

SYNTHESE TOTALE DES C-NOR D-HOMOSTEROIDES†—III‡

ERIC BROWN* et MICHEL RAGAULT

Laboratoire de Synthèse Organique, E.R.A. n° 07.0394, Faculté des Sciences, Route de Laval, B.P. 535, 72017 Le Mans, France

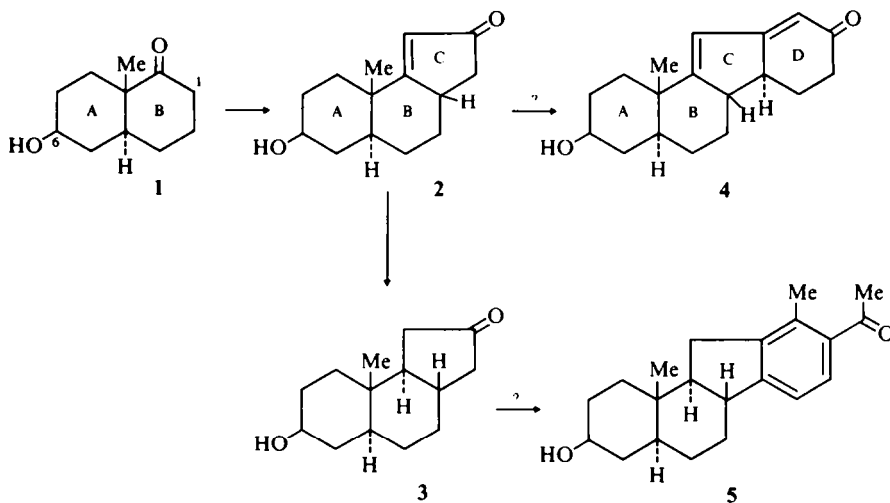
(Received in France 23 June 1980)

Résumé -- Nous décrivons la synthèse totale du C-nor D-homostéroïde connu **4** (qui présente la configuration naturelle), en onze étapes à partir de la cétone de Wieland et Miescher **6**, et selon un schéma original du type A → B → C → D. Le composé **4** est un intermédiaire dans la synthèse totale de la vérarine par Kutney.

Abstract— We describe the total synthesis of the known C-nor D-homosteroid compound **4** (of natural configuration), in eleven steps from the Wieland- Miescher ketone **6**, and following an original scheme of the A → B → C → D type. Compound **4** was an intermediate in Kutney's total synthesis of verarine.

Nous nous sommes proposé d'étudier une nouvelle voie d'accès aux C-nor D-homostéroïdes, selon un schéma de synthèse linéaire du type A → B → C → D, et dont les intermédiaires principaux sont représentés ci-après. L'intérêt de cette séquence réside dans le fait que les composés tétracycliques **4** et **5** ont été utilisés comme relais, respectivement par Kutney¹ et Johnson,² dans leurs synthèses totales de la vérarine, de la vératramine et des composés apparentés.

laborieuse. En ce qui nous concerne, nous avons réalisé l'acétalisation du carbonyle en **1** de la cétone de Wieland et Miescher **6**,⁴ en contrôlant soigneusement la quantité d'eau produite, ce qui a fourni uniquement le monocétal **7**.^{5,6} La réduction de Birch, effectuée sur le monocétal **7**,^{7,8} conduit au composé de réduction **8** qui est trans et que nous avons obtenu à l'état cristallisé (F = 34,5–37°), bien qu'il ait été décrit comme un liquide par Prelog.³



Construction du système tricyclique ABC: synthèses des hydrobenz(e)indénones-2 **2** et **33–36**

Par réduction microbiologique de la (±) trans décalinedione-1,6 **9**, Prelog et Zach³ ont obtenu l'énantiomère (6S, 8aS) du cétol trans **1** en très faibles quantités, mélangé avec d'autres produits de réduction et n'ont pu l'isoler qu'après une séparation longue et

Pour nous assurer de la stéréochimie au niveau de la jonction des cycles, nous avons préparé l'isomère cis **10** du composé **8**, par hydrogénation catalytique du monocétal **7**. Après recristallisation, le monocétal décrit **10** ainsi obtenu fond à 51–52,5°, alors que la littérature⁶ indique un F = 54–54,5°. Les points de fusion nettement distincts des isomères **8** et **10**, et le fait que leur mélange soit liquide à température ambiante, montrent qu'il s'agit bien de deux composés différents.

Par action d'un excès de borohydrure de sodium sur la cétone trans **8** (cristallisée), en solution dans l'éthanol,⁸ nous avons isolé le cétol protégé **11** avec un

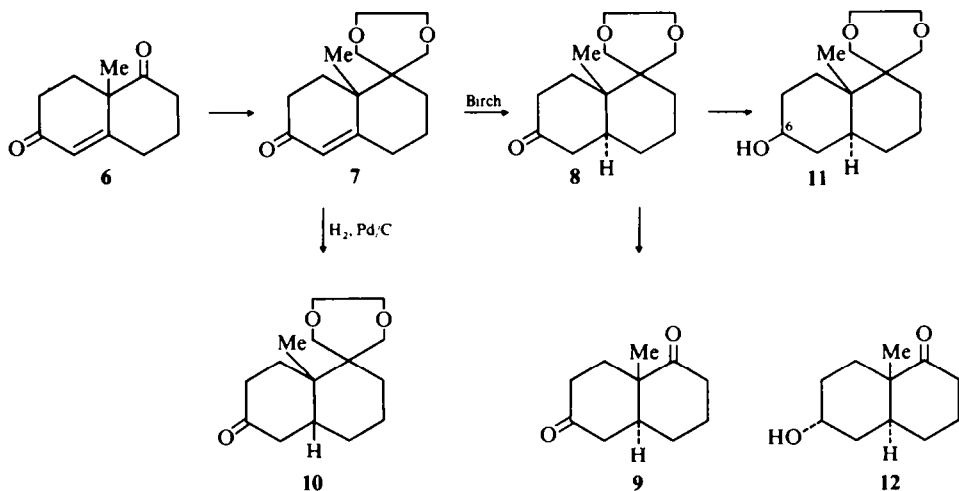
†Note préliminaire: E. Brown et M. Ragault, *Tetrahedron Letters* 393 (1978).

‡Mémoire précédent: E. Brown, M. Ragault et J. Touet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 212 (1972).

rendement quantitatif. Postérieurement à ce travail, d'autres auteurs⁹ ont effectué la synthèse de **11** par réduction de **7** au moyen d'un grand excès de sodium dans l'ammoniac liquide.

A l'époque de ces travaux, d'autres auteurs¹⁰ ont mis en évidence la formation de produits inattendus (tels que des cyclopropanes) lors de la réduction de Birch de la cétone de Wieland et Miescher **6** ou d'un de ses homologues.

Par contre, l'alcoylation de la cétone **19** par le chlorure de méthallyle en présence de *t*-butylate de potassium a conduit avec un rendement quantitatif à la méthallylcétone **22**. L'ozonolyse dans le méthanol de la méthallylcétone **22** brute, suivie de l'élimination du groupement protecteur, a fourni l'acétonyl-2 hydroxy-6 β méthyl-8 α *trans* décalone-1 **13** sous la forme d'un liquide visqueux, lequel, après chromatographie sur alumine, a donné une analyse élémentaire

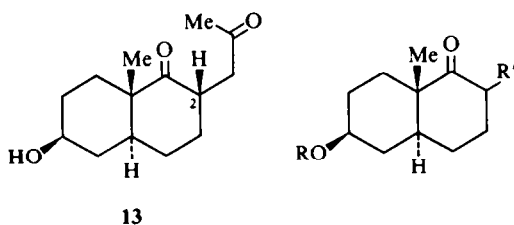


L'hydrolyse du dioxolanne **11** a fourni le cétol **1** attendu avec un bon rendement. La stéréochimie 6 β de l'hydroxyle de **1** est confirmée par le fait que l'isomère 6 α **12** a été décrit par Ireland,¹¹ et fond à 112–114°.

Il était logique de penser que la cétone tricyclique **2** pourrait dériver de la décalone **1** par l'intermédiaire de la γ -dicétone **13**. Nous nous sommes donc efforcés d'alcoyler le cétol **1** en position 2 à l'aide de réactifs convenables susceptibles d'être transformés en groupements acétonyles par la suite. A notre connaissance, la seule étude parue dans la littérature concernant l'alcoylation des méthyl-8 α décalones-1 est due à House¹² et traite uniquement de la méthylation.

et des spectres IR et de RMN corrects. Par la suite, cependant, nous avons invariablement échoué dans toutes nos tentatives de crotoniser la γ -dicétone **13** en vue d'obtenir la benz(e)indénone-2 **2**.

L'alcoylation de **23** par le chlorure de méthallyle, en présence de *t*-butylate de potassium fournit, d'après la chromatographie sur couche mince, un mélange de trois produits, le plus polaire étant le composé de départ **23**. Ce mélange a pu être séparé par cristallisation fractionnée et chromatographie sur colonne, et nous avons isolé la méthallylcétone **26**, F = 141–142°, ainsi que la *bis*-méthallylcétone **27**, F = 108–110°. On atteint un rendement de 40% en



THP = tétrahydropyrranyl; Tr = trityl

- 14, R = H, R' = COCO₂Me
- 15, R = H, R' = CHO (énol)
- 16, R = H, R' = CH₂C \equiv CH
- 17, R = Me₃Si, R' = H
- 18, R = Me₃Si, R' = COCO₂Me
- 19, R = THP, R' = H
- 20, R = THP, R' = CHO (énol)
- 21, R = THP, R' = CH₂C \equiv CH
- 23, R = Tr, R' = H
- 24, R = Tr, R' = COCO₂Me
- 25, R = Tr, R' = CHO (énol)

Nous avons invariablement échoué dans nos différentes tentatives de préparer, selon des méthodes classiques,^{13–19} une γ -dicétone du type **13** après activation préalable de la position en α du carbonyle de la décalone de départ. Notamment, parmi les différents composés **14–21** et **23–25** dont nous avons tenté la synthèse, seuls les composés **19**, **20**, **23** et **25** ont pu être obtenus et caractérisés.

méthallylcétone **26** purifiée en tenant compte du produit de départ **23** récupéré inchangé.

L'ozonolyse de la méthallylcétone **26** en présence de pyridine,²⁰ conduit à un mélange de deux produits principaux qui ont été séparés par chromatographie sur colonne. Le plus polaire s'est avéré être l'acétonyldécalone **28** cherchée, l'autre étant le composé **29**, pour lequel l'analyse élémentaire et la

spectrométrie de masse conduisent à la formule brute $C_{33}H_{36}O_4$, soit un gain de deux oxygènes et la perte d'un groupement méthylène par rapport à **26**. La structure d'ozonide interne avancée pour **29** est en accord avec les résultats connus concernant les mécanismes de formation et de transposition des ozonides.^{21,22} Ceci étant, il semblait possible de passer de l'ozonide **29** à la γ -dicétone **28** cherchée, en utilisant un réducteur plus énergique que la pyridine utilisée pour l'ozonolyse de la méthallylcétone **26**. Et, en effet, nous avons constaté que lorsque le produit brut d'ozonolyse de **26** dans le mélange pyridine/chlorure de méthylène était traité par le zinc dans l'acide acétique,²³ on isolait la γ -dicétone **28** avec un rendement de 63%, après purification par chromatographie sur colonne. Par la suite, nous avons introduit une simplification notable dans la synthèse de la γ -dicétone **28**. Cette simplification consiste à ozoner directement le mélange de monométhallylcétone **26** et de bis-méthallylcétone **27** issu de la chromatographie. En effet, la séparation de **26** et **27** est délicate et se fait avec de mauvais rendements. Tandis que nous avons constaté que leurs produits d'ozonolyse respectifs, à savoir l'acétonyl décalone **28** et la diacétonyl décalone **30**, sont aisément séparés par chromatographie et cristallisation.

La crotonisation intramoléculaire de la dicétone **28** par le *t*-butylate de potassium dans le *t*-butanol, conduit à un mélange de deux benz(e)indénones isomères **31**, $F = 209-212$, et **32**, $F = 208-210$, difficilement séparables par cristallisation fractionnée et inséparables par chromatographie. Par contre, si l'on opère la crotonisation de **28** dans le milieu aprotique *t*-butylate de sodium/benzène, la seule cétone obtenue est la cétone conjuguée "normale" **31**.

Il semble donc que le milieu alcalin et protique *t*-BuOK/*t*-BuOH utilisé au cours des premiers essais favorise une isomérisation de la cétone **31** en **32**, selon un mécanisme passant par l'intermédiaire de la cétone déconjuguée correspondante. Ainsi, nous avons vérifié qu'en traitant la cétone conjuguée "normale" **31** par le *t*-butylate de potassium dans le *t*-butanol, nous obtenions bien le mélange de **31** et **32**.

Par action de l'acide bromhydrique sec dans l'acide acétique,¹⁷ les cétones **31** et **32** sont détritylées et conduisent aux hydroxy benz(e)indénones **2** et **33** correspondants, sans qu'on observe de migration de double liaison. Le composé **2** est un liquide que nous ne sommes pas parvenus à faire cristalliser, alors que son isomère **33** est un solide fondant à 138-141°. Pas plus que leurs dérivés tritylés **31** et **32**, nous ne sommes parvenus à séparer par chromatographie le mélange des cétones **2** et **33** (qui ont été obtenues à partir des dérivés tritylés correspondants et préalablement purifiés).

Par réduction de Birch dans des conditions soigneusement contrôlées (tout particulièrement en ce qui concerne la quantité de lithium), suivie de retritilation de l'hydroxyle, les deux cétones isomères **31** et **32** conduisent au même composé, lequel ne peut être que la cétone *trans-anti-trans* **34**. Le composé **34** a été caractérisé dans les deux cas par la RMN, l'IR et le point de fusion ($F = 176-183$ et $F = 181-187$).

Par hydrogénation catalytique (Pd/C) de la cétone **31**, nous avons obtenu un composé unique, différent de l'isomère **34**, et qui est donc nécessairement la cétone *trans-syn-cis* **35** ($F = 164-168$). Ce résultat paraît contredire la règle de l'encombrement catalytique d'Auwers-Skita qui laisse prévoir que **34** doit être aussi le produit d'hydrogénation catalytique de **31**. Pour expliquer les exceptions à la règle d'Auwers-Skita, dont l'hydrogénation de **31** constitue un exemple, nous avons proposé il y a quelques années la règle de la compacité maximum.²⁴ Cette règle postule que lors d'une hydrogénation catalytique, l'étape de désorption de la molécule réduite est d'autant plus rapide que cette molécule est plus compacte, et par conséquent, moins apte à s'associer avec le catalyseur et avec les autres molécules adsorbées à proximité.

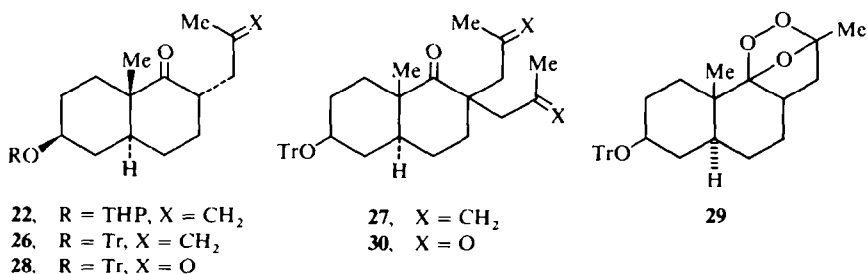
La réduction catalytique de la cétone **32** conduit quant à elle à un troisième composé qui est nécessairement la cétone *trans-anti-cis* **36** ($F = 236-237$). Par ailleurs, on observe sur les spectres de RMN des cétones saturées **34**, **35** et **36** un effet de blindage de la cyclopentanone sur le méthyle angulaire, de même que pour les cétones éthyléniques **31** et **32**, cet effet étant d'autant plus marqué que le plan du cycle fait un angle plus faible avec l'axe de la liaison C 9 α -CH₃.²⁴

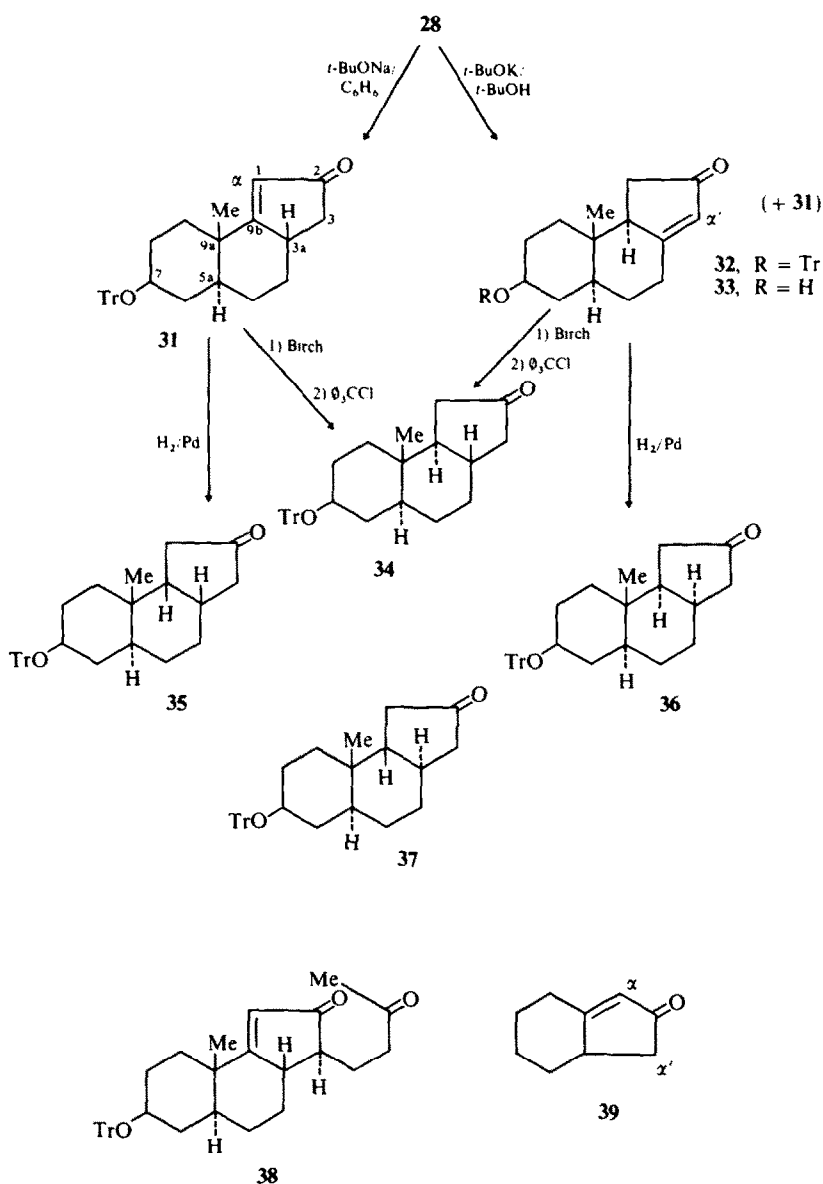
La quatrième cétone saturée possible qui est le composé **37**, possède des hydrogènes 3 $\alpha\alpha$ et 9 $\beta\beta$ et ne devrait donc pas se former à partir de l'une ou l'autre des deux cétones éthyléniques **31** et **32**.

La cétone **34**, qui possède la stéréochimie *trans-anti-trans* des cycles A, B et C des C-nor D-homostéroïdes naturels, n'a jamais pu être obtenue avec des rendements supérieurs à 15-20%, ce qui exclut son utilisation comme intermédiaire dans la suite de la synthèse totale des C-nor D-homostéroïdes. Pour cette raison, nous avons décidé de poursuivre notre synthèse en cherchant à construire un cycle D sur la benz(e)indénone-2 éthylénique **31** qui peut être disponible en quantités importantes.

Construction du cycle D: nouvelle synthèse totale d'un C-nor D-homo stéroïde décrit (composé 4)

La préparation du composé tétracyclique **4**¹ à partir de la benz(e) indénone **31** nécessite l'alcoylation de





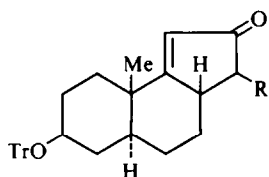
cette cétone en position 3, en vue d'obtenir la δ -dicétone **38** intermédiaire, qui sera ultérieurement cyclocrotonisée.

La synthèse de la δ -dicétone **38** pose des problèmes intéressants, surtout si l'on considère qu'elle se ramène à l'alcoylation en position α' d'une α -cyclopenténone. En effet, bien que les cyclopenténones soient en elles-mêmes bien connues, rares sont les auteurs qui ont étudié l'alcoylation de ces composés,^{25,26} en raison sans doute de leur instabilité en milieu alcalin. Les résultats les plus encourageants semblent avoir été décrits par Smith et coll.,²⁶ qui ont réussi à méthyliser l'hydrindénone **39** en α' du carbonyle, en s'inspirant de travaux connus concernant l'alcoylation cinétique ou thermodynamique des α -cyclohexénones.²⁷⁻³⁰

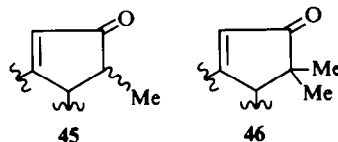
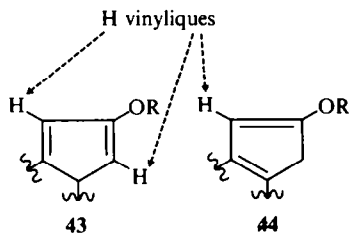
Diverses tentatives pour *activer* la position 3 de **31**, avec soit l'oxalate de méthyle pour obtenir l' α -méthoxalyl cétone **40**, soit le carbonate de méthyle pour obtenir le β -cétate **41**, se sont avérées infructueuses.

Par contre, la condensation, selon la méthode classique, du formiate d'éthyle sur la cétone **31** nous a fourni l' α -hydroxyméthylène cétone **42** attendue, mais de façon peu reproductible et avec des rendements très variables. Les spectres IR et de RMN du composé **42**, $F = 100 \cdot 120$, étant en accord avec la structure avancée, nous avons tenté une réaction de Michael entre la MVC et l'anion de l'énol **42**. Après chromatographie, nous avons obtenu une faible quantité d'un composé liquide dont les spectres IR et de RMN étaient identiques aux spectres correspondants d'un échantillon authentique de δ -dicétone **38** préparée selon une autre méthode (voir ci-après). Toutefois, cette séquence a dû être abandonnée, compte tenu des mauvais rendements obtenus.

Nous avons alors envisagé d'alcoyler la cétone **31** en position 3, dans des conditions cinétiques soigneusement contrôlées. La cétone **31** est susceptible de donner naissance à deux énolates **43** et **44**, le premier étant très probablement l'énolate cinétique.³¹ Afin de



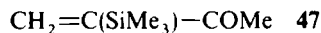
- 40, R = COCO₂Me
 41, R = CO₂Me
 42, R = CHO (forme énolique)



vérifier cette hypothèse, nous avons tenté la préparation de l'énolate de **31** à basse température, en utilisant un solvant aprotique et une base forte et encombrée, le diisopropylamidure de lithium, en vue de piéger ensuite cet énolate sous forme d'éther de triméthylsilyle.^{32,33} L'éther d'énol ainsi obtenu est liquide. Son spectre de RMN indique la présence d'un méthyle angulaire à δ 1,05 ppm et de deux protons vinyliques centrés sur δ 5,5 ppm et δ 5,05 ppm (le proton vinylique de **31** résonne à δ 5,63 ppm). L'éther d'énol cinétique de **31** a donc la structure **43** (R = -SiMe₃), la structure **44** pouvant être écartée d'emblée, puisqu'elle ne comporte qu'un seul proton vinylique en position/1. L'iode de méthyle en excès réagit presque instantanément à 0° sur l'énolate **43** (R = Li) préparé *in situ*, pour conduire à un mélange de deux produits séparables par chromatographie sur couche mince, le dérivé monométhylé **45** et le dérivé diméthylé **46**, lesquels ont été caractérisés par leurs spectres de masse, de RMN et IR. Le spectre IR de **45** et **46** laisse apparaître un carbonyle de cyclopenténone conjuguée à 1705 cm⁻¹, de même que pour **31**, par conséquent. En RMN, le méthyle angulaire de **45** résonne à δ 1,05 ppm, ce qui est comparable à la valeur δ 1,08 ppm observée pour le signal du méthyle de **31**. De même, le proton vinylique de **45** résonne à δ 5,62 ppm, valeur voisine de celle observée pour le proton vinylique de **31**. Disons enfin que les spectres de RMN des deux cétones méthylées **45** et **46** indiquent l'absence de méthyle sur double liaison et que, d'autre part, le signal du méthyle en 3 de **45** sort sous forme d'un doublet. Les résultats précédents sont très importants, parce qu'ils montrent que l'alcoylation régiosélective de **31** est possible dans le sens souhaité, c'est-à-dire en position 3, sous réserve d'utiliser un agent alcoylant suffisamment réactif pour

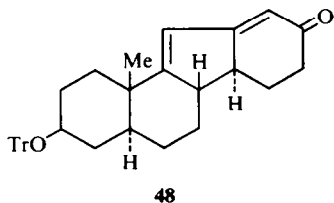
piéger l'énolate cinétique **43** (R = Li), avant l'équilibration ou la décomposition de ce dernier.

Différents essais d'alcoylation de l'énolate cinétique **43** (R=Li) par la MVC, la chloro-4 butanone-2, l'éthylènedioxy-2,2 iodo-4 butane et le dichloro-1,3 butène-2 s'étant soldés par des échecs, nous avons alors envisagé l'emploi de la méthyl (α -triméthylsilyl)-vinylocétone **47**, qui a été préconisée par Stork,^{34,35} afin d'éviter les problèmes posés par la MVC lors des réactions de Michael, effectuées dans des conditions cinétiques.

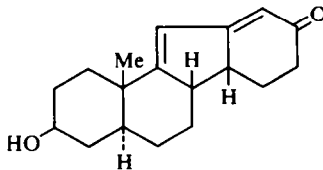


Nous avons constaté que la réaction de Michael entre l'énolate **43** (R=Li) et la vinylocétone **47** est totale et instantanée à -78°, d'après la chromatographie sur couche mince. Le spectre de RMN du produit brut formé comporte vers δ 0 ppm le massif caractéristique du groupement triméthylsilyle, et vers δ 2 ppm trois grands singulets de méthyle cétone.

Nous avons eu la satisfaction de constater que, par simple chromatographie sur colonne de l'adduit précédent, celui-ci perdait son groupement triméthylsilyle pour conduire à la δ -dicétone **38** attendue, F = 119-125°. La δ -dicétone **38** a été caractérisée par son spectre de masse, son spectre IR et son spectre de RMN, sur lequel on note entre autres un proton vinylique à δ 5,6 ppm, le méthyle d'acétyle à δ 2,09 ppm et le méthyle angulaire à δ 1,03 ppm, ce qui tend à indiquer qu'il n'y a pas eu de migration de double liaison. Les spectres IR et de RMN du composé **38** ainsi obtenus sont identiques à ceux du produit de réaction de la MVC sur l' α -hydroxyméthylène cétone **42**, et dont nous avons déjà fait état précédemment.



48



49 (F = 199-208°)

Par crotonisation intramoléculaire en présence de *t*-butylate de potassium, la δ -dicétone **38** fournit le composé tétracyclique tritylé **48**, $F = 196-206^\circ$. Après détritylation du produit *brut* de crotonisation de **38** à l'aide de HBr/AcOH , suivie de chromatographie, nous avons obtenu un mélange cristallisé de deux C-nor D-homostéroïdes isomères (dont l'un est très largement majoritaire), qui sont séparables par cristallisation fractionnée, mais qui n'ont pu être séparés par chromatographie sur couche mince. Les constantes spectrales (IR, UV et RMN) de l'isomère le plus abondant, $F = 155-158^\circ$, sont, à très peu de chose près, identiques à celles indiquées par Kutney¹ pour le composé **4** qu'il décrit par ailleurs comme fondant à $199-203^\circ$. Notre composé minoritaire, quant à lui, n'a pu être obtenu à l'état pur: même après plusieurs recristallisations, ce dernier fond à $199-208^\circ$, valeur très voisine par conséquent de la valeur annoncée par Kutney¹ pour le C-nor D-homostéroïde **4**. Toutefois, le spectre de RMN de notre isomère minoritaire, $F = 199-208^\circ$, présente des différences sensibles avec le spectre de **4** décrit par Kutney, notamment en ce qui concerne les déplacements chimiques du méthyle angulaire et des deux protons vinyliques. Les principales constantes spectrales de **4** et des deux isomères que nous avons obtenus sont rassemblées dans le Tableau 1.

Il résulte de ce qui précède que nous sommes en droit d'affirmer que notre isomère majoritaire, $F = 155-158^\circ$, est bien le C-nor D-homostéroïde **4** obtenu par Kutney, le point de fusion $F = 199-203^\circ$, indiqué par cet auteur étant en réalité celui de l'isomère **49**. Cette erreur de Kutney serait probablement due au fait qu'en recristallisant son mélange de composés **4** et **49**, il a en réalité purifié l'isomère **49** à haut point de fusion, l'isomère **4** restant dans les eaux-mères.^{3b}

CONCLUSION

Nous avons réalisé une synthèse totale stéréospécifique et rapide des C-nor D-homostéroïdes, selon un schéma original du type $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D$.

La voie adoptée, qui prévoit une tritylation précoce, a permis d'obtenir à chaque étape des produits cristallisés dont la structure a pu être identifiée sans ambiguïté.

Enfin, notre schéma réactionnel devrait pouvoir être utilisé sans difficultés pour préparer des C-nor D-homostéroïdes optiquement actifs, puisque notre produit de départ, la cétone de Wieland et Miescher, est elle-même disponible sous forme optiquement active.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres infra-rouges ont été enregistrés avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer, modèle 257. Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ont été enregistrés soit sur un spectromètre Varian A 60, soit sur un Jeol MH 100, soit sur un Hitachi Perkin-Elmer R 24. La référence interne utilisée est le tétraméthylsilane (TMS). Les spectres de RMN du ^{13}C ont été pris avec un spectromètre Varian XL 100, au Centre de Spectrométrie de l'Université de Paris VI. Les spectres dans l'ultra-violet ont été enregistrés en solution dans l'éthanol, soit sur un spectromètre Beckmann Acta III, soit sur un Beckmann DK II A. Les spectres de masse ont été pris avec un spectromètre Varian MAT 311 (service de spectroscopie de masse de l'Université de Rennes).

Les abréviations suivantes sont utilisées: TA, température ambiante; DM, distillation moléculaire; CCM, chromatographie sur couche mince; THF, tétrahydrofurane; MVC, méthyl vinyl cétone.

trans-Éthylènedioxy-1,1 méthyl-8a décahydro-1,2,3,4,4a-, 5,6,7,8,8a naphthalénone-6 (**8**)

Le mode opératoire s'inspire de la littérature.^{3,7,8} Dans un réacteur de 6 l muni d'une agitation mécanique, d'une ampoule à addition et de 2 entrées de gaz, on place 6 g (0,86 mol) de lithium coupé en morceaux, on agite, puis à l'aide d'une bouteille d'ammoniac et d'un bain d'acétone-carboglace, on piège 4 l d'ammoniac liquide dans le réacteur. Après avoir laissé le mélange revenir à la température d'ébullition de l'ammoniac, on ajoute en 1 h et en agitant vigoureusement 40 g (0,18 mol) du monocétal **7** en solution dans 400 cm³ d'éther anhydre. La coloration bleue est alors détruite au bout de 30 mn par addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . Après évaporation de l'ammoniac (1 nuit), le résidu solide est repris par l'eau et l'éther.

Après lavage des phases étherées jusqu'à pH neutre, séchage (Na_2SO_4) et évaporation, on recueille 38,6 g (96%) d'une huile jaune épaisse qui est chromatographiée sur 250 g d'alumine Merck (Activité III, éluant éther de pétrole/benzène 2/1). Le premier litre d'éluat fournit par évaporation 29,5 g de produit dont 20 g (50%) d'acétal **8** cristallisé, $F = 34,5-37^\circ$ (éther isopropylique). Le deuxième litre fournit 0,61 g de produit incristallisable. IR (Nujol): $\nu = 1715 \text{ cm}^{-1}$; RMN (A 60) (CCl_4) (ppm): δ 1,15 (s) (3H) (Me-8a); δ 1,2 à 2,4 (13H) (CH_2); δ 3,9 (s) (4H) (dioxolanne).

cis-Éthylènedioxy-1,1 méthyl-8a décahydro-1,2,3,4,4a-, 5,6,7,8,8a naphthalénone-6 (**10**)

Nous avons utilisé le mode opératoire de McMurry.⁶ L'hydrogénation catalytique de 5 g de cétone éthylénique **7** dans 100 cm³ d'éthanol en présence de 1 g de Pd/C (à 10% de Pd), à pression atmosphérique, est terminée en 2 h environ, le volume d'hydrogène absorbé étant de 550 cm³. On recueille une huile incolore cristallisable (4g, 80%). Par recristallisation dans l'éther isopropylique, on obtient un échantillon, $F = 51-52,5^\circ$ (Litt.⁶, $F = 54-54,5^\circ$). IR (Nujol): $\nu = 1715 \text{ cm}^{-1}$; RMN (A 60) (CCl_4) (ppm): δ 1,18 (s) (3H)

Tableau 1. Principales constantes spectrales (RMN, IR et UV) des composés C-nor D-homostéroïdes

Composé	F (°C)	δ Me _{11b} (ppm)	δ H ₁₀ et δ H ₁₁ (ppm)	ν CO (cm ⁻¹)	λ max (nm)	ϵ
4 de Kutney ¹	199-203°	1,03	5,75 et 5,95	1635	295	23990
isomère majoritaire	155-158°	1,04	5,76 et 5,98	1630	295	23760
isomère minoritaire	199-208°	1,16	5,88 et 6	1630	295	22460

(Me en 8a); δ 1,3 à 2,5 (13H) ($-\text{CH}_2$); δ 3,9 (s) (4H) (dioxolanne).

trans-Ethylènedioxy-1,1 hydroxy-6 β méthyl-8a β décahydro-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a naphthalène (11)

A une solution agitée de 23,7 g (0,106 mol) de cétone *trans* **8** cristallisée dans 1 l d'éthanol absolu, on ajoute on 15 min 3,6 g (0,095 mol) de NaBH_4 finement broyé (la température du mélange s'élève de 18–25°). Après 30 min, l'excès de borohydrure est détruit par quelques gouttes d'acide acétique concentré. Lorsque le dégagement gazeux a cessé, on ajoute NaHCO_3 solide, un peu d'eau et on évapore l'éthanol à TA sous vide. Après extraction du résidu à l'éther, lavages des phases étherées à l'eau, séchage (Na_2SO_4) puis évaporation du solvant, on isole 25 g (100%) d'une huile épaisse incolore, qui cristallise entièrement. F = 60–75, et que l'on purifie par DM en vue de l'analyse F = 86–88 (éther/éther de pétrole) (Lit.⁹: F = 90–92). Calc. ($\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3$): C, 69,05; H, 9,74; Tr.: C, 68,62; H, 9,85%; IR (film): $\nu = 3400 \text{ cm}^{-1}$; RMN (A 60) (CCl_4) (ppm): δ 0,92 (s) (3H) (Me en 8a); δ 1 à 1,9 (13H) (CH_2); δ 3,2 à 3,5 (1H) (H tertiaire en 6); δ 2,95 (s) (1H) (H d'hydroxyle); δ 3,25 (s) (4H) (dioxolanne).

trans-Hydroxy-6 β méthyl-8a β décahydro-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a naphthalène-1 (1)

On chauffe pendant 15 min au bain-marie un mélange de 25 g (0,106 mol) du dioxolanne **11** précédent, 250 cm³ d'acétone et 120 cm³ de HCl 3N. Après refroidissement, neutralisation par NaHCO_3 solide, évaporation sous vide à TA et extraction à l'éther, on obtient 16,2 g (81%) d'une huile jaune très pâle qui cristallise entièrement au dessiccateur. F = 36–38 (éther de pétrole) (cristaux blancs huileux). IR (Nujol): $\nu = 3300, 1705 \text{ cm}^{-1}$; RMN (A 60) (CCl_4) (ppm): δ 1,1 (s) (3H) (Me en 8a); δ 1,2 à 2,3 (13H) (CH_2); δ 2,95 (s) (1H) (proton d'hydroxyle); δ 3,2 à 3,6 (1H) (proton tertiaire en 6).

Para-nitrobenzoate du cétol 1

On chauffe 0,3 g du cétol **1** précédent et 0,5 g de chlorure de *para*-nitrobenzoyle pendant 15 min au bain-marie, puis on traite le mélange par une solution saturée de NaHCO_3 pendant 1 nuit à TA, et enfin on filtre le précipité. Le *para*-nitrobenzoate brut est recristallisé dans l'éthanol. F = 117–119. Calc. ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_5$): C, 65,25; H, 6,35; Tr.: C, 65,09; H, 6,75%.

trans-Méthyl-8a β (tétrahydro pyranyl-2) oxy-6 β décahydro-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a naphthalène-1 (19)

On utilise une méthode inspirée de Dauben et Bradlow.¹⁶ Dans un ballon de 50 cm³ avec entrée d'azote, garde à CaCl_2 et agitation magnétique, on mélange 2 g (11 m.mol) de cétol **1** dissous dans quelques cm³ de benzène sec, 2 cm³ de dihydropyranne et 1 goutte de HCl concentré. On laisse une nuit à TA en agitant sous azote. Le mélange est neutralisé par NaHCO_3 , évaporé à sec sous vide, puis repris à l'éther et lavé avec un peu d'eau. Après séchage (Na_2SO_4) des phases organiques et évaporation de l'éther, on recueille 2,72 g (93%) d'une huile incolore. IR (film): $\nu = 1710 \text{ cm}^{-1}$.

trans-Hydroxyméthylène-2 méthyl-8a β (tétrahydro pyranyl-2) oxy-6 β décahydro-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a naphthalène-1 (20)

Dans un tricol de 100 cm³ muni d'une entrée d'azote, d'un réfrigérant avec garde à CaCl_2 et d'une ampoule à addition, on place 0,8 g de HNa à 50% dans l'huile (lavé 2 fois avec du benzène sec), on le recouvre de benzène sec et on refroidit le mélange dans la glace en agitant. On ajoute alors lentement 2,72 g (10,2 m.mol) de l'acétal **19** en solution dans quelques cm³ de benzène sec et on laisse le mélange 2 jours à TA. On reprend alors par de l'eau froide et on lave les phases benzéniques à la potasse à 2%. Les phases aqueuses sont réunies, lavées avec un peu d'éther, acidifiées avec précaution par HCl concentré jusqu'à pH 4, puis extraites avec de l'éther. Les phases étherées sont réunies et lavées à l'eau jusqu'à neutralité, puis séchées (Na_2SO_4) et évaporées sous vide. On recueille 2,72 g (91%) d'une huile jaune. Par trituration dans

le méthanol, on obtient des cristaux blancs pâteux, F = 76–84. Par recristallisation dans le méthanol, F = 88–92, avec ramollissement vers 70. Calc. ($\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4$): C, 69,40; H, 8,85; Tr.: C, 69,63; H, 8,87%.

trans-Méthallyl-2 méthyl-8a β (tétrahydro pyranyl-2) oxy-6 β décahydro-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a naphthalène-1 (22)

Dans un ballon de 500 cm³ équipé d'une agitation magnétique, d'une entrée d'azote et d'un réfrigérant surmonté d'une garde à CaCl_2 , on place 9,3 g (1,5 éq.) de *tertio*-butylate de potassium sec que l'on recouvre de 100 cm³ de benzène sec. On ajoute alors 13,6 g (55 m.mol) d'acétal **19** en solution dans 50 cm³ de benzène sec, puis 12 cm³ (2 éq.) de chlorure de méthallyle distillé, dilué par 50 cm³ de benzène sec. Le mélange est laissé 24 h à TA, puis porté à reflux pendant 24 h. On refroidit la solution jaune, la lave 2 fois par 50 cm³ d'eau et les phases aqueuses sont extraites à l'éther. Après séchage (Na_2SO_4) et évaporation des solvants, on recueille 17,5 g (100%) d'une huile jaune pâle épaisse. Malgré plusieurs essais de DM, nous n'avons pas pu obtenir de bonne analyse pour ce composé **22**. IR (film): $\nu = 3080, 1710, 1650 \text{ cm}^{-1}$; RMN (A 60) (CCl_4) (ppm): δ 1,1 (3H) (Me en 8a); δ 1,3 à 2 (23H) ($-\text{CH}_2$); δ 3,25 à 4 (3H) (H tertiaire en position 6 et $-\text{CH}_2$ -en α de l'oxygène du pyranne); δ 4,45–5 (3H) (méthylène *exo* et hydrogène tertiaire en α des deux oxygènes).

trans-Acétyl-2 hydroxy-6 β méthyl-8a β décahydro-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a naphthalène-1 (13)

On effectue l'ozonolyse de la méthallylcétone **22** (2 g) en solution dans le méthanol, refroidie par un bain d'acétone carboglace. On laisse barboter l'ozone 45 min et on détruit l'ozonide en 2 h par un mélange de 20 g d'iodure de potassium et de 20 cm³ d'acide acétique. La solution est décolorée par du bisulfite de soude, diluée avec un peu d'eau, traitée par NaHCO_3 jusqu'à neutralité, et concentrée sous vide à TA. Par extraction à l'éther, séchage (Na_2SO_4) des phases organiques et évaporation, on recueille 1,57 g d'une huile pratiquement incolore.

On porte à reflux 2 h sous azote, une solution du produit précédent (1,57 g), 100 mg d'acide *para*-toluène sulfonique et 50 cm³ d'éthanol. Après refroidissement et addition de 100 mg de NaHCO_3 , on évapore l'éthanol à TA sous vide et on extrait à l'éther. Après séchage (Na_2SO_4) et évaporation de l'éther, on recueille 1 g (67%) d'une huile jaune, qui est purifiée par chromatographie sur 30 g d'alumine. On recueille ainsi 730 mg d'une huile jaune pâle homogène en CCM analytique. Calc. ($\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3$): C, 70,60; H, 9,24; Tr.: C, 70,47; H, 9,34%; IR (film): $\nu = 1710, 3400 \text{ cm}^{-1}$; RMN (A 60) (CCl_4) (ppm): δ 1,1 (s avec épaulement) (3H) (Me en 8a); δ 1,2 à 2,7 (massif contenant l'acétyle à δ 2,2 et l'OH à δ 2,5 pour un total de 19H); δ 3,3 à 3,7 (1H) (hydrogène tertiaire en 6).

trans-Méthyl-8a β trityloxy-6 β décahydro-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a naphthalène-1 (23)

Le mode opératoire s'inspire de la littérature.¹⁷ On porte à 110–120° sous azote pendant 4 h 30 min une solution de 37,3 g (0,205 mol) du cétol **1** et de 47,5 g (0,205 mol) de chlorure de trityle dans 140 cm³ de pyridine anhydre.

Après refroidissement, la solution est diluée par 300 cm³ d'eau et extraite au chlorure de méthylène, les phases organiques sont lavées par HCl 3N, puis à l'eau, séchées (MgSO_4) et évaporées. On obtient 76,3 g de produit brut qui, par recristallisation dans le benzène, fournit 50 g (58%) d'un solide blanc, F = 175–180. Pour analyse, recristallisation dans le benzène, F = 180–181. Calc. ($\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{O}_2$): C, 84,87; H, 7,60; Tr.: C, 84,83; H, 7,68%; IR (Nujol): $\nu = 1705, 1600 \text{ cm}^{-1}$; RMN (A 60) (CCl_4) (ppm): δ 1,03 (s) (3H) (Me angulaire); δ 0,95–3,5 (14H) ($-\text{CH}_2$ et H tertiaire 6 α); δ 7–7,6 (15H) (protons aromatiques).

trans-Hydroxyméthylène-2 méthyl-8a β trityloxy-6 β décahydro-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a naphthalène-1 (25)

Le mode opératoire utilisé s'inspire de Corey.¹⁸ A une suspension de 0,76 g (16 m.mol) d'hydrure de sodium dans

25 cm³ de glyme, sous azote et agitation magnétique, on ajoute 12 cm³ de formiate d'éthyle, puis 1.696 g (4 m.mol) de cétone **23** en solution dans 25 cm³ de glyme. On laisse 3 h à 30 °, puis on hydrolyse à pH 6 par NH₄Cl et HCl, extrait au chloroforme, lave, sèche (MgSO₄) et évapore la phase organique. Par cristallisation du résidu (1,7 g, 94%) dans l'acétone, on isole 0,9 g (50%) de cristaux, F = 154–157 °. Calc. (C₃₁H₃₂O₃): C, 82,06; H, 7,13; Tr.: C, 82,13; H, 7,21%; IR (Nujol): ν = 1580, 1630 cm⁻¹.

trans-Méthallyl-2 méthyl-8aβ trityloxy-6β dècahydro-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a naphthalène-1 (**26**) et

trans-bis-méthallyl-2,2 méthyl-8aβ trityloxy-6β dècahydro-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a naphthalène-1 (**27**)

On porte à reflux 20 h sous azote un mélange de 55,5 g (131 millimol) de cétone **23**, 14,7 g (1 éq.) de *tertio*-butylate de potassium, 350 cm³ de benzène sec et 39 cm³ (393 m.mol) de chlorure de méthallyle. Après hydrolyse du mélange réactionnel, lavage, séchage (MgSO₄) et évaporation de la phase organique, on recueille 60,5 g de produit brut. Par trituration dans 500 cm³ d'éther de pétrole, on obtient 28,4 g de produit solide constitué essentiellement du composé de départ **23** et d'un peu de monométhallyl cétone **26**. Le résidu (32,4 g) laisse déposer une fraction de 5,8 g de mono méthallyl cétone **26** cristallisée et une chromatographie du deuxième résidu fournit un autre lot de 10,85 g de mono méthallylcétone **26**.

Soit un total de 16,6 g (Rdt = 26,8% par rapport à la cétone **23** mise en oeuvre et Rdt = 40% compte tenu de la cétone **23** récupérée inchangée). Recristallisé pour l'analyse, F = 141–142 (éther). Calc. (C₃₄H₃₈O₂): C, 85,31; H, 8,00; Tr.: C, 85,60; H, 8,09%; IR (Nujol): ν = 3070, 1715, 1650, 1600 cm⁻¹; RMN (A 60) (CCl₄) (ppm): δ 1,05 (s) (3 H) (Me angulaire); δ 1,6 (s) (3 H) (Me sur double liaison); δ 0,9 à 3,65 (15 H) (CH₂- et proton 6 α); δ 4,45 à 4,75 (2 H) (protons vinyliques); δ 7 à 7,65 (15 H) (protons aromatiques).

La bis-méthallyl cétone **27**, F = 108–110 (pentane), est isolée dans les premières fractions de la chromatographie. IR (film): ν = 1700, 1645, 1600 cm⁻¹. RMN (A 60) (CCl₄) (ppm): δ 0,98 (s) (3 H) (Me angulaire); δ 1,5 et 1,65 (s) (6 H) (Me sur double liaison); δ 0,9 à 3,65 (16 H) (-CH₂- et H 6 α); δ 4,45 à 4,9 (4 H) (H vinyliques); δ 7 à 7,65 (15 H) (H aromatiques).

trans-Acétonyl-2 méthyl-8aβ trityloxy-6β dècahydro-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a naphthalène-1 (**28**)

L'ozonolyse de **26** est effectuée selon la littérature.²⁰ On fait barboter pendant 90 min un courant d'oxygène ozoné dans une solution de 12,7 g (26,6 m.mol) de méthallylcétone **26** dans 300 cm³ de chlorure de méthylène et 12 cm³ de pyridine à -78°, puis on verse cette solution sur une suspension refroidie de 25 g de poudre de zinc dans, 50 cm³ d'acide acétique. On laisse agiter pendant 90 min, puis on lave à l'eau, sèche (MgSO₄) et évapore la phase organique. Le produit brut (12 g, 95%) est dissous dans l'éther, filtré et concentré à 30 cm³, ce qui fournit 6 g de γ -dicétone **28** (cristallisée). Par chromatographie du résidu, on obtient encore 2,5 g de γ -dicétone **28**. Total: 8,5 g (63%), F = 152–154 (éther). Recristallisé pour l'analyse, F = 158–159 (éther/CH₂Cl₂). Calc. (C₃₃H₃₆O₃): C, 82,46; H, 7,55; Tr.: C, 82,47; H, 7,58%; IR (Nujol): ν = 1715, 1705, 1600 cm⁻¹; RMN (A 60) (CDCl₃) (ppm): δ 1,12 (s) (3 H) (Me angulaire); δ 2,15 (s) (3 H) (CH₃ CO-); δ 1 à 3,6 (15 H) (-CH₂- et H 6 α); δ 7,15 à 7,7 (15 H) (H aromatiques).

Ozonide 29

On fait barboter pendant 25 min un courant d'oxygène ozoné dans une solution refroidie à -78 ° de 4 g (8,37 m.mol) de méthallyl cétone **26** dans 100 cm³ de chlorure de méthylène et 4 cm³ de pyridine, puis on laisse revenir à TA. La solution est alors lavée avec HCl à 2%, séchée et évaporée. Après chromatographie du produit brut (4,4 g), on isole 1,3 g (33%) de γ -dicétone **28**, F = 154–155 °, et 1 g (24%) d'ozonide **29**, F

= 133–140 °. Echantillon de pureté analytique: F = 132–138 (éther). Calc. (C₃₃H₃₆O₄): C, 79,80; H, 7,30; Tr.: C, 80,33; H, 7,40%; SM. Calc.: 496,261344; Tr.: 496,2617; IR (Nujol): ν = 1600 cm⁻¹; RMN (R 24) (CDCl₃) (ppm): δ 0,9 et 1,5 (Me sur trioxacyclopentane, 2 isomères); δ 1,5 (s) (3 H) (Me); δ 0,9 à 3,6 (15 H); δ 7,15 à 7,7 (15 H).

trans-bis-Acétonyl-2,2 méthyl-8aβ trityloxy-6β dècahydro-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a naphthalène-1 (**30**)

Par ozonolyse de 14,3 g de mélange chromatographié de méthallyl cétone **26** et de bis-méthallyl cétone **27** dans 200 cm³ de chlorure de méthylène et 10 cm³ de pyridine, suivie d'un traitement par 10 g de zinc dans 30 cm³ d'acide acétique, on obtient un produit qui, après filtration sur silice fournit 12,7 g d'un mélange de γ -dicétone **28** et de tricétone **30**. Par chromatographie de ce mélange, on isole 4,5 g de γ -dicétone **28** et 5,6 g de tricétone **30**. La tricétone **30** brute est cristallisée dans un mélange éther de pétrole/acétate d'éthyle: 2,1 g, F = 176–179 °. Calc. (C₃₆H₄₀O₄): C, 80,56; H, 7,51; Tr.: C, 80,08; H, 7,64%; IR (Nujol): ν = 1690–1720 (bande large), 1600 cm⁻¹; RMN (A 60) (CDCl₃) (ppm): δ 1,03 (s) (3 H) (Me angulaire); δ 1,95 et 2,02 (2s) (3 H chacun) (CH₃CO); δ 7,1 à 7,7 (15 H) (H aromatiques).

2H-Dècahydro-3,3a,4,5,5a,6,7,8,9,9a méthyl-9aβ trityloxy-7β AB trans benz(e)indénone-2 (**31**)

A une suspension de 1,2 g (12,5 m.mol) de *tertio*-butylate de sodium dans 50 cm³ de benzène sec, on ajoute à TA sous azote une solution de 2 g (4,16 m.mol) de γ -dicétone **28** dans 20 cm³ de benzène. On laisse 3 h à TA, puis on hydrolyse, lave, sèche (MgSO₄) et évapore la phase organique. Le résidu obtenu (1,89 g, 98%) est cristallisé dans l'éther (lg, 52%), F = 160–207 °. Recristallisé pour l'analyse dans l'acétate d'éthyle ou l'éthanol, F = 209–212 °. Calc. (C₃₃H₃₄O₂): C, 85,67; H, 7,41; Tr.: C, 85,72; H, 7,42%; IR (Nujol): ν = 1705, 1615 cm⁻¹; RMN (A 60) (CDCl₃) (ppm): δ 1,08 (s) (3 H) (Me angulaire); δ 0,9 à 3,6 (15 H) (-CH₂- et proton 7 α); δ 5,63 (1 H) (H vinylique en 1); δ 7,1 à 7,7 (15 H) (H aromatiques).

2H-Dècahydro-1,4,5,5a,6,7,8,9,9a,9b méthyl-9aβ trityloxy-7β A-B trans benz(e)indénone-2 (**32**)

A une solution de 3,26 g (29 m.mol) de *tertio*-butylate de potassium dans 26 cm³ de *tertio*-butanol sec, on ajoute à TA 4,65 g (9,65 m.mol) de γ -dicétone **28** en solution dans 55 cm³ de benzène sec. On laisse 22 h à TA, puis on hydrolyse par 34 cm³ de HCl 3N, lave la phase organique à l'eau, sèche (MgSO₄) et évapore. Par cristallisation dans l'éther du résidu (4,23 g, 95%) on obtient 1,78 g (40%) de cétone **32**, F = 189–204 °. Le filtrat abandonne 0,5 g (11%) de la cétone **31** isomère contaminée par un peu de cétone **32**. La cétone **32** est purifiée en vue de l'analyse, F = 208–210 (éther/CH₂Cl₂). Calc. (C₃₃H₃₄O₂): C, 85,67; H, 7,41; Tr.: C, 85,28; H, 7,41%; IR (Nujol): ν = 1705, 1630 cm⁻¹; RMN (A 60) (CDCl₃) (ppm): δ 0,58 (s) (3 H) (Me angulaire); δ 0,9 à 3,7 (15 H) (CH₂ et H 7 α); 5,8 (1 H) (H vinylique en 3); δ 7,1 à 7,7 massif (15 H) (H aromatiques).

Isomérisation de la cétone 31 en cétone 32

On agit sous azote à TA pendant 24 h un mélange de 2 g (4,35 m.mol) de cétone **31**, 2 g de *tertio*-butylate de potassium, 20 cm³ de *tertio*-butanol et 20 cm³ de toluène. Après hydrolyse par HCl 3N, extraction, lavage, séchage (MgSO₄) et évaporation des solvants, on obtient 2 g (100%) du mélange brut de **31** et **32**. Par cristallisation dans l'éther, on isole 0,78 g (39%) de l'isomère **32**, F = 189–204 °.

3aH-Dècahydro-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a hydroxy-7β méthyl-9aβ A-B trans benz(e)indénone-2 (**2**)

La détritulation de **31** est effectuée d'après la littérature.¹⁷ On traite une solution de 2 g (4,34 m.mol) de l'éther tritylé **31** dans 10 cm³ d'acide acétique, par 2 cm³ d'une solution saturée d'acide bromhydrique sec dans l'acide acétique. Au bout de 45 secondes à TA, on filtre le précipité obtenu et on verse le filtrat dans 200 cm³ d'eau. On extrait au chloroforme,

lave les phases organiques, sèche (MgSO_4) et évapore le solvant. On obtient 2,1 g (~100%) de produit brut dont la chromatographie fournit 0,68 g (72%) de l'hydroxy cétone **2** qui est incristallisable, quoique homogène en CCM. IR (film): $\nu = 3400, 1705, 1615 \text{ cm}^{-1}$; RMN (A 60) (CDCl_3) (ppm): $\delta 1,13$ (s) (3 H) (Me angulaire); $\delta 1,2$ à $3,8$ (16 H) (CH_2 , H 7 α et H de l'hydroxyle); $\delta 5,80$ (1 H) (H vinylique en 1).

2H-Décacydro-1,4,5,5a,6,7,8,9,9a,9b hydroxy-7 β méthyl-9a β A-B trans benz(e)indénone-2 (33)

On traite une solution de 1 g (2,16 m.mol) de l'éther tritylé **32** dans 5 cm^3 d'acide acétique, par $0,5 \text{ cm}^3$ d'une solution saturée d'acide bromhydrique dans l'acide acétique.¹⁷ Au bout de 45 secondes à TA, on filtre et verse le filtrat dans 200 cm^3 d'eau. On extrait au chloroforme, lave, sèche (MgSO_4) et évapore le solvant. Par recristallisation dans l'acétate d'éthyle du résidu (0,576 g, ~100%), on obtient 67 mg (14%) de cétol **33**, pur, F = 138-141. Calc. ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$): C, 76,3; H, 9,15; Tr.: 76,26; H, 9,08%. IR (Nujol): $\nu = 3400, 1700, 1630 \text{ cm}^{-1}$; RMN (A 60) (CDCl_3) (ppm): $\delta 0,60$ (s) (3 H) (Me angulaire); $\delta 1$ à $3,9$ (16 H) (CH_2 , H 7 α et H de l'hydroxyle); $\delta 5,90$ (1 H) (H vinylique en 3).

1H-Dodécacydro-2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9,9a,9b méthyl-9a β trityloxy-7 β trans-anti-trans benz(e) indénone-2 (34)

(a) *Préparation à partir du composé 31*. On ajoute en 15 min une solution de 0,862 g (1,87 m.mol) de cétone éthylénique **31** dans 50 cm^3 de THF anhydre, à une solution de 90 mg (12,9 m.mol) de lithium dans 300 cm^3 d'ammoniac liquide. Au bout de 30 min, on ajoute NH_4Cl solide, évapore l'ammoniac, hydrolyse et extrait au chloroforme. Après lavage, séchage (MgSO_4) et évaporation du solvant, on recueille 0,593 g de produit brut que l'on dissout dans 2 cm^3 de pyridine. On ajoute 388 mg (1,385 m.mol) de chlorure de trityle et on chauffe sous azote 3 h à 110-120. Après refroidissement, on reprend par de l'eau, extrait au chloroforme, lave, sèche (MgSO_4) et évapore le solvant. Repris par du benzène, le produit brut (0,855 g) laisse déposer 238 mg de triphénylméthane. Après évaporation de la liqueur mère et chromatographie du résidu, on obtient 183 mg (21%) de cétone réduite **34**, F = 178-186 (éthanol). Calc. ($\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{O}_2$): C, 85,30; H, 7,81; Tr.: C, 85,15; H, 7,66%. IR (Nujol): $\nu = 1740$; RMN (MH 100) (CDCl_3) (ppm): $\delta 0,76$ (s) (3 H) (Me angulaire); $\delta 0,8$ - $3,5$ (18 H) (CH_2 et H 7 α); $\delta 7$ - $7,7$ (15 H) (H aromatiques).

(b) *Préparation à partir du composé 32*. On ajoute en 25 min une solution de 0,565 g (1,22 m.mol) de cétone éthylénique **32** dans 35 cm^3 de THF anhydre à une solution de 59 mg (8,4 m.mol) de lithium dans 200 cm^3 d'ammoniac liquide. Après 20 min, on détruit l'excès de réactif par NH_4Cl solide, évapore l'ammoniac à TA, reprend par l'eau et extrait au chloroforme. Les phases organiques sont lavées à l'eau jusqu'à neutralité, séchées et évaporées. On obtient 0,533 g de produit que l'on met en solution dans 2 cm^3 de pyridine et que l'on traite par 338 mg (1,21 m.mol) de chlorure de trityle. Le mélange est chauffé 3 h à 100-110 sous azote. Après refroidissement, on reprend par l'eau et extrait au chloroforme: les phases organiques sont lavées à l'eau jusqu'à neutralité, séchées (MgSO_4) et évaporées. Repris par le benzène, le produit brut (0,728 g) laisse déposer 151 mg de triphénylméthane. Le résidu de cristallisation est chromatographique, ce qui fournit 85 mg (15%) de cétone hydrogénée **34**, F = 181-187 (éthanol). Point de fusion de mélange avec le composé préparé au §(a) ci-dessus: F = 173-178. Spectres IR et de RMN identiques à ceux du composé préparé au §(a) ci-dessus.

1H-Dodécacydro-2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9,9a,9b méthyl-9a β trityloxy-7 β trans-syn-cis benz(e)indénone-2 (35)

On hydrogène sous 3 atm 0,203 g (0,44 m.mol) de cétone éthylénique **31** en présence de Pd/C à 10% dans 50 cm^3 d'acétate d'éthyle, pendant 45 h à TA. Par chromatographie du produit de réaction (0,316 g, ~100%), on obtient 0,116 g (57%) de cétone hydrogénée **35**, F = 152-159, (ether).

Recristallisée dans l'éthanol, F = 164-168. Calc. ($\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{O}_2$): C, 85,30; H, 7,81; Tr.: C, 85,06; H, 7,58%. IR (Nujol): $\nu = 1730 \text{ cm}^{-1}$; RMN (MH 100) (CDCl_3) (ppm): $\delta 0,96$ (s) (3 H) (Me angulaire); $\delta 0,8$ - $2,6$ (17 H) (CH_2); $\delta 3,2$ - $3,5$ (1 H) (H en 7 α); $\delta 7$ - $7,6$ (15 H) (H aromatiques).

1H-Dodécacydro-2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9,9a,9b méthyl-9a β trityloxy-7 β trans-anti-cis benz(e)indénone-2 (36)

On hydrogène sous 1,3 atm 0,462 g (1 m.mol) de cétone éthylénique **32** en présence de Pd/C à 10% dans 50 cm^3 d'acétate d'éthyle pendant 4 h à TA. Par chromatographie sur silice du produit de réaction (0,44 g, 95%), on obtient 55 mg (12%) de cétone hydrogénée **36**, F = 236-237 (acétate d'éthyle). Calc. ($\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{O}_2$): C, 85,30; H, 7,81; Tr.: C, 85,40; H, 7,63%. IR (Nujol): $\nu = 1740 \text{ cm}^{-1}$; RMN (MH 100) (CDCl_3) (ppm): $\delta 0,7$ (s) (3 H) (Me angulaire); $\delta 0,8$ - $3,8$ (18 H) (CH_2 et H en 7 α); $\delta 7,2$ - $7,7$ (15 H) (H aromatiques).

3aH-Décacydro-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a hydroxyméthylène-3 méthyl-9a β trityloxy-7 β A,B-trans benz(e)indénone-2 (42)

On mélange sous azote une solution de 3,5 g (7,6 m.mol) de cétone **31** dans 10 cm^3 de benzène sec, avec une suspension de 2,26 g (20 m.mol) de *tertio*-butylate de potassium, dans le même solvant, puis on ajoute $40,5 \text{ cm}^3$ de formiate d'éthyle distillé, et on chauffe à 50-60 pendant 6 h. On reprend par de l'acide étendu, on lave et sèche (MgSO_4) les phases organiques. Par évaporation du solvant, on recueille 4 g (~100%) de produit résineux qui, après filtration sur silice, fournit 3,2 g (86%) d'hydroxy méthylène cétone **42** brute. Par recristallisation dans l'éther, on obtient 2,3 g (62%) d'hydroxyméthylène cétone **42**, F = 100-123. IR (Nujol): $\nu = 3600$ - 2500 (énol), 1670, 1600 cm^{-1} ; RMN (MH 100) (CDCl_3) (ppm): $\delta 1,07$ (s) (3 H) (Me angulaire); $\delta 0,7$ à $2,3$ (15 H), $\delta 3$ - $3,7$ (2 H); $\delta 5,65$ et $5,83$, $\delta 7,1$: $\delta 7,2$ - $7,7$ (15 H) (H aromatiques); $\delta 7,8$ - $8,3$ (1 H).

Obtention de la 3aH-décacydro-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a méthyl-9a β (oxo-3 butyl) 3 trityloxy-7 β A,B-trans benz(e)indénone-2 (38) à partir de l' α -hydroxyméthylène cétone 42

A une suspension de 220 mg (2 m.mol) de *tertio*-butylate de potassium dans 5 cm^3 de benzène sec sous azote à TA, on ajoute une solution de 1 g (2 m.mol) de l' α -hydroxyméthylène cétone **42**, puis $320 \mu\text{l}$ (2 éq.) de MVC fraîchement distillée. On laisse 2 h à TA, puis reprend par l'eau, neutralise la solution et extrait au benzène. Après séchage (MgSO_4) des phases organiques et évaporation, on obtient 990 mg (91%) de produit brut, dont la chromatographie fournit 269 mg (25%) de δ -dicétone **38** que nous ne sommes pas parvenus à faire cristalliser. IR (film) (CDCl_3): $\nu = 1710, 1690, 1615 \text{ cm}^{-1}$; RMN (A 60) (CDCl_3) (ppm): $\delta 1,05$ (s) (3 H) (Me angulaire); $\delta 2,09$ (s) (3 H) (CH_3CO); $\delta 0,8$ à $3,6$ (24 H); $\delta 5,57$ (1 H) (H vinylique), $\delta 7,1$ à $7,7$ (15 H) (H aromatiques).

3aH-Octacydro-4,5,5a,6,7,8,9,9a méthyl-9a β triméthylsiloxy-2 trityloxy-7 β A,B-trans benz(e)indénone (43, R = SiMe₃)

Le mode opératoire s'inspire de la littérature.³²⁻³³ A 0, sous azote, on prépare une solution de diisopropylamide de lithium, à partir de *n*-BuLi 1,75 M ($0,3 \text{ cm}^3$, 0,53 m.mol) dans le THF (2 cm^3) et de diisopropylamine distillée ($60 \mu\text{l}$), puis on ajoute une solution de cétone **31** (92 mg, 0,2 m.mol) en solution dans 2 cm^3 de THF. Au bout de quelques instants, on ajoute $0,3 \text{ cm}^3$ d'une solution constituée d'un mélange centrifugé de 2 cm^3 de chlorure de triméthyl silyle et de $0,5 \text{ cm}^3$ de triéthylamine. On laisse à 0 quelques minutes, et on isole le produit de réaction de la façon habituelle, après hydrolyse, extraction et lavage des phases organiques, séchage (MgSO_4) et évaporation du solvant. On obtient ainsi 74 mg (17%) d'éther d'énol silylé **43** (R = -SiMe₃) brut. Les spectres suivants ont été pris avec le produit brut. IR (film): $\nu = 1625 \text{ cm}^{-1}$ (pas de carbonyle ni d'hydroxyle); RMN (A 60) (CDCl_3 , sans TMS) (ppm): $\delta 0,1$ à $0,3$ (~9 H) (Me₃Si); $\delta 1,08$ (s) (3 H) (Me angulaire), $\delta 0,8$ - $1,7$ (15 H); $\delta 5,05$ et $5,55$ (2 H) (H vinyliques); $\delta 7,15$ - $7,7$ (H aromatiques).

3 α H-Décahydro-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a diméthyl-3,9 α trityloxy-7 β A,B-trans benz(e)indénone-2 (45) et
3 α H-décahydro-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a triméthyl-3,3,9 α trityloxy-7 β A,B-trans benz(e)indénone-2 (46)

A 0° sous azote, on prépare une solution de diisopropylamide de lithium à partir de BuLi 1,75 M (0,5 cm³, 0,88 m.mol) dans 2 cm³ de THF, et de 100 μ l de diisopropylamine distillée, puis on ajoute une solution de cétone 31 (184 mg, 0,4 m.mol) dans 2 cm³ de THF. Au bout de quelques minutes, on ajoute 60 μ l d'iodure de méthyle, on laisse à TA pendant 20 min, puis on hydrolyse et extrait au chloroforme. Les phases organiques sont lavées, séchées (MgSO₄) et évaporées, abandonnant 147 mg du mélange brut de 45 + 46. Par chromatographie du produit brut sur plaques "préparatives", on obtient ainsi 36 mg (18%) d' α -diméthylcétone 46 qui ne cristallise pas, et 28 mg (15%) d' α -méthylcétone 45 qui cristallise dans l'éther, F = 185-189. 45 et 46 ont des R_f nettement différents du R_f de 31.

α -Méthylcétone 45

SM. Calc.: 476,271516; Tr.: 476,2712 pour la formule brute C₃₅H₃₈O₂; IR (Nujol): ν = 1705, 1615 cm⁻¹; RMN (A 60) (CDCl₃) (ppm): δ 1,05 (s) (3 H) (Me angulaire); δ 1,18 et 1,05 (d) (3 H) (Me en 3); δ 0,9-3,8 (20 H dont 6 pour les 2 Me); δ 5,62 (1 H) (H vinylique en 1); δ 7,15 7,7 (15 H) (H aromatiques).

α -Diméthylcétone 46

SM. Calc.: 490,287165; Tr.: 490,2868 pour la formule brute C₃₅H₃₈O₂; IR (CCl₄): ν = 1705, 1615 cm⁻¹; RMN (A 60) (CDCl₃) (ppm): δ 0,9, 1,05 et 1,08 (s) (3 \times 3 H) (Me angulaire et Me en 3); δ 0,9 3,7 (22 H dont 9 H dans 3 Me); δ 5,6 (1 H) (H vinylique en 1); δ 7,15-7,7 (15 H) (H aromatiques).

3 α H-Décahydro-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a méthyl-9 α (oxo-3 butyl)-3 trityloxy-7 β A,B-trans benz(e) indénone-2 (38)

On prépare à -78° sous azote une solution de diisopropylamide de lithium à partir de BuLi 1,9 M (4,74 cm³, 9 m.mol) et de diisopropylamine (1,26 cm³, 9 m.mol) dans 5 cm³ de THF. Puis on ajoute une solution de 2,76 g (6 m.mol) de cétone 31 dans 30 cm³ de THF. On attend 15 min, puis on introduit 1,482 cm³ (9 m.mol) de la vinyloctone silylée 47.^{34,35} On laisse revenir à TA, puis on hydrolyse à l'eau acidulée. On extrait le mélange au chlorure de méthylène, lave les phases organiques à l'eau, sèche et évapore le solvant. Le produit brut obtenu (3,7 g) est chromatographié, ce qui fournit 2,4 g (75%) de δ -dicétone 38, F = 119-125°. SM. Calc.: 532,297728; Tr.: 532,2970 pour la formule brute C₃₇H₄₀O₃; IR (film) (CDCl₃): ν = 1700 (large), 1615 cm⁻¹; RMN (A 60) (CDCl₃) (ppm): δ 1,03 (s) (3 H) (Me angulaire); δ 2,09 (s) (3 H) (CH₃CO); δ 0,9 à 3,8 (24 H, y compris les 2 Me); δ 5,6 (1 H) (H vinylique); δ 7,1 à 7,7 (15 H) (H aromatiques).

6 α H-Dodécahydro-1,2,3,4,4a,6,6b,7,8,9,11b méthyl-11b β trityloxy-3 β chrysofluorénone-9 (48)

On agite sous azote à TA un mélange de *tertio*-butylate de potassium (1,5 g, 13 m.mol), d'alcool *tertio*-butylique (9 cm³), de toluène (9 cm³), et d'une solution de δ -dicétone 38 cristallisée (1,8 g, 3,38 m.mol) dans 15 cm³ de toluène, pendant 4 h. On refroidit le mélange réactionnel dans la glace, hydrolyse à l'eau acidulée, extrait au toluène, lave, sèche et évapore la phase organique, ce qui fournit ainsi 1,46 g (84%) de composé 48 brut, cristallisable dans l'éther, F = 196-206°. La RMN du produit brut montre que la δ -dicétone 38 a été entièrement crotonisée. SM. Calc.: 514,287166; Tr.: 514,2863 pour la formule brute C₃₇H₃₈O₂; IR (Nujol): ν = 1650, 1615, 1595 cm⁻¹; RMN (A 60) (CDCl₃) (ppm): δ 0,97 (s) (3 H) (Me angulaire); δ 0,9 à 3,8 (21 H, dont le Me angulaire et H 3 α); δ 5,7 et 5,8 (2 H) (H vinyliques); δ 6,9 à 7,7 (15 H) (H aromatiques).

6 α H-Dodécahydro-1,2,3,4,4a,5,6,6b,7,8,9,11b hydroxy-3 β méthyl-11b β chrysofluorénone-9: C-nor D-homostéroïde 4 et épimère H-6b β 49

Le produit brut (1,46 g, 2,8 m.mol) de crotonisation de la δ -dicétone 38 chromatographiée, mis en solution dans l'acide acétique (10 cm³), est traité par 1,5 cm³ d'une solution saturée de HBr dans l'acide acétique. On laisse reposer 1 min, puis on vers dans de l'eau froide, et extrait avec CH₂Cl₂. Après lavage (H₂O), séchage et évaporation des extraits organiques, il reste 1,418 g d'un mélange de triphényl méthanol et de composés 4 et 49, que l'on dissout dans l'acétate d'éthyle, ce qui fournit 188 mg de cristaux, F = 170-187° (mélange environ 50:50 de 4 et 49). Par recristallisations successives de ce solide, on obtient 10 mg de l'épimère 49 purifié, F = 199-208° (AcOEt). Le résidu de la première cristallisation est chromatographié, ce qui donne 236 mg (31%) de C-nor D-homostéroïde 4 purifié, F = 153-158°.

Composé 4:

Calc. (C₁₈H₂₄O₂): C, 79,37; H, 8,88; O, 11,74; Tr.: C, 79,37; H, 8,93; O, 11,94%; SM. Calc.: 272,177620; Tr.: 272,1774 pour la formule brute C₁₈H₂₄O₂; IR (Nujol): ν = 1630, 1605, 1575 cm⁻¹; UV (éthanol) (Acta III): λ _{max} = 295 nm, ϵ = 23760; RMN (MH 100) (CDCl₃) (ppm): δ 1,04 (s) (3 H) (Me angulaire); δ 0,9-3,9 (22 H, dont le Me angulaire, H 3 α et H hydroxylique); δ 5,76 et 5,98 (2 \times 1 H) (H vinyliques).

Composé 49:

IR (Nujol): ν = 1630, 1610, 1580 cm⁻¹; UV (éthanol) (DK IIA): λ _{max}: 295 nm, ϵ = 22460; RMN (MH 100) (CDCl₃) (ppm): δ 1,16 (s) (3 H) (Me angulaire; contaminé par un peu de 4; Me angulaire à 1,04); δ 0,9 à 3,9 (22 H); δ 5,88 et 6 (2 \times 1 H) (H vinyliques).

Remerciements Nous tenons à remercier le Professeur J. P. Kutney pour les spectres et l'échantillon de produit qu'il nous a aimablement fait parvenir.

BIBLIOGRAPHIE

- J. P. Kutney, J. Cable, W. A. F. Gladstone, H. W. Hanssen, E. J. Torupka et W. D. C. Warnock, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5332 (1968).
- W. S. Johnson, H. A. P. de Jongh, C. E. Coverdale, J. W. Scott et U. Burckhardt, *Ibid.* **89**, 4523 (1967).
- V. Prelog et D. Zäch, *Helv. Chim. Acta* **42**, 1862 (1959).
- A. B. Mekler, S. Ramachandran, S. Swaminathan et M. S. Newman, *Organic Syntheses* **41**, 56 (1961); S. Swaminathan et M. S. Newman, *Tetrahedron* **88**, 2 (1958).
- E. J. Corey, M. Ohno, R. B. Mitra et P. A. Vatakencherry, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 478 (1964).
- J. E. McMurry *Ibid.* **90**, 6821 (1968).
- A. J. Birch, E. Pride et H. Smith, *J. Chem. Soc.* 4688 (1958).
- C. B. C. Boyce et J. S. Whitehurst, *Ibid.* 2680 (1960).
- T. M. Dawson, P. S. Littlewood, B. Lythgoc, T. Medcalf, M. W. Moon et P. M. Tomkins, *Ibid.* 1292 (1971).
- P. S. Venkataramani, J. E. Karoglan et W. Reusch, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 269 (1971).
- R. E. Ireland et J. A. Marshall, *J. Org. Chem.* **27**, 1620 (1962).
- H. House et B. Trost, *Ibid.* **30**, 2502 (1965).
- E. Brown, J. Touet et M. Ragault, *Tetrahedron Letters* 1043 (1971).
- E. Brown et J. Touet, *Compt. Rend. Acad. Sci.* **270**, 852 (1970).
- C. Djerassi, R. Riniker et B. Riniker, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 6362 (1956).
- W. G. Dauben et H. L. Bradlow, *Ibid.* **74**, 559 (1952).
- D. D. Reynolds et W. L. Evans, *Organic Syntheses, Collective Volume 3*, 432 (1955).
- E. J. Corey et D. E. Cane, *J. Org. Chem.* **36**, 3070 (1971).

- ¹⁹R. E. Ireland, P. S. Grand, R. E. Dickerson, J. Bordner et D. Rydjeski, *Ibid.* **35**, 570 (1970).
- ²⁰J. M. Conia et P. Leriverend, *Compt. Rend. Acad. Sci.* **250**, 1078 (1960); G. Slomp Jr et J. L. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 915 (1958).
- ²¹P. R. Story, J. A. Alford, J. R. Burgess et W. C. Ray, *Ibid.* **93**, 3042 (1971).
- ²²P. R. Story, J. A. Alford, W. C. Ray et J. R. Burgess, *Ibid.* **93**, 3044 (1971).
- ²³J. W. Cornforth, G. D. Hunter et G. Popják, *Biochem. J.* **54**, 590 (1953).
- ²⁴E. Brown et M. Ragault, *Bull. Chem. Soc. Japan* **47**, 1727 et 1729 (1974).
- ²⁵S. K. Rov, *J.C.S., Perkin I* 1780 (1973).
- ²⁶B. H. Toder, S. J. Branca, R. K. Dieter et A. B. Smith III, *Synthetic. Comm.* **5**, 435 (1975).
- ²⁷R. A. Lee, C. McAndrews, K. M. Patel et W. Reusch, *Tetrahedron Letters* 965 (1973).
- ²⁸G. Stork et R. L. Danheiser, *J. Org. Chem.* **38**, 1775 (1973).
- ²⁹M. Tanabe et D. F. Crowe, *J.C.S., Chem. Comm.* 564 (1973).
- ³⁰A. G. Schultz et D. S. Kashdan, *J. Org. Chem.* **38**, (1973).
- ³¹M. Nédélec et J. Weill-Raynal (Société Roussel-Uclaf), Communication personnelle.
- ³²G. Stork et P. F. Hudrlik, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 4462 et 4464 (1968).
- ³³H. O. House, L. J. Czuba, M. Gall et H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.* **34**, 2324 (1969).
- ³⁴G. Stork et B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 6152 (1973).
- ³⁵G. Stork et J. Singh, *Ibid.* **96**, 6181 (1974).
- ³⁶J. P. Kutney, A. By, J. Cable, W. A. F. Gladstone, T. Inaba, S. Y. Leong, R. Roller, E. J. Torupka et W. D. C. Warnock, *Can. J. Chem.* **53**, 1775 (1975).