactionnel.

(2) A une solution de 26 (20 mg) dans l'acide acétique glacial on ajoute quelques cristaux d'acide p. toluène sulfonique. Après un quart d'heure de repos à température ambiante, le produit de départ a disparu: il se forme un mélange de quatre produits dont le spectre IR (CCl₄) présente, outre les bandes à 1709 et 1730 cm⁻¹, un épaulement à 1780 cm⁻¹.

(3) A une solution de 26 (100 mg) dans le chloroforme (10 cm³), on ajoute un excès d'acide p-toluène sulfonique. Après 2 h d'agitation à température ambiante, le produit de départ est complètement transformé. Après traitement habituel, la chromatographie sur couche mince permet de séparer 27 (45 mg) et 28 (32 mg) (éluant: cyclohexane-acétate d'éthyle 85:15).

Synthèse de la méthoxy cyclohexénone

Elle est faite selon.³⁶ Les échantillons sont préparés par chromatographie préparative en phase gazeuse.

Conditions: Colonne 20% SE 30—1 m.—150°C.

Caractéristiques	Lit. ^{†7}	Trouvées
R	11%	Variable de 5 à 40%
n_D^{22}	1,5084	1,4990
IR _{CCl4}	1630, 1677, 1712 cm ⁻¹	1630, 1675 cm ⁻¹
UV (C ₆ H ₁₂)	$\lambda_m = 259$ ($\epsilon = 6200$)	$\lambda_{max} = 253$ ($\epsilon = 5620$) $\lambda_{max} = 315$ ($\epsilon = 35$)
RMN _{CCl4}		H(t) 5,75 ppm CH ₃ (s) 3,5 ppm

†L'auteur signale que son produit n'est pas pur.

L'irradiation de ce composé dans le pentane ou le méthanol à 360 nm ne conduit qu'à des polymères.

Synthèse de la méthoxycyclopenténone 5. On ajoute du diazométhane (9,7 g) dans l'éther (570 cm³) à une solution de cyclopentanediène-1,2³⁸ (21,5 g) dans l'éther (83 cm³) à 0°C. Après 1 h d'agitation, la chromatographie en phase vapeur (SE 30) indique qu'un seul produit est formé.

5 $E_{2,75} = 65-67^\circ$ IR (CHCl₃): 1706, 1629, 1124 cm⁻¹ RMN (CCl₄): 6,37 ppm, t. (1H vinylique); 3,66 ppm, s. (3H) UV (EtOH): $\lambda_m = 249, \epsilon = 9850, \epsilon = 9850, \lambda_m = 305, \epsilon = 90$.

Irradiation: 5 en solution 10⁻² M dans l'éther ou le t-butanol a été irradié à 365 nm. Plusieurs produits se forment lentement et si l'irradiation est prolongée, seuls des polymères sont obtenus.

Remerciements—Monsieur J. Bouquant et Madame N. Platzter sont remerciés pour leur contribution à la réalisation et l'interprétation des spectres RMN, et la D.G.R.S.T. pour l'aide qu'elle a accordée à ce travail (contrat 72-7-0778).

BIBLIOGRAPHIE

¹Article précédent. A. Feigenbaum et J. P. Pete, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 351 (1977).

- ²A. Feigenbaum et J. P. Pete, *Tetrahedron Letters* 2767 (1972).
- ^{3a}W. L. Schreiber et W. C. Agosta, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 6292 (1971); ^{3b}R. A. Cormier, W. L. Schreiber et W. C. Agosta, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 729 (1972); ^{3c}R. A. Cormier, W. L. Schreiber et W. C. Agosta, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 4873 (1973); ^{3d}R. A. Cormier et W. C. Agosta, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 618 (1974); *Ibid.* 1967; cf. aussi: ⁴A. Krajewska et D. Sugar, *Science* 173, 435 (1971); ⁵T. H. King, A. R. Forrester, M. M. Ogilvy et R. H. Thomson, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 844 (1973).
- ⁶W. Reusch et R. Le Mahieu, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 1669 (1963).
- ⁷E. Wenkert et D. A. Berges, *Ibid.* 89, 2507 (1967).
- ⁸H. Gotthardt, K. Steinmetz et G. S. Hammond, *J. Org. Chem.* 33, 2774 (1968); ⁹T. Matsumoto, K. Myano, S. Kagawa, S. Yu, J. J. Ogawa et A. Ichihara, *Tetrahedron Letters* 3521 (1971).
- ¹⁰N. S. Bhacca et D. H. Williams, *Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry. Illustrations from the Steroid Field*, p. 13 Holden Day New York (1964); ¹¹J. C. Jacquesy, R. Jacquesy, J. Levisalles, J. P. Pete et H. Rudler, *Bull. Soc. Chim.* 2224 (1964).
- ¹²S. Farid et K. H. Scholz, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 572 (1969); ¹³T. Kumoda et B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 3493 (1971).
- ¹⁴Pour des coupures analogues de cyclobutylotones: cf. ¹⁵T. Matsui, *Tetrahedron Letters* 3761 (1967); ¹⁶A. F. Thomas, R. A. Schneider et J. Meinwald, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 68 et 70 (1967); ¹⁷P. Yates et R. O. Loutfy, *Accounts of Chem. Res.* 209 (1975).
- ¹⁸J. P. Pete et J. L. Wolfhugel, *Tetrahedron Letters* 4637 (1973).
- ¹⁹A. Enger, A. Feigenbaum, J. P. Pete et J. L. Wolfhugel, *Tetrahedron Letters* 959 (1975).
- ²⁰C. W. Shoppee, *J. Chem. Soc. (C)*, 630 (1959).
- ²¹J. P. Begue, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2073 (1972); ²²R. Von Ammon et R. D. Fisher, *Angew. Chem. Int. Ed.* 11, 675 (1972); ²³S. Farid et K. H. Scholz, *J. Org. Chem.* 37, 481 (1972).
- ²⁴J. T. Edward et J. M. Ferland, *Can. J. Chem.* 44, 1317 (1966).
- ²⁵B. Castro, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1540 (1967).
- ²⁶Des calculs théoriques montrent qu'un état excité (n, π^*) ou (π, π^*) d'une énone conjuguée peut être stabilisé par élongation de liaison ou rotation autour de la liaison C=C. A. Devaquet, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 5160 (1972). En accord avec ces calculs, il a pu être mis en évidence dans la cyclohepténone, la cyclohexénone et l'acétylcyclohexène plusieurs espèces transitoires ayant subi une déformation importante au niveau de la liaison éthylénique. R. Bonneau, P. Fournier de Violet et J. Jousot Dubien, *Now. J. Chim.* 1, 31 (1977), réf. citées et Comm. personnelle. Cependant en série stéroïde bien plus rigide, il a été montré que l'émission de phosphorescence de l'acétate de testostérone à 77K et 4K, avait lieu à partir d'un état triplet plan. Ceci impliquerait en outre, pour cette molécule, que les réactions photochimiques nécessitant un triplet déformé, aient lieu le long de chemins inaccessibles à ces températures. C. R. Jones et D. R. Kearns, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 344 (1977).
- ²⁷K. Schaffner, *Adv. Photochem.* 4, 81 (1966); ²⁸P. J. Kropp, *Org. Photochem.* 1, 1 (1967).
- ²⁹J. Frei, C. Ganter, D. Kagi, K. Kocsia, M. Miljkovic, A. Siewinski, R. Wenger, K. Schaffner et O. Jeger, *Helv. Chim. Acta*, 49, 1049 (1966).
- ³⁰J. P. Pete, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 357 (1967).
- ³¹W. Kirmse et J. Alberti, *Chem. Ber.* 106, 236 (1973); ³²E. Wenkert, R. A. Mueller, E. J. Reardon, S. S. Saib, D. J. Schurf et G. Tosi, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 7428 (1970) ³³J. Salaun, B. Garnier et J. M. Conia, *Tetrahedron* 30, 1413 (1974).
- ³⁴S. K. Dasgupta et A. S. Sarma, *Ibid.* 29, 309 (1973).
- ³⁵cf réf. 1 et 2d; ³⁶R. R. Birgo et P. A. Leermakers, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 8105 (1972).
- ³⁷L. M. Stephenson, P. R. Cavigli et J. L. Parlett, *Ibid.* 93, 1984 (1971); ³⁸C. P. Casey et R. A. Boggs, *Ibid.* 94, 6457 (1972); ³⁹cf ref. 22.
- ⁴⁰J. J. Hemperly, S. Wolff et W. C. Agosta, *J. Org. Chem.* 40, 3315 (1975).
- ⁴¹M. Tichy, *Adv. Org. Chem.* 5, 115 (1965); ⁴²M. Oki et H. Iwamura, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 576 + Réf citées (1967); ⁴³A. Perjessy et D. Zacharova-Kalavaska, *Coll. Czech. Chem. Comm.* 36, 3802 (1970).
- ⁴⁴L'effet du solvant sur le transfert inverse d'hydrogène au niveau du biradical est très marqué, lorsque ce biradical est obtenu par réaction d'une cétone dans son état $^3(n, \pi^*)$; cet effet de solvant est beaucoup plus faible au niveau de biradicaux singulets en raison de leur bien plus grande réactivité. ⁴⁵P. J. Wagner, P. A. Kelso, A. E. Kempainen, J. M. McGrath, H. N. Schott et R. G. Zepp, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 7506 (1972); ⁴⁶N. J. Turro, J. C. Dalton, K. Dawes, G. Farrington, R. Hautala, D. Morton, M. Niemezyk et N. Schore, *Accounts Chem. Res.* 92 (1972).
- ⁴⁷G. Marah, D. R. Kearns et K. Schaffner, *Helv. Chim. Acta* 51, 1890 (1968); ⁴⁸G. Marah, D. R. Kearns et M. Fisch, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 2252 (1970); ⁴⁹G. Marah, D. R. Kearns et K. Schaffner, *Ibid.* 93, 3129 (1971).
- ⁵⁰P. J. Wagner, A. E. Kempainen et H. N. Schott, *Ibid.* 95, 5604 (1973).
- ⁵¹D. Cayne et F. N. Tuller, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 6311 (1971).
- ⁵²F. A. L. Anet et D. P. Mullis, *Tetrahedron Letters* 737 (1969).
- ⁵³S. C. Gupta et S. K. Mukerjee, *Ibid.* 5073 (1973).
- ⁵⁴K. H. Baggeley, S. G. Brooks, J. Green et B. T. Redman, *J. Chem. Soc. C*, 2671 (1971).
- ⁵⁵B. Camerino, B. Patelli et R. Sciaky, *Gazz. Chem. Ital.* 92, 709 (1962).
- ⁵⁶G. F. Hennion et F. P. Kupiecki, *J. Org. Chem.* 18, 1601 (1953).
- ⁵⁷H. Hemmer, Thèse d'Etat Université de Nancy, (1966).
- ⁵⁸M. A. Tobias, J. G. Strong et R. P. Napier, *J. Org. Chem.* 35, 1709 (1970).
- ⁵⁹M. S. Gibson, *J. Chem. Soc.* 681 (1962).
- ⁶⁰R. M. Acheson, *Ibid.* 4232 (1956).