

T H E S E

présentée à la

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE REIMS

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

par

Jacques MUZART

SUJET : Préparation, réactivité photochimique d' α -époxycétones et de β -dicétones

Soutenu le 24 juin 1976, devant la Commission d'examen

MM.	J. LEVISALLES	Président
	J. RIGAUDY	}
	K. SCHAFFNER	
	J. CHUCHE	
	J.P. PETE	
Mlle	A. MARQUET	Examineur

FACULTE DES SCIENCES DE REIMS

DOYEN : M. BIERNE

PROFESSEURS

M. ANATOL Jésus-Marie	Chimie Biologique
M. BERNARD Lucien	Optique Moléculaire
M. DAVID Marcel	Analyse et Théorie des Nombres
M. DESPUJOLS Jacques	Cristallographie
M. FAVRE-DUCHARTRE Michel	Botanique
M. GASTAMBIDE Bernard	Chimie Organique
M. GAUMONT Robert	Zoologie
Mlle GONTCHAROFF Marie	Biologie Générale
M. GRILLOT Edmond	Recombinaisons Radioactives dans les Solides
M. GUENEBAUT Henri	Chimie Physique
M. JACQUEMIN Claude	Biochimie
M. JACQUOT Robert	Physiologie Animale
M. LABERRIGUE André	Optique Electronique
M. LAFORGUE Alexandre	Mécanique Ondulatoire
M. LAURENTIAUX Daniel	Géologie
M. LEVY-BRUHL Jacques	Algèbre
Mme LEVY-BRUHL Paulette	Mécanique Générale
M. NGUYEN QUANG TRINH	Chimie Structurale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. AUTHIER Marc	Analyse
Mlle CALAIS Josette	Algèbre
M. FRISCH Jacques	Analyse
Mlle HARRAND Monique	Optique Moléculaire
M. HUGEL René	Chimie Minérale
M. JOUVE Pierre	Physique Moléculaire
Mme LAFORGUE Denise	Electrochimie
M. MELLINGER Jean	Biologie Animale
M. PAYEN Raymond	Analyses et Probabilités
M. PETE Jean Pierre	Chimie Organique
Mme SCHACHTER Miora	Mécanique quantique.

MAITRES DE CONFERENCES

M. BIERNE Jacques	Biologie Animale
M. CAZAUX Jacques	Physique du Solide
M. CHARDARD Robert	Biologie Végétale
M. CHUCHE Josselin	Chimie Organique Physique
M. LACOMBE Michel	Physique Atomique et Nucléaire
M. NAGEL Jacques	Physiologie Animale
M. UNTERBERGER André	Analyse
Mme UNTERBERGER Julianne	Analyse
(Mme VUCCINO Simone)	Physique Nucléaire.

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

M. FEUILLAT Michel	Oenologie
Mme RIGOLOT Christiane	Mécanique

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Mme HOCREITEIRE

A tous les miens,

en témoignage d'affection.

FACULTE DES SCIENCES DE REIMS

DOYEN : M. BIERNE

PROFESSEURS

M. ANATOL Jésus-Marie	Chimie Biologique
M. BERNARD Lucien	Optique Moléculaire
M. DAVID Marcel	Analyse et Théorie des Nombres
M. DESPUJOLS Jacques	Cristallographie
M. FAVRE-DUCHARTRE Michel	Botanique
M. GASTAMBIDE Bernard	Chimie Organique
M. GAUMONT Robert	Zoologie
Mlle GONTCHAROFF Marie	Biologie Générale
M. GRILLOT Edmond	Recombinaisons Radioactives dans les Solides
M. GUENEBAUT Henri	Chimie Physique
M. JACQUEMIN Claude	Biochimie
M. JACQUOT Robert	Physiologie Animale
M. LABERRIGUE André	Optique Electronique
M. LAFORGUE Alexandre	Mécanique Ondulatoire
M. LAURENTIAUX Daniel	Géologie
M. LEVY-BRUHL Jacques	Algèbre
Mme LEVY-BRUHL Paulette	Mécanique Générale
M. NGUYEN QUANG TRINH	Chimie Structurale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. AUTHIER Marc	Analyse
Mlle CALAIS Josette	Algèbre
M. FRISCH Jacques	Analyse
Mlle HARRAND Monique	Optique Moléculaire
M. HUGEL René	Chimie Minérale
M. JOUVE Pierre	Physique Moléculaire
Mme LAFORGUE Denise	Electrochimie
M. MELLINGER Jean	Biologie Animale
M. PAYEN Raymond	Analyses et Probabilités
M. PETE Jean Pierre	Chimie Organique
Mme SCHACHTER Miora	Mécanique quantique.

MAITRES DE CONFERENCES

M. BIERNE Jacques	Biologie Animale
M. CAZAUX Jacques	Physique du Solide
M. CHARDARD Robert	Biologie Végétale
M. CHUCHE Josselin	Chimie Organique Physique
M. LACOMBE Michel	Physique Atomique et Nucléaire
M. NAGEL Jacques	Physiologie Animale
M. UNTERBERGER André	Analyse
Mme UNTERBERGER Julianne	Analyse
(Mme VUCCINO Simone)	Physique Nucléaire.

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

M. FEUILLAT Michel	Oenologie
Mme RIGOLOT Christiane	Mécanique

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Mme HOCREITEIRE

A tous les miens,

en témoignage d'affection.

A Monsieur le Professeur J.P. PETE,

*Il a dirigé mon travail, m'a
prodigué des conseils éclairés,
m'a encouragé quand j'en avais besoin.
Je tiens à le remercier pour la
formation qu'il m'a donnée et pour
sa bienveillance.*

Je remercie vivement :

Mademoiselle A. MARQUET, Maître de Recherche au C.N.R.S.,

Messieurs les Professeurs J. LEVISALLES

J. RIGAUDY

J. CHUCHE

de l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de juger ce travail,

- Monsieur le Professeur K. SCHAFFNER d'avoir suivi ce travail en tant que parrain de recherche et d'en être également rapporteur.

J'exprime mes remerciements

- *à Messieurs H. EPHRITIKINE, A. KAZAKOS et D. ROYER pour l'aide qu'ils m'ont apportée lors des mesures polarimétriques,*
- *à Madame N. PLATZER et Monsieur H. BAILLA pour l'enregistrement des spectres de R.M.N. et à Monsieur J. BOUQUANT pour l'aide qu'il m'a fournie dans leur interprétation,*
- *à Madame COUET qui a assuré avec beaucoup de mérite la frappe de cette thèse,*
- *à mes camarades de laboratoire pour leur soutien amical,*
- *au C.N.R.S. pour l'aide matérielle dont il m'a fait bénéficier et qui a rendu possible la réalisation de ce travail.*

P L A N

	Pages
Introduction.	1
Bibliographie.	3
<u>CHAPITRE I - RAPPELS ET BUT DU TRAVAIL</u>	5
I.- INTRODUCTION.	7
II.- PHOTOREARRANGEMENT D' α -EPOXYCETONES.	8
A/ ETUDE DU SYSTEME CONJUGUE EPOXYDE-CARBONYLE	8
B/ REACTIONS PHOTOCHEMIQUES.	9
1. Rupture $C_{\alpha}-O$: β -dicétone	9
2. Rupture $C_{\beta}-O$: α et β -dicétones	13
3. Epimérisation : rupture $C_{\alpha}-C_{\beta}$?	14
4. Rupture $C-C$ ou rupture $C_{\alpha}-O + C_{\alpha}-C_{\beta}$: NORRISH I où carbène.	15
5. Réarrangement de type NORRISH II	17
6. Réarrangement en lactone d'énol α -éthylénique	18
7. Photochromie.	20
8. En présence de T.B.S.	21
C/ CONCLUSION	22
III.- PHOTOREARRANGEMENT DE β -DICETONES.	22
IV.- BUT DU TRAVAIL	24
V.- CHOIX DES PRODUITS.	25
Bibliographie	29

<u>CHAPITRE II</u> - <u>SYNTHESE ET STEREOCHIMIE DES EPOXYCETONES.</u>	35
<u>Première série : Série benzylidène-3-A-nor-5α-cholestanone-2.</u>	37
I.- SYNTHÈSE ET STRUCTURE DES CÉTONES BENZYLIDÉNIQUES <u>5</u> et <u>6</u> .	37
II.- REACTIONS PARTICULIÈRES.	39
A/ DES CÉTONES BENZYLIDÉNIQUES <u>5</u> et <u>6</u> .	39
B/ DU β -CÉTOLE <u>9</u> .	40
III.- SYNTHÈSE DES EPOXYCÉTONES <u>1</u> à <u>4</u> .	41
IV.- ÉTUDE STEREOCHIMIQUE	43
A/ STEREOCHIMIE DES ALCOOLS ALLYLIQUES	43
B/ STEREOCHIMIE DES EPOXYALCOOLS	45
C/ STEREOCHIMIE DES EPOXYCÉTONES	49
<u>Deuxième série : Série benzylidène-2-5α-cholestanone-3.</u>	51
I.- BENZYLIDÈNE-2-5 α -CHOLESTANONE-3 : <u>25</u> et <u>26</u>	51
II.- SYNTHÈSE DES EPOXYCÉTONES <u>43</u> , <u>44</u> , <u>45</u> et <u>46</u> .	52
A/ PRÉPARATION	52
B/ STEREOCHIMIE DES EPOXYCÉTONES ET DES COMPOSÉS INTERMÉDIAIRES	54
III.- ANNEXE : ÉTUDE CONFORMATIONNELLE DES EPOXYCÉTONES ET DES COMPOSÉS INTERMÉDIAIRES	57
<u>Troisième série : Série benzylidène-2-cyclohexanone.</u>	61
I.- SYNTHÈSE ET STEREOCHIMIE EN SÉRIE Z	61
II.- RÉSOLUTION DES EPOXYCÉTONES	63

Quatrième série : Série dyprone. 69

PARTIE EXPERIMENTALE. 73

Indications générales 75

Série benzylidène-3-A-nor-5 α -cholestanone-2 77

Série benzylidène-2-5 α -cholestanone-3 85

Série benzylidène-2-cyclohexanone 91

Série dyprone. 99

Bibliographie. 103

CHAPITRE III. - REDUCTION D' α -EPOXYCETONES PAR LE BOROHYDRURE
DE SODIUM. 109

I.- RAPPELS 111

A/ REGLE DE TOROMANOFF 111

B/ REGLE DE PIERRE et CHAUTEPS. 112

II.- REMARQUES 112

III.- RESULTATS 115

IV.- INTERPRETATION 115

V.- CONCLUSIONS. 118

PARTIE EXPERIMENTALE 121

Bibliographie 123

CHAPITRE IV. - PHOTOLYSE DES α -EPOXYCETONES. SYNTHÈSE, REACTIVITE,
ET MODE DE FORMATION DES PRODUITS OBTENUS. 125

Première série : Série benzylidène-3-A-nor-5 α -cholestanone-2 127

I.- REACTIVITE PHOTOCHIMIQUE DES EPOXYCETONES 1 à 4 127

II.- REACTIVITE PHOTOCHIMIQUE DES DICETONES 129

III.- ETUDE DES PRODUITS OBTENUS	131
A/ β -dicétone <u>69</u>	131
B/ γ -dicétone <u>70</u>	134
C/ A-nor-cholestène-3-one-2	138
D/ Lactone d'énol <u>75</u>	140
E/ Hémicétal <u>71</u>	140
IV.- MECANISME DES IRRADIATIONS.	142
A/ Formation de la β -dicétone	142
B/ Evolution de la β -dicétone	143
C/ Cyclisation de la γ -dicétone	152
IV.- CONCLUSIONS.	156
<u>Deuxième série : Série benzylidène-2-5α-cholestanone-3.</u>	157
I.- REACTIVITE PHOTOCHEMIE DES EPOXYCETONES	157
II.- STRUCTURE ET PHOTOLYSE DU BENZOYLOXY-3-5 α - CHOLESTENE-2.	159
III.- BENZOYL-2 α -5 α -CHOLESTANONE-3 ET FORMES ENOLISEES	160
IV.- DISCUSSION	163
V.- CONCLUSIONS	164
<u>Troisième série : Série benzylidène-2-cyclohexanone</u>	165
I.- IRRADIATION DIRECTE DES RACEMIQES	165
II.- STRUCTURE DES β -DICETONES	167
III.- STRUCTURE DES β -CETOLS	168
IV.- NATURE DES ETATS EXCITES REACTIFS DE <u>59</u> et <u>60</u>	168
V.- PRODUITS D'ADDITION	169
VI.- IRRADIATION DES EPOXYCETONES DEDOUBLEES	172
VII.- CONCLUSIONS.	173

<u>Quatrième série : Série dyppone.</u>	175
I.- REACTIVITE PHOTOCHEMIE DES OXYDES DE DYPNONE RACEMIQUES <u>62</u> et <u>63</u> .	175
II.- MECANISME DE FORMATION DES PHOTOPRODUITS	178
A/ Cétol éthylénique <u>106</u>	178
B/ Possibilité d'épimérisation par arrachement d'H- γ	181
C/ Produits de rupture de l'oxiranne	182
D/ α -dicétone <u>108</u>	183
E/ Photoréactivité de l'oxyde de trans-dyppone	184
III.- REACTIVITE PHOTOCHEMIE DES ANTIPODES (+) <u>62</u> et (-) <u>62</u>	185
IV.- CONCLUSIONS	188
<u>PARTIE EXPERIMENTALE</u>	189
Indications générales	191
Série benzylidène-3-A-nor-5 α -cholestanone-2	193
Série benzylidène-2-5 α -cholestanone-3	203
Série benzylidène-2-cyclohexanone	209
Série dyppone	215
Bibliographie	221
<u>CHAPITRE V - DISCUSSION SUR LE REARRANGEMENT PHOTOCHEMIE DES α-EPOXYCETONES.</u>	233
I.- MECANISME DE L'EPIMERISATION (influence de l'état excité et des groupes environnants)	235
II.- MECANISME DE LA FORMATION DE LA β -DICETONE (influence de la stéréochimie de l'oxiranne en série stéroïde)	241
III.- RUPTURE C $_{\beta}$ -O (influence des substituants en β)	241
IV.- INFLUENCE DE L'ANGLE DIEDRE ENTRE LES CHROMOPHORES	241
V.- PHOTOREARRANGEMENT EN PRESENCE DE T.B.S.	242
Bibliographie	243
CONCLUSION	245
Récapitulatif des formules	247

I N T R O D U C T I O N

Bien que la découverte de la formation d'une β -dicétone par photolyse d'une α -époxycétone date de 1918 (1), l'étude de la photochimie de ces composés a été reprise il y a une quinzaine d'années seulement par plusieurs équipes, celles de REUSCH, ZIMMERMAN, JEGER et SCHAFFNER, notamment. Cependant, comme le remarquait PADWA dans une revue parue en 1967 (2), les résultats obtenus laissaient encore de nombreux points obscurs et d'autres expériences devaient être effectuées.

Lorsque notre groupe s'est intéressé à la photochimie des α -époxycétones, l'examen de la littérature montrait que le mécanisme de cette réaction n'était pas élucidé et que des divergences sur la nature du ou des états excités responsables du réarrangement et des différences de réactivité suivant l'environnement de l'époxycétone envisagée, existaient.

Notre but a été de contribuer à la compréhension de ces divers aspects de la photochimie des α -époxycétones.

L'exposé de cette thèse comprend les cinq chapitres suivants :

- I.- Rappels sur les photoréarrangements de composés carbonylés, notamment d' α -époxycétones et de β -dicétones.
- II.- Synthèse et stéréochimie des α -époxycétones de départ.
- III.- Réduction d' α -époxycétones par le borohydrure de sodium.
- IV.- Photolyse des α -époxycétones. Synthèse, réactivité et mode de formation des produits obtenus.
- V.- Discussion.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) S. BODFORSS, Chem.Ber., 1918, 51, 214.
- (2) A. PADWA, Organic Photochemistry, Vol. 1, O.L. CHAPMAN, M. DEKKER, Inc., New York, 1967, p.91.

C H A P I T R E I

RAPPELS et BUT DU TRAVAIL

I.- INTRODUCTION.

La photochimie des composés carbonylés est fort étudiée et de nombreux modèles ont été proposés pour rendre compte des transformations observées (1 à 10). L'excitation lumineuse implique les transitions n, π^* et π, π^* , la première est en général utilisée dans la photochimie des α -époxycétones.

L'excitation d'un électron n de l'oxygène sur une orbitale anti-liante fait apparaître un caractère électrophile de l'oxygène et un certain caractère nucléophile du carbone. La représentation selon Zimmerman (Schéma I₁) de l'état excité n, π^* suggère que, pour les composés $\begin{array}{c} \alpha \\ \text{---C---C---} \\ \parallel \quad | \\ \text{O} \quad \text{X} \end{array}$

où X est un hétéroatome, le carbonyle puisse éliminer le groupement X soit sous forme de radical, soit sous forme d'anion (Schéma I₂).

Schéma I₁: Représentation de l'état excité n, π^*

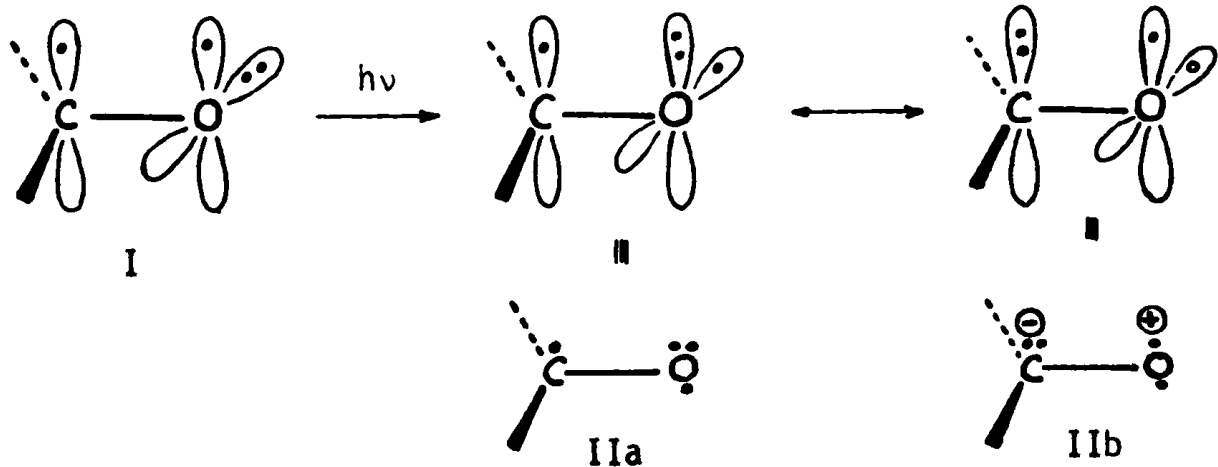
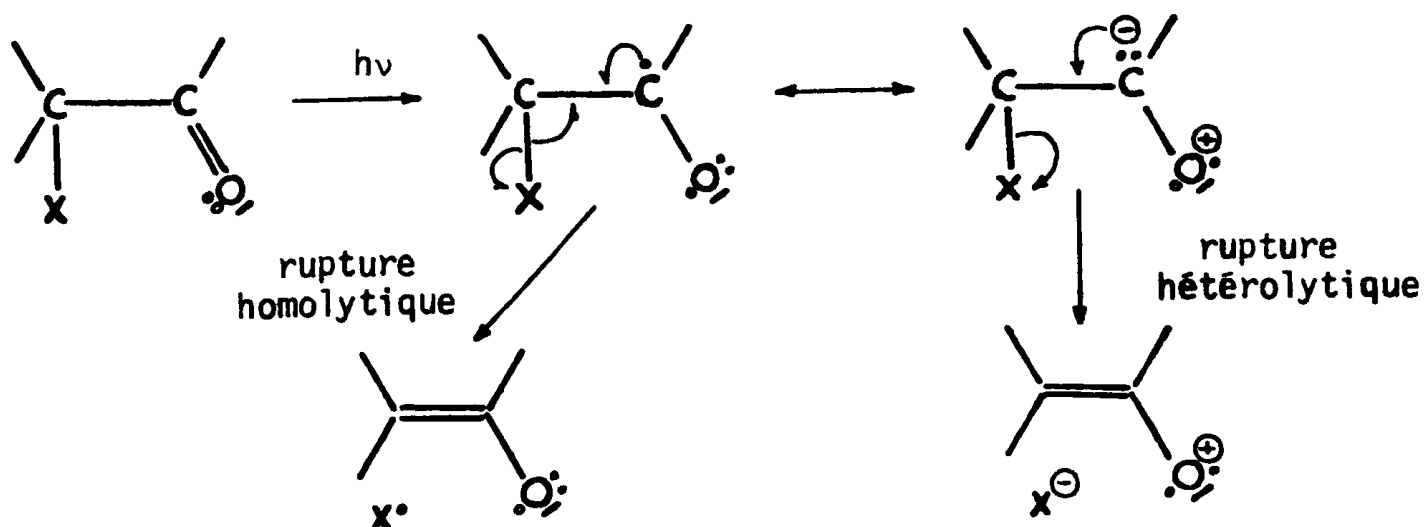


Schéma I₂: Photoélimination d'un hétéroatome



La littérature offre un nombre important d'exemples de photo-élimination dont la photochimie des α -époxycétones n'est qu'un exemple.

Le processus de coupure de la liaison $C_{\alpha}-X$ (mode et efficacité) dépend non seulement de la nature du substituant X et du milieu réactionnel (6) mais aussi de l'orientation spatiale du groupe partant (5a, 8) ; une liaison $C_{\alpha}-X$ axiale se rompt plus facilement qu'une liaison équatoriale.

Il a été proposé (7) que l'effet des substituants situés en α du carbonyle sur l'intensité et l'énergie d'absorption de ce chromophore serait dû en grande partie à des interactions du type $\sigma^*_{C_{\alpha}X}, \pi^*$. L'importance de l'effet serait déterminée à la fois par l'énergie de l'orbitale σ^* perturbée de la liaison $C_{\alpha}-X$ et par son orientation par rapport au groupe carbonyle.

Une illustration est fournie par les cyclohexanones α -halogénées où seul l'halogène axial provoque une augmentation de la longueur d'onde et de l'intensité d'absorption pour la transition n, π^* (76).

II.- PHOTOREARRANGEMENT D' α -EPOXYCETONES.

A/ ETUDE DU SYSTEME CONJUGUE EPOXYDE-CARBONYLE.

L'analogie entre un cyclopropane et un oxirane a été démontrée et plusieurs modèles ont été proposés afin de rendre compte des propriétés physiques et du caractère d'insaturation d'un cycle à trois chaînons (11 à 16) ; la délocalisation des électrons de ces petits cycles semble démontrée par R.M.N. (17, 18).

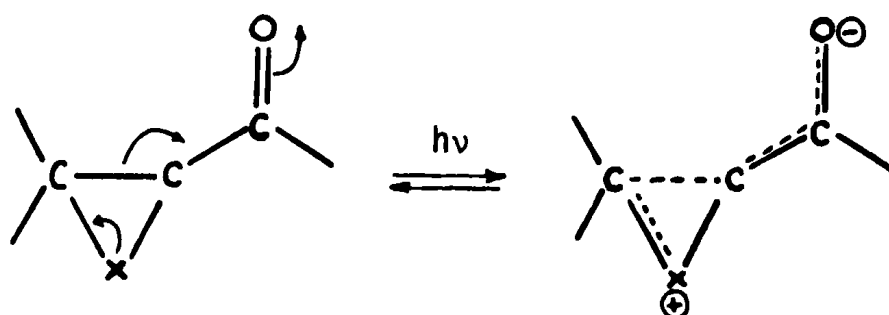
Dans les α -époxycétones et α -cyclopropylcétones, le carbonyle et le cycle ne peuvent pas être considérés comme des entités isolées. Il a été amplement démontré ces dernières années tant pour les propriétés chimiques que pour les propriétés théoriques et spectrales, qu'il existe dans les états fondamental et excité une interaction entre les électrons π et le cycle à trois chaînons ^{*} (11 à 13, 19). Cette interaction est maximale pour les cyclopropylcétones lorsque le plan formé par le carbonyle et ses substituants est bissecteur du cycle à 3 chaînons (19a, 19i, 73). Dans cette

* Une interaction dans l'état fondamental entre l'oxirane et le phényle d'un oxyde de styrène a également été démontrée (78).

position, les orbitales Δ du petit cycle peuvent se recouvrir avec l'orbitale π du carbonyle et également interagir avec l'orbitale non liante p_y (électrons n) de celui-ci. De ce fait, l'orbitale p_y posséderait un caractère π partiel et la transition n, π^* normalement interdite pour les cétones simples, le serait moins dans ces systèmes (19j, 19k). Ceci se traduit par un coefficient d'extinction moléculaire plus élevé (13). De plus, un cycle à trois chaînons a un effet bathochrome le plus souvent, sur la position de la bande d'absorption n, π^* du carbonyle (13, 19l, 19m, 19o).

Ces interactions permettent d'envisager des contributions ioniques pour décrire l'état excité (schéma I₃).

Schéma I₃



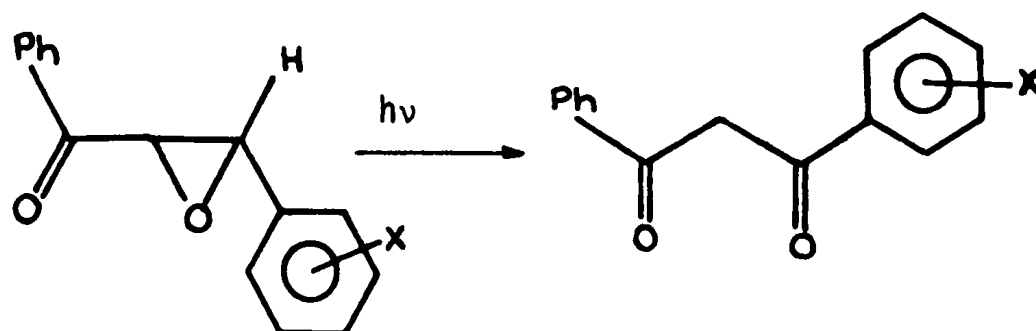
B/ REACTIONS PHOTOCHEMIQUES.

Depuis le travail original de BODFORSS (20), de nombreux travaux (21 à 48, 57, 58, 64) montrent la diversité des réactions rencontrées et plusieurs revues leur ont été consacrées (5a, 11, 48 à 53). Nous allons décrire les différents types de réarrangements que subissent ces composés :

1.- Rupture $C_{\alpha}-O$: β -dicétone.

Dès 1918, BODFORSS montre que l'oxyde de chalcone se réarrange en dibenzoyl-méthane par migration du substituant en β^{Δ} (20) (figure I₁).

Figure I₁



X = H, m.NO₂, p.Cl

* La possibilité d'abstraction préalable de l'hydrogène en β par le carbonyle excité a été éliminée (64).

Figure I₂

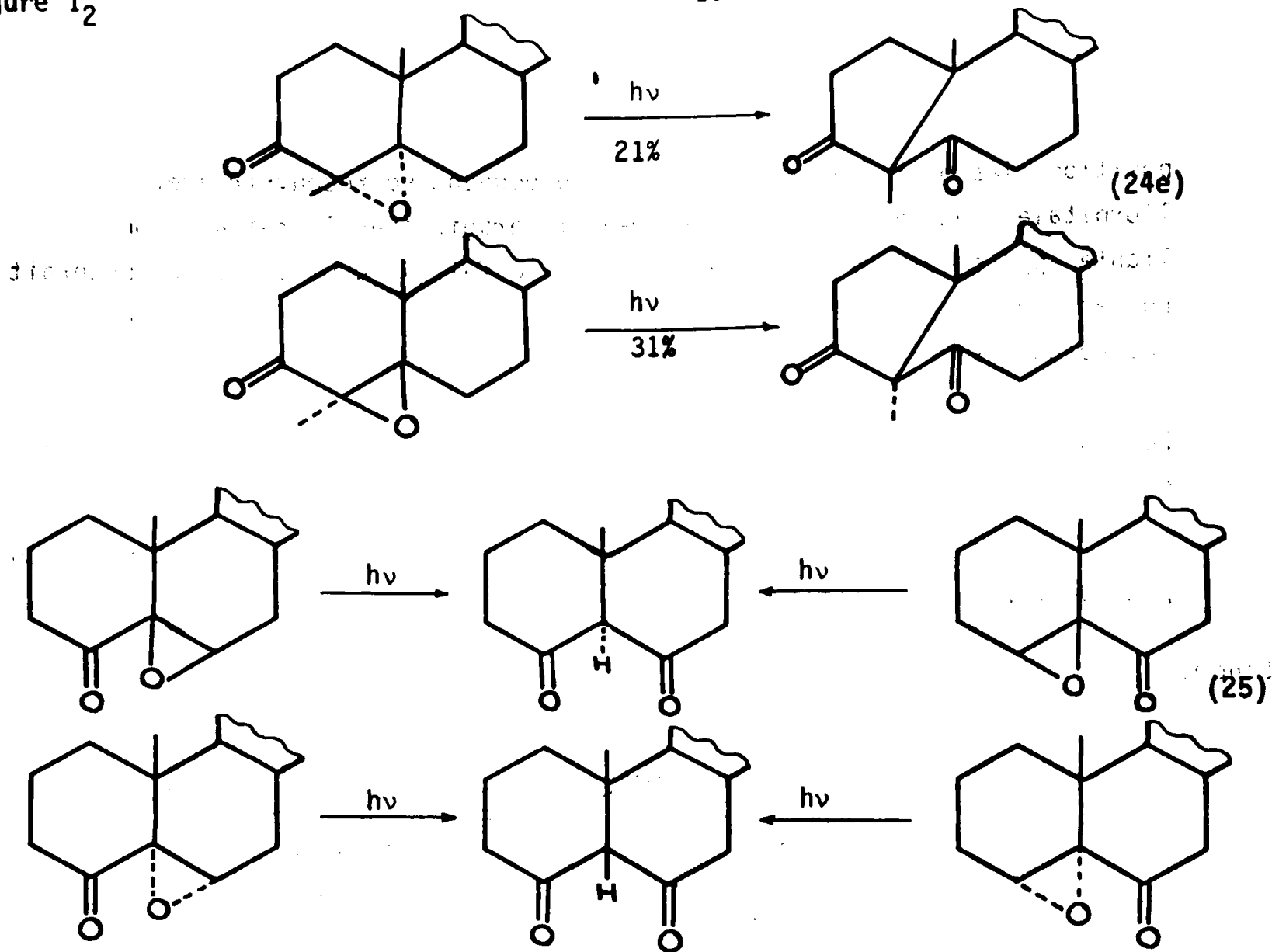
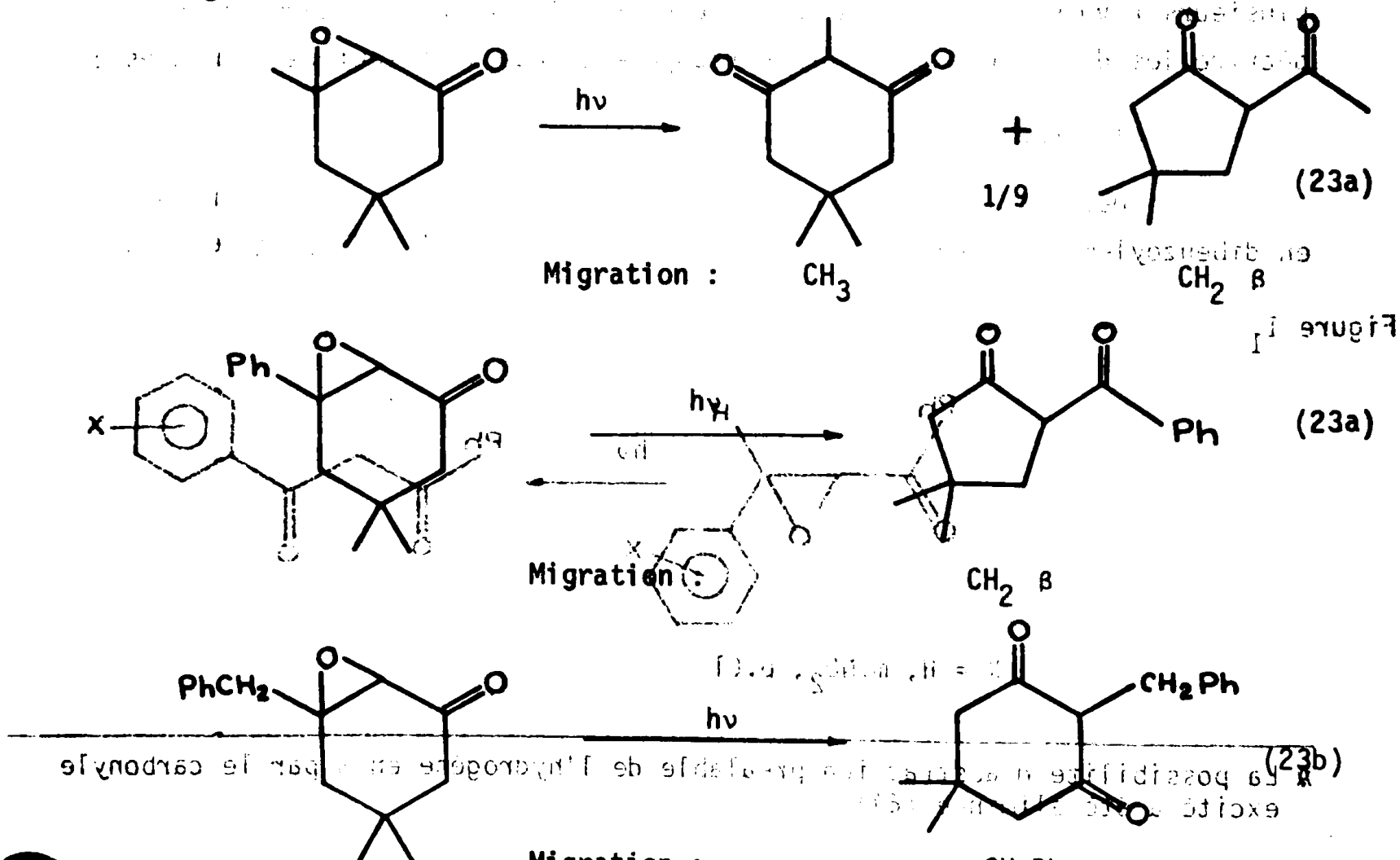


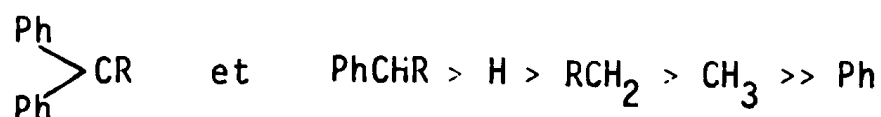
Figure I₃



Les travaux plus récents ont montré la quasi-généralité de cette réaction (Figures I₂ et I₃) qui, de plus, semble en série cyclique posséder un intérêt industriel (35) et pharmaceutique (32).

Une échelle donnant l'aptitude migratrice des divers substituants β lors du réarrangement d'une α-époxycétone en une β-dicétone a été proposée (schéma I₄).

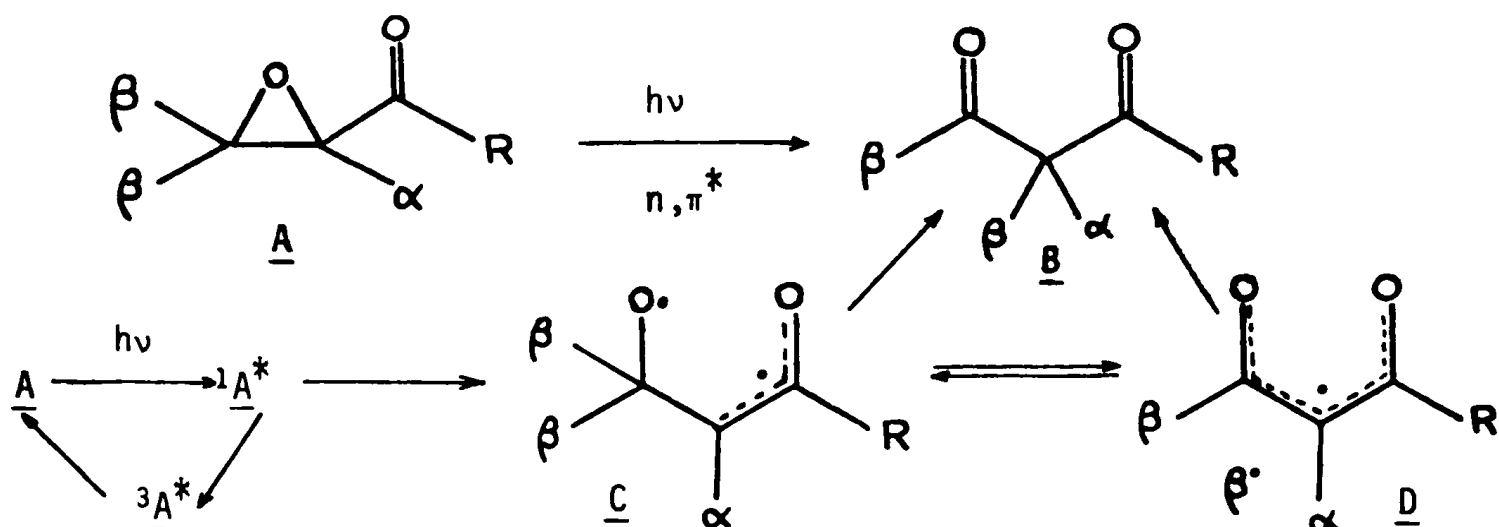
Schéma I₄: échelle migratrice (23b).



L'absence de migration du groupe phényle n'est pas due à des facteurs stériques (23b) mais a été interprétée comme résultant d'une rupture homolytique de la liaison C_α-O (21) (schéma I₂). De plus, lorsque les substituants en β sont équivalents, il est difficile de prévoir celui qui migrera (24g, 34).

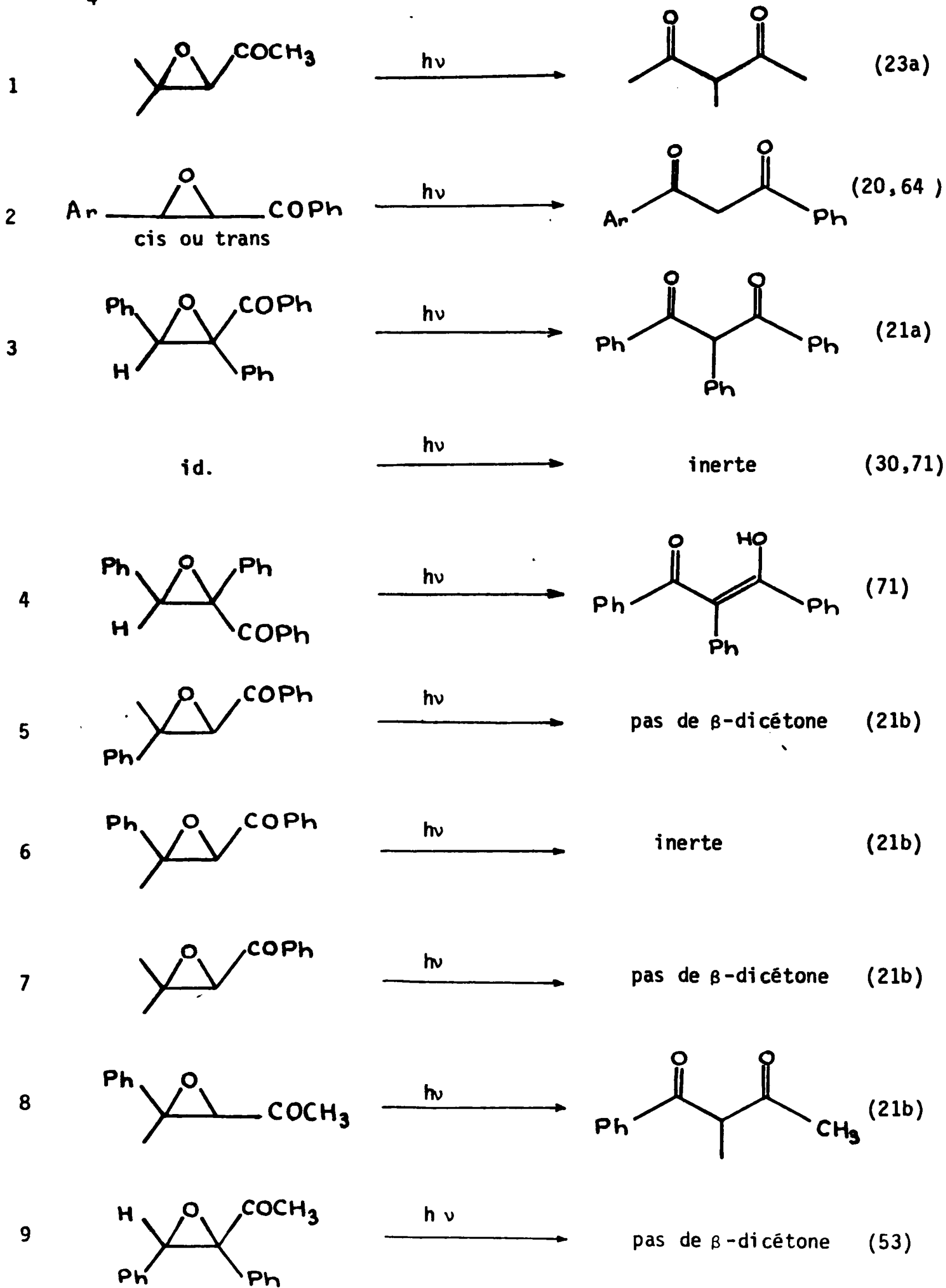
En général, les essais de sensibilisation et d'inhibition réalisés (23, 24, 25) indiquent que l'état singulet n,π* est responsable du réarrangement^A. La classification du schéma I₄ permet d'exclure une migration de type ionique. L'excitation n,π* du carbonyle de l'époxycétone A provoque la coupure de la liaison C_α-O de l'oxirane pour fournir un intermédiaire C; la migration 1,2 d'un substituant β conduit à la β-dicétone B; la migration pourrait s'effectuer par l'intermédiaire d'une forme D. (Schéma I₅) (23b).

Schéma I₅: Formation de la β-dicétone suivant REUSCH



^A Des divergences existent cependant (c.f. 24g et 36a).

Figure I₄



La stéréospécificité du réarrangement des époxycétone stéroïdes (figure I₂) et la position de l'hydrogène dans la classification du schéma I₄ semblent s'opposer à un mécanisme de fragmentation radicalaire en deux étapes $\underline{C} \rightarrow \underline{D} \rightarrow \underline{B}$ et serait plutôt en faveur d'un processus synchrone ou concerté (24c). Cependant, la rigidité du système stéroïde est telle que le biradical \underline{D} serait susceptible de donner une réaction stéréospécifique.

Ce type de réarrangement est fortement influencé par de faibles variations de stéréochimie ou de substituants (figure I₄). En effet, en série acyclique, quand le carbonyle de l'époxycétone est un groupe acétyle, le réarrangement en β -dicétone s'effectue en présence d'un mauvais groupe migrant (équations 1 et 8) alors qu'il n'a pas lieu si l'un des substituants en β est un hydrogène (équation 9). Par contre, quand le carbonyle est un groupe benzoyle, ce réarrangement s'effectue pour $R_\beta = H$ (équations 2,3,4) mais n'a pas lieu pour $R_\beta = CH_3$ (équations 5,6,7). Des états réactifs différents ou des réactions concurrentes (vide infra) permettent d'expliquer dans certains cas ces différences de réactivité.

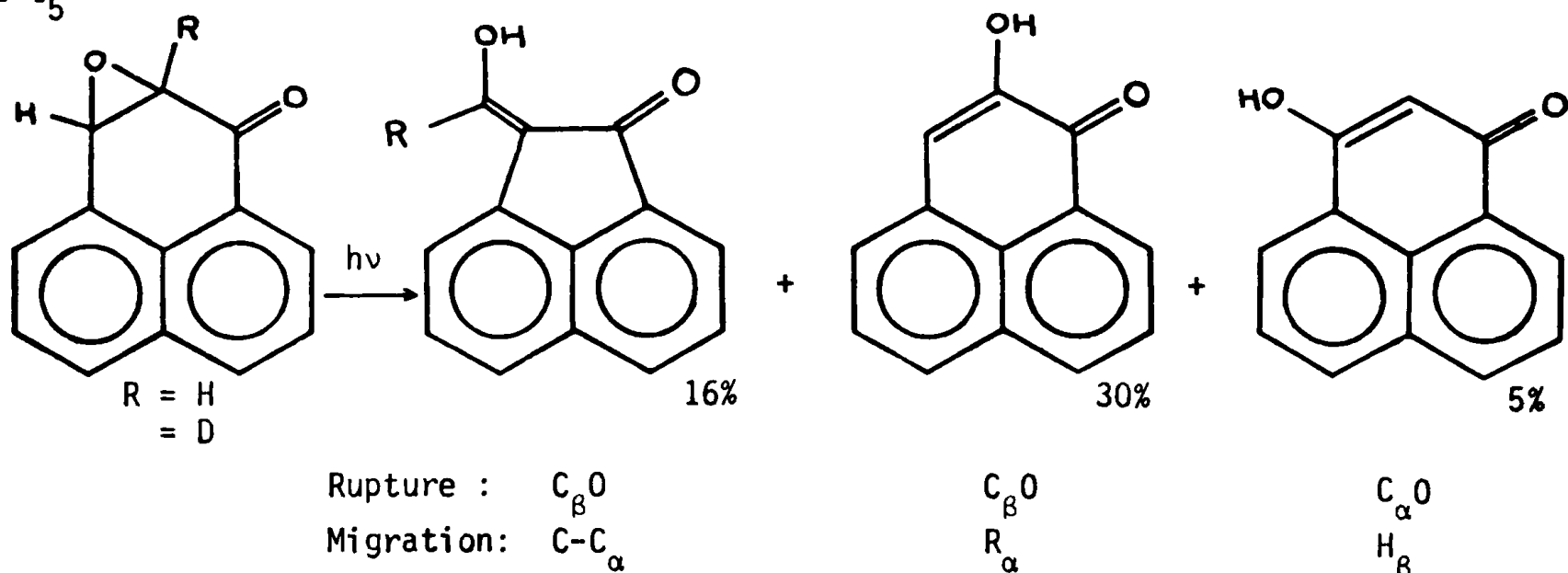
Remarques :

La formation de β -dicétone par rupture de la liaison $C_\beta-O$ a été montrée dans un cas (26) (Figure I₅) tandis que celle par rupture initiale de la liaison $C_\beta-C_\gamma$ peut parfois être envisagée (24c)(Figure I₁₄).

2.- Rupture $C_\beta-O$: α et β -dicétones.

La figure I₅ décrit la formation d' α -dicétone par irradiation de l'oxyde de phénalénone (26).

Figure I₅



Les résultats obtenus à partir du composé deutérié montrent que la rupture prépondérante $C_{\beta}-O$ de l'oxiranne est également responsable de la formation d'une des β -dicétones.

Cette rupture inhabituelle[★] de l'oxiranne serait due à un état excité différent ; la réaction s'effectuerait à partir de l'état $\pi-\pi^*$ triplet du groupe naphthyle.

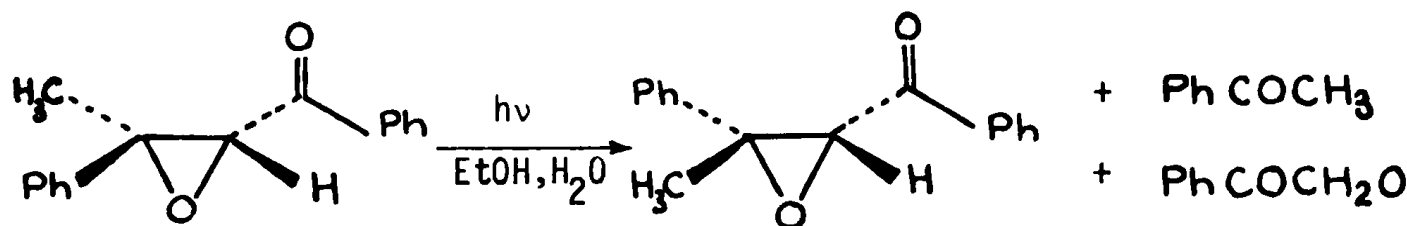
3.- Epimérisation : Rupture $C_{\alpha}-C_{\beta}$?

Ce type de réarrangement est peu décrit dans la littérature.

L'oxyde de trans-dyprone s'épimérise en isomère cis (21a)

(figure I₆).

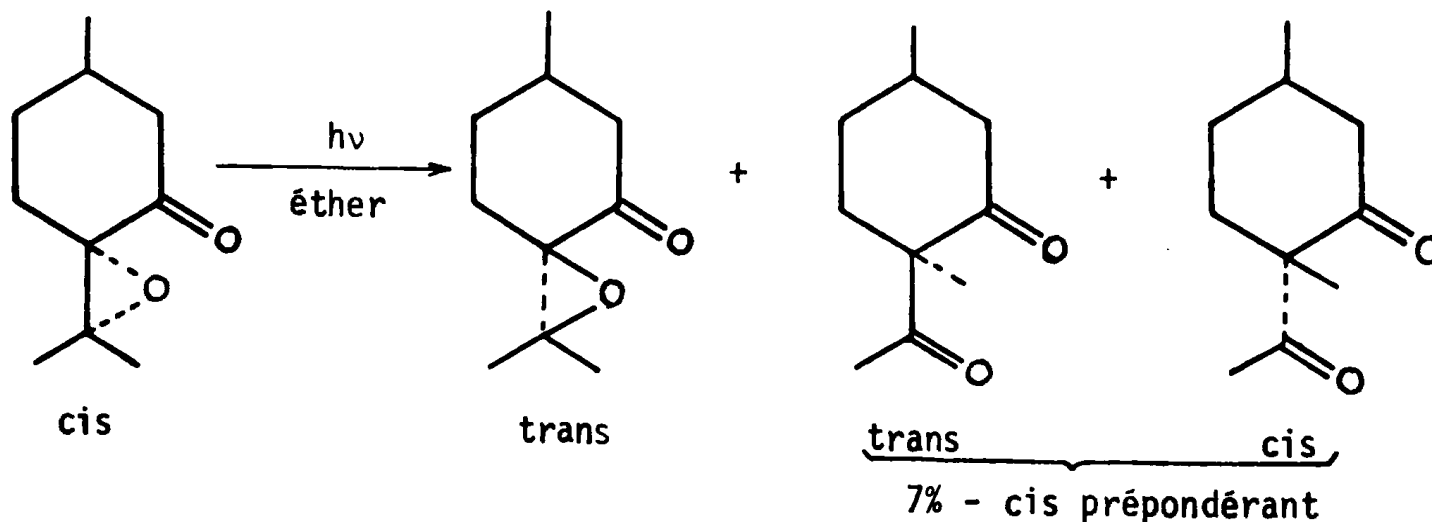
Figure I₆



Par contre, l'isomère cis ne s'épimérise pas.

L'oxyde de cis-pulégone donne l'isomère trans à côté de β -dicétones (qui se réarrangent ultérieurement) (23a) (figure I₇).

Figure I₇

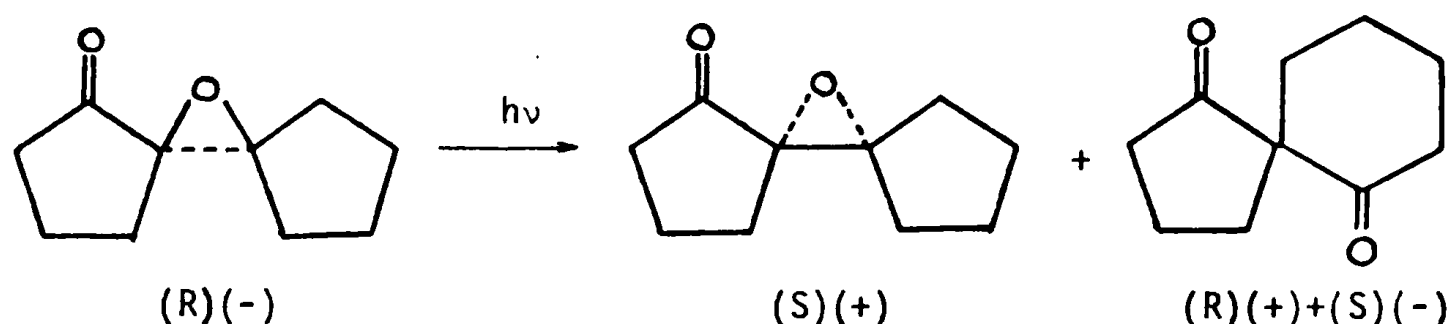


★ Une rupture $C_{\beta}-O$ de l'oxiranne est également supposée lors de la photo-oxydation des β oxydes de chalcone (43) mais un mécanisme impliquant la rupture initiale de la liaison $C_{\alpha}-O$ permet de rendre compte également des résultats observés.

Le groupe de ZIMMERMAN (21a) envisage une rupture $C_\alpha - C_\beta$ suivie d'une rotation autour de la liaison $C_\beta - O$ puis fermeture du biradical (schéma I₆) ; PADWA (11a), REUSCH et coll. (23a) ne rejettent pas cette possibilité. Cependant, un mécanisme faisant intervenir la rupture $C_\alpha - O$ (schéma I₇) ou $C_\beta - O$ (Schéma I₈) n'a jamais été éliminé.

Un travail récent décrit l'épimérisation de la dispiro [4,0,4,1] oxo-11-undécanone-1 (24 g)(figure I₈).

Figure I₈



L'épimérisation s'effectuerait de préférence à partir de l'état triplet de l'époxycétone mais l'évolution vers la dicétone ou vers l'épimère ne semble pas s'effectuer suivant le même mécanisme.

4.- Rupture $C-C_\alpha$ ou rupture $C_\alpha - O + C_\alpha - C_\beta$: NORRISH I ou carbène.

L'irradiation de l'époxy-3,4-méthyl-4-pentanone-2 conduit à la β -dicétone attendue et à de nombreux produits (23). La formation de ces derniers est expliquée à l'aide de deux réactions compétitives : réaction de NORRISH I et formation de carbène après rupture des liaisons $C_\alpha - O$ et $C_\alpha - C_\beta$ (11a). GRIFFIN a obtenu des résultats comparables en irradiant des époxycétone de structure voisine (53) ; cependant, il n'a pas pu piéger l'intermédiaire carbénique que les produits isolés laissent supposer dans certains cas.

Une rupture des liaisons $C_\alpha - O + C_\alpha - C_\beta$ de l'oxirane (63) expliquerait également la formation de l'aldéhyde ou de la cétone, formé par dégradation du composé initial (21a, 23, 28, 43, 53).

Schéma I₆: Epimérisation de l'oxirane par rupture C_α-C_β

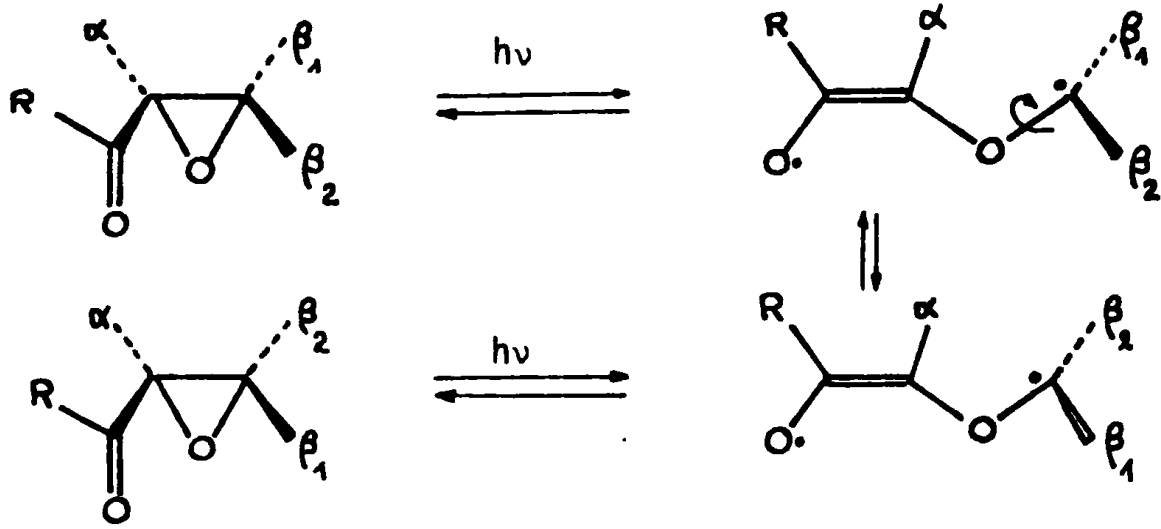


Schéma I₇: Epimérisation de l'oxirane par rupture C_α-O

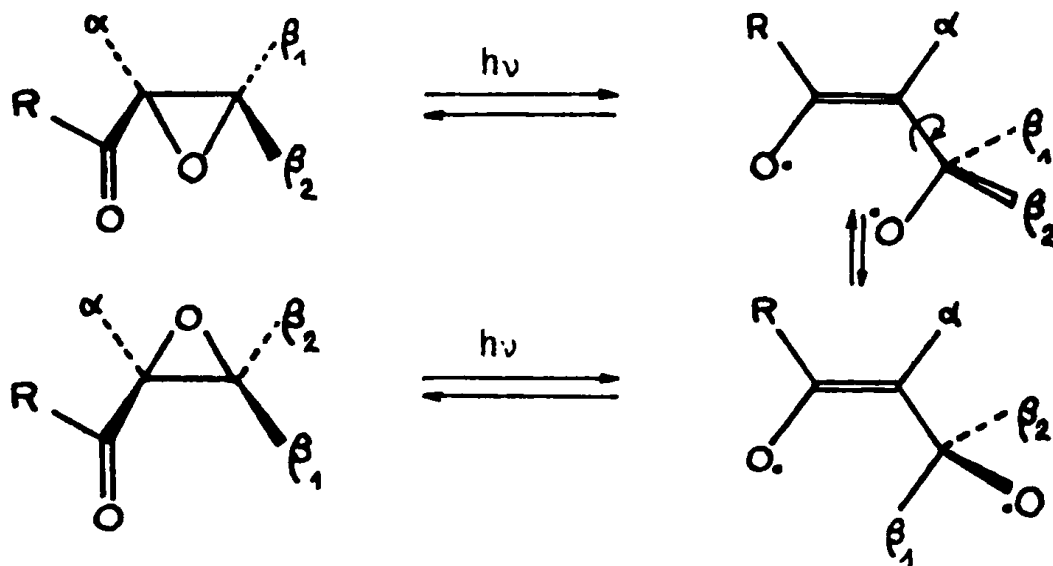
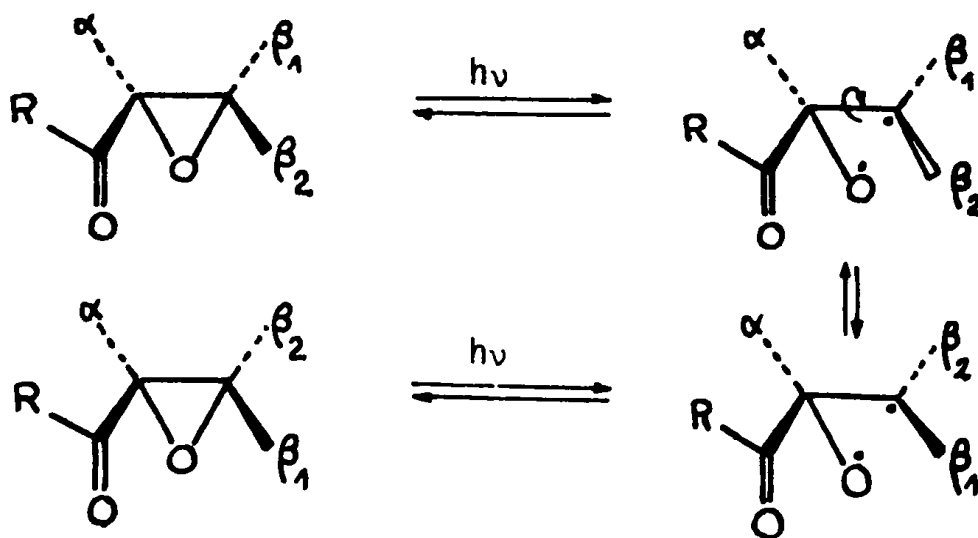


Schéma I₈: Epimérisation de l'oxirane par rupture C_β-O



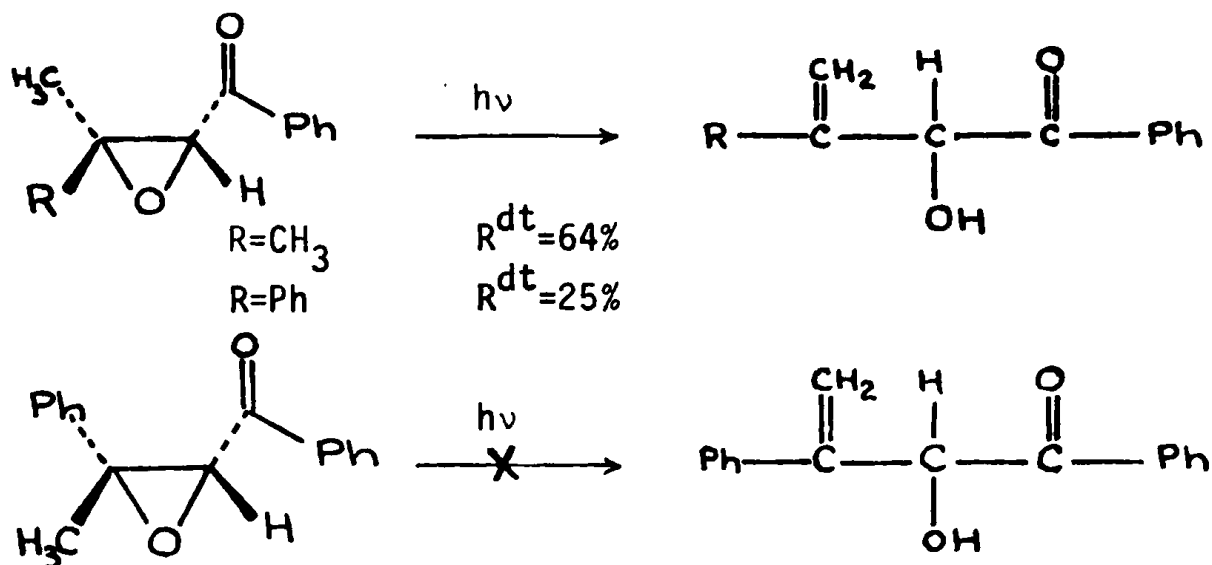
5.- Réarrangement de type NORRISH II.

Ce réarrangement n'intervient qu'en présence d'hydrogène en γ (ou γ') sur un groupe alkyle en position cis relativement au carbonyle.

a) Arrachement d'hydrogène en γ .

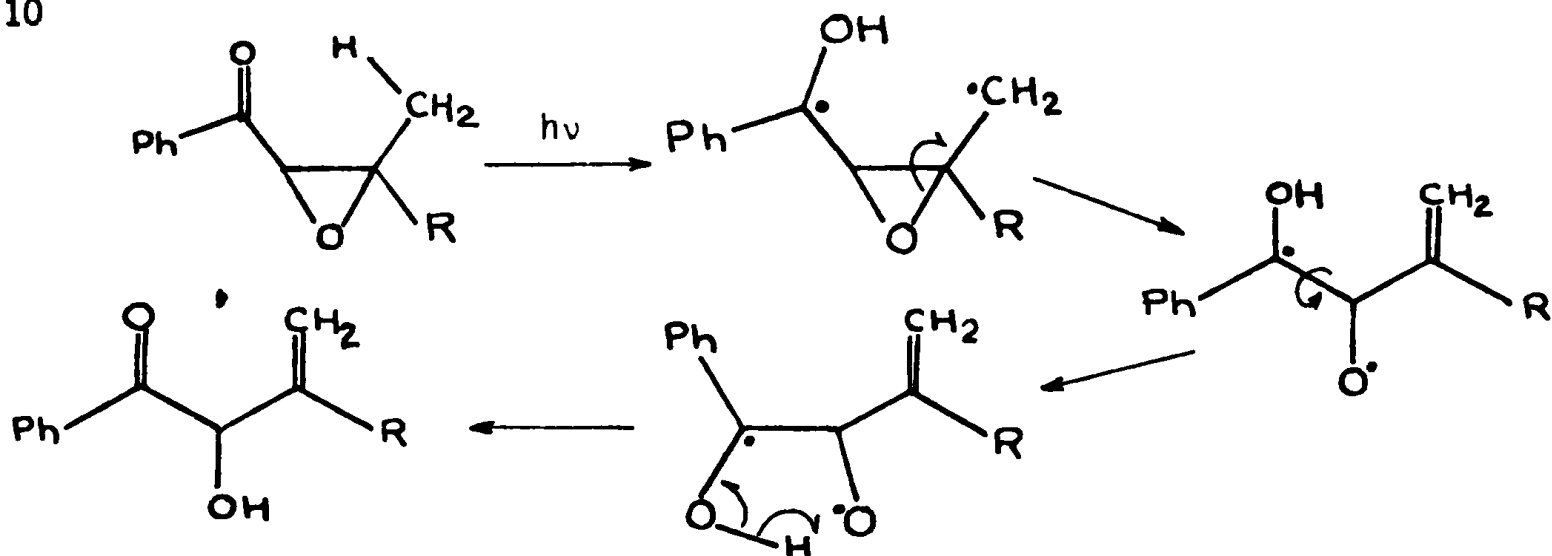
La figure I₉ décrit une telle réaction (21b)

Figure I₉



Puisque l'oxyde de cis-dynone ne donne pas ce réarrangement, une réaction de NORRISH II serait impliquée (21b) (figure I₁₀). Cependant, les deux migrations successives d'hydrogène envisagées et l'évolution inhabituelle du biradical initial rendent ce mécanisme aléatoire^A.

Figure I₁₀



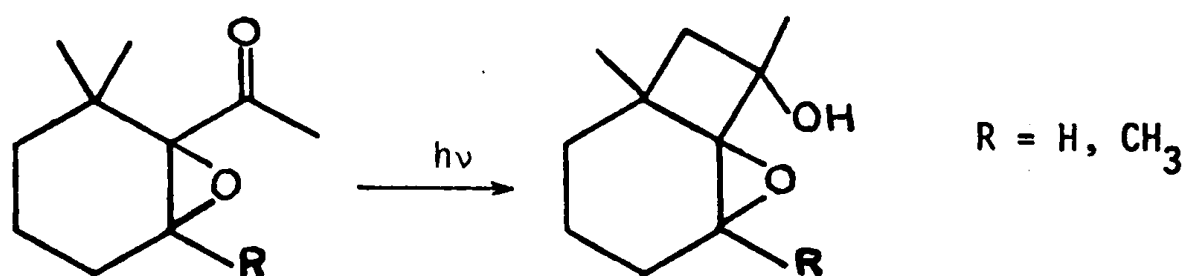
^A Nous reviendrons sur ce mécanisme dans le chapitre IV.

D'autre part, cette réaction pourrait s'effectuer à partir de l'état triplet. si l'on considère que le croisement intersystème d'une cétone aromatique est très efficace (54) et que, de plus, l'époxy-3,4-phényl-4-pentanone-2 ne donne pas ce type de composé (21b).

b) Arrachement d'hydrogène en γ' .

La figure I₁₁ décrit une telle réaction(48,24h). Les états triplet et singulet peuvent rendre compte des produits observés (54).

Figure I₁₁



Pour ces réarrangements, carbonyle et oxirane semblent réagir comme des entités isolées.

6.- Réarrangement en lactone d'énol α -éthylénique.

Les α -époxy cétones α' -éthyléniques du type E ou F (figures I₁₂ et I₁₃) se réarrangent en lactones d'énol α -éthyléniques (22, 27,28,29,45b,57, 58). Plusieurs mécanismes ont été suggérés. Selon l'un d'eux, la rupture C-C _{α} suivrait l'excitation du carbonyle (figure I₁₂)(22 et 45b), alors que, selon une autre proposition, l'excitation de la cétone éthylénique provoquerait la rupture C _{β} -O (figure I₁₃)(29). D'autre part, un intermédiaire dipolaire stable est parfois nécessaire (28c)(vide infra).

Les autres α -époxy cétones α' -éthyléniques conduisent à une β -dicétone à partir de l'état excité π, π^* de la cétone éthylénique^A (24, 32, 39, 48) (figure I₁₄).

^A Un intermédiaire dipolaire est supposé lors du réarrangement de spiro-époxy-2-cyclohexadien-3,5-ones en β -dicétones (33a).

Figure I₁₂

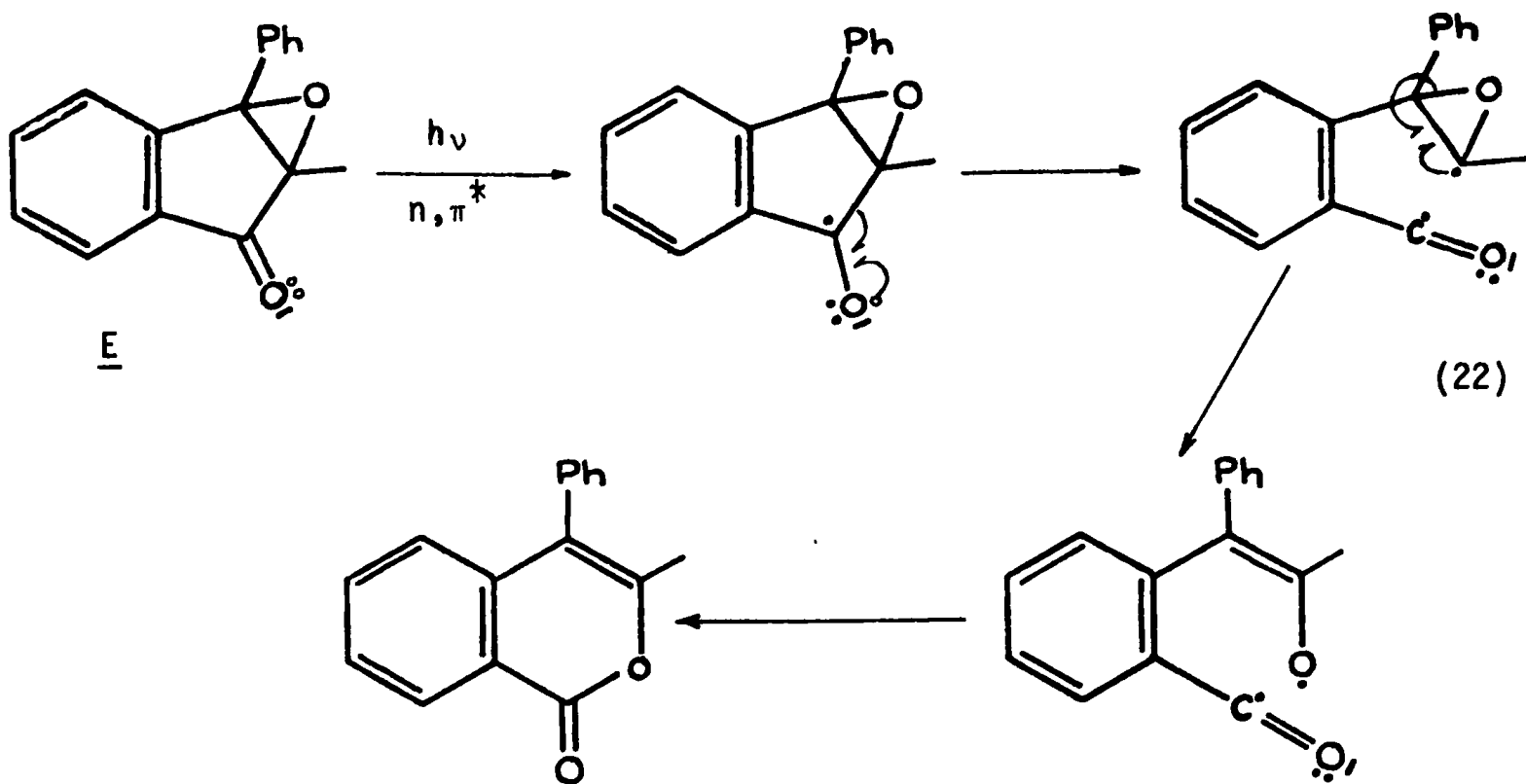


Figure I₁₃

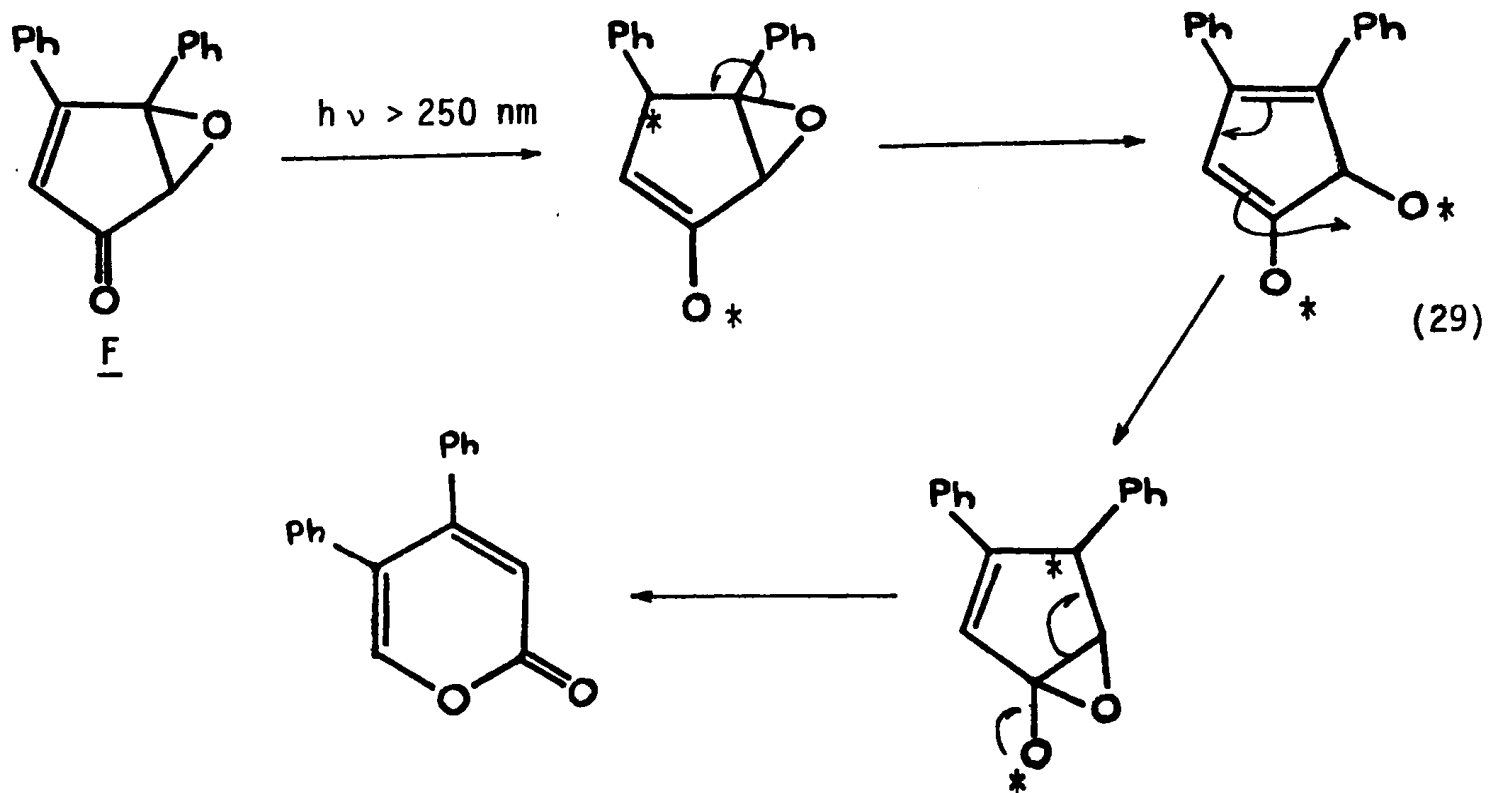
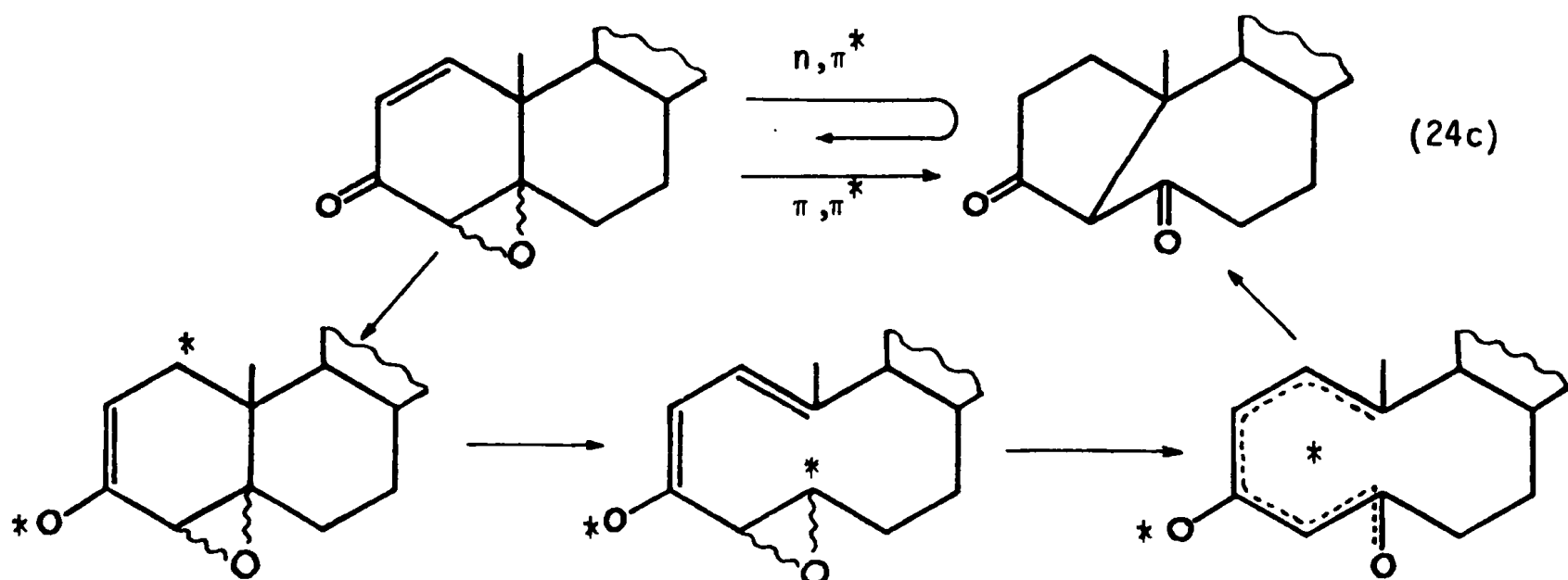
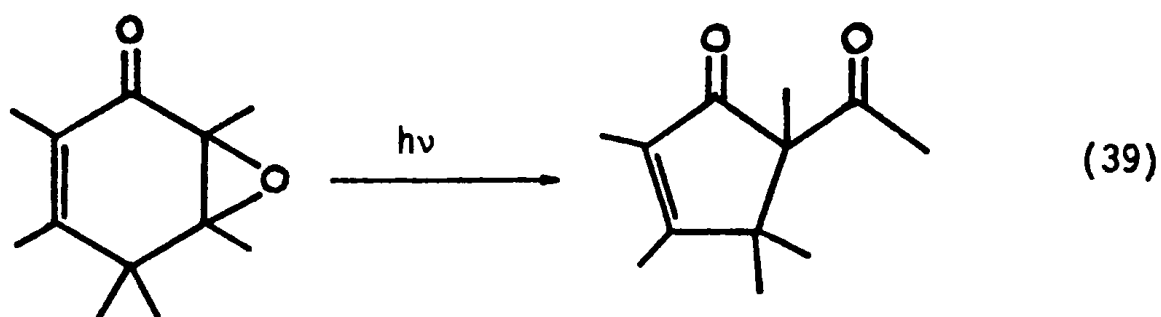


Figure I₁₄



7.- Photochromie.

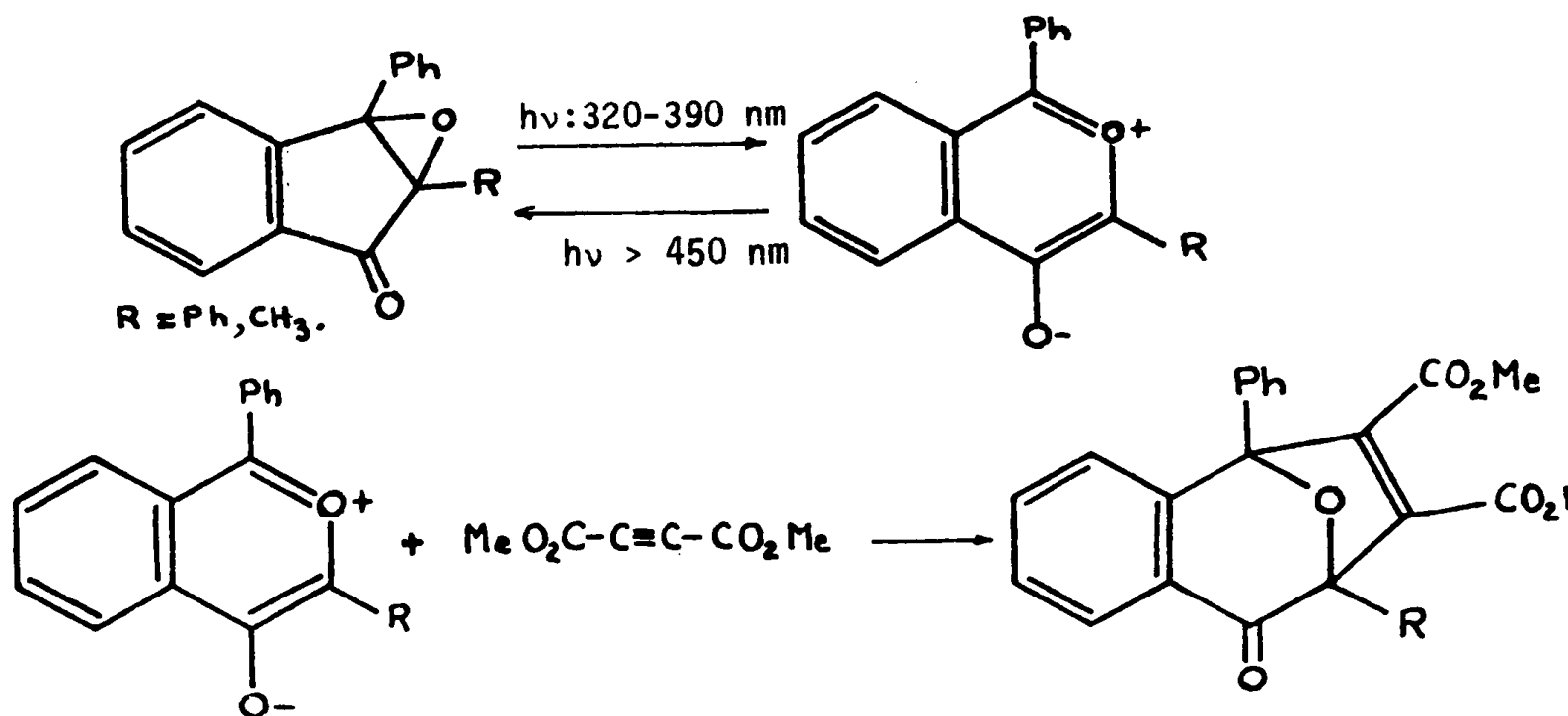
La photochromie d' α -époxy cétones a été observée pour la première fois en 1923 (55), elle se manifeste par une coloration rouge labile. Le comportement photochromique d'oxydes de cyclopenténones est la base de fabrication de certains films photosensibles.

La photochromie, qui provient d'une tautomérie de valence sous l'action de la lumière ultra-violette (22,27,28,42,45,46)(figure I₁₅) correspond à une rupture $C_{\alpha}-C_{\beta}$ de l'oxirane. Cette réaction ^A a souvent lieu simultanément avec la formation de lactone d'énol α -éthylénique. L'ylure de carbonyle photochrome ^{AA} est mis en évidence par son adduit avec un dipolarophile (22, 45a, 46).

^A De faibles variations dans les conditions opératoires semblent conduire à des résultats très différents à partir de mêmes composés; cf.(44) et (45).

^{AA} Un tel intermédiaire est également mis en évidence lors de la thermolyse d' α -époxy cétones (30,72). Cependant, la formation d'ylure de carbonyle est fortement influencée par la nature des fonctions portées par l'oxirane (59,63,64,77).

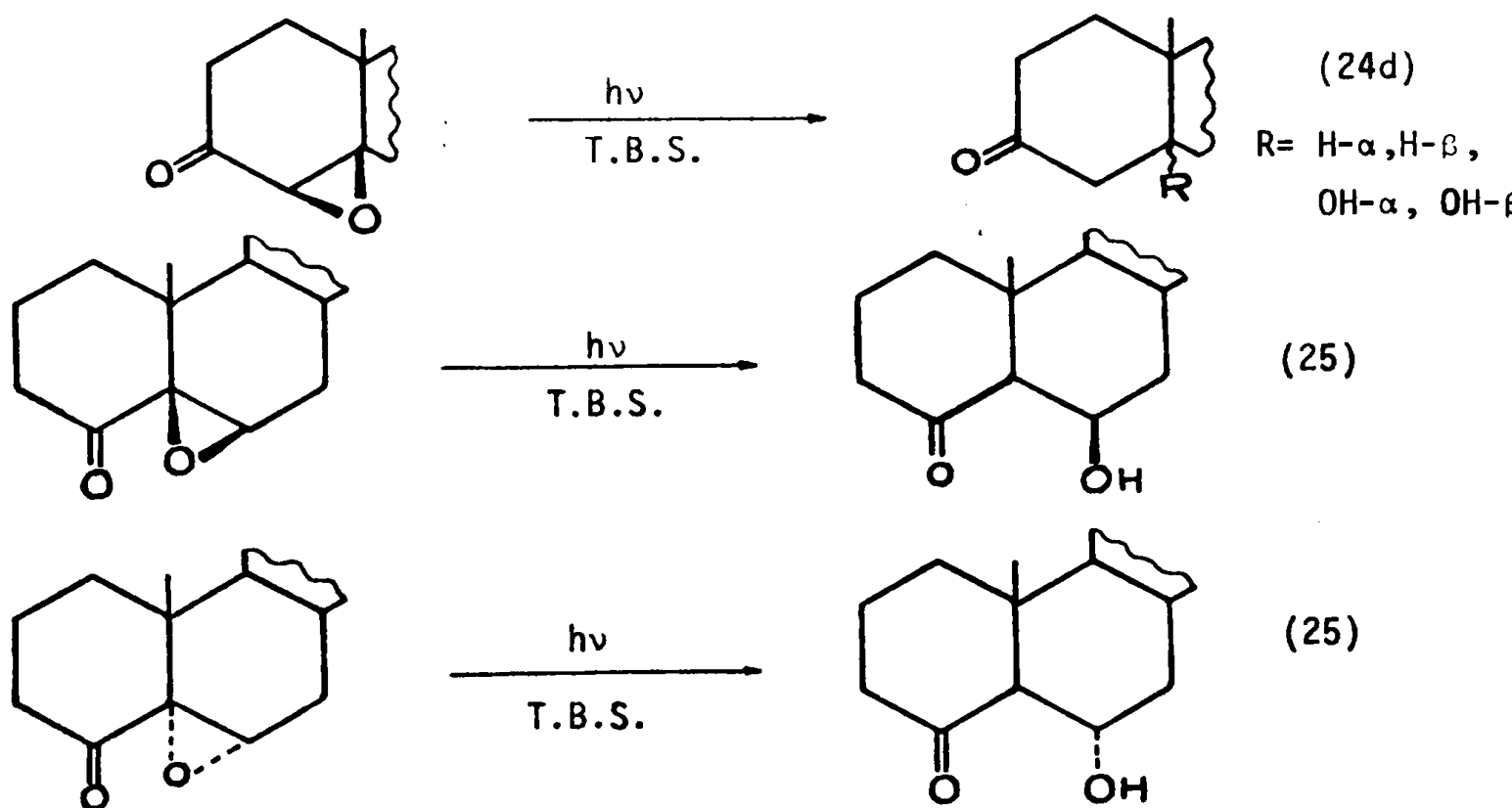
Figure I₁₅



8.- En présence d'hydrure de tri-n-butyl étain (T.B.S.)

Le T.B.S. est un puissant photoréducteur des carbonyles (62) notamment quand ceux-ci sont excités dans leur état triplet (60,61) ; son emploi dans le photoréarrangement d'une α -époxy cétone était susceptible de permettre le piégeage d'un biradical intermédiaire car il conduit à un β -cétoï ou à une cétone (23 à 25, 36b)(figure I₁₆). Cependant, un mécanisme radicalaire en chaîne avec ouverture de la double liaison du carbonyle ayant été proposé dans le cas de cyclopropylcétones (62c), les produits isolés lors de la réduction par le T.B.S. d' α -époxy cétones ne nécessitent pas la formation intermédiaire d'un biradical.

Figure I₁₆



C/ CONCLUSIONS.

La mise au point ci-dessus montre que la photochimie des α -époxycétones n'est pas complètement élucidée. En effet, des incertitudes persistent pour chaque type de réarrangement et des molécules semblables peuvent posséder une grande différence de réactivité.

III.- PHOTOREARRANGEMENT DE β -DICÉTONES.

La plupart des α -époxycétones conduisent à des β -dicétones qui parfois sont photoréactives et compliquent ainsi l'interprétation de la réaction. Aussi, nous allons faire quelques rappels sur la photochimie des β -dicétones.

En général, les β -dicétones non énolesées[▲] réagissent par rupture de la liaison C-C _{α} pour conduire principalement à la lactone d'énol correspondante (65 à 68) (figure I₁₇) ou à un cétoacide (25)(figure I₁₈).

Seule, la formation de lactone d'énol exocyclique est réversible. Une monodécarbonylation peut également être observée dans certains cas.

Ces réactions sont issues de l'état triplet de la dicétone.

L'irradiation d' α -acylcyclanones peut conduire à une élimination du groupe acyle ou à une réaction de type NORRISH II.(66b, 69)(figure I₁₉).

Lors de l'irradiation des α -époxycétones, les β -dicétones (ou β -cétoaldéhydes) obtenues absorbent dans la même région du spectre U.V. que

▲ Par énolesation, on entend ici énolesation totale du système, c'est-à-dire énolesation entre les deux carbonyles.

Figure I₁₇

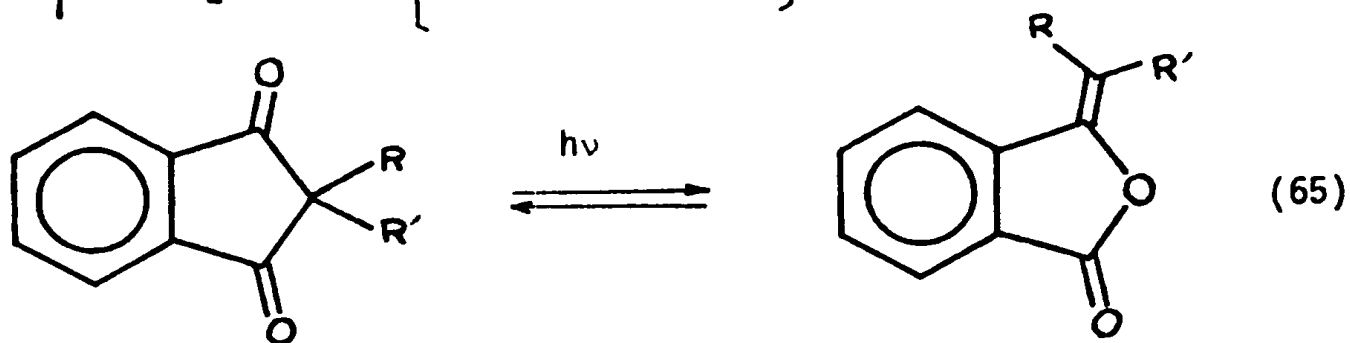
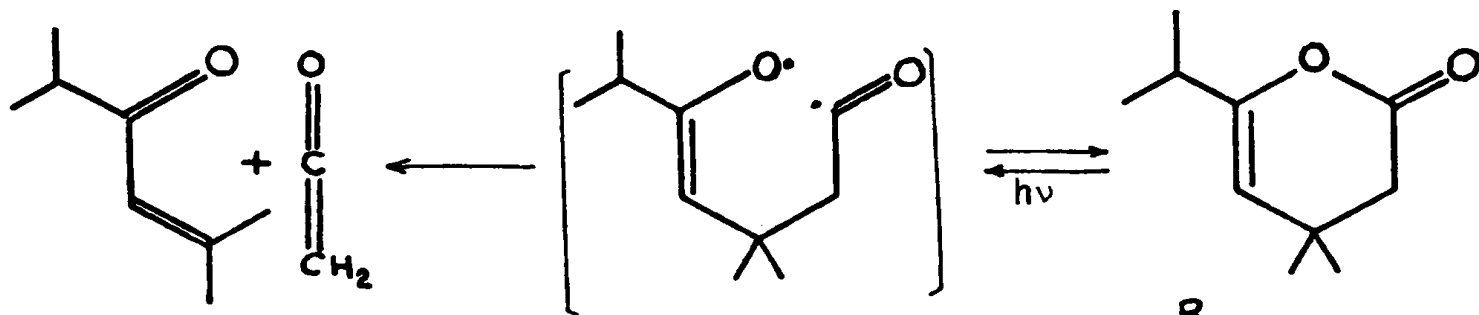
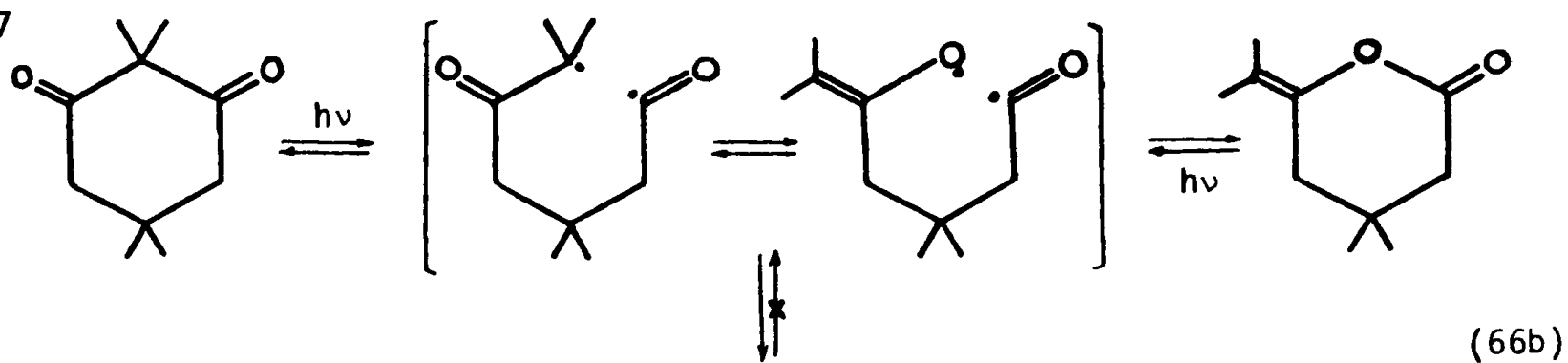


Figure I₁₈

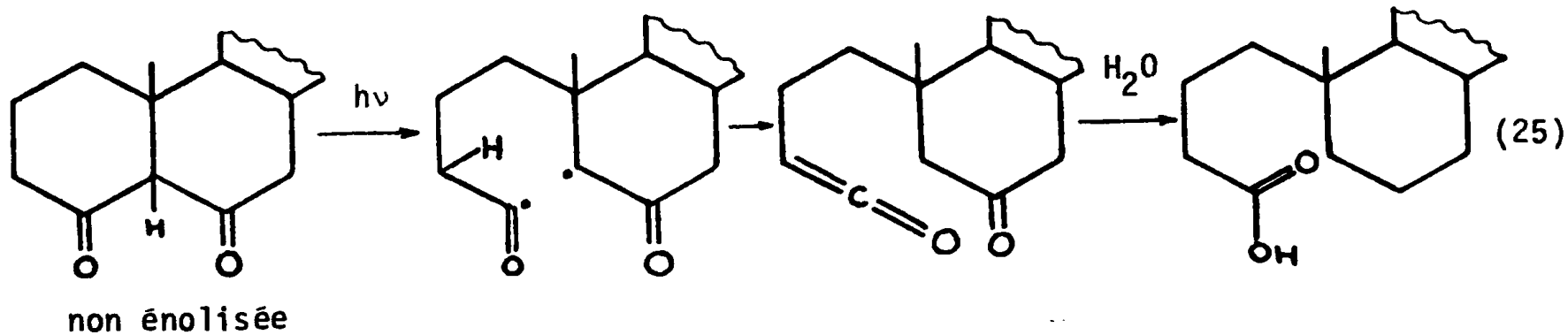
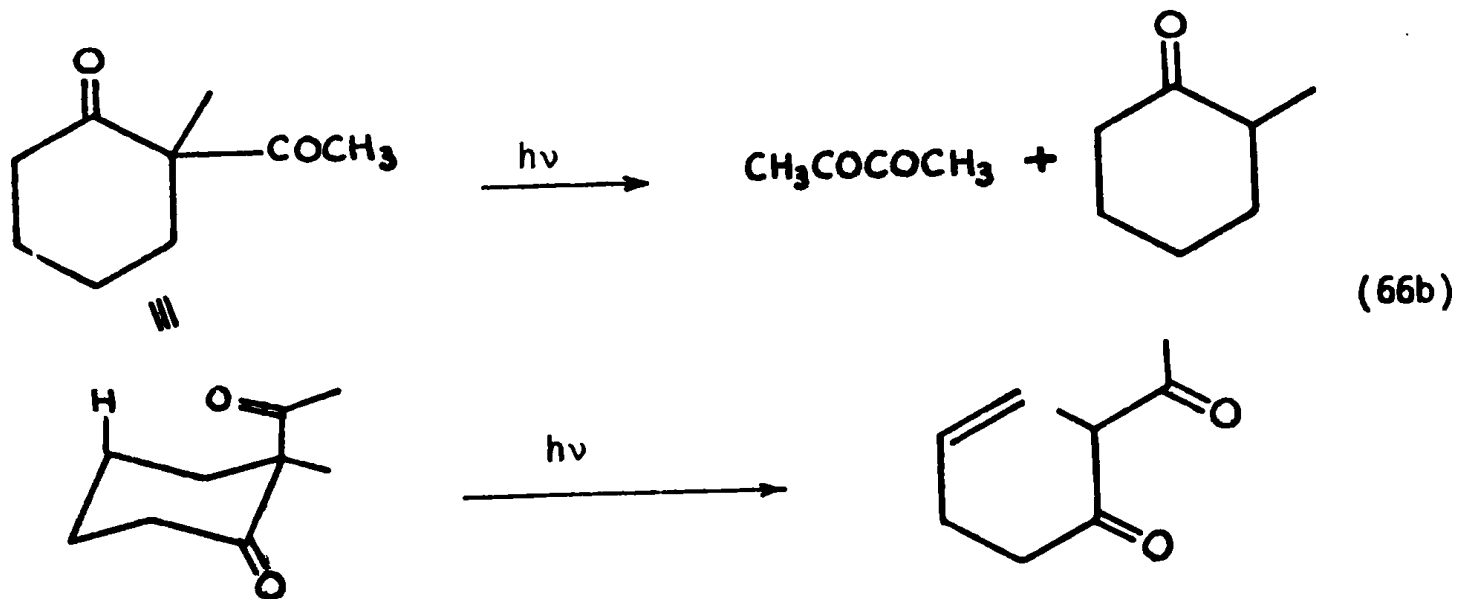


Figure I₁₉



les produits de départ avec un coefficient d'extinction moléculaire en général plus important d'où deux complications:

A/ REACTION DE PHOTSENSIBILISATION (24, 25).

La β -dicétone formée peut sensibiliser l'époxyétone. Celle-ci évolue alors par son état triplet et peut présenter une réactivité très différente de celle observée par irradiation directe.

B/ PHOTOLYSE DE LA β -DICÉTONE.

Cette photolyse conduit à des sous-produits et nuit ainsi à l'isolement des produits primaires de la réaction étudiée. Lorsque la β -dicétone isolée n'est pas énolisable, elle peut réagir suivant les réactions rappelées précédemment. Si la β -dicétone isolée est énolisée, elle est photostable^A (24, 25). Cependant, il a pu être démontré que la β -dicétone est initialement formée dans sa forme dicarboxylée (24c,25). Cet intermédiaire évolue ensuite soit vers la forme énolisée, soit vers les photoproduits habituels (vide supra).

La formation de cet intermédiaire peut permettre de rationaliser les différences apparentes obtenues lors de la photolyse d' α -époxyétones semblables.(25).

IV.- BUT DU TRAVAIL.

Les objectifs que nous nous proposons étaient les suivants :

A/ LIMITES ET MECANISME DE LA REACTION D'EPIMERISATION.

Parmi la cinquantaine d'articles consacrés à la photochimie des α - époxyétones, deux communications seulement traitaient de la réaction d'épimérisation quand ce travail fut commencé. Nous voulions en préciser les limites et surtout en déterminer le mécanisme.

^A Certaines β -dicétones énolisées sont photoréactives mais elles donnent des réarrangements différents (70).

Les travaux précédemment relatés ont porté sur des molécules ayant le carbone en β porteur de substituants identiques (23a, 24g) ou sur des molécules non dédoublées (21a). Des centres asymétriques à la fois en position α et β peuvent permettre de déterminer quelle est la liaison rompue lors de l'épimérisation éventuelle, en effet (Tableau I₁) :

- une coupure $C_{\alpha}-O$ conserve la stéréochimie du carbone C_{β} tandis qu'une coupure $C_{\alpha}-C_{\beta}$ peut ne conserver ni la stéréochimie en C_{α} , ni celle en C_{β}
- une coupure $C_{\beta}-O$ conserve l'orientation spatiale de l'oxiranne, seule la stéréochimie des groupements en position β serait modifiée.

B/ INFLUENCE DES GROUPES ENVIRONNANTS.

Nous voulions notamment préciser l'influence de la position et de la nature des substituants en position β ainsi que celle de la position relative de l'oxiranne et du carbonyle sur la réactivité photochimique. En effet, de faibles variations de celles-ci peuvent apporter de grandes différences de réactivité((25) et figure I₁₂).

C/ INFLUENCE DE L'ANGLE DIÈDRE ENTRE LES CHROMOPHORES.

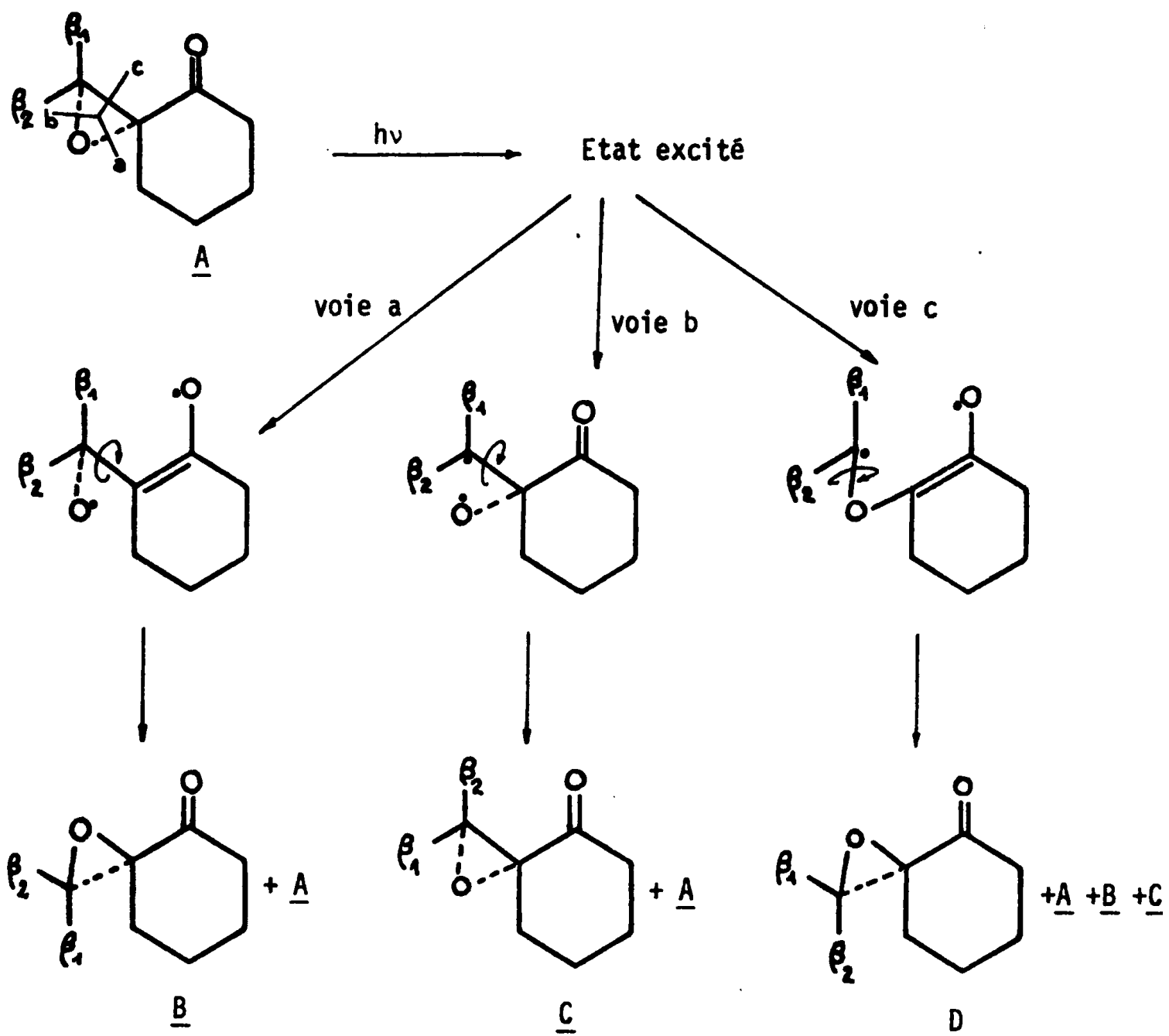
Cet angle, qui influe sur le recouvrement entre les orbitales des deux chromophores (73) pourrait être un facteur déterminant de la photochimie des époxycétones.

V.- CHOIX DES PRODUITS.

Le choix des produits a été conditionné notamment par les deux points suivants :

- nécessité de posséder deux centres asymétriques sur l'oxiranne
- absence de chromatographie analytique en phase vapeur dans le laboratoire quand ce travail a débuté.

TABLEAU I₁ : Possibilités d'épimérisation de l'oxirane.



Les stéroïdes semblaient donc tout indiqués pour commencer notre étude. En effet, ils permettent d'utiliser facilement les techniques de chromatographie sur colonne et sur plaque et de travailler sur de petites quantités.

Nous avons travaillé sur des composés possédant un phényle comme substituant β de l'oxiranne ; celui-ci, en stabilisant le biradical R_3 (tableau I₁) devait en effet favoriser la rupture $C_\alpha-C_\beta$ responsable de l'épimérisation d'après ZIMMERMAN (21a).

Notre choix s'est donc porté successivement sur ces séries de composés :

- *benzylidène-3-A-nor-5 α -cholestanone-2.*

Ce squelette spirannique devrait permettre un recouvrement optimum entre oxiranne et carbonyle (73). La rigidité et la masse moléculaire importante des composés de cette série sont susceptibles de favoriser la synthèse et l'isolement des époxycétones (75) alors qu'en général, des difficultés importantes sont rencontrées (12, 74).

- *benzylidène-2-5 α -cholestanone-3.*

L'angle dièdre entre oxiranne et carbonyle est semblable à celui de l'oxyde de pulégone épimérisable (23). De plus, cette synthèse ne nécessite pas la contraction préalable du cycle A.

- *benzylidène-2-cyclohexanone.*

L'angle dièdre entre carbonyle et oxiranne est semblable au précédent mais ce squelette plus flexible et moins encombré que le squelette stéroïdique présente une meilleure similitude avec les oxydes de pulégone.

- *dyprnone.*

L'étude de cette série a déjà été effectuée par ZIMMERMAN (21) Cependant, bien qu'une épimérisation soit exposée lors d'une communication orale en 1961, une publication trois ans plus tard ne relate qu'une réaction différente de ce même composé. Aucune autre depuis cette date ! Il nous a donc semblé intéressant de reprendre cette étude sur des époxycétones dédoublées.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) J.G. CALVERT et J.N. PITTS Jr., Photochemistry, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1966, p. 244.
- (2) a) H.E. ZIMMERMAN et D.I. SCHUSTER, J.amer.chem.Soc., 1962,84, 4527.
b) H.E. ZIMMERMAN, Advances in photochemistry, Vol.I, Interscience publishers, 1963, p. 183.
c) H.E. ZIMMERMAN, Tetrahedron, Suppl., 1963, 19, 393.
- (3) a) N.J. TURRO, Molecular photochemistry, Benjamin, New York, 1965.
b) H.J. TURRO, J.C. DALTON, K. DAWES, G. FARRINGTON, R. HAUTALA, D. MORTON, M. NIEMCZYK et N. SCHORE, Acc. of chem.Res.,1972,5,92.
- (4) E.W. ABRAHAMSON, J.G.F. LITTLER et K.P. VO,J. chem.Phys., 1966, 44, 4082.
- (5) a) K. SCHAFFNER, Pure and appl.Chem., 1968, 16, 75.
b) B.E. KAPLAN et A.L. HARTWIG, Tetrahedron Letters, 1970, p. 4855.
- (6) a) A.N. STRACHAN et F.E. BLACET, J.amer.chem.Soc., 1955, 77, 5254.
b) L. FARKAS, Z. physik.Chem.,(Leipzig), 1933, 23, 89.
c) C. WEIZMANN, Y. HIRSHBERG et E. BERGMANN, J.amer.chem.Soc., 1936, 58, 1675 ; 1938, 60, 1799.
d) I. MANDEL et A.D. Mc LAREN, J.amer.chem.Soc., 1951, 73, 1826.
- (7) N.L. ALLINGER, J.C. TAI et M.A. MILLER, J.amer.chem.Soc.,1966,88,4495.
- (8) J.J. HLAVKA et P. BITHA, Tetrahedron Letters, 1966, p. 3843.
- (9) G.A. TAYLOR, Chem.Comm., 1967, p. 896.
- (10) J. KOSSANYI et B. FURTH, Actualité Chimique, 1974,n° 2, p.7.
- (11) a) A. PADWA, Organic Photochemistry, vol.1, O.L. CHAPMAN, M. Decker, New York, 1967, p. 91.
b) A. PADWA, Acc. of chem.Research, 1971, 4, 48.
- (12) J.L. PIERRE, Ann.Chim., 1966, 1, 159.
- (13) J.P. PETE, Bull.Soc.chim., 1967, p.357.
- (14) R.E. PARKER et N. ISSACS, Chem.Rev., 1959, 59, 737.

- (15) C.A. COULSON et W.E. MOFFITT, J.chem.Phys., 1947, 15, 151.
- (16) a) R. HOFFMANN, Tetrahedron Letters, 1965, p. 3819.
b) H. MARSMANN, J.B. ROBERT et J.R. VAN WAZER, Tetrahedron 1971, 27, 4377.
- (17) J.L. PIERRE, Ann.Chim., 1966, 1, 383.
- (18) a) A.B. TURNER, R.E. LUTZ, N.S. Mc FARLANE et D.W. BOYKIN, J.org. Chem., 1971, 36, 1107.
b) C.D. POULTER, R.S. BOIKERS, J.I. BRAUMAN, S. WINSTEIN, J.amer. chem.Soc., 1972, 94, 2291.
- (19) a) W.G. DAUBEN et G.H. BEREZIN, J.amer.chem.Soc., 1967, 89, 3449.
b) C.H. HEATHCOCK et S.R. POULTER, J.amer.chem.Soc., 1968, 90, 3766.
c) M.J. JORGENSEN et T. LEUNG, J.amer.chem.Soc., 1968, 90, 3769.
d) S. DANISHEFSKY, G. ROUNYAK et R. CAVANAUGH, Chem.Comm., 1969, p.636.
e) J.C. BOURMANNE, G. LEROY et J. WEILER, Tetrahedron, 1970, 26, 2281.
f) W.G. DAUBEN et R.E. WOLF, J.org.Chem., 1970, 35, 374, 2361.
g) J.Y. GOLET et M. PEREYRE, C.R. Acad.Sci.1971, 273C, 1183.
h) J.M. NORMANT et J. CANTACUZENE, Tetrahedron Letters, 1971, p. 2405.
i) S.A. MONTI, J.org.Chem., 1970, 35, 380.
j) A. MOSCOWITZ, K. MISLOW, M.A.W. GLASS et C. DJERASSI, J.amer.chem. Soc. 1962, 84, 1945.
k) C. DJERASSI, W.KLYNE, T.NORIN, G. OHLOFF et F. KLEIN, Tetrahedron, 1965, 21, 163.
l) J.L. PIERRE, P. CHAITEMPS et P. ARNAUD, C.R.Acad.Sci.1965, 261B, 2231.
m) J.L. PIERRE et P. ARNAUD, C.R. Acad.Sci., 1966, 263B, 557.
n) J.L. PIERRE, R. BARLET et P. ARNAUD, Spectrochim.Acta, 1967, 23A, 229.
o) J.F. TOCANNE, Tetrahedron, 1972, 28, 389.
p) J. DALTON, J. WILLIAMS et J. SNYDER, Tetrahedron Letters, 1975, p.1823.
q) D.H. MARR et J.B. STOTHERS, Can.J.Chem., 1967, 45, 225.
r) J.L. PIERRE, P. GUILLAUD, R. BARLET et P. ARNAUD, Ann.Chim., 1971, 6, 331.
s) G. DAVIAUD et P. MIGINIAC, Tetrahedron Letters, 1972, p.997.
- (20) S. BODFORSS, Chem.Ber., 1918, 51, 214.
- (21) a) H.E. ZIMMERMAN, 17 th national organic chemistry Symposium, Bloomington, 1961, p.31.
b) H.E. ZIMMERMAN, B.R. COWLEY, C Y. TSENG et J.M. WILSON, J.amer. chem.Soc., 1964, 86, 947.
- (22) H.E. ZIMMERMAN et R.D. SIMKIN, Tetrahedron Letters, 1964, p. 1847.

- (23) a) C.K. JOHNSON, B. DOMINY et W. REUSCH, J.amer.chem.Soc., 1963, 85, 3894.
b) C.S. MARKOS et W. REUSCH, J.amer.chem.Soc., 1967, 89, 3363.
c) C.S. MARKOS, Thèse 1967, MICHIGAN, chem.Abs., 1968, 69, 26511s.
- (24) a) C. LEHMANN, K. SCHAFFNER et O. JEGER, Helv.chim.Acta, 1962, 45, 1031.
b) H. WEHRLI, C. LEHMANN, K. SCHAFFNER et O. JEGER, Helv.chim. Acta, 1964, 47, 1336.
c) H. WEHRLI, C. LEHMANN, P. KELLER, J.J. BONNET, K. SCHAFFNER et O. JEGER, Helv.chim.Acta, 1966, 49, 2218.
d) P. KELLER, F.G. EGGART, H. WEHRLI, K. SCHAFFNER et O. JEGER, Helv.chim.Acta, 1967, 50, 2259.
e) H. WEHRLI, C. LEHMANN, T. IIZUKA, K. SCHAFFNER et O. JEGER, Helv.chim.Acta, 1967, 50, 2403.
f) K. SCHAFFNER, Angew. Chemie 1971, 10, 201.
g) H.J. WÜTRICH, A. SIEWINSKI, K. SCHAFFNER et O. JEGER, Helv.chim. Acta, 1973, 56, 239.
h) E.P. MÜLLER et O. JEGER, Helv.chim.Acta, 1975, 58, 2173.
- (25) a) J.P. PETE et M.L. VILLAUME, Tetrahedron Letters, 1969, p. 3753.
b) M.L. VILLAUME, Thèse NANCY, 1970, CNRS n° A0 5068.
c) J.P. PETE et M.L. VIRIOT-VILLAUME, Bull.Soc.chim., 1971, p.3699, p.3709.
- (26) a) S.P. PAPPAS, R.M. GRESHAM et M.J. MILLER, J.amer.chem. Soc., 1970, 92, 5797.
b) S.P. PAPPAS, L. BAO, J.amer.chem.Soc., 1973, 95, 7906.
- (27) J.M. DUNSTON et P. YATES, Tetrahedron Letters, 1964, p.505.
- (28) a) E.F. ULLMAN, J.amer.chem.Soc., 1963, 85, 3529.
b) E.F. ULLMAN et J.E. MILKS, J.amer.chem.Soc., 1964, 86, 3814.
c) E.F. ULLMAN et W.A. HENDERSON, J.amer.chem.Soc., 1964, 86, 5050 ; 1966, 88, 4942.
- (29) a) A. PADWA, Tetrahedron Letters, 1964, p. 813.
b) A. PADWA et R. HARTMAN, J.amer.chem.Soc., 1966, 88, 1518.
- (30) B. MOISAN, Thèse - RENNES, 1973.
- (31) V.T. RAMAKRISHNAN et J. KAGAN, J.org.Chem., 1970, 35, 2898.
- (32) C. MEYSTRE, J. SCHMIDLIN, H. KAUFMAN et G. ANNER, Helv.chim.Acta, 1972, 55, 338.

- (33) a) H. BECKER, T. BREMHOLT et E. ADLER, Tetrahedron Letters, 1972, p.4205.
b) H. BECKER, B. RUGE et T. WESTLÖF, Tetrahedron Letters, 1975, p. 253.
- (34) J.M. BESSIERE, H. CHRISTOL et Z. VOSSOUGH, C.R. Acad.Sci., 1973, 276C, 307.
- (35) T. GIBSON, J.org.Chem., 1974, 39, 845.
- (36) a) J.R. WILLIAMS et G.M. SARKISIAN, J.org.Chem., 1972, 37, 4463.
b) J.R. WILLIAMS, G.M. SARKISIAN, J. QUIGLEY, A. HASIUK et R. VANDER-VENNEN, J.org.Chem., 1974, 39, 1028.
- (37) D. SCHNEIDER et F. EASTWOOD, Aust.J.chem., 1972, 25, 2185.
- (38) D.J. DEWAR, Thèse, SASKATOON, 1973, n° 73-26.
- (39) P. HART, M. VERMA et I. WANG, J.org.Chem., 1973, 38, 3418.
- (40) S. MEJER et L. JABLONSKI, Roczniki chem.Ann.Soc.chim. Polonorum, 1967, 41, 45.
- (41) V.ZHIGACHEV, Y. SMUSHKEVICH et N. SUVOROV, Zh.Vses.Khim.obshchest., 1973, 18, 348.
- (42) W.M. HORSPOOL, J.chem.Soc., 1971, C, 400.
- (43) M.R. PARTHASARATHY et D.K. SHARMA, Ind.J.Chem., 1974, 12, 1009.
- (44) M. JIMINEZ, L. RODRIGUEZ-HAHN et J. ROMO, Rev.Latrioum Quim., 1974, p. 184.
- (45) a) K. MARUYAMA, S.ARAKAWA et T. OYSUKI, Tetrahedron Letters, 1975, p.2433.
b) K. MARUYAMA et S. ARAKAWA, Chem. Letters, 1974, p. 719.
- (46) H. KATO, K. YAMAGUCHI et K.TEZUKA, Chem.Letters, 1974, 1089.
- (47) R.R. SAUERS et A. SHURPIK, J.org.Chem., 1967, 32, 3120.
- (48) K. SCHAFFNER et O. JEGER, Tetrahedron, 1974, 30, 1891.
- (49) O.L. CHAPMAN, réf.(2b), p.378.
- (50) O. JEGER, K. SCHAFFNER et H. WEHRLI, Pure and appl.Chem., 1964, 9, 555.

- (51) O. JEGER et K. SCHAFFNER, Pure and appl. Chem., 1970, 21, 247.
- (52) J.A. WATERS, Y. KONDO et B. WITKOP, J. pharm.Sc., 1972, 61, 321.
- (53) N.R. BERTONNIERE et G.W. GRIFFIN, Organic Photochemistry, vol.3, O.L. CHAPMAN, M. DEKKER, Inc., New York, 1973, p. 138.
- (54) P.J. WAGNER, Acc.of chem.Res., 1971, 4, 168.
- (55) E. WEITZ et A. SCHEFFER, Chem.Ber., 1921, 54, 2327.
- (56) E.F. ULLMAN, U.S. Pat.3, 329, 502.
- (57) R. PÜTTER et W. DILTNEY, J. prakt.Chem., 1937, 149, 183; 150, 40.
- (58) K. UNDHEIM et B.P. NILSEN, Acta chem.Scand., 1975, B29, 593.
- (59) a) H. HAMBERGER et R. HUISGEN, Chem.Comm., 1971, p. 1190.
b) A. DAHMEN, H. HAMBERGER, R. HUISGEN et V. MARKOWSKI, Chem. Comm., 1971, p. 1192.
- (60) a) P.J. WAGNER, J.amer.chem.Soc., 1967, 89, 2503.
b) D.R.G. BRIMAGE, R.S. DAVIDSON et P.F. LAMBETH, J.chem.Soc., 1971, C, 1241.
- (61) N.J. TURRO et D. Mc DANIEL, Molec.Photochemistry, 1970, p. 39.
- (62) a) J.C. POMMIER et J. VALADE, Bull.Soc.chim., 1965, p.975.
b) M. PEREYRE et J. VALADE, Bull.Soc.chim., 1967, p.1928.
c) M. PEREYRE et J.Y. GODET, Tetrahedron Letters, 1970, p.3653.
d) J.Y. GODET et M. PEREYRE, C.R. Acad.Sci., 1973, 277C, 211.
e) J.P. QUINTARD et M. PEREYRE, Bull.Soc.chim., 1972, p:1950.
f) Cf. (19g).
- (63) a) G.W. GRIFFIN, Angew. Chem.internat. Edit., 1971, 10, 537.
b) R.S. BECKER, R.O. BOST, J. KOLC, N.R. BERTONNIERE, R.L. SMITH et G.W. GRIFFIN, J. amer.chem.Soc., 1970, 92, 1302.
- (64) A. PADWA et W. EISENHARDT, J. amer.chem.Soc., 1971, 93, 1400.
- (65) J. RIGAUDY et P. DERIBLE, Bull.Soc.chim., 1965, p.3047,3055,3061.

- (66) a) H. NOZAKI, Z. YAMAGUTI et R. NOYORI, Tetrahedron Letters, 1965, p. 37.
b) H. NOZAKI, Z. YAMAGUTI, T. OKADA, R. NOYORI et M. KAWANISI, Tetrahedron, 1967, 23, 3993.
c) T. OKADA, K. KAMOGAWA, M. KAWANISI et H. NOZAKI, Bull.chem.Soc. Jap., 1970, 43, 2908.
d) H. KATO, M. MIYAMATO, M. KAWANISI et H. NOZAKI, Tetrahedron, 1970, 29, 2975.
- (67) a) N.J. TURRO, W.B. HAMMOND et P.A. LEERMAKERS, J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 2775.
b) N.J. TURRO et T. COLE, Tetrahedron Letters, 1969, p. 3451.
c) H.V. HOSTELLER, Tetrahedron Letters, 1965, p. 1941.
d) R.C. COOKSON, A.G. EDWARDS, J. HUDEC et M. KINGSLAND, Chem. Comm., 1965, p. 98.
e) A.P. KRAPCHO et F.J. WALLER, J. org. Chem., 1972, 37, 1079.
f) K. KIMURA, M. TAKAMURA, A. KUNAI et Y. ODAIRA, Chem. Comm., 1974, p. 685.
- (68) D. BELLUS^V, Advances in Photochemistry, Vol. 8, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1971, p. 149.
- (69) C.L. Mc INTOSH, Can. J. Chem., 1967, 45, 2267.
- (70) a) A.C. DAY et M.A. LEDLIE, Chem. Comm., 1970, p. 1265
b) M. YOSHOKA et M. HOSHINO, Tetrahedron Letters, 1971, p. 2413.
- (71) A. FOUCAUD, Communication personnelle.
- (72) a) E.F. ULLMAN et J.E. MILKS, J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 1312.
b) B. MOISAN, A. ROBERT et A. FOUCAUD, Tetrahedron, 1967, 30, 2857.
c) J.N. LOWN, K. MATSUMOTO, Can. J. Chem., 1971, 49, 3443.
- (73) E.M. KOSOWER et M. ITO, Proc. chem. Soc., 1962, p. 25.
- (74) a) G. LE GUILLANTON, Bull. Soc. chim., 1966, p. 38 ; 1969, p. 2871.
b) H.O. HOUSE et R.L. WASSON, J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 4394.
c) H.M. WALTON, J. org. Chem., 1957, 22, 1161.
- (75) J.W. AGNER, F.W. EASTWOOD et R. ROBINSON, Tetrahedron 1966, supplément n° 7, 277.
- (76) a) R.C. COOKSON, J. chem. Soc., 1954, p. 282.
b) Cf. (5a).
- (77) D.R. ARNOLD et L.A. KARNISCHKY, J. amer. chem. Soc., 1970, 92, 1404;
- (78) D.J. WILLIAMS, P. CRUTTI, B. MACCHIA et F. MACCHIA, Tetrahedron, 1975, 31, 993.

C H A P I T R E I I

SYNTHESE et STEREOCHIMIE DES EPOXYCETONES

PREMIERE SERIE

SERIE BENZYLIDENE-3-A-NOR-5 α -CHOLESTANONE-2. (19)

I.- SYNTHÈSE ET STRUCTURE DES CÉTONES BENZYLIDIENIQUES 5 et 6.

Le schéma retenu pour préparer les époxycétones 1 à 4 fait intervenir les cétones 5 et 6 comme intermédiaires. Celles-ci sont obtenues par action du benzaldéhyde sur la A-nor-5 α -cholestanone-2 dans une solution de potasse méthanolique bouillante. Lorsque la réaction est conduite à température ambiante, on isole surtout le β -cétol 9 (90% de la cétone transformée). Formellement, huit cétones benzylidéniques peuvent être attendues ; parmi celles-ci, quatre résultent de la fixation d'une seule molécule de benzaldéhyde sur la cétone stéroïde. L'analyse centésimale et l'étude R.M.N. permettent d'exclure immédiatement les autres possibilités résultant de la fixation de deux molécules de benzaldéhyde. Il est connu que l'alkylation peut s'effectuer, suivant les conditions, en 1 ou en 3, sur la A-nor-5 α -androstanone-2 (2). Cependant, en présence d'une base forte et de formaldéhyde, ce même composé conduit essentiellement à l'hydroxyméthylène-3 cétone correspondante. On peut s'attendre à ce que l'orientation vers la position 3 soit plus favorisée encore lors de la condensation du benzaldéhyde. En effet, les interactions très importantes entre le groupe benzyle, le méthyle 19 et le méthylène 11 semblent exclure la formation de 7 et 8.

La structure 5 et 6 pour les benzylidénécétones obtenues résulte des observations suivantes :

a) L'interconversion de 5 et 6 est extrêmement aisée par action d'un agent acide (3) ou plus simplement de la lumière visible (A) ; elle implique que les deux composés obtenus sont des isomères géométriques.

b) L'examen du signal du proton vinylique du groupe benzylidène en R.M.N., doublet dans les deux composés ($J = 2,4$ Hz pour 5; $J = 3,2$ Hz pour 6) montre que ce proton vinylique est couplé avec un hydrogène allylique (3b, 4) ; il est en effet exclu que l'hydrogène vinylique du groupe benzylidène soit couplé avec les protons situés en α' du carbonyle, c'est-à-dire avec les protons méthyléniques fixés sur C-3 dans les structures 7 et 8 (4). L'analyse R.M.N. des benzylidènes cétones n'est donc compatible qu'avec les structures 5 et 6 ; dans celles-ci, le proton vinylique est couplé avec H-5.

c) La configuration Z ou E au niveau de la double liaison éthylénique est déterminée au moyen des propriétés spectrales R.M.N. ; ni l'infrarouge, ni la spectroscopie UV ne permettent ici de résoudre la stéréochimie. En effet, dans les spectres I.R. , les bandes de vibration du carbonyle et de la double liaison voisine ont des intensités et des positions très semblables pour les deux composés. En U.V., les composés benzylidéniques analogues de configuration E présentent, en absence de gêne stérique, une absorption plus intense que l'isomère Z correspondant ; on observe en outre des variations importantes dans les positions des maxima d'absorption relatifs à la bande π, π^* (5) d'un isomère à l'autre. Cependant, la fréquence du maximum d'absorption de l'isomère E est plus élevée que celle de l'isomère Z pour les α -benzylidèncyclopentanones (1c) et cette tendance est plus marquée en série stéroïde. On peut attribuer cette différence de comportement à une déformation importante du système conjugué dans l'isomère E par suite des interactions qui existent entre le phényle et le méthylène 6.

* Cette isomérisation photochimique est très efficace (1). La purification et le stockage de ces cétones doivent être réalisés à l'abri de la lumière si l'on veut obtenir les deux isomères géométriques purs.

d) Dans les spectres R.M.N. d' α -benzylidènecyclanones, le proton vinylique sort toujours à champ plus bas dans le stéréoisomère E (6). Les valeurs $\delta_H = 6,15$ ppm et $\delta_H = 7,4$ ppm, obtenues pour le proton vinylique dans 5 et 6 respectivement, sont en accord avec la structure proposée. La constante de couplage allylique observée pour le proton vinylique est plus importante dans 6 ce qui est conforme aux observations déjà réalisées sur des systèmes analogues (6b).

La configuration des deux centres asymétriques créés au niveau du β -cétol 9 résulte des observations suivantes :

a) Pour le carbone en 3

Les conditions de l'obtention de 9 (milieu fortement basique et épimérisant, réversibilité de l'addition) doivent conduire au produit thermodynamique (Ph CHOH en position α). De plus, la position du CH_3 -19 de 9 (47 Hz) est voisine de celle de la A-nor-5 α -cholestanone-2 (51 Hz) et une position β du groupe en 3 aurait un effet plus important sur ce méthyle (20).

b) Pour le carbone en 3'

Le spectre dans l'infra-rouge proche qui montre une forte chélation intramoléculaire entre hydroxyle et carbonyle ($\nu = 3522 \text{ cm}^{-1}$) et la valeur de la constante de couplage entre les protons 3 et 3' ($^3J=3$ Hz) démontrent la stéréochimie érythro de la chaîne exocyclique (21).

II.- REACTIONS PARTICULIERES.

A/ DES CETONES BENZYLIDENIQUES 5 et 6.

Alors que l'hydrogénation de la double liaison des cétones benzylidéniques s'effectue en général facilement (22), celle de 5 et 6 se fait difficilement et donne de nombreux produits ; le produit majoritaire obtenu semble être l'alcool α benzylique correspondant.

La réduction par $\text{Li AlH}_4 - \text{Al Cl}_3$ (23) de 5 ou 6 donne de nombreux produits non identifiés tandis que la réduction suivant WOLF-KISHNER de 5 comme de 6 donne le même produit auquel nous avons attribué la structure benzylidène-3-5 α -cholestane 23 mais dont la stéréochimie de la double liaison n'a pas été précisée.

B/ DU β -CÉTOLE 9

La deshydratation de ce composé est difficile et de nombreuses méthodes ont été employées sans succès (24, 25). Le reflux de 9 dans la pyridine contenant du chlorure de tosyloxy donne le mélange de 5 et 6 (26).

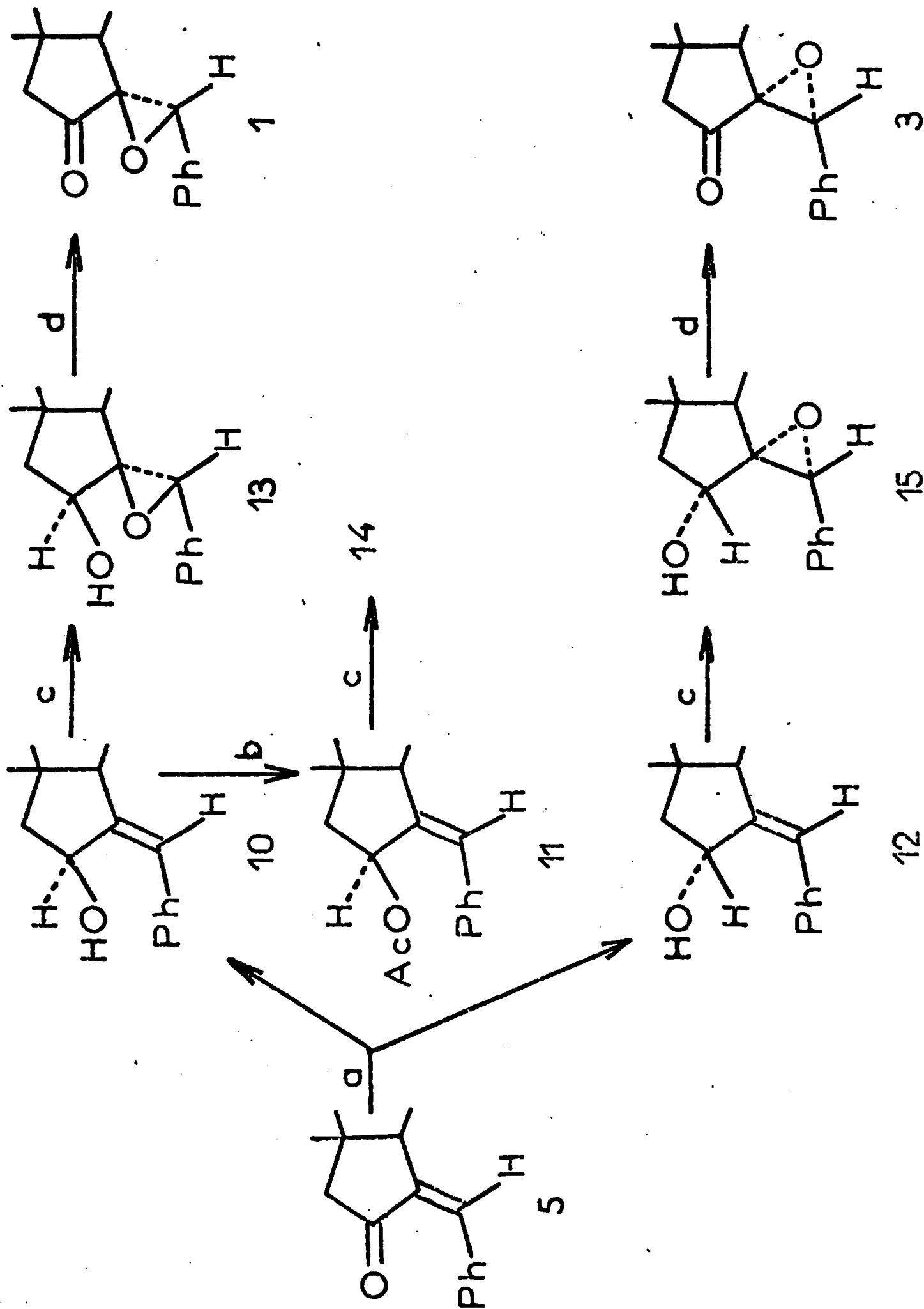
Le β -cétole 9 par réduction de WOLF-KISHNER subit, en même temps que la réduction du carbonyle, l'élimination du substituant en 3' pour donner le A-nor-5 α -cholestane.

III.- SYNTHÈSE DES ÉPOXYCÉTONES 1 à 4.

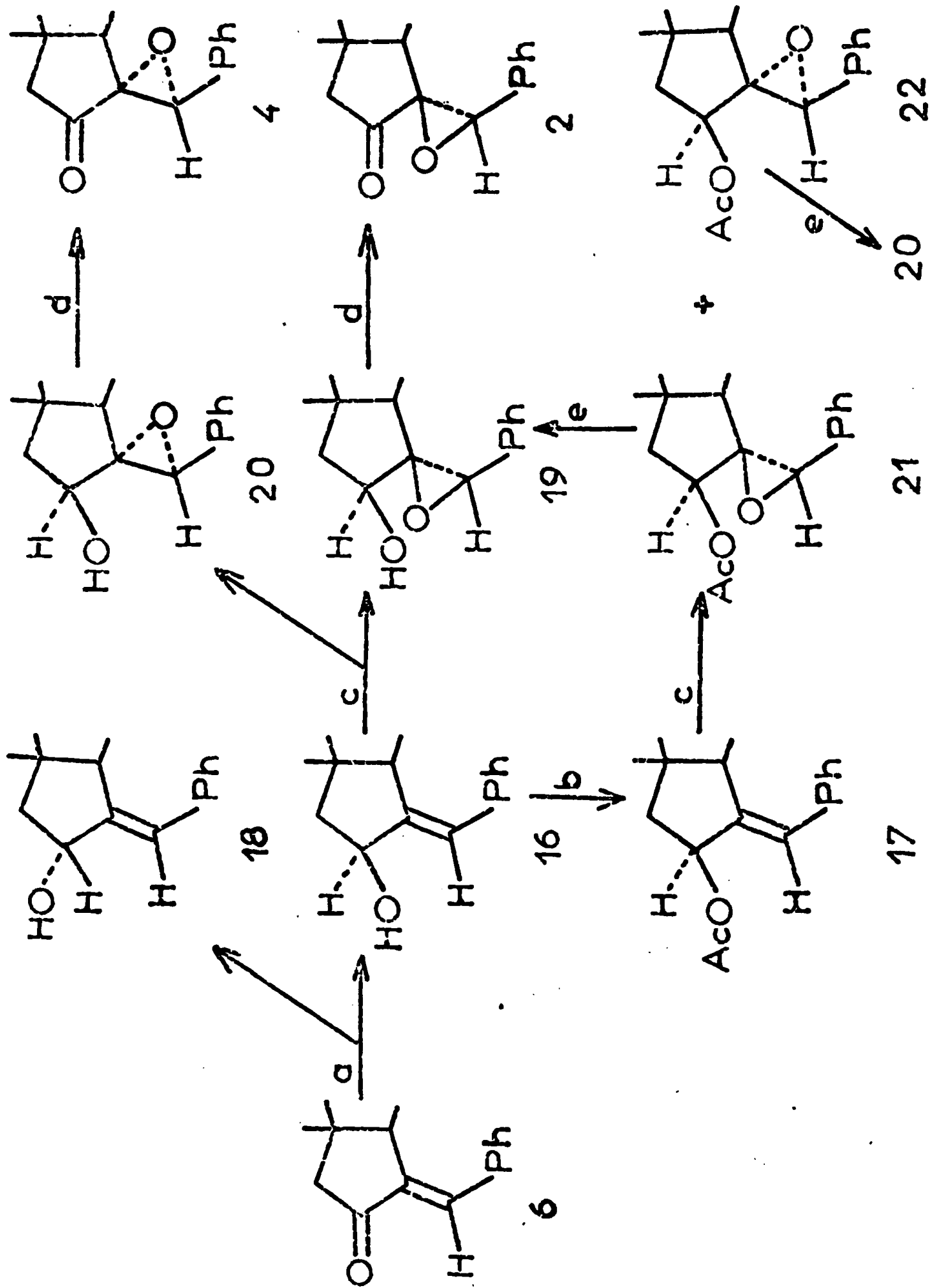
L'époxydation directe des cétones benzylidéniques 5 et 6 par l'eau oxygénée ou par un peroxyacide ne conduit pas aux époxycétones attendues (7). Les tableaux II₁ et II₂ décrivent leur synthèse.

La réduction de 5 par le borohydrure de sodium conduit à un mélange de deux alcools allyliques 10 (85%) et 12 (15%). Par contre, la réduction de 6 conduit à un mélange d'alcools dans lequel l'isomère est pratiquement absent : 16 (>99%) et 18 (<1%). Les alcools 10 et 12 conduisent de manière stéréospécifique aux époxyalcools 13 et 15. Par contre, l'époxydation de 16 fournit un mélange des alcools 19 (42%) et 20 (58%). L'époxydation de l'acétate allylique 17 conduit à un mélange d'époxyacétates 21 et 22 que l'on transforme en alcools 19 et 20 par saponification. Dans des conditions d'oxydation analogues, l'acétate allylique 11 est transformé en un produit 14 différent d'un époxycétate ; sa structure n'a pas été déterminée. Les époxycétones 1 à 4 sont obtenues par oxydation des époxyalcools correspondants par le complexe CrO_3 -pyridine.

TABEAU II₁



a : NaBH_4 - MeOH ; b : Ac_2O - pyridine ; c : acide p-nitroperbenzoïque-éther ; d : CrO_3 -pyridine.



EAU II₂: a : NaBH₄-MeOH ; b : Ac₂O-pyridine ; c : acide p-nitroperbenzoïque-éther ; d : CrO₃-pyridine ; e : KOH-MeOH

IV.- ETUDE STEREOCHIMIQUE.

Pour les buts recherchés, il est indispensable de connaître la stéréochimie au niveau de l'oxiranne. Pour la déterminer, nous avons dû établir la configuration des centres asymétriques créés à chaque étape c'est-à-dire au niveau des alcools allyliques, puis des époxyalcools. Nous avons dû vérifier enfin que l'oxydation chromique des époxyalcools maintenait la configuration de l'oxiranne.

A/ STEREOCHIMIE DES ALCOOLS ALLYLIQUES.

La réduction des cétones benzylidéniques 5 et 6 par le borohydrure de sodium s'effectue sélectivement au niveau du carbonyle et n'affecte pas la stéréochimie de la double liaison (A). L'oxydation des alcools 10, 11 et 16, 18 par le complexe CrO₃-pyridine redonne les cétones 5 et 6 respectivement. L'examen des alcools allyliques en RMN montre que le proton vinylique donne un signal à 6,7 et 6 ppm pour une configuration E et Z de la double liaison respectivement. Ces faits confirment que la double liaison n'a pas été affectée au cours de la réduction (6b).

La réduction de cétones analogues s'effectue essentiellement de manière à introduire l'ion hydrure par la face la moins encombrée (9). On peut donc penser que les alcools 10 et 16 prépondérants possèdent une configuration β de l'hydroxyle.

L'étude RMN de la position du signal du méthyle 19 et l'application des règles de ZÜRCHER (10) au calcul à priori de la position de ce signal confirment cette attribution ; le tableau II₃ fait apparaître une bonne coïncidence entre les valeurs calculées et les valeurs expérimentales donnant la position de ce signal. De plus, une étude en présence de Eu (dpm)₃ sur 10 et 12 donne pour le déplacement induit du signal du méthyle 19 un Δ Eu plus important lorsque l'hydroxyle est β (11).

* Des isomérisations de cétones éthylidéniques et benzylidéniques ont déjà été observées en milieu basique (6b, 8). Etant donné la très grande sensibilité de 5 et 6 aux agents chimiques (vide supra) il était donc important de vérifier que le milieu basique résultant de l'utilisation du borohydrure de sodium n'affecte pas la stéréochimie au niveau de la double liaison.

TABLEAU II₃ : Positions du CH₃-19.

PRODUIT	CH ₃ 19		PRODUIT	CH ₃ 19	
	trouvé	calculé		trouvé	calculé
Benzylidène-3-A-nor-5α-cholestane (Z)			Benzylidène-3-A-nor-5α-cholestane (E)		
<u>5</u> céto-2	48,5		<u>6</u> céto-2	49,5	
<u>10</u> hydroxy-2β	49,5	48,5 + 4 = 52,5	<u>16</u> hydroxy-2β	52	49,5 + 4 = 53,5
<u>12</u> hydroxy-2α	35	48,5 - 10 = 38,5	<u>18</u> hydroxy-2α	non résolu	49,5 - 10 = 39,5
<u>11</u> acétoxy-2β	46,5	48,5 + 0 = 48,5	<u>17</u> acétoxy-2β	50	49,5 + 0 = 49,5

a) Solvant : CDCl₃. Unités : Hz

b) Les incréments utilisés sont ceux de la réf. 10a et utilisent la A-nor-5α-cholestanone-2 comme référence.

La stéréochimie des alcools allyliques est donc bien celle que nous avons indiquée.

B/ STEREOCHIMIE DES EPOXYALCOOLS.

Comme nous l'avons dit, l'époxydation de 10 et 12 est stéréospécifique, il est donc probable que l'oxygène oxirannique et l'hydroxyle seront cis. L'isomérisation au niveau de la double liaison est exclue en considérant le mécanisme de l'époxydation (12, 13) d'une part, et l'absence d'isomérisation dans l'alcool allylique récupéré d'autre part.

La configuration relative de l'oxiranne et de l'hydroxyle dans les époxyalcools a été déterminée au moyen de l'infra-rouge en considérant les liaisons hydrogènes présentes dans chacun des isomères. De nombreux travaux (13b, 14) montrent que l'hydroxyle d'un α -époxyalcool peut former deux liaisons hydrogènes avec l'oxiranne si la distance entre les deux centres liants est inférieure à 3,4 Å (15).

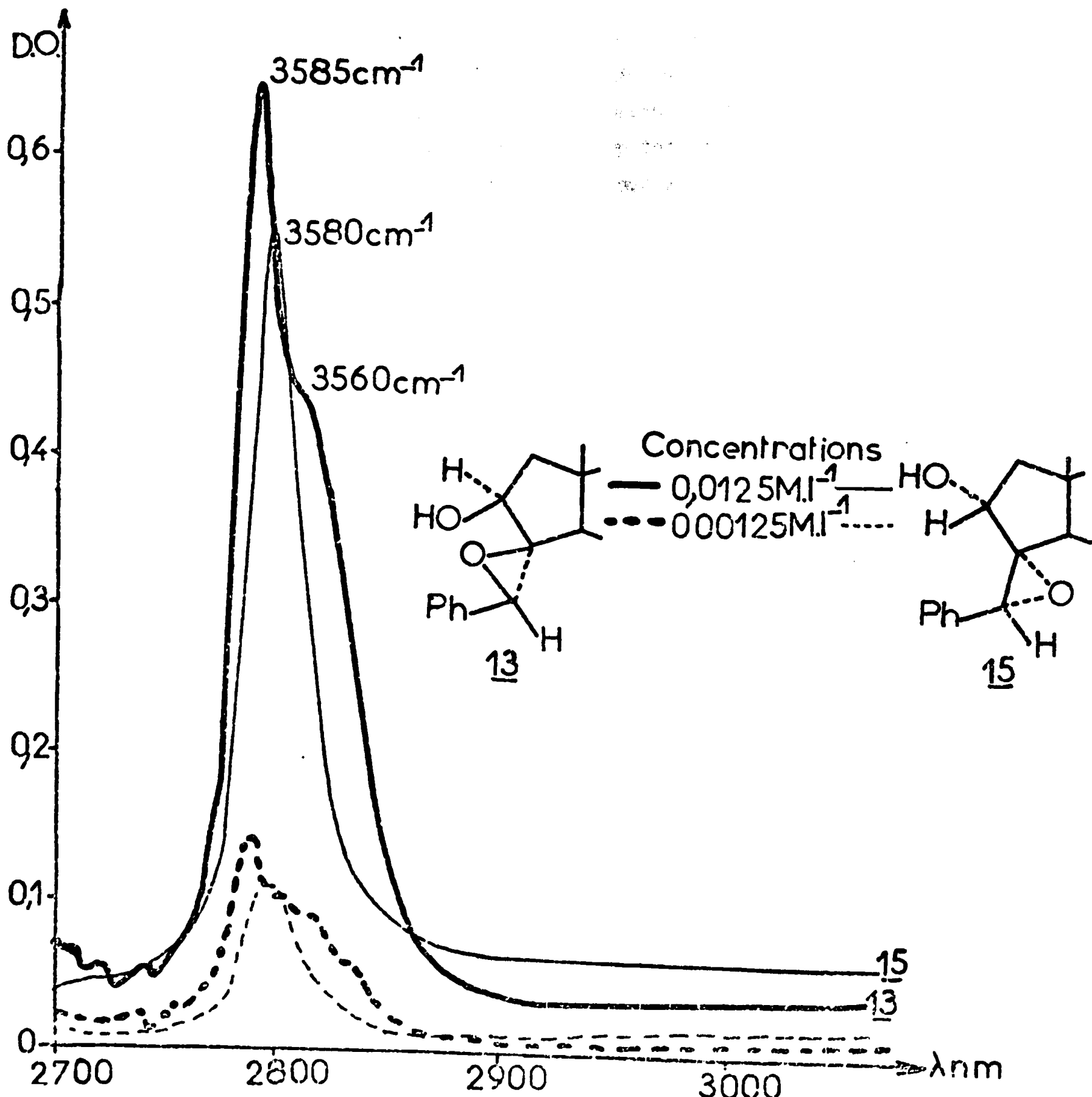
L'examen des modèles de DREIDING des différents époxyalcools montre que la liaison hydrogène ne peut avoir lieu que si les deux groupes sont cis.

1. - Alcools 13 et 15.

Le tableau II₄ donne l'allure des bandes de vibration de l'hydroxyle en fonction de la dilution et permet de vérifier l'attribution de la configuration de l'oxiranne.

Les bandes observées sont indépendantes de la dilution. Si nous considérons $\nu_{\text{OH-libre}} = 3625 \text{ cm}^{-1}$ pour un époxyalcool qui ne donne pas de liaison hydrogène intramoléculaire (vide infra), nous obtenons deux bandes pour 13 ($\Delta\nu_1 = 40 \text{ cm}^{-1}$, $\Delta\nu_2 = 65 \text{ cm}^{-1}$) et une seule bande pour 15 ($\Delta\nu = 45 \text{ cm}^{-1}$).

TABLEAU II₄ : I.R. proche de 13 et 15.



Dans 13, les deux bandes $\nu_{\text{OH-lié}}$ sont attribuées à une liaison O-H---oxiranne pour la bande à 3560 cm^{-1} et à une liaison O-H--- C_6H_5 pour la bande à 3585 cm^{-1} ($d \approx 2,8 \text{ \AA}$). L'existence simultanée de ces deux bandes prouve la configuration β de l'oxiranne.

Dans 15, la configuration de l'hydroxyle est α . La distance entre l'hydroxyle et le groupe phényle est trop importante ici ($d=3,5 \text{ \AA}$) (15) pour permettre une association intramoléculaire (16). La bande observée ($\Delta\nu=45\text{cm}^{-1}$) est attribuée à une liaison O-H---oxiranne, d'où on en déduit la configuration α de cet oxiranne. Les possibilités d'une stéréochimie β de celui-ci et d'une association O-H---phényle rendant compte du $\Delta\nu=45\text{cm}^{-1}$ sont également exclues par les résultats de l'oxydation des deux époxyalcools 13 et 15. En effet, ceux-ci conduisent à deux époxycétones différentes.

2.- Alcools 19 et 20.

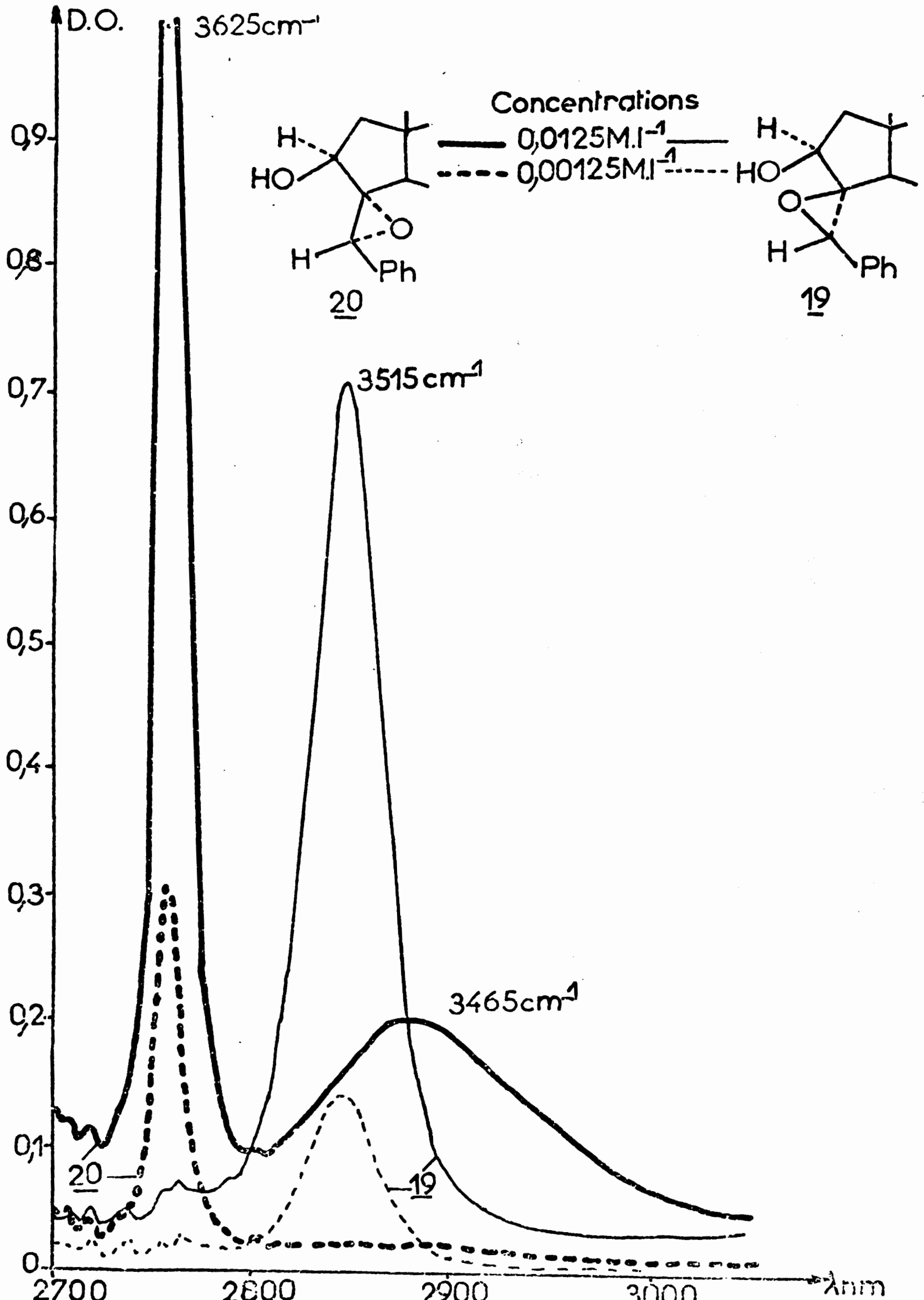
Ces deux alcools sont obtenus par époxydation de l'alcool 16. Le tableau II₅ représente les bandes de vibration de l'hydroxyle pour des dilutions différentes. Aucune liaison hydrogène n'est possible entre le phényle et l'hydroxyle (distances trop importantes).

L'alcool 20 présente une bande hydroxyle intermoléculaire qui disparaît lorsque la solution est diluée et une bande hydroxyle libre à 3625 cm^{-1} que l'on prend comme référence. Aucune liaison hydrogène avec l'oxiranne n'est mise en évidence. Celui-ci possède donc la configuration α indiquée dans 20.

L'alcool 19 possède une très forte association intramoléculaire $\Delta\nu=110 \text{ cm}^{-1}$ que l'on attribue à une liaison O-H---oxiranne. Nous pouvons attribuer sur cette base la stéréochimie β à l'oxygène époxydique 19.

3.- Remarques.

Les alcools 10 et 16 possédant tous deux l'hydroxyle en position 2 devraient donner la même sélectivité lors de l'époxydation,



en absence d'autres facteurs stériques. Le manque de sélectivité obtenu à partir de 16 pourrait être imputé à la réaction de 16 dans une conformation telle que le phényle encombrerait davantage la face β en essayant de minimiser l'interaction avec le méthylène 6. Il en résulterait une atténuation de l'induction asymétrique par l'hydroxyle.

PIERRE et Coll. (17) ont montré dans un époxyalcool que le proton fixé en β sur l'oxirane, et syn relativement à l'hydroxyle, résonne à champ plus faible en RMN que s'il occupe la position β et anti. La présence d'un phényle susceptible d'interagir avec le cycle B et de se trouver dans une conformation privilégiée n'a pas permis de vérifier ce fait dans les époxyalcools 13, 15, 19 et 20.

C/ STEREOCHIMIE DES EPOXYCETONES.

L'oxydation douce des époxyalcools précédents par le complexe CrO_3 -pyridine (18) conduit à quatre époxycétone différentes, ce qui indique que la stéréochimie au niveau de l'oxirane n'est pas affectée au cours de l'oxydation.

L'étude RMN des époxycétone confirme l'attribution des structures. Tout comme dans la cétone benzylidénique correspondante, le signal du proton benzylique cis relativement au carbonyle considéré dans 2 et 4 résonne à champ plus bas que dans les isomères 1 et 3 où il occupe une position relative trans. De plus, l'allure du signal des protons du groupe phényle est très similaire dans 2, 4 et 6 (singulet) d'une part, 1, 3 et 5 (multiplet de très grande largeur à mi-hauteur) d'autre part.

DEUXIEME SERIE

SERIE BENZYLIDENE-2-5 α -CHOLESTANONE-3.

I.- BENZYLIDENE-2-5 α -CHOLESTANONE-3 : 25 et 26.

La benzylidène-2-5 α -cholestanone-3 (E) 25 est préparée par réaction du benzaldéhyde sur la 5 α -cholestanone-3 en milieu basique^A. L'isomère (Z) 26 est obtenu par isomérisation photochimique du composé 25 (19, 31).

En série céto-3-5 α -stéroïde, l'addition d'aldéhyde aromatique s'effectue uniquement en C-2(29). La stéréochimie au niveau de la double liaison n'ayant jamais été déterminée jusqu'ici, nous l'avons démontrée à l'aide des données spectroscopiques I.R., U.V. et R.M.N. des deux stéréoisomères :

a) *En spectroscopie infra-rouge.*

En général, les benzylidène-cyclanones de configuration E présentent deux bandes de vibration dans la région 1650-1700 cm⁻¹, tandis que l'isomère Z n'en présente qu'une (5 b, 3 b). Nous trouvons également : $\epsilon_{C=O} \approx 1,1 \times \epsilon_{C=C}$ pour 25 tandis que $\epsilon_{C=C}$ est très faible pour 26.

b) *En spectroscopie ultra-violette.*

Pour la plupart des benzylidène-cyclohexanones sans contrainte stérique, le maximum d'absorption de la bande π, π^* de l'isomère E est situé à une longueur d'onde plus élevée que celle de l'isomère Z ; de plus,

^A Le mélange réactionnel contient des traces du composé 26.

36 (92%) à partir de l'alcool 27, 39 (11%) et 40 (89%) à partir de 29.

Les époxyalcools 35, 36, 39 et 40 sont oxydés par le réactif de Sarrett (18) en époxycétones correspondantes : 43, 44, 45 et 46.

Afin d'apporter des précisions sur la stéréochimie de ces époxycétones, nous avons également effectué l'époxydation des acétates allyliques 31 et 34 obtenus à partir des alcools 27 et 29.

L'acétate 31 conduit à un mélange de 32 (9%) et 33 (91%) tandis que 34 conduit à 38 (40%) et 41 (60%).

Par saponification, ces acétates conduisent aux époxyalcools correspondants.

B/ STEREOCHIMIE DES EPOXYCETONES ET DES COMPOSES INTERMEDIAIRES.

La stéréochimie finale des époxycétones est attribuée en déterminant la configuration des différents centres asymétriques créés.

1.- Au niveau du carbone exocyclique.

Comme nous l'avons déjà observée (19), la réduction par le borohydrure de sodium s'effectue sélectivement au niveau du carbonyle et n'affecte pas la stéréochimie de la double liaison. En effet, l'oxydation des alcools 27 et 29 par le complexe CrO_3 -pyridine dans le chlorure de méthylène (34), redonne les cétones 25 et 26, et l'examen des alcools allyliques en R.M.N. montre que le proton vinylique donne un signal à 6,26 et 6,75 p.p.m. pour les isomères 27 et 29 respectivement ; des positions semblables sont observées pour les acétates correspondants. Ces positions sont en accord avec les stéréochimies proposées (19).

D'autre part, les quatre époxycétones obtenues étant différentes, il en découle que les autres réactions ne modifient pas la stéréochimie E ou Z.

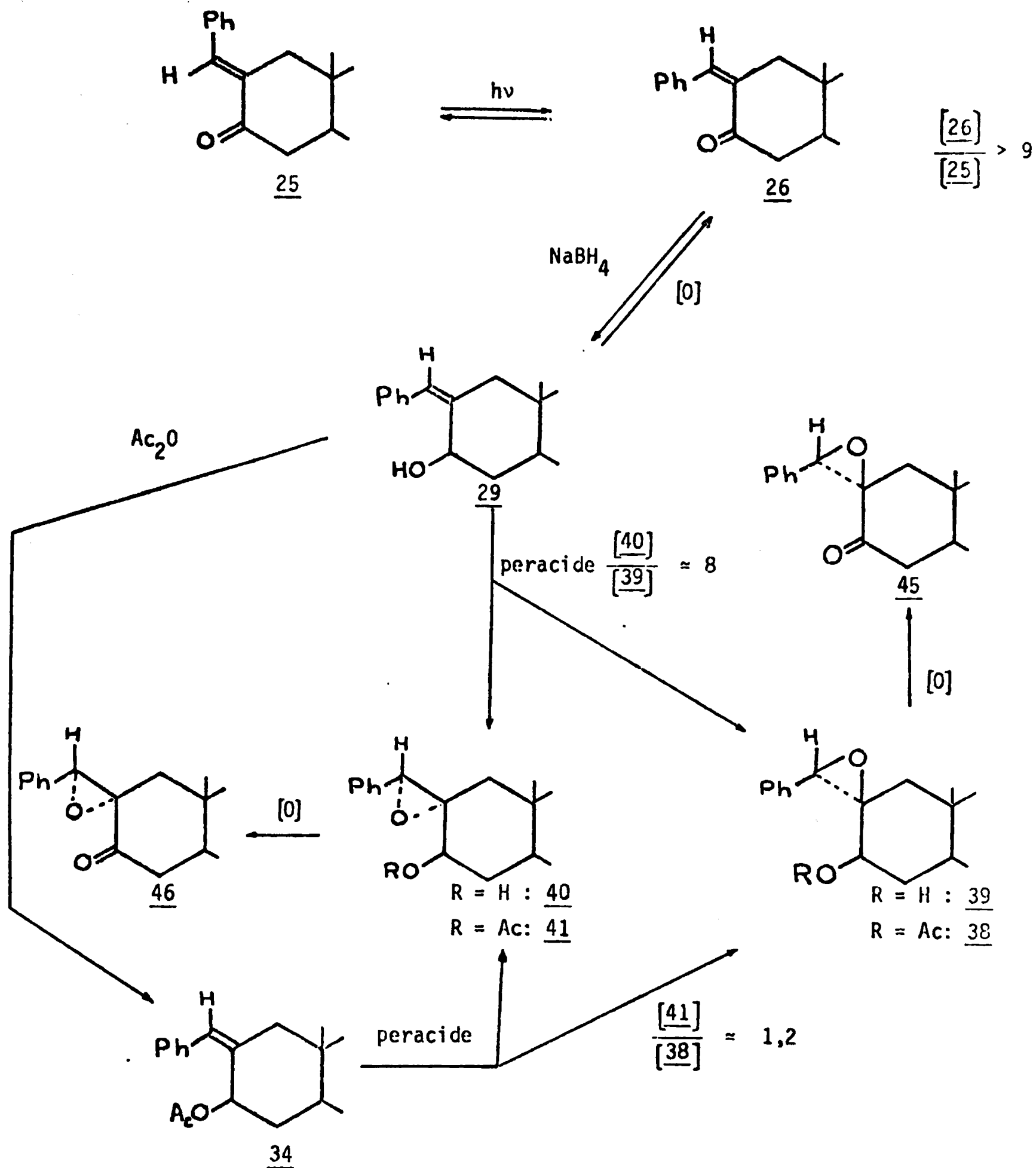


TABLEAU II₇
 Synthèse des époxycétone de configuration Z.

2.- Configuration de l'hydroxyle et de l'acétate fixés en C-3.

La réduction de la 5 α -cholestanone-3 par le borohydrure de sodium donne principalement l'alcool-3 β (88%)(35). Si l'application des règles de ZURCHER ne permet pas de déterminer la stéréochimie des alcools et acétates allyliques car un hydroxyle ou un acétate fixés en C-3 possèdent sensiblement le même incrément sur la position du CH₃-19, qu'ils soient en α ou en β (36), par contre, la forme du signal en R.M.N. de l'hydrogène fixé en C-3 et l'infra-rouge (vide infra) le permettent. En effet, pour chacun des composés hydroxylés ou acétylés, la largeur à mi-hauteur de ce signal de R.M.N. est de 12 à 22 Hz (Tableau II_g), ce qui n'est compatible qu'avec un hydrogène axial (37).

3.- Stéréochimie de l'oxiranne.

Bien que l'époxydation d'une cétone éthylénique par l'eau oxygénée en milieu alcalin soit stéréosélective, il n'est pas possible de prévoir à priori la stéréochimie de l'époxycétone 44 obtenue directement (38). De plus, puisque l'hydroxyle des époxyalcools 27 et 29 est dans le plan de la double liaison, il ne peut donc pas avoir d'effet inducteur de celui-ci, et l'attaque du peracide doit s'effectuer du côté le moins encombré (19,39).

L'acétate, quant à lui, peut apporter un effet stérique important (19, 40). La face α des composés 27, 29 et 31 étant plus dégagée que la face β (CH₃-19), il est normal d'attribuer la stéréochimie α aux oxirannes dans 36, 40 et 33. Par contre, pour l'acétate 34, des interactions importantes entre les fonctions acétate et phényle peuvent orienter de façon prépondérante l'un des deux groupes vers la face α . Il en résulte un encombrement similaire des deux faces du cycle A et la formation de 2 époxyacétates.

La méthode de l'infra-rouge proche (19) ne permet pas de vérifier les stéréochimies relatives de l'hydroxyle et de l'oxiranne. En effet, quelle que soit la dilution, une liaison hydrogène intramoléculaire est observée pour les composés 35, 36, 39 et 40.

Par contre, la présence de cette liaison confirme sans ambiguïté la configuration β des hydroxyles. En effet, pour un composé à hydroxyle α et oxirane β , aucune liaison hydrogène intramoléculaire ne pourrait être observée.

III.- ANNEXE : ETUDE CONFORMATIONNELLE DES EPOXYCETONES ET DES COMPOSES INTERMEDIAIRES.

Les spectres de R.M.N. (Tableau II_g) correspondent aux spectres attendus pour une conformation chaise de tous les composés étudiés. En effet :

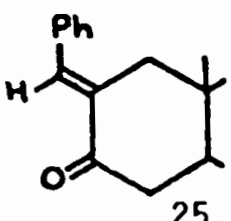
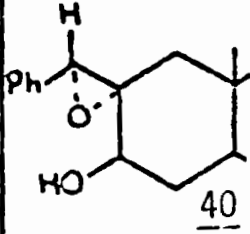
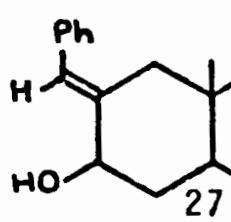
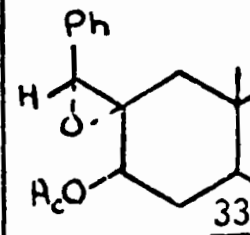
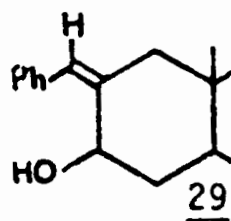
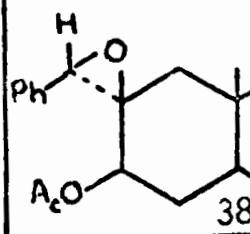
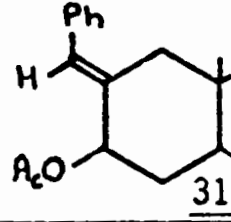
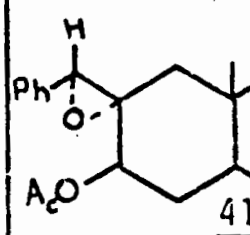
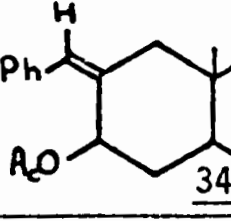
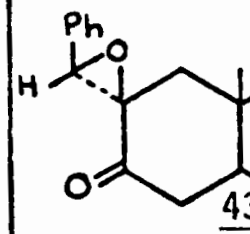
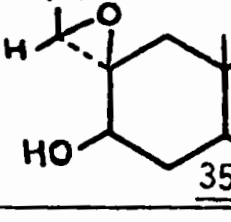
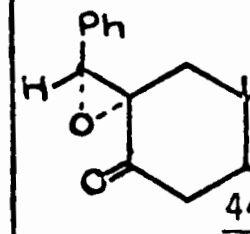
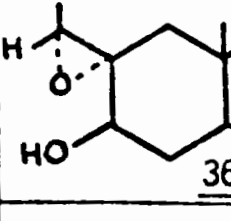
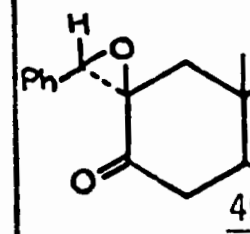
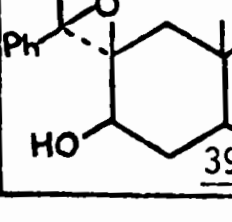
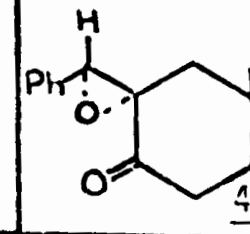
a) Le signal de l'hydrogène en C-3 géminé à la fonction hydroxyle ou acétate de tous ces composés possède une largeur à mi-hauteur de 12 Hz au minimum. Les formes "bateau" ou "demi-chaise" du cycle A conduiraient soit à une liaison CH-3 dans le plan bissecteur du dièdre formé par les liaisons CH _{α} -4, CH _{β} -4, C-3-C-4, soit aux liaisons CH-3 et CH _{α} -4 éclipsées. Ces formes ne peuvent être en accord avec le $\Delta\nu_{\frac{1}{2}}$ observé.

b) Alors que les époxyalcools 35, 39, 40 et les époxyacétates 38 et 41 présentent un signal du CH₃-19 entre 59 et 73 Hz, l'époxyalcool 36 et l'acétate correspondant 33 présentent ce signal à moins de 20 Hz.

Un oxirane ne peut avoir un tel effet sur le CH₃-19 (19, 41). L'examen des modèles de DREIDING sous forme chaise explique cette observation : le phényle des composés 33 et 36 peut occuper une position très proche du CH₃-19 ($d_{\text{mini}} \text{ Ph-C-19} = 3,1 \text{ \AA}$) et apporter un effet de blindage considérable^{*}; par contre, le phényle, dans une position privilégiée, a un effet déblindant sur le CH₃-19 des autres composés.

* La position du CH₃-19 et les résultats obtenus nous permettent d'affirmer que l'oxirane de l'époxyde de la benzylidène-2-diméthyl-4,4 5 α -cholestane-3 (33) est de stéréochimie α et non β .

TABLEAU II₈

	$\delta\text{-H}^B$ en C-1	$\delta\text{-H}$ en C-2'	$\Delta\nu_2^1$ H en C-3	Allure du phényle	δ CH ₃ -19		$\delta\text{-H}^B$ en C-1	$\delta\text{-H}$ en C-2'	$\Delta\nu_2^1$ H en C-3	Allure du phényle	δ CH ₃ -19
	187			s	50		A	238	14	m	67
	179	405	17	s.e	36		A	260	18	s	19
	A	376	15	m	50		A	226	22	s.e	64
	180	389	16	s.e	36		A	237	18	m	68
	A	380	14	s.e	52		A	267		s	62
	A	243	22	s.e	73		A	242		s.e	33
	A	270	19	s	17		A	243		s	56
	A	226	15	s	59		A	244		s	72

s : singulet ; s.e : singulet élargi ; m : multiplet ; Unités : Hertz ;

A ; indiscernable du massif stéroïde

c) Le blindage important du CH_2 -19 de l'époxycétone 44 s'explique également par sa proximité avec le phényle.

d) Habituellement, l'hydrogène en β d'une α, β -époxycétone spirannique résonne à un champ plus faible en R.M.N. quand il est en position syn du carbonyle (19, 41). Les spectres de R.M.N. des composés 43, 45 sont en accord avec ceci, contrairement à ceux du couple 44, 46. La variation de la position de l'hydrogène époxydique par rapport au carbonyle explique cette différence entre les deux couples : l'hydrogène époxydique est quasi dans le plan du carbonyle pour 43 et 45; tandis qu'il est très en dehors de celui-ci et très éloigné du carbonyle pour 44 et 46 d'où des effets respectivement importants ou négligeables du carbonyle sur le proton époxydique (42).

e) Dans une conformation chaise du cycle A, l'hydrogène β en 1 est dans le plan du système benzylidénique des composés 25, 27 et 31 et de ce fait, il subit un déblindage important.

Remarques :

a) La forme du signal en R.M.N. du phényle des composés Z 45 et 46 notamment (singulet) reste inexpliquée.

b) Un acétate présenterait un effet déblindant moins important qu'un hydroxyle sur les substituants d'une double liaison d'un composé s-cis (43) ; cet effet devient très faible (19) et est même inversé (cf. 29 et 34) pour l'hydrogène benzylidénique d'une molécule de configuration s-cis Z. Ceci s'explique par un encombrement différent au niveau de C-3 entre 29 et 34 qui provoque une orientation différente du phényle.

c) PIERRE et coll. (17) ont montré que dans un époxyalcool le proton fixé en position β sur l'oxiranne résonne à champ plus faible s'il est en position syn relativement à l'hydroxyle que s'il occupe la position anti. C'est ce que nous observons pour les époxyalcools de cette série^A, contrairement aux époxydes de la benzylidène-3-A-nor-5 α -cholestanol-2 (19).

^A Un effet semblable est observé pour les époxyacétates.

TROISIEME SERIE

SERIE BENZYLIDENE-2 CYCLOHEXANONE

Pour la synthèse des époxydes de la benzylidène-2-cyclohexanone de configuration E, nous avons utilisé la méthode de TADWALKAR et RAO (46). Nous décrivons ci-dessous la synthèse des composés de configuration Z et le dédoublement des époxycétone 59 et 60.

I.- SYNTHÈSE ET STEREOCHIMIE EN SERIE Z (Tableau II_g).

L'isomérisation photochimique E \rightleftharpoons Z de la cétone benzylidénique déjà décrite (47) a été réalisée. L'isomère Z après séparation est soumis à l'époxydation. L'époxydation par l'eau oxygénée en milieu basique de l'isomère E 51 s'effectue rapidement avec des rendements très variables (48) ; celle de l'isomère Z 52 s'effectue lentement en donnant bien le composé cherché 60, mais aussi d'autres produits difficiles à éliminer. Nous avons donc préparé cette époxycétone 60 suivant la méthode détournée déjà décrite (19).

L'alcool allylique 54 obtenu par réduction de la cétone 52 est transformé en un mélange d' α -époxyalcools 57 et 58 ($\frac{[57]}{[58]} \approx 5$) difficilement séparables avec de bons rendements, ce mélange est ensuite oxydé en époxycétone 60 par le complexe CrO₃-pyridine dans le chlorure de méthylène (34)^{*}.

La stéréochimie trans de l'époxyalcool 58 prévue par les règles de PIERRE et TOROMANOFF (49, 50) est vérifiée par sa réduction au moyen d'hydrure de lithium et d'aluminium ; le diol trans 47 obtenu est identique à un échantillon authentique(46).

* L'oxydation par les réactifs de JONES ou SARRETT (53) ne donne que de faibles rendements.

TABLEAU II₉

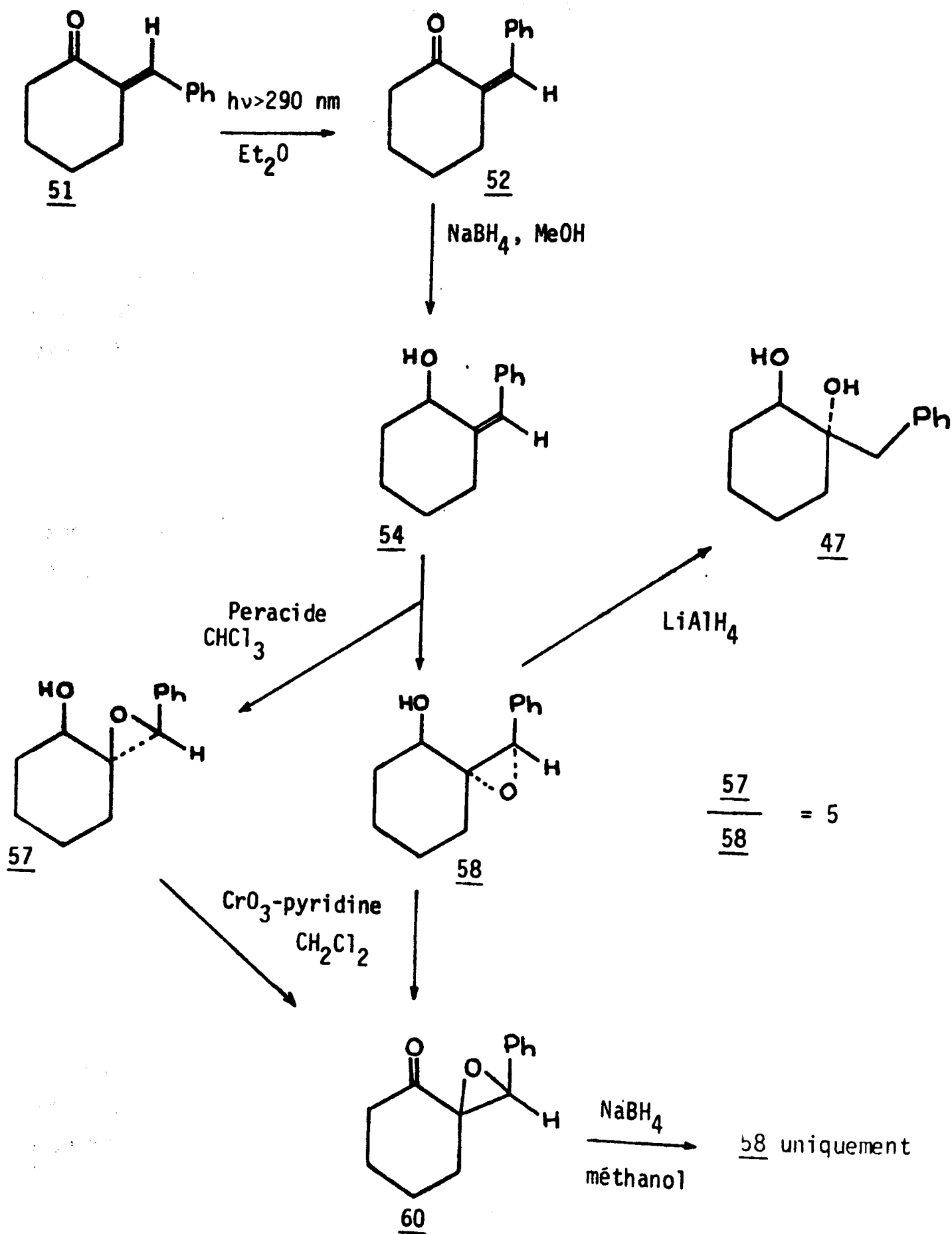
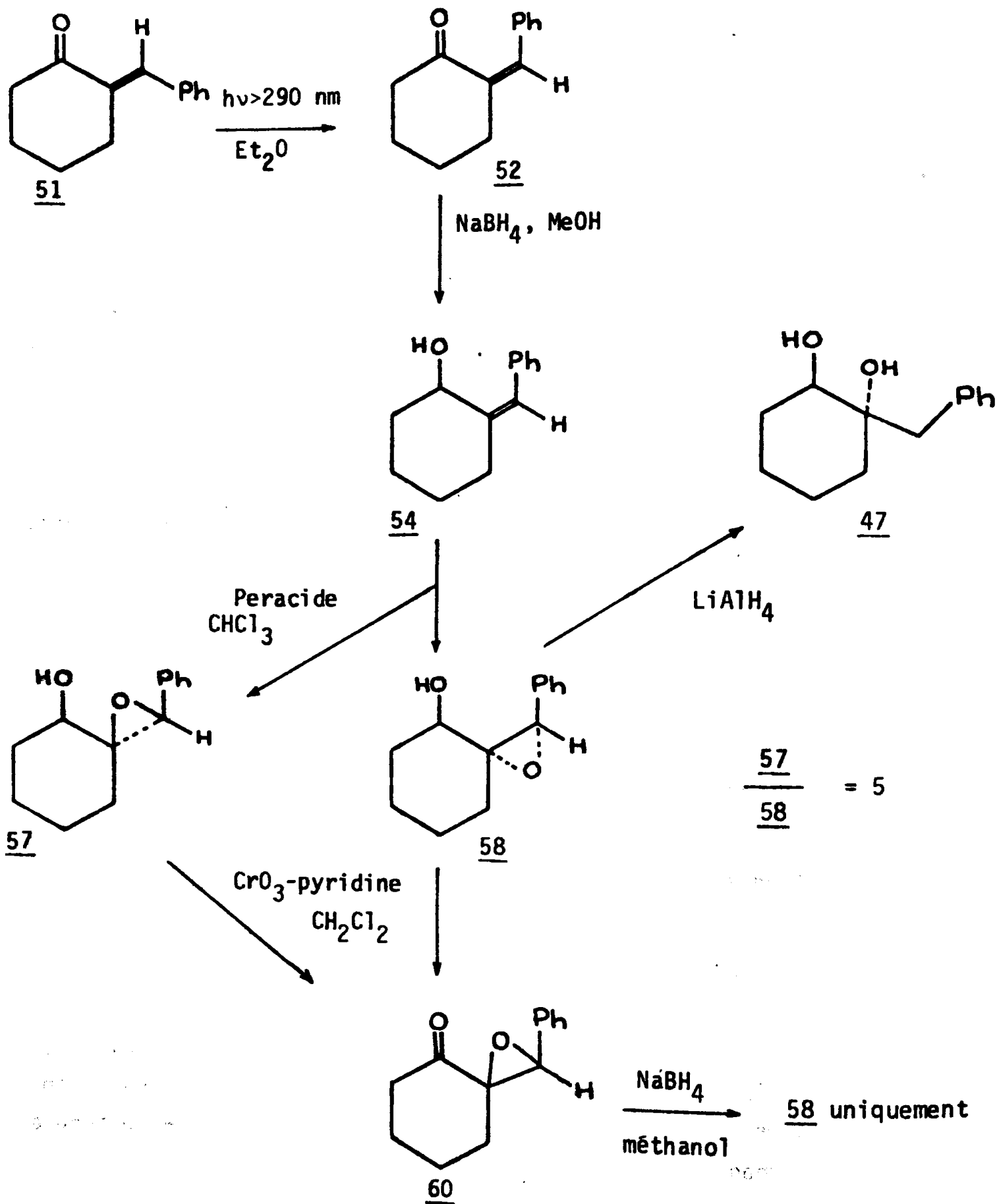


TABLEAU II₉



Remarque :

La stéréosélectivité de l'époxydation des alcools allyliques est faible en série E (46) tandis qu'elle est importante en série Z. Ce changement de sélectivité provient sans doute d'une conformation préférentielle différente pour les alcools allyliques de ces deux séries : l'hydroxyle de 53 serait équatorial et ne posséderait ainsi pas d'effet inducteur (19,39) tandis que celui de 54 serait axial et, de ce fait, présenterait un effet inducteur important. Ces hypothèses sont en accord avec l'allure en R.M.N. du signal dû au proton géminé à l'hydroxyle:

$$(\Delta\nu \frac{1}{2})_{\underline{53}} = 12 \text{ Hz}, \quad (\Delta\nu \frac{1}{2})_{\underline{54}} = 7 \text{ Hz} \quad (37)$$

II.- RESOLUTION DES EPOXYCETONES.

A priori, le dédoublement par la méthode des esters diastéréoisomères peut s'effectuer aussi bien à partir des alcools allyliques que des époxyalcools. Cependant, la purification des époxyalcools obtenus par époxydation des alcools allyliques est difficile ; en effet, comme nous l'avons vu précédemment, l'époxydation de 54 conduit à un mélange de 57 + 58 difficilement séparables avec de bons rendements et de plus, 53 conduirait à un mélange de 55 + 56 inséparables d'après TADWALKAR et RAO (46). Par contre, les époxyalcools trans sont obtenus facilement par réduction des époxycétones au moyen de borohydrure de sodium :

- la réduction de 60 fournit l'époxyalcool 58 à l'exclusion de 57 d'après le spectre de R.M.N. du brut d'extraction,

- la réduction de 59 conduit au mélange de 55 et 56 ($\frac{56}{55} = 6$)

dont 56 est extrait facilement par recristallisation fractionnée.

Cette réduction et cette séparation diffèrent des résultats rapportés par TADWALKAR et RAO (46) puisque la réduction de 59 n'est pas stéréospécifique et que la séparation du mélange 55 + 56 est possible.

Ces résultats nous ont donc conduits à effectuer le dédoublement au niveau des époxyesters.

Cependant, la méthode de dédoublement passant par un hémiphthalate s'est révélée inefficace : les esters attendus se forment difficilement et ne sont pas obtenus avec des rendements satisfaisants malgré les nombreuses conditions opératoires employées. Cette méthode est également inefficace à partir de l'alcool allylique 53.

Finalement, nous avons utilisé la méthode de dédoublement passant par un ester camphanique optiquement actif (51, 52, 64) (Tableau II₁₀). Là encore, l'estérification n'est pas totale. Le mélange des esters 49 est séparé partiellement sur colonne d'alumine tandis que celui de 48 se dégrade dans ces conditions ; comme aucune séparation n'a été possible sur gel de silice, nous avons opéré par recristallisations fractionnées dans des mélanges éther-pentane.

Pour chaque mélange, l'avancement de la séparation est suivi par R.M.N. : en effet, la position d'un des trois méthyles du squelette camphanique est caractéristique pour chaque diastéréoisomère alors que celle des deux autres méthyles est identique pour les deux diastéréoisomères ; de plus, les deux diastéréoisomères 48 présentent un déplacement chimique différent de l'hydrogène époxydique.

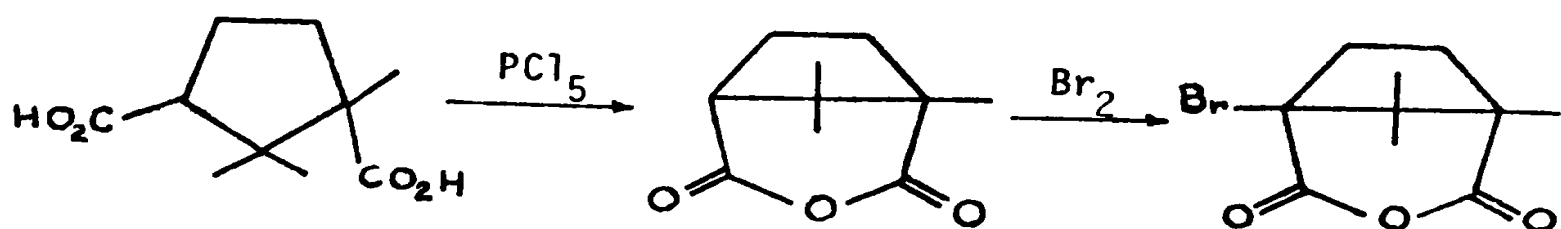
Finalement, nous avons obtenu les diastéréoisomères (+) 48, (-) 49, (+) 49 contenant respectivement $98\% \pm 2\%$, $92\% \pm 6\%$, $95\% \pm 5\%$ du diastéréoisomère majoritaire.

L'hydrolyse par la méthode de l'interphase (52) laisse les esters 48 et 49 inchangés, mais la soude méthanolique les transforme en époxyalcools correspondants. Ces alcools sont ensuite convertis en époxycétones par l'anhydride chromique dans le mélange pyridine-chlorure de méthylène (34). La configuration des époxyalcools est déterminée par la méthode de HOREAU (54). Le tableau II₁₁ donne les pouvoirs rotatoires[★] et la configuration des différents composés obtenus.

Un complexe de terre rare chiral permet dans certains cas de différencier en R.M.N. des protons énantiotopes (65, 66) ; en particulier, le tris -(trifluorométhylhydroxyméthylène)-3-camphorato-d-europium III

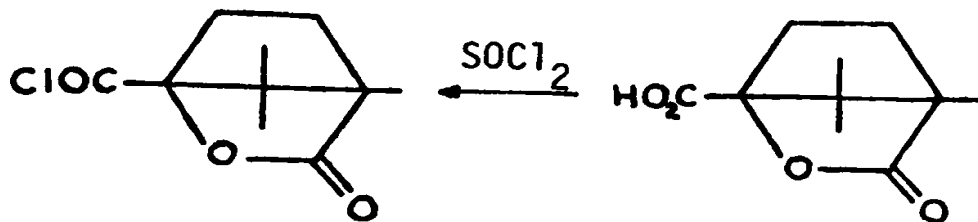
★ Les pouvoirs rotatoires à 319 nm et 321 nm sont calculés à partir des courbes de dispersion rotatoire.

TABLEAU II₁₀

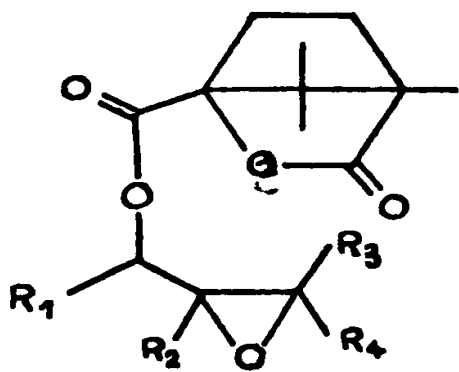
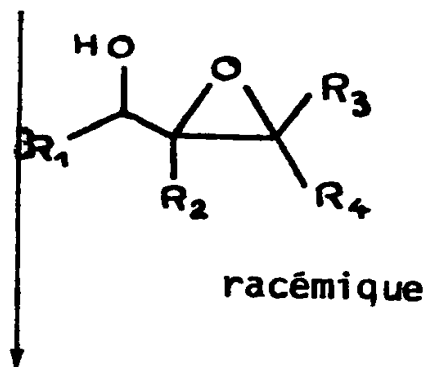


acide (+) camphorique

1) NaOH
2) HCl



acide (-) camphanique



deux diastéréoisomères

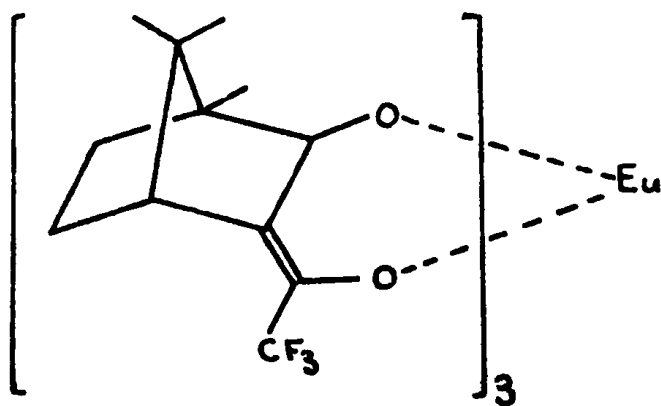
TABLEAU II₁₁

Composé	Pouvoir rotatoire	Configuration absolue	Méthode de HOREAU (54)-Signe de $\alpha_1 - \alpha_2$
 (+)56	$ \alpha _D^{18} = +27^\circ \pm 1^\circ$	1R, 2R, 2'R	Positif
 (-)58	$ \alpha _D^{20} = -25^\circ \pm 1^\circ$	1S, 2S, 2'R	Négatif
 (+)58	$ \alpha _D^{19} = +20^\circ \pm 2^\circ$	1R, 2R, 2'S	Positif
			% de l'énantiomère majoritaire ^A (pureté optique)
 (+)59	$ \alpha _D^{24} = +166^\circ \pm 5^\circ$ $ \alpha _{321}^{20} = +7700^\circ \pm 1000^\circ$	2R, 2'R	94% \pm 5% (0,89)
 (-)60	$ \alpha _D^{24} = -13^\circ \pm 2^\circ$ $ \alpha _{319}^{20} = -2800^\circ \pm 1000^\circ$	2R, 2'R	98% \pm 2% (0,96)
 (+)60	$ \alpha _D^{18} = +8^\circ \pm 1^\circ$ $ \alpha _{319}^{20} = +1300^\circ \pm 500^\circ$	2S, 2'S	85% \pm 6% (0,70)

^A Déterminé en R.M.N. en présence de $\text{Eu}(\text{facam})_3$

détruit l'équivalence du proton orirannique des époxycétones énantiomères 59 et 60 (figure II₁ à II₃) et permet ainsi de déterminer leur pureté optique[Ⓐ].

Figure II₁ : tris-(trifluorométhylhydroxyméthylène)-3-camphorato-d-europium III =
Eu (facam)₃



$$\text{Ⓐ Pureté optique} = \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} = \frac{[\alpha]_{\text{obs}}}{[\alpha]_{\text{max}}} =$$

% énantiomère maj. - % énantiomère min. en absence d'effet
100 HOREAU.

Figure II₂ : Epoxycétone 59 racémique.

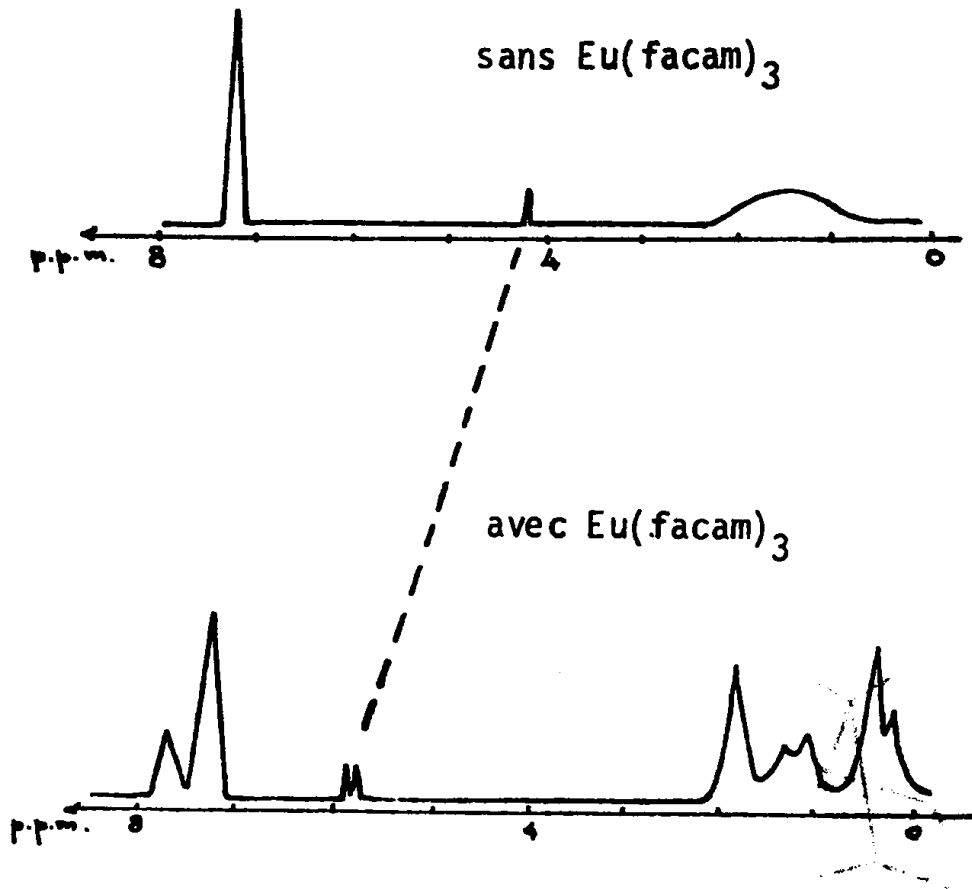
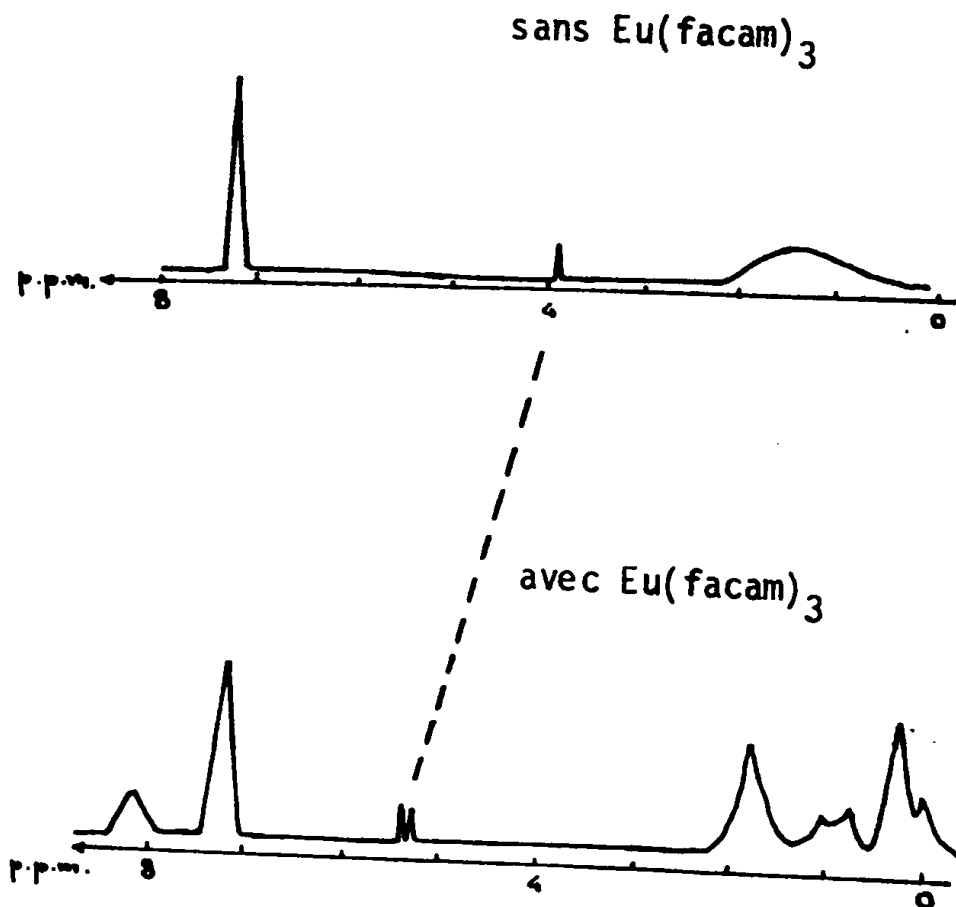


Figure II₃ : Epoxycétone 60 racémique



Spectres effectués dans un mélange C₆D₆-CCl₄ : 30.70.

QUATRIEME SERIE

SERIE DYPNONE

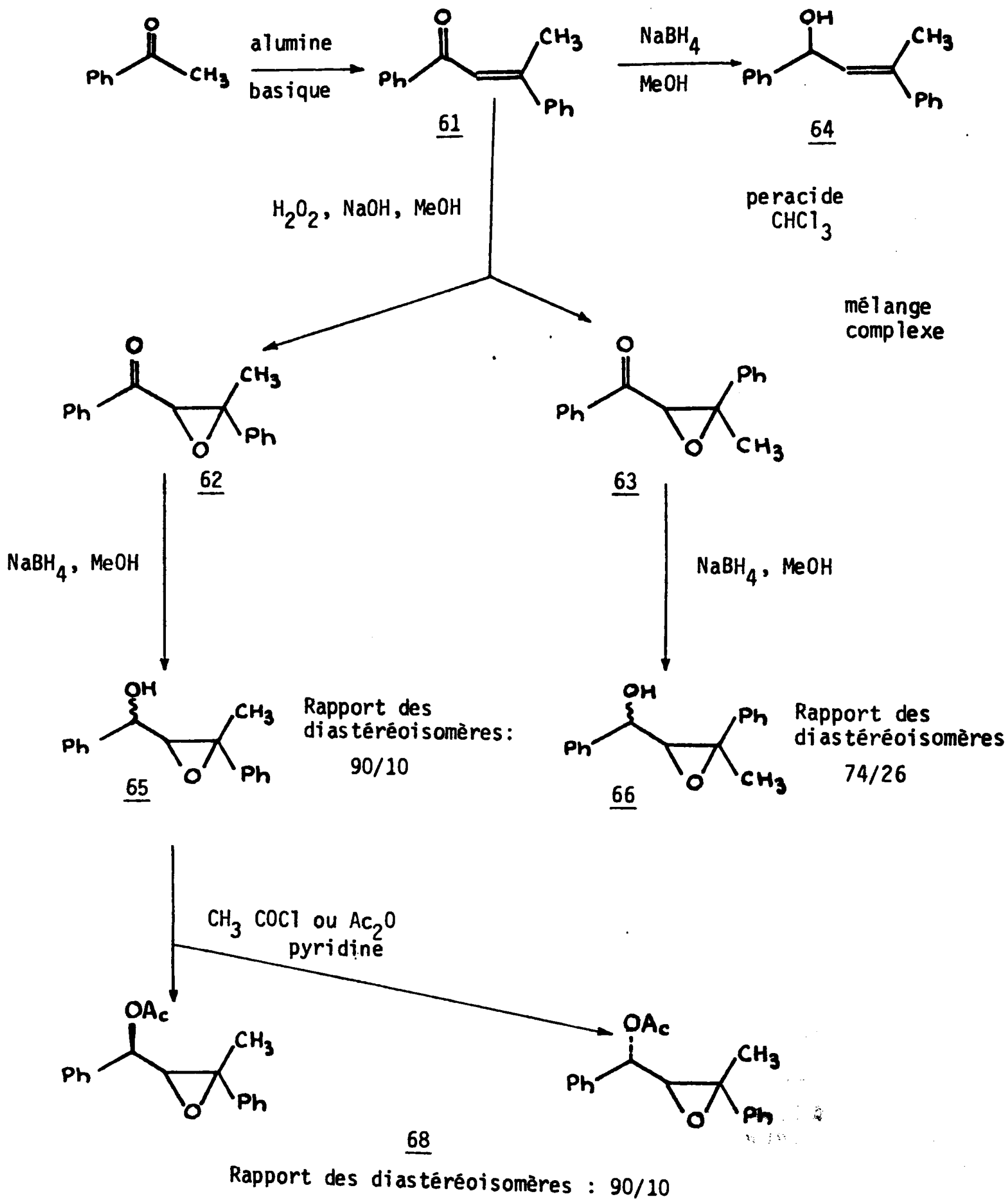
Si la synthèse des oxydes de dypnone 62 et 63 était décrite (58), la dypnone 61 se préparait soit par des méthodes compliquées, soit avec de faibles rendements (59) ; c'est pourquoi nous avons développé une méthode simple (60) pour sa préparation. L'acétophénone se dimérise en dypnone sur alumine basique ; une simple extraction au méthanol suivie de l'élimination du méthanol puis de l'acétophénone n'ayant pas réagi par distillation permet d'obtenir 61 pur à plus de 98%. La dypnone est transformée en un mélange de 62 et 63 par action de l'eau oxygénée en milieu basique.

Le dédoublement de 62^A est réalisé par l'intermédiaire des esters camphaniques 67 (51, 62, 64) obtenus par action du chlorure d'acide (-) camphanique sur l'époxyalcool 65 correspondant (Tableau II₁₀). Cet époxyalcool^{AA} est obtenu de manière stéréosélective par réaction du borohydrure de sodium sur 62 (Tableau II₁₂) et l'estérification est effectuée sur le mélange de réduction. Alors que des chromatographies sur D-lactose (62) ne permettent aucune séparation entre les deux diastéréoisomères 67, celles sur plaques de gel de silice éluées par du benzène conduisent à une séparation partielle. L'enrichissement peut être suivi au moyen de la R.M.N. ; en effet, la position de résonance d'un des méthyles du squelette camphanique est très sensible à l'environnement et varie suivant le diastéréoisomère considéré. Des chromatographies répétées permettent de séparer les deux diastéréoisomères de 67 que nous dénommons (+) 67 et (-) 67. Le tableau II₁₃ donne les pouvoirs rotatoires de ces esters, des alcools obtenus par hydrolyse de ceux-ci et des époxycétone correspondantes.

^A Nous n'avons effectué que quelques essais de dédoublement de l'époxy-cétone 63.

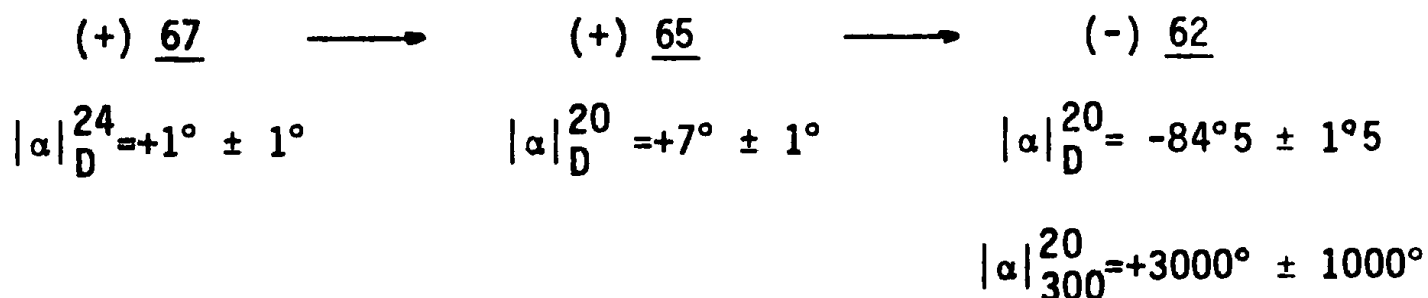
^{AA} L'oxydation de l'alcool allylique 64 par un peracide fournit un mélange difficile à purifier et qui contient probablement l'époxyalcool 65(61).

TABLEAU II₁₂



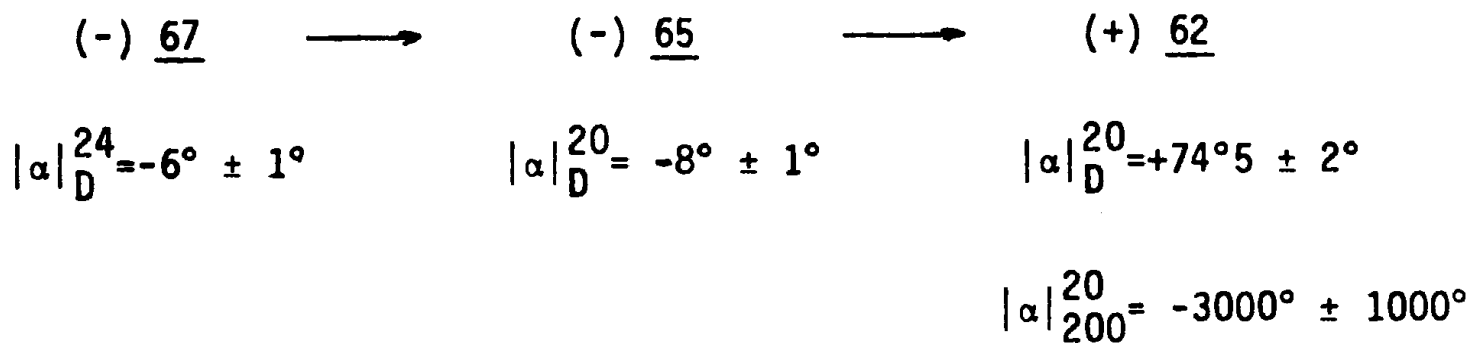
La pureté énantiomérique des antipodes 62 (Tableau II₁₃) est estimée en R.M.N. en présence de tris-(trifluorométhylhydroxyméthylène)-3-camphorato-d-europium III ((65) et 3^{ème} série) qui permet de différencier le proton époxydique et le méthyle des deux antipodes (figure II₄).

TABLEAU II₁₃.



Rapport des diastéréoisomères : 77/23

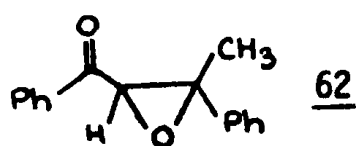
Rapport des énantiomères : 85/15



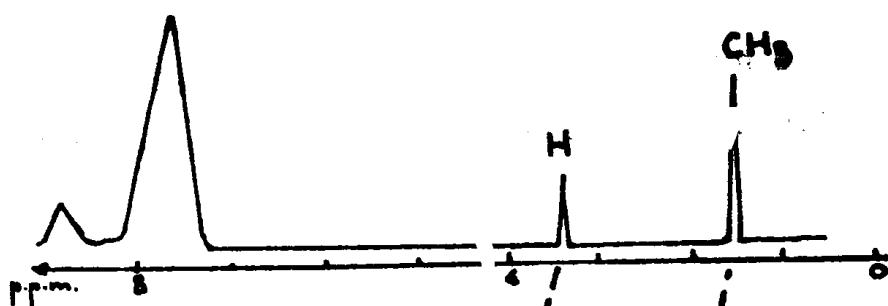
Rapport des diastéréoisomères : 81/19

Rapport des énantiomères : 77/23

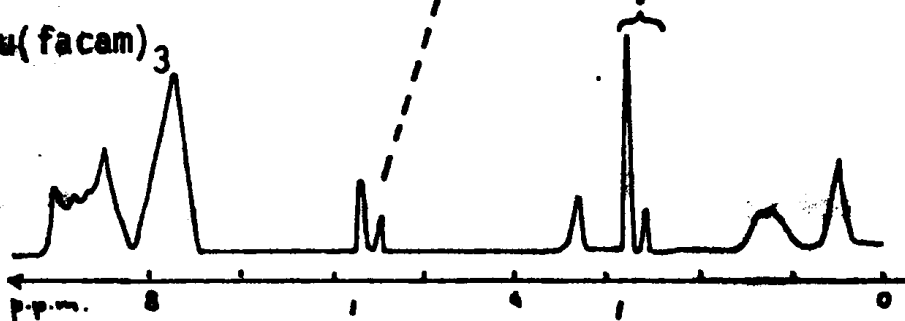
Les rapports sont calculés à l'aide de la R.M.N. à $\pm 5\%$ pour les diastéréoisomères et $\pm 3\%$ pour les énantiomères.



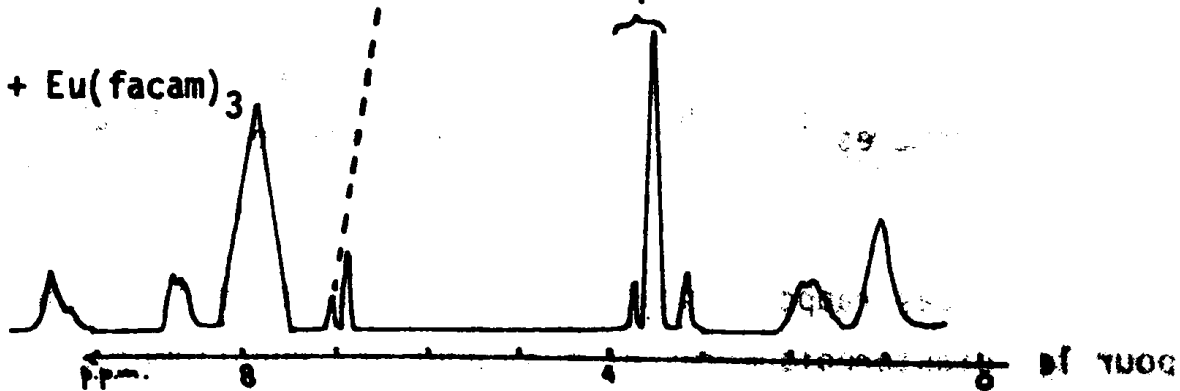
racémique



(+) **62** + Eu(facam)₃



(-) **62** + Eu(facam)₃



Spectres effectués dans un mélange C₆D₆ - CCl₄ : 30.70

PARTIE EXPERIMENTALE

INDICATIONS GENERALES

Les points de fusion ont été pris sur banc KOFLER. Les spectres U.V. ont été enregistrés sur des appareils BECKMAN ACTA III, les spectres I.R. sur des spectrophotomètres PERKIN ELMER 137 ou BECKMAN DK-2A (I.R. proche), les spectres de R.M.N. du ^1H sur un spectromètre VARIAN A-60 ou BRUKER W.P.60. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés avec un polarimètre JOUAN-ROUSSEL 79 SA-1 ou sur un polarimètre CARL-ZEISS à la Faculté de Pharmacie de REIMS. Les courbes de dispersion rotatoire ont été effectuées à l'Université de PARIS VI.

Les longueurs d'onde en U.V. sont exprimées en nm, les nombres d'ondes en I.R. en cm^{-1} , les déplacements chimiques en R.M.N. en millions par rapport au tétraméthylsilane comme référence interne, les constantes de couplage et les déplacements de CH_3 19 et CH_3 18 en hertz^A. Les concentrations pour la mesure du pouvoir rotatoire sont exprimées en grammes pour 100 ml.

Les faibles quantités disponibles en composés et leur mode d'isolement (chromatographie sur couche épaisse) conduisent à une erreur importante sur les $|\alpha|$ et $|\phi|$; cette erreur est estimée après comparaison des différentes valeurs obtenues par D.R. et les résultats obtenus par R.M.N. en présence de $\text{Eu}(\text{facam})_3$.

Les microanalyses ont été effectuées par le service de la Faculté des Sciences de REIMS. Les spectres de masse ont été réalisés par les services de Spectrographie de Masse de l'Institut de Chimie de STRASBOURG et de la Faculté de Pharmacie de REIMS. Les spectres de R.M.N. du ^{13}C ont été enregistrés par le centre de Spectrochimie de la Faculté des Sciences de PARIS VI sur un appareil Jeol P.S. 100.

^A Les notations employées pour singulet, doublet, triplet, quadruplet, multiplet et singulet élargi sont respectivement s, d, t, q, m, s.e.

Par identification à un échantillon authentique, on entend :

- même R_F en chromatographie sur couches minces (C.C.M.)
- même point de fusion
- point de fusion du mélange non abaissé
- spectres I.R. superposables.

Par traitement habituel, on entend :

- Neutralisation par une solution de soude ou d'acide chlorhydrique, dilution éventuelle à l'eau, extraction par un solvant organique (le plus souvent éther), lavage de la phase organique à l'eau et éventuellement par une solution d'acide chlorhydrique ou de bicarbonate de sodium, puis par une solution saturée de chlorure de sodium, séchage de la phase organique sur sulfate de sodium et évaporation du solvant sous vide.

PREMIERE SERIE

SERIE BENZYLIDENE-3-A-NOR-5 α -CHOLESTANONE-2. ^{*}

I.- BENZYLIDENE-3-A-NOR-5 α -CHOLESTANONE-2 : 5 et 6.

A/ SYNTHESE.

Une solution alcoolique (120 cm³) de benzaldéhyde (3 g), de A-nor-5 α -cholestanone-2 (3,860 g) et de potasse (420 mg) est chauffé à reflux sous atmosphère d'azote et dans l'obscurité pendant 24 heures. Après traitement habituel, des chromatographies répétées sur colonne (gel de silice) et sur plaques préparatives permettent de séparer :

- la benzylidène-3-A-nor-5 α -cholestanone-2 (Z) 5 (1,040 g),
recristallisée dans l'éther-méthanol.
F : 148-150° ; $[\alpha]_D^{23}$ (CHCl₃) : + 150° (c = 0,28) ; I.R. (CCl₄) : 1715, 1625, 690 ; U.V. (EtOH) : λ_{max} = 299 ϵ = 14 000 ; R.M.N. (CCl₄) = 1 H à 6,15 (d) (J = 2,4) ; 3 H à 7,25 (m) ; 2 H à 7,8 (m) ; CH₃ 18 à 40,5 Hz ; CH₃ 19 à 48,5 Hz.

- la benzylidène-3-A-nor-5 α -cholestanone-2 (E) 6 (1,770 g),
recristallisée dans l'éther-méthanol.
F = 102-103° ; $[\alpha]_D^{23}$ (CHCl₃) = + 226° (c = 0,25) ; I.R. (CCl₄) : 1720, 1645, 700 ; U.V. (EtOH) : λ_{max} = 286 ϵ = 16 600 ; R.M.N. (CCl₄) : 1 H à 7,4 (d) (J = 3,2) ; 5 H à 7,23 (s) ; CH₃ 18 à 39,5 Hz ; CH₃ 19 à 49,5 Hz.

- le β -céto1 9 (380 mg), recristallisé dans l'éther-méthanol.
F = 188-190° ; I.R. (CCl₄) : 3522, 1740, 702 ; R.M.N. (CCl₄) : 1 H à 5,15 ; (d) (J = 3) ; 5 H à 7,22 (s) ; CH₃ 18 à 38 Hz ; CH₃ 19 à 47 Hz.

- la A-nor-5 α -cholestanone-2 3 (380 mg).

* Les microanalyses sont conformes aux valeurs théoriques (19b).

- le mélange des cétones benzylidéniques et de la A-nor-5 α -cholestanone-2 (340 mg).

A température ordinaire, à partir de 7 g de A-nor-5 α -cholestanone-2, on obtient :

- le mélange des cétones benzylidéniques et de la A-nor-5 -cholestanone-2 (300 mg)

- la A-nor-5 α -cholestanone-2 (3 g)

- le mélange du β -cétol 9 et de la A-nor-5 α -cholestanone-2 (3,050 g).

B/ REDUCTION DE WOLF- KISHNER.

La cétone benzylidénique 5 (310 mg) en solution dans le diéthylène glycol (56 cm³) contenant de l'hydrate d'hydrazine (8 cm³) est mise 4 heures à reflux sous azote. Après retour à température ambiante, on ajoute la potasse (1,6 g) et on distille jusque 210°. On chauffe 3 heures à reflux. Après extraction de la manière habituelle, on chromatographie sur colonne de gel de silice puis sur plaque préparative (AgNO₃ : 5 - silice : 95). Le benzylidène-3-5 α -cholestane 23 (200 mg) est recristallisé dans le méthanol.

F = 131-132° ; I.R. (CHCl₃) : 1600, 1465, 1450, 1375, 702 ; U.V. (cyclohexane) : λ = 275 , ϵ = 2700 ; λ = 253, ϵ = 6000 ; λ = 227, ϵ = 32 000 ; R.M.N. (CDCl₃) : 6 H entre 6,8 et 7,4' ; CH₃ 18 à 40 Hz ; CH₃ 19 à 57 Hz ; Analyse : C₃₃ H₅₀. Calc. % : C = 88,72 ; H = 11,28 ; Tr. % : C = 88,67 ; H = 11,15.

Dans les mêmes conditions, 6 donne 23 avec un rendement de 60%.

II.- β -CETOL : 9

A/ DESHYDRATATION.

A une solution de β -cétol 9 (133 mg) dans la pyridine (30 cm³), on ajoute le chlorure de tosylo (590 mg). On laisse huit jours à reflux sous atmosphère d'azote. Après traitement habituel, une plaque préparative éluee avec le mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (8-92) permet de séparer les cétones benzylidéniques 5 (21 mg) et 6 (29 mg) identifiées à des échantillons authentiques.

B/ REDUCTION DE WOLF-KISHNER.

Mode opératoire identique à 5 \rightarrow 23. Le A-nor-5 α -cholestane est obtenu avec un rendement de 35% et est recristallisé dans le méthanol. F = 79-80°, Litt (27) : 85-86° ; $[\alpha]_D^{23}$ (CHCl₃) = +27° (c=2,52); Litt.(27):+20,6. I.R. (CCl₄) : 2920, 1475 ; R.M.N. (CCl₄) : CH₃ 18 et CH₃ 19 à 39 Hz (28).

III.-SERIE (Z).

o Benzylidène-3-A-nor-5 α -cholestanol-2 (Z) : 10 et 12.

A une solution de la cétone éthylénique 5 (2,390 g) dans le mélange éther-méthanol (100 cm³ - 200 cm³), on ajoute à l'abri de la lumière et à température ambiante, le borohydrure de sodium (100 mg). On laisse sous agitation pendant 9 h. On ajoute du borohydrure de sodium (400 mg) après 5 h. de réaction puis à nouveau 400 mg après 2 h. Après traitement habituel, l'alcool-2 β 10 est isolé par recristallisation dans l'éther-méthanol (1,860 g).

F = 196-198° ; I.R. (CHCl₃) : 3600, 3400, 1600, 700 ; R.M.N. (CDCl₃) : 1 H à 5,25 (m) ; 1 H à 6,15 (t) ; 6 H à 7,35 (m) ; CH₃ 18 à 40,5 Hz ; CH₃ 19 à 50,5 Hz.

Les eaux mères sont chromatographiées sur gel de silice ; des mélanges éther de pétrole-éther éluent successivement l'alcool-2 β 10 (170 mg) puis l'alcool-2 α 12 (340 mg) qui sont recristallisés dans l'éther-méthanol. Ce dernier recristallise avec l'éther pour donner le complexe "12-éther".

$\underline{F} = 122-125^\circ$; I.R. (CHCl_3) : 3610, 1600, 690 ; R.M.N. (CCl_4) : 1 H à 4,8 (t) ($J = 7$) ; 1 H à 6,05 ; 5 H à 7,3 (m) ; 1,4 H à 3,4 (q) ($J = 7$) ; signal à 1,15 (t) ($J = 7$).

Ce complexe est dissous dans le chlorure de méthylène et donne l'alcool 12 par recristallisation dans le méthanol.

$\underline{F} = 131-132^\circ$; R.M.N. (CCl_4) : 1 H à 4,8 (t) ($J = 7$) ; 1 H à 6,03 ; 5 H à 7,3 (m) ; CH_3 18 à 40 Hz ; CH_3 19 à 35 Hz.

◦ Epoxy alcool : 13.

A une solution d'alcool allylique 10 (1,080 g) dans le benzène (160 cm^3), on ajoute l'acide paranitroperbenzoïque (700 mg). Après une agitation de 5 h. suivie du traitement habituel, l'époxyalcool 13 (1,035 g) est recristallisé dans le chlorure de méthylène-méthanol.

Double point de fusion : $\underline{F} = 159-160^\circ$ (blanc → incolore) ; $\underline{F} = 218-220^\circ$; I.R. (CHCl_3) : 3585, 940, 692 ; R.M.N. (CDCl_3) : 1 H à 3,82 (d) ($J = 7$), 1 H à 4,05 (s), CH_3 18 à 41 Hz ; CH_3 19 à 64 Hz.

◦ Epoxycétone : 1.

A une solution de l'époxyalcool 13 (3,310 g) dans la pyridine glacée (160 cm^3), on ajoute le réactif de SARRETT (18) (280 cm^3 : 45 g de CrO_3 dans 700 cm^3 de pyridine). Après une nuit d'agitation à température ordinaire puis traitement habituel, la recristallisation dans le chlorure de méthylène-méthanol donne l'époxycétone 1 (2,820 g).

$\underline{F} = 238,5-239^\circ$; $[\alpha]_D^{23} (\text{CHCl}_3) = + 1^\circ$ ($c = 0,39$) ; I.R. (CHCl_3) : 1752, 948, 858, 690 ; U.V. (cyclohexane) : $\lambda_{\text{max}} = 316$ $\epsilon = 60$; R.M.N. (CDCl_3) : 1 H à 4,1 (s) ; 5 H à 7,35 (m) ; CH_3 18 à 41,5 Hz ; CH_3 19 à 58,5 Hz.

◦ Epoxyalcool : 15.

Préparé comme 13. L'alcool allylique 12 (168 mg) donne l'époxyalcool 15 (124 mg).

I.R. (CCl_4) : 3580, 955, 940, 930, 920, 705 ; R.M.N. (CCl_4) : 1 H à 3,31 (t) ($J = 7$) ; 1 H à 3,95 (s) ; 5 H à 7,2 ; CH_3 18 à 39 Hz ; CH_3 19 à 54,5 Hz.

o *Epoxycétone* : 3.

Préparé comme 1. L'époxyalcool 15 (82 mg) donne l'époxycétone 3 (75 mg).

F = 150-151° par chauffage brusque, 180-181° par chauffage lent,
 $[\alpha]_D^{23}$ (CHCl₃) = + 38° (c = 0,2) ; I.R. (CHCl₃) : 1740, 920, 895, 870, 700 ;
U.V. (cyclohexane) : λ_{\max} = 316 ϵ = 213 ; R.M.N. (CCl₄) : 1 H à 3,95 (s) ;
5 H à 7,3 (m) ; CH₃ 18 à 41,5 Hz ; CH₃ 19 à 55,5 Hz.

o *Acétoxy-2 β -benzylidène-3-A-nor-5 α -cholestane* (2) : 11.

A une solution d'alcool allylique 10 (215 mg) dans la pyridine (20 cm³) on additionne l'anhydride acétique (6 cm³). On laisse reposer 2 jours. Après traitement habituel, on isole l'acétate benzylidénique 11 (204 mg) par recristallisation dans l'éther-méthanol.

F = 152-154° ; I.R. (CCl₄) : 1730, 1255, 1245, 710 ; U.V. (EtOH) ;
 λ_{\max} = 248 ϵ = 19 000 ; R.M.N. (CCl₄) : 3 H à 1,5 (s) ; 1 H à 6 (m) ;
1 H à 6,12 ; 5 H à 7,14 (s) ; CH₃ 18 à 41 Hz ; CH₃ 19 à 46,5 Hz.

IV .- SERIE (E)

o *Benzylidène-3-A-nor-5 α -cholestanol-2-(E)* : 16 et 18.

La cétone éthylénique 6 (7,220 g), soumise au même traitement que 5 donne l'alcool-2 β 16 (6,480 g) par recristallisation dans l'éther-méthanol.

F = 85° ; I.R. (CHCl₃) : 3550, 3350, 1600, 700 ; R.M.N. (CCl₄) : 1 H à 4,52 (m) ; 1 H à 6,7 ; 5 H à 7,13 (s) ; CH₃ 18 à 37 Hz ; CH₃ 19 à 52 Hz.

Les eaux mères sont chromatographiées sur gel de silice (18 g). Le mélange éther de pétrole-éther élue l'alcool-2 α 18 (40 mg).

I.R. (CCl₄) : 3300, 1600, 705 ; R.M.N. (CCl₄) : spectre mal résolu.

◦ *Epoxyalcools* : 19 et 20.

A une solution de l'alcool allylique 16 (200 mg) dans l'éther anhydride (8 cm³), on ajoute l'acide paranitroperbenzoïque (180 mg). On laisse reposer 3 heures. Après traitement habituel, on chromatographie sur gel de silice (20 g). Le mélange éther-éther de pétrole (6-94 puis 8-92) élue successivement :

- l'époxy-3 β -alcool-2 β : 19 (62 mg) recristallisé dans l'éther-méthanol.

\underline{F} = 159-161° ; I.R. (CCl₄) : 3515, 705 ; R.M.N. (CCl₄) : 1 H à 3,9 (s) ; 1 H à 4,2 (d) (J = 7) ; 5 H à 7,25 (s) ; CH₃ 18 à 37,5 Hz ; CH₃ 19 à 58 Hz.

- l'époxy-3 α -alcool-2 β : 20 (85 mg) recristallisé dans l'éther-méthanol.

\underline{F} = 174-175° ; I.R. (CHCl₃) : 3625, 3465, 700 ; R.M.N. (CCl₄) : 1 H à 4,2 (m) ; 1 H à 4,33 (s) ; 5 H à 7,2 ; CH₃ 18 à 34 Hz ; CH₃ 19 à 57 Hz.

◦ *Epoxycétone* : 2.

Préparée comme 1. Le produit obtenu à partir de l'époxyalcool 19 est purifié par chromatographie sur plaque préparative élue par le mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (10-90). L'époxycétone 2 recristallise difficilement dans l'éther-méthanol.

\underline{F} = 71-72° ; $[\alpha]_D^{20}$ (CHCl₃) = + 39° (c = 0,39) ; I.R. (CHCl₃) : 1730, 1495, 870, 700 ; U.V. (cyclohexane) : λ_{\max} = 316 ϵ = 90 ; R.M.N. (CDCl₃) : 1 H à 4,3 (s) ; 5 H à 7,38 (s) ; CH₃ 18 à 39,5 Hz ; CH₃ 19 à 59 Hz.

◦ *Epoxycétone* : 4.

Préparé comme 1, mais deux jours de réaction.

L'époxyalcool 20 (3,416 g) donne l'époxycétone 4 (2,700 g).

\underline{F} = 168-169° ; $[\alpha]_D^{23}$ (CHCl₃) = +10° (c = 0,23) ; I.R. (CHCl₃) : 1745, 950, 700 ; U.V. (cyclohexane) : λ_{\max} = 314 ϵ = 256 ; R.M.N. (CDCl₃) : 1 H à 4,2 (s) ; 5 H à 7,3 (s) ; CH₃ 18 à 36 Hz ; CH₃ 19 à 74 Hz.

o *Acétoxy-2 β -benzylidène-3- Δ -nor-5 α -cholestane (E) : 17.*

Préparé comme 11. L'alcool allylique 16 (278 mg) donne l'acétate allylique 17 (268 mg).

\underline{F} = 127-127,5° ; I.R. (CHCl₃) : 1725, 1260 ; R.M.N. (CCl₄) : 3 H à 2,02 (s) ; 1 H à 5,55 (m) ; 1 H à 6,54 (m) ; 5 H à 7,1 (s) ; CH₃ 18 à 37 Hz ; CH₃ 19 à 50 Hz.

o *Epoxydation de l'acétate 17 : 21 + 22.*

Préparé comme 19 et 20. L'acétate allylique 17 (208 mg) donne :

- l'acétate allylique 17 (20 mg) n'ayant pas réagi.

- l'époxyacétate 21 (100 mg)

\underline{F} = 170-172° ; I.R. (CHCl₃) : 1730, 1250, 1040, 910, 695 ; R.M.N. (CCl₄) : 3 H à 2,02 (s) ; 1 H à 4,06 (s) ; 1 H à 5,5 (m) ; 5 H à 7,33 (s) ; CH₃ 18 à 38,5 Hz ; CH₃ 19 à 60 Hz.

- l'époxyacétate 22 (69 mg).

\underline{F} = 162.5-164.5° ; I.R. (CHCl₃) : 1740, 1245, 1030, 945, 870, 675 ; R.M.N. (CCl₄) : 3 H à 2,05 (s) ; 1 H à 4,2 (s) ; 1 H à 5,05 (m) ; 5 H à 7,25 ; CH₃ 18 à 34 Hz ; CH₃ 19 à 54 Hz.

Les époxyacétates 21 et 22 saponifiés par la potasse méthanolique, donnent respectivement 19 et 20.

DEUXIEME SERIE

SERIE BENZYLIDENE-2-5 α -CHOLESTANONE-3.

En proche infra-rouge, les $\Delta\nu$ sont calculées en cm^{-1} et en prenant comme référence la fréquence de vibration de l'hydroxyle du 5 α -cholestanol ($\nu = 3616 \text{ cm}^{-1}$).

I.- SYNTHÈSE DES CETONES BENZYLIDENIQUES

Benzylidène-2-5 α -cholestanone 3 (E) : 25.

Une solution éthanolique (1200 cm^3) de cholestanone, (11 g) de potasse (44 g) et de benzaldéhyde (15 cm^3) est agitée sous atmosphère d'azote et à l'abri de la lumière pendant une nuit.

Après traitement habituel, on obtient par recristallisation dans le mélange éther-méthanol, la benzylidène-2-5 α -cholestanone-3 (E) : 25 (10,88 g).

Double point de fusion. $\underline{F} = 125-125^{\circ}5, 146-147^{\circ}$; Litt. (29 a, 29 c) : $147-148^{\circ}$ (45) : $120-122^{\circ}$; I.R. (CCl_4) : 1680, 1595, 1445, 1380, 1190, 695 ; Litt. (29c) : 1678 ; U.V. (EtOH) : λ_{max} : 292, $\epsilon = 17500$; λ_{max} : 223, $\epsilon = 11000$; Litt.(29 a) : $\lambda_{\text{max}} = 290$, $\epsilon = 16000$;

R.M.N. (CDCl_3) 1H à 3,15 (d) ($J=16$) ; 5 H à 7,41 (s) ; 1 H à 7,6 (d) ($J = 2,5$) ; CH_3 -18 à 40 Hz ; CH_3 -19 à 50 Hz.

Benzylidène-2-5 α -cholestanone-3 (Z) : 26.

Une solution de la cétone 25 (5,2 g) dans l'éther (600 cm^3) est irradiée pendant 2 h. par une lampe Philips HQ-400 W munie d'un filtre en pyrex.

Après évaporation de l'éther, le résidu, par recristallisation dans le méthanol donne la benzylidène-2-5 α -cholestanone-3 (Z) : 26 (3,95 g).

\underline{F} = 120-120°5 ; $\underline{I.R.}$ (CHCl_3) : 1685, 1600, 695 ; $\underline{U.V.}$ (EtOH) : $\lambda_{\text{max}} = 274$,
 $\epsilon = 7500$; $\lambda_{\text{max}} = 220$, $\epsilon = 10500$. $\underline{R.M.N.}$ (CDCl_3) : 1 H à 6,38 (d) ($J = 1,8$) ;
5 H à 7,3 (m) ; CH_3 -18 à 42 Hz ; CH_3 -19 à 60 Hz ;
Analyse : $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{O}$: Calc. % : C = 86,01 ; H = 10,62,
Tr. % : C = 85,45 ; H = 10,65.

Plusieurs chromatographies sur alumine des eaux mères permettent de séparer :

- la benzylidène-2-5 α -cholestanone-3 (Z) : 26 (850 mg)
- la benzylidène-2-5 α -cholestanone-3 (E) : 25 (260 mg).

II.- LACTONE D'ENOL 37.

A une solution de cétone benzylidénique 25 (90 mg) dans l'éther anhydre (3 cm^3), on ajoute l'acide p.nitroperbenzoïque (90 mg). On agite 3 heures. Après traitement habituel, une recristallisation dans l'éther-méthanol permet d'isoler la lactone 37 (80 mg).

\underline{F} = 139-140° ; $\underline{I.R.}$ (CHCl_3) : 1730, 1655, 1255, 1125, 700 ; $\underline{U.V.}$ (EtOH) :
 $\lambda_{\text{max}} = 290$, $\epsilon = 330$; $\lambda_{\text{max}} = 246$, $\epsilon = 9000$; $\lambda_{\text{max}} = 204$, $\epsilon = 16000$;
 $\underline{R.M.N.}$ (CDCl_3) : 1 H à 2,85 (m) ($\Delta\nu \frac{1}{2} = 17$) ; 1 H à 3,4 (d) ($J=14$) ;
1 H à 6,61 (s) ; 5 H à 7,38 (se) ; CH_3 -18 à 36 Hz ; CH_3 -19 à 43 Hz.

III.- SERIE E.

Benzylidène-2-5 α -cholestanol-3 β (E) : 27.

A une solution de la cétone benzylidénique 25 (490 mg) dans le méthanol (150 cm^3) placée à l'obscurité, on ajoute le borohydrure de sodium (130 mg). On agite une nuit. Le traitement habituel suivi d'une recristallisation dans l'éther-méthanol donne l'alcool-3 β (E) 27 (465 mg).

\underline{F} : 101°5-103° ; $\underline{I.R.}$ (CCl_4) : 3600, 3300, 1650, 1600, 700 ;
 $\underline{R.M.N.}$ (CCl_4) : 1 H à 3 (d) ($J=14$) ; 1 H à 4,15 (m) ($\Delta\nu \frac{1}{2} = 16$) ;
1 H à 6,75 (m) ($\Delta\nu \frac{1}{2} = 5$) ; 5 H à 7,26 (se) ; CH_3 -18 à 40 Hz ; CH_3 -19 à 36 Hz.

Epoxyalcools 35 et 36.

A une solution de l'alcool benzylidénique 27 (3,57 g) dans l'éther anhydre (60 cm³), on ajoute l'acide p.nitroperbenzoïque (4g). Après une journée d'agitation, le mélange est traité de la manière habituelle.

Plusieurs chromatographies sur gel de silice permettent d'obtenir :

- l'époxy-2 β alcool-3 β 35 (275 mg) recristallisé dans le méthanol.

F : 235° ; I.R. (KBr) : 3430, 1100, 908, 750, 740, 700 ; (CCl₄) : 3575, $\Delta\nu=41$;
R.M.N. (CS₂) : 1 H à 3,6 (m) ($\Delta\nu\frac{1}{2} = 24$) ; 1 H à 4,08 (s) ; 5 H à 7,17(se) ;
CH₃-18 à 36 Hz ; CH₃-19 à 73 Hz.

- le mélange des époxyalcools 35 et 36 (60 mg).

- l'époxy-2 α alcool-3 β 36 (3,245 g)

F : 220-221° ; I.R. (CHCl₃) : 1100, 1060, 885, 840, 710 ; (CCl₄) : 3600, $\Delta\nu=16$;
R.M.N. (CDCl₃) : 1 H à 4 (m) ($\Delta\nu\frac{1}{2} = 18$) ; 1 H à 4,5 (s) ; 5 H à 7,35 (s) ;
CH₃-18 à 31 Hz ; CH₃-19 à 17 Hz.

benzylidène-2-acétoxy-3 β -5 α -cholestane (E) : 31.

Une solution de l'alcool benzylidénique 27 (80 mg) dans la pyridine (6 cm³) et l'anhydride acétique (2 cm³) est agitée une nuit. Après traitement habituel et recristallisation dans l'éther-méthanol, on isole l'acétate 31 (75 mg).

F : 116-117° ; I.R. (CHCl₃) : 1720, 1245, 705 ; R.M.N. (CDCl₃) : 3 H à 2,18 (s) ; 1 H à 3 (d)(J=13) ; 1 H à 5,35 (m) ($\Delta\nu\frac{1}{2} = 14$) ; 1 H à 6,5 ($\Delta\nu\frac{1}{2} = 4$) ; 5 H à 7,25 (se) ($\Delta\nu\frac{1}{2} = 3$) ; CH₃-18 à 41 Hz ; CH₃-19 à 36 Hz.

Epoxy-2 β acétate-3 β : 33.

A une solution de l'acétate 31 (58 mg) dans le benzène (6 cm³) on ajoute l'acide p.nitroperbenzoïque (54 mg). Après une nuit d'agitation, puis traitement habituel, on filtre sur gel de silice l'époxyacétate 33 (48 mg) qui est recristallisé dans l'éther-méthanol.

F : 188-189° ; I.R. (CHCl₃) : 1730, 1245, 1050, 700 ; R.M.N. (CDCl₃) : 3 H à 2,1(s) ; 1 H à 4,33 (s) ; 1 H à 5,2 (m) ($\Delta\nu\frac{1}{2} = 18$) ; 5 H à 7,33 (s) ; CH₃-18 à 30 Hz ; CH₃-19 à 19 Hz.

L'époxyacétate 33, saponifié par la potasse méthanolique donne l'époxyalcool 36. Les eaux mères de la réaction d'époxydation donnent par saponification le mélange des époxyalcools 35 et 36 ($\frac{[35]}{[36]} = 1$).

Epoxycétone 43.

A une solution de l'époxyalcool 35 (100 mg) dans la pyridine (7 cm³), on ajoute le réactif de SARRETT (18) (250 cm³ ; 45 g de CrO₃ dans 700 cm³ de pyridine).

Après une journée d'agitation, puis traitement habituel, on filtre sur gel de silice. Par recristallisation dans l'éther-méthanol, on obtient l'époxycétone 43 (60 mg).

F : 130-131° ; I.R. (CHCl₃) : 1710, 705 ; R.M.N. (CDCl₃) : 1 H à 4,45(s) ; 5 H à 7,32 (s) ; CH₃-18 à 39 Hz ; CH₃-19 à 62 Hz.

Epoxycétone 44.

o A partir de l'époxyalcool 36.

Préparé comme 43. Rendement 60%.

Double point de fusion, F : 170°, 183-183°5 ; I.R. (CCl₄) : 1720, 700 ;

U.V. (EtOH) : $\lambda_{\max_1} = 292$, $\epsilon = 270$; R.M.N. (CDCl₃) : 1 H à 4,02 (s) ; 5 H à 7,45 (se) ($\Delta\nu\frac{1}{2} = 2,5$) ; CH₃-18 à 33 Hz ; CH₃-19 à 33 Hz ;

Analyse : Calc. % : C = 83,21 ; H = 10,27

Tr. % : C = 82,76 ; H = 10,23.

o A partir de la cétone benzylidénique 25.

A une solution de la cétone 25 (135 mg) dans le méthanol (100 cm³) à l'abri de la lumière et refroidie à 0°, on ajoute séparément et en même temps de la soude aqueuse 4 N (0,6 cm³) et de l'eau oxygénée à 30 volumes (0,6 cm³). On agite 6 heures à 0°, puis on abandonne à -5° pendant 10 jours. Après traitement habituel, on sépare sur chromatoplaque préparative éluee

par le mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (8-92)

- la cétone benzylidénique 25 (51 mg)
- l'époxycétone 44 (20 mg).

IV.- SERIE Z.

Benzylidène-2-5 α -cholestanol-3 β (Z) : 29.

Préparé comme 27. Rendement > 90%.

F : 140° ; I.R. (CCl₄) : 3550, 705 ; R.M.N. (CCl₄) : 1 H à 4,25 (m) ($\Delta\nu_{\frac{1}{2}} = 18$) ; 1 H à 6,26 (m) ($\Delta\nu_{\frac{1}{2}} = 5$) ; 5 H à 7,2 (m) ; CH₃-18 à 40 Hz ; CH₃-19 à 50 Hz.

Epoxyalcools 39 et 40.

Préparé comme 35, mais dans le mélange éther benzène (1-1).

L'alcool allylique 29 (800 mg) donne :

- l'époxy-2 β alcool-3 β 39 (80 mg) recristallisé dans le méthanol.

F : 170-175° ; I.R. (CCl₄) : 3595, $\Delta\nu=21$; R.M.N. (CDCl₃) : 1H à 3,76 (s) ; 1 H à 3,8 (m) ($\Delta\nu_{\frac{1}{2}} = 16$) ; 5 H à 7,32 (s) ; CH₃-18 à 40 Hz ; CH₃-19 à 59 Hz.

- l'époxy-2 α alcool-3 β 40 (630 mg) recristallisé dans l'éther.

F : 142-143° ; I.R. (CCl₄) : 3597, $\Delta\nu=19$; R.M.N. (CDCl₃) : 1 H à 3,97 (s) ; 1 H à 4 (m) ($\Delta\nu_{\frac{1}{2}} = 15$) ; 5 H à 7,4 (m) ; CH₃-18 à 41 Hz ; CH₃-19 à 67 Hz.

Benzylidène-2-acétoxy-3 β -5 α -cholestane (Z) : 34.

Préparé comme 31. Recristallisé dans le méthanol.

F : 160-161° ; I.R. (CHCl₃) : 1725, 1250, 700 ; R.M.N. (CDCl₃) : 3 H à 1,2 (s) ; 1 H à 5,35 (m) ($\Delta\nu_{\frac{1}{2}} = 14$) ; 1 H à 6,75 (m) ($\Delta\nu_{\frac{1}{2}} = 4$) ; 5 H à 7,23 (se) ; CH₃-18 à 41 Hz ; CH₃-19 à 52 Hz.

Epoxyacétates 38 et 41.

Préparés comme 32.

La réaction effectuée sur l'acétate allylique 34 (380 mg) donne après chromatographie sur ,cétone :

- l'époxy-2β acétate 38 (90 mg) qui est recristallisé dans le méthanol.

F : 177° ; I.R. (CHCl₃) : 1720, 1245, 1045, 700 ; R.M.N. (CDCl₃) : 3 H à 1,17 (s) ; 1 H à 3,78 (s) ; 1 H à 5,2 (m) ($\Delta\nu_{\frac{1}{2}} = 12$) ; 5 H à 7,32 (se) ($\Delta\nu_{\frac{1}{2}} = 1,5$) ; CH₃-18 à 41 Hz ; CH₃-19 à 64 Hz.

- le mélange des epoxyacétates 38 et 41 (280 mg) ($\frac{[41]}{[38]} = 4$) qui par recristallisation dans le méthanol donne l'époxyacétate 41

F : 118-121° ; I.R. (CHCl₃) : 1725, 1250, 1070, 1045, 700 ; R.M.N. (CDCl₃) : 3 H à 1,41 (s) ; 1 H à 3,95 (s) ; 1 H à 5,2 (m) ($\Delta\nu_{\frac{1}{2}} = 18$) ; 5 H à 7,38 (m) ; CH₃-18 à 41 Hz ; CH₃-19 à 68 Hz.

Epoxycétone 45.

Préparée comme 43. Rendement 50%.

F : 151° ; I.R. (CHCl₃) : 1715, 955, 700 ; R.M.N. (CDCl₃) : 1 H à 4,05 (s) ; 5 H à 7,3 (s) ; CH₃-18 à 41 Hz ; CH₃-19 à 56 Hz.

Epoxycétone 46.

Préparée comme 43. Rendement 82%.

F : 221,5-222° ; I.R. (CHCl₃) : 1715, 908, 850, 700 ; U.V. (CHCl₃) : $\lambda_{\max} = 280$, $\epsilon = 230$; R.M.N. (CDCl₃) : 1 H à 4,05 (s) ; 5 H à 7,32 (s) ; CH₃-18 à 42 Hz ; CH₃-19 à 72 Hz.

TROISIEME SERIE

SERIE BENZYLIDENE-2 CYCLOHEXANONE

SYNTHESE.

o SERIE E.

. *Benzylidène-2-cyclohexanone* 51.

Préparé suivant (25) ou (55).

. *Hydroxy benzyl-2-cyclohexanone* : 50

Stéréochimie : érythro (21, 56).

F : 99-100° ; Litt.(25) : 99-100° ; I.R. (CHCl₃) : 3480, 1690, 1445, 1125, 1060, 980, 705 ; R.M.N.(CDCl₃) : massif (9H) entre 1,2 et 2,9 ; 1H à 5,4 (d. en présence de D₂O, J = 2,5) ; 5H à 7,32 (s).

. *Benzylidène-2-cyclohexanone* : 51

F : 55,5°-56° ; litt.(25,55) : 53-54° (1c), : 56° ; I.R. (CCl₄) : 1670, 1600, 1570, 1140, 720, 698 ; Litt. (7a) : 1685 ; R.M.N. (CCl₄) : Massif (84) entre 1,5 et 3 ; 8H entre 7,28 et 7,45

. *Benzylidène-2-cyclohexanol* : 53.

A une solution refroidie de la cétone 51 (20 g) dans le méthanol (200 cm³), on ajoute du borohydrure de sodium (5 g) par petites portions. Après une agitation de 4 h. suivie du traitement habituel, on recristallise dans l'éther de pétrole (14,9 g).

F = 57° ; Litt. (57) : 61-62° ; I.R. (CCl₄) : 3550, 3320, 1450, 995, 702 ; R.M.N. (CCl₄) : massif (8H) entre 1,1 et 3 ; 1H à 4,12 (m) ($\Delta\nu \frac{1}{2} = 12$) ; 1H à 6,48 (m) ($\Delta\nu \frac{1}{2} = 3$) ; 5H à 7,16 (s).

. *Benzylidène-2-cyclohexanone oxide* : 59.

Préparée suivant (7a) à partir de 51.

F = 125-125°5 ; Litt.(48) : 123-125°5 ; ; I.R. (CCl₄) : 1720, 1450, 1315, 1275, 1130, 1120, 945, 885, 850, 702 ; Litt.(7a) (CCl₄) : 1730 ; U.V. (EtOH 95) : $\lambda = 290$; $\epsilon = 416$; $\lambda = 223$; $\epsilon = 9800$; Litt.(7a) : $\lambda = 224$; $\epsilon = 10600$; R.M.N. (CCl₄) : massif (8H) entre 1,4 et 2,7 ; 1H à 4,03 (s) ; 5H à 7,3 (s) ; Litt.(46) : 4,1.

. *Benzylidène-2-cyclohexanol oxide* 56.

La réduction suivant (46) de l'époxycétone 59 donne le mélange des époxyalcools 55 (14%) et 56 (86%). Par recristallisation dans le pentane, on isole 56.

\underline{F} = 122-122°5 ; Litt (46) \underline{F} = 122-123° ; I.R. (CHCl_3) 3550, 3450, 1500, 1450, 1090, 1035, 942, 890, 865, 847, 705 ; R.M.N. (CDCl_3) : 1H à 3,85 (m) (doublet dédoublé en présence de D_2O , $J_1=10$, $J_2=7$) ; 1H à 4,35(s) ; 5H à 7,33 (s) ; Litt.(46) : (CCl_4) : 4,23.

L'oxydation de 56 par le complexe CrO_3 -pyridine dans CH_2Cl_2 (34) donne l'époxycétone 59.

o. SERIE Z.

. *Benzylidène-2-cyclohexanone Z* : 52.

Une solution de la cétone 51 (20,64 g) dans l'éther (600 cm^3) est irradiée pendant 4h.30 par une lampe Philips HQ 400 W munie d'un filtre en pyrex. Après évaporation partielle de l'éther, la cétone 52 (17,37g) recristallise après addition d'éther de pétrole.

\underline{F} : 34°-34°5 ; Litt. (1c) : 37-38° ; I.R. (CCl_4) : 1690, 1625, 1595, 940, 695 ; R.M.N. (CCl_4) : massif (8H) entre 1,5 et 3 ; 1H à 6,29 ($m, \Delta\nu \frac{1}{2} = 2,5$) ; 5H à 7,3 (m).

. *Benzylidène-2-cyclohexanol Z* : 54

Préparé comme 53. Rendement 82%.

\underline{F} = 64-65° ; Litt.(1c) = 69-70° ; I.R. (CCl_4) : 3500, 990, 965, 925, 700 ; R.M.N. (CCl_4) massif (8H) entre 1,2 et 2,9 ; 1H à 4,71 ($m, \Delta\nu \frac{1}{2} = 7$) ; 1H à 6,26 ($m, \Delta\nu \frac{1}{2} = 4$) ; 5H à 7,2.

. Epoxyalcool 57.

A une solution de l'alcool 54 (1,5 g) dans le chloroforme (20 cm³) on ajoute l'acide p.nitroperbenzoïque (1,5 g). Après traitement habituel, on recristallise dans l'éther, éther de pétrole (40-50°) l'époxyalcool 57 (730 mg).

F = 60-62° ; I.R. (CCl₄) : 3550, 3400, 1000, 887, 702 ; R.M.N. (CCl₄) : massif (8H) entre 0,9 et 2,6 ; 1H à 3,2 (m, $\Delta\nu \frac{1}{2} = 7,5$) ; 1H à 3,86 (s) ; 5H à 7,25 (s).

Les eaux mères contiennent le mélange des époxyalcools 57 et 58 dans le rapport 70/30.

. Epoxycétone 60.

Préparé suivant l'une des voies suivantes :

a) oxydation suivant (34) de l'époxyalcool 57 ou 58 ou du mélange 57 et 58 . Rendement ~ 80%.

b) comme 59 suivant (7a) mais la réaction n'est pas complète après 10 jours à température ordinaire. L'époxycétone 60 peut être séparée par chromatographie sur plaque préparative de gel de silice et recristallisée dans l'éther de pétrole.

F. = 91°5-92° ; I.R. (CCl₄) : 1720, 1340, 1320, 1310, 1130, 1095, 1075, 895, 845, 700 ; U.V. (EtOH 95) : $\lambda = 282$, $\epsilon = 113$; $\lambda = 208$, $\epsilon = 10000$; R.M.N. (CCl₄) : massif (8 H) entre 1,4 et 2,5 ; 1 H à 3,9 (s) ; 5 H à 7,26 (s). Analyse C₁₃H₁₄O₂ Calc.% : C = 77,25 ; H = 6,98 ; Tr % : C = 77,18 ; H = 7,01.

. Epoxyalcool 58.

Préparé comme 54 à partir de 60.

F : 71°5 ; I.R. (CCl₄) : 3510, 3390, 990, 915, 870, 835, 702 ; R.M.N. (CCl₄) : Massif(8 H) entre 0,8 et 1,9 ; 1 H à 3,18 (m, $\Delta\nu \frac{1}{2} = 6$) ; 1 H à 3,75 (s) ; 5 H à 7,19 (s).

. Benzyl-1-cyclohexan diol-1,2 trans 47.

Préparé suivant (46) à partir de 56 ou 58.

Double point de fusion : $F = 85^\circ$; $F = 96-96^{\circ}5$; litt. (46) : $94-96^\circ$;
I.R. (CHCl_3) : 3500, 3400, 1498, 1450, 715 ; R.M.N. (CDCl_3) massif (8H)
entre 0,9 et 2,6 ; 1 H à 2,82 (d, $J=13,5$) ; 1H à 3,05 (d, $J=13,5$) ;
1H à 3,6 (m, $\Delta\nu\frac{1}{2} = 16$) ; 5H à 7,3 (s).

RESOLUTION.

o SERIE E.

. Ester camphanique 48.

A une solution de chlorure d'acide(-) camphanique (11,4 g) dans le chloroforme (30 cm^3), on ajoute l'époxyalcool 56 (9 g) dissous dans le chloroforme (30 cm^3). On refroidit à 0° et on ajoute la pyridine (30 cm^3) goutte à goutte en agitant. On laisse 3 jours à température ordinaire. Après traitement habituel, une chromatographie sur gel de silice (350 g) élimine l'époxyalcool n'ayant pas réagi (600 mg) et une partie des impuretés.

Plusieurs recristallisations dans le mélange éther-pentane permettent de purifier le mélange des esters 48 puis d'obtenir le diastéréoisomère (+) 48 (1,064 g)

. Mélange des esters 48.

R.M.N. (CDCl_3) : CH_3 à 60 Hz, CH_3 à 65 Hz, CH_3 à 67 Hz, massif entre 1,2 et 2,7 ; H à 250 Hz, H à 252 Hz ; H à 5,1, H à 7,23.

o (+) 48.

$F = 125-125^{\circ}5$; $|\alpha|_D^{21} = +27^{\circ}5 \pm 1^\circ$ (CHCl_3 , $c = 2,4$) ; I.R. (CHCl_3) : 1680, 1620, 1275, 1170, 1105, 1065, 705. R.M.N. (CDCl_3) : CH_3 à 60,5 Hz (s) ; CH_3 à 67 Hz (s) ; CH_3 à 67,5 Hz (s) ; massif (12H) entre 1,2 et 2,7 ; 1H à 254 Hz (s) ; 1H à 5,1 (m, $\Delta\nu\frac{1}{2} = 13$) ; 5 H à 7,33 (s).

Pourcentage du diastéréoisomère majoritaire : $98\% \pm 2\%$.

. Epoxyalcool (+) 56.

A une solution glacée de l'ester (+) 48 (904 mg) dans le méthanol (100 cm³) est ajoutée une solution de soude (1,5 g) dans H₂O (15 cm³) et MeOH (35 cm³). On abandonne une nuit à température ambiante. Après traitement habituel, puis chromatographie sur gel de silice, l'époxyalcool (+) 56 (440 mg) est recristallisé dans l'éther de pétrole.
 $\underline{F} = 75-76^\circ$

$$|\alpha|_D^{18} = +27^\circ \pm 1^\circ \quad (\text{CHCl}_3, c=1,82).$$

. Epoxycétone (+) 59.

Oxydé suivant (18), mais pendant une nuit.

$$\underline{F} = 88^\circ.$$

$$|\alpha|_D^{24} = +166^\circ \pm 5^\circ \quad (\text{CHCl}_3, c=1,06)$$

$$\text{D.R. : (dioxanne, } c=0,0056), 20^\circ, |\phi|_{321} = +15500^\circ \pm 2000$$

Pourcentage de l'énantiomère majoritaire : 94% ± 5%.

o SERIE 2.

. Ester camphanique 49.

Préparé comme 48. Chromatographié rapidement sur une petite colonne de gel de silice.

A partir de l'époxyalcool 58 (13g), plusieurs cristallisations successives dans l'éther pentane donnent le mélange des esters 49 et les esters (-) 49 (4,85 g) et (+) 49 (1,750g) possédant une rotation qui n'est plus affectée par des cristallisations ultérieures.

. Mélange des esters 49.

R.M.N. (CDCl₃) : CH₃ à 45 Hz ; CH₃ à 53 Hz ; CH₃ à 55 Hz ; CH₃ à 65 Hz ; massif entre 1,2 et 2,7 ; H à 237 Hz ; H à 4,6 ; 5H à 7,3.

. Benzyl-1-cyclohexan diol-1,2 trans 47.

Préparé suivant (46) à partir de 56 ou 58.

Double point de fusion : $\underline{F} = 85^\circ$; $F = 96-96^\circ 5$; litt. (46) : $94-96^\circ$;
I.R. (CHCl_3) : 3500, 3400, 1498, 1450, 715 ; R.M.N. (CDCl_3) massif (8H)
entre 0,9 et 2,6 ; 1 H à 2,82 (d, $J=13,5$) ; 1H à 3,05 (d, $J=13,5$) ;
1H à 3,6 (m, $\Delta\nu\frac{1}{2} = 16$) ; 5H à 7,3 (s).

RESOLUTION.

o SERIE E.

. Ester camphanique 48.

A une solution de chlorure d'acide(-) camphanique (11,4 g) dans le chloroforme (30 cm^3), on ajoute l'époxyalcool 56 (9 g) dissous dans le chloroforme (30 cm^3). On refroidit à 0° et on ajoute la pyridine (30 cm^3) goutte à goutte en agitant. On laisse 3 jours à température ordinaire. Après traitement habituel, une chromatographie sur gel de silice (350 g) élimine l'époxyalcool n'ayant pas réagi (600 mg) et une partie des impuretés.

Plusieurs recristallisations dans le mélange éther-pentane permettent de purifier le mélange des esters 48 puis d'obtenir le diastéréoisomère (+) 48 (1,064 g)

. Mélange des esters 48.

R.M.N. (CDCl_3) : CH_3 à 60 Hz, CH_3 à 65 Hz, CH_3 à 67 Hz, massif entre 1,2 et 2,7 ; H à 250 Hz, H à 252 Hz ; H à 5,1, H à 7,23.

o (+) 48.

$\underline{F} = 125-125^\circ 5$; $|\alpha|_D^{21} = +27^\circ 5 \pm 1^\circ$ (CHCl_3 , $c = 2,4$) ; I.R. (CHCl_3) : 1680, 1620, 1275, 1170, 1105, 1065, 705. R.M.N. (CDCl_3) : CH_3 à 60,5 Hz (s) ; CH_3 à 67 Hz (s) ; CH_3 à 67,5 Hz (s) ; massif (12H) entre 1,2 et 2,7 ; 1H à 254 Hz (s) ; 1H à 5,1 (m, $\Delta\nu\frac{1}{2} = 13$) ; 5 H à 7,33 (s).

Pourcentage du diastéréoisomère majoritaire : $98\% \pm 2\%$.

. *Epoxyalcool (+) 56.*

A une solution glacée de l'ester (+) 48 (904 mg) dans le méthanol (100 cm³) est ajoutée une solution de soude (1,5 g) dans H₂O (15 cm³) et MeOH (35 cm³). On abandonne une nuit à température ambiante. Après traitement habituel, puis chromatographie sur gel de silice, l'époxyalcool (+) 56 (440 mg) est recristallisé dans l'éther de pétrole.
F = 75-76°

$$|\alpha|_D^{18} = +27^\circ \pm 1^\circ \quad (\text{CHCl}_3, c=1,82).$$

. *Epoxycétone (+) 59.*

Oxydé suivant (18), mais pendant une nuit.

$$\underline{F} = 88^\circ.$$

$$|\alpha|_D^{24} = +166^\circ \pm 5^\circ \quad (\text{CHCl}_3, c=1,06)$$

$$\text{D.R. : (dioxanne, } c=0,0056), 20^\circ, |\phi|_{321} = +15500^\circ \pm 2000$$

Pourcentage de l'énantiomère majoritaire : 94% ± 5%.

o *SERIE 2.*

. *Ester camphanique 49.*

Préparé comme 48. Chromatographié rapidement sur une petite colonne de gel de silice.

A partir de l'époxyalcool 58 (13g), plusieurs cristallisations successives dans l'éther pentane donnent le mélange des esters 49 et les esters (-) 49 (4,85 g) et (+) 49 (1,750g) possédant une rotation qui n'est plus affectée par des cristallisations ultérieures.

. *Mélange des esters 49.*

R.M.N. (CDCl₃) : CH₃ à 45 Hz ; CH₃ à 53 Hz ; CH₃ à 55 Hz ; CH₃ à 65 Hz ; massif entre 1,2 et 2,7 ; H à 237 Hz ; H à 4,6 ; 5H à 7,3.

. (-) 49.

$\underline{F} = 191^\circ$

$|\alpha|_D^{18} = -93^\circ \pm 3^\circ$ (CHCl_3 , $c = 2,9$). I.R. (CHCl_3): 1775, 1725, 1260, 1170, 1100, 1055, 945, 930, 700. R.M.N. (CDCl_3): CH_3 à 45 Hz (s); CH_2 à 52,5 Hz (s); CH_3 à 64 Hz (s); massif (12H) entre 1,2 et 2,7; H à 237 Hz (s); H à 4,6 (m, $\Delta\nu_{\frac{1}{2}} = 6$); 5H à 7,31 (s).

Pourcentage du diastéréoisomère majoritaire : $92\% \pm 6\%$.

. (+) 49.

$\underline{F} = 162^\circ$.

$|\alpha|_D^{20} = +71^\circ \pm 2^\circ$ (CHCl_3 , $c=1,8$). I.R. identique à celui de (-) 49.

R.M.N. (CDCl_3): CH_3 à 46 Hz (s); CH_2 à 55,5 Hz (s), CH_3 à 65 Hz (s); massif (12H) entre 1,2 et 2,7; H à 238,5 Hz (s); H à 4,55 (m, $\Delta\nu_{\frac{1}{2}} = 6$); 5H à 7,31 (s).

Pourcentage du diastéréoisomère majoritaire : $95\% \pm 5\%$.

. Epoxyalcool (-) 58.

Préparé comme (+) 56 à partir de (-) 49. Rendement = 60%

$\underline{F} = 99^\circ 5$. $|\alpha|_D^{20} = -25^\circ \pm 1^\circ$ (CHCl_3 , $c=5,2$).

. Epoxycétone (-) 60.

Préparé comme 59 à partir de (-) 58.

$\underline{F} = 93^\circ 5$. $|\alpha|_D^{24} = -13^\circ \pm 2^\circ$ (CHCl_3 , $c=1,26$)

D.R. (dioxanne, $c=0,0074$), 20° ; $|\phi|_{319} = -5600^\circ \pm 2000^\circ$

Pourcentage de l'énantiomère majoritaire : $98\% \pm 2\%$.

. Epoxyalcool (+) 58.

Préparé comme (+) 56 à partir de (+) 49. Rendement = 60%.

$\underline{F} = 97-98^\circ$; $|\alpha|_D^{19} = +20^\circ \pm 2^\circ$ (CHCl_3 , $c=1,01$).

. Epoxycétone (+) 60.

Préparé comme 59 à partir de (+) 58.

$\underline{F} = 91^{\circ}5$; $|\alpha|_D^{18} = +8^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (CHCl_3 , $c=0,06$).

D.R. (dioxanne, $c=0,0338$), 20° , $|\phi|_{319} = + 2600^{\circ} \pm 1000^{\circ}$.

Pourcentage de l'énantiomère majoritaire : $85\% \pm 6\%$.

QUATRIEME SERIE

SERIE DYPNONE

Les puretés énantiomériques sont déterminées à $\pm 3\%$ à l'aide de la R.M.N. en présence de $\text{Eu}(\text{facam})_3$.

- *Dypnone 61.*

L'acétophénone (144 cm^3) est versée sur une colonne d'alumine basique (MERCK, type E). On abandonne huit jours puis on élue au méthanol (200 cm^3). Après distillation du méthanol puis de l'acétophénone n'ayant pas réagi, le résidu (72 g) est constitué de dypnone pure d'après R.M.N.

I.R. (CHCl_3) : 1655, 1600, 1580, 1450, 1275, 1180, 1050, 1030, 955, 696.

R.M.N. (CDCl_3) : CH_3 à 2,57 (d, $J=1,5$), H à 7,11 (q, $J=1,5$), massif (10H) entre 7,15 et 8,2 (63).

OXYDES DE DYPNONE :

Effectué suivant (58).

- *Oxyde de dypnone E* : 62.

F = $93-94^\circ$; Litt. (58) = $94-95^\circ$.

I.R. (CHCl_3) : 1680, 1595, 1445, 1380, 960, 850, 700, 692.

U.V. (éther) : $\lambda_{\text{max}} = 243$, $\epsilon = 15400$; $\lambda_{\text{max}} = 202$, $\epsilon = 26000$ (61).

R.M.N. (CDCl_3) : CH_3 à 1,62 (s) ; H à 4,13 (s), massif (10H) entre 7,2 et 8,2.

Masse : $M = 238$, $\frac{m}{e} = 105;77$.

- *Oxyde de dypnone Z* : 63.

Point de sublimation : $164-165^\circ$; Litt.(61) F = $163-164^\circ$.

I.R. (CHCl_3) : 1685, 1595, 1450, 1390, 1375, 982, 850, 702, 682.

U.V. (éther) : $\lambda_{\text{max}} = 244$, $\epsilon = 14600$; $\lambda_{\text{max}} = 206$, $\epsilon = 17700$.

R.M.N. (CDCl_3) : CH_3 à 1,9 (s) ; H à 4,3 (s) ; massif (10H) entre 7 et 8.

Masse : $M = 238$; $\frac{m}{e} = 105;77$.

- *Diphényl-1,3-butène-2-ol-E* 64

A une solution glacée de dypnone (2g) dans le méthanol (2 cm³) on ajoute du borohydrure de sodium (500 mg) en petites portions. Après 1h.30 d'agitation, puis traitement habituel, l'alcool allylique 64 est isolé pur d'après R.M.N. (1,95 g).

I.R. (CHCl₃) : 1495, 1445, 1380, 1190, 700.

R.M.N. (CDCl₃) : CH₃ à 2,16 (d, J=1,5) ; H à 5,61 (d, J=8,5) ; H à 6 d.d., J=8,5, J=1,5), 10H à 7,3 (m).

- *Epoxyalcools* 65

Préparé à partir de 62 suivant 61 → 64 .(Rendement : 90%, Rapport des diastéréoisomères = 9).

Mélange : I.R. (CHCl₃) : 1600, 1495, 1450, 1380, 1030, 972, 908, 865,700

Epoxyalcool majoritaire : R.M.N. (CDCl₃) : CH₃ à 1,83(s) ; H à 3 (d,J=8) ; H à 4,67 (d, J=8) ; 10H à 7,35 (m).

Epoxyalcool minoritaire : R.M.N. (CDCl₃) : CH₃ à 1,73 (s).

- *Epoxyacétates* 68.

L'acétylation est effectuée à partir du mélange des époxyalcools 65 par le chlorure d'acétyle (Rendement ~ 60%) ou l'anhydride acétique (Rendement ~ 90%) dans la pyridine. Les deux diastéréoisomères sont séparés sur plaque préparative éluée par le mélange AcOEt-cyclohexane (30-70) ; ils sont obtenus dans le rapport 90/10.

Epoxyacétate majoritaire : I.R. (CHCl₃) : 1760, 1495, 1445, 1370, 1235, 1030, 868, 700. R.M.N. (CDCl₃) : CH₃ à 1,86 ; CH₃ à 2,13 ; H à 3,15 (d, J=8) ; H à 5,76 (d, J=8), 10H à 7,4 (m).

Epoxyacétate minoritaire : I.R. (CHCl₃) : 1760, 1495, 1445, 1370, 1240, 1025, 852, 702.

- *Epoxyalcools* 66.

Préparé comme 65. Rapport des diastéréoisomères : $\frac{74}{26}$.
I.R. mélange (CCl₄) : 1495, 1440, 916, 890, 702.

Epoxyalcool majoritaire : Recristallisé dans l'éther de pétrole
 $F = 85-87^\circ$.

R.M.N. (CCl_4) : CH_3 à 1,6 (s) ; H à 2,96 (d, J=8,5) ; H à 3,73 (d, J=8,5) ;
 $10H$ à 7,25 (m).

Epoxyalcool minoritaire : R.M.N. (CCl_4) : CH_3 à 1,55 (s) ; H à 3,07
(d, J=8,5) ; H à 3,83 (d, J=8,5), $10H$ à 7,25 (m).

RESOLUTION.

- Esters camphaniques 67.

A une solution de chlorure d'acide (-) camphanique (5,5 g) dans le chloroforme (20 cm^3), on ajoute une solution d'époxyalcool 65 (5 g) dans le chloroforme (20 cm^3). On refroidit à 0° et on ajoute la pyridine (20 cm^3) goutte à goutte en agitant. On maintient 6 h. dans la glace puis on traite de la manière habituelle. Après filtration sur gel de silice, le mélange est recristallisé dans le méthanol (3,8 g). Des chromatographies répétées sur plaques de gel de silice (140 plaques, $20\text{ cm} \times 20\text{ cm}$; épaisseur : 0,8 mm ; 90 mg par plaque) éluées par le benzène à front perdu (8 h. d'éluion) permettent de séparer partiellement les deux diastéréoisomères :

I.R. du mélange ($CHCl_3$) : 1780, 1640, 1265, 1170, 1105, 1060, 934, 700.

R.M.N. du mélange ($CDCl_3$) : CH_3 à 0,90 (s), 0,96 (s), 1,05 (s), 1,11 (s), 1,86 (s) ; H à 3,22 (d, J=8,5) ; H à 5,91 (d, J=8,5) ; 5H à 7,35 (s) ; 5H à 7,45 (s).

(+) 67 : (680 mg).

$|\alpha|_D^{24} = +1^\circ \pm 1^\circ$ (c=2,5 ; $CHCl_3$) ; R.M.N. ($CDCl_3$) : CH_3 à 0,90 (s).

Rapport des diastéréoisomères : 77/23 ($\pm 5\%$).

(-) 67 : (895 mg).

$|\alpha|_D^{24} = -6^\circ \pm 1^\circ$ (c=2,2 ; $CHCl_3$) ; R.M.N. ($CDCl_3$) : CH_3 à 0,96 (s).

Rapport des diastéréoisomères : 81/19 ($\pm 5\%$).

- Epoxyalcools.

A une solution glacée de l'ester (+) 67 (70 mg) dans le méthanol (10 cm^3), on ajoute goutte à goutte de la soude aqueuse 4N. (2 cm^3) en agitant. On abandonne 1h.15 à 0° . Après le traitement habituel, on obtient l'époxyalcool (+) 65 (35 mg)

$$|\alpha|_D^{20} = +7^\circ \pm 1^\circ (\text{CHCl}_3, c=1,9)$$

Mode opératoire identique pour (-) 67. On obtient (-) 65

$$|\alpha|_D^{23} = -8^\circ \pm 1^\circ (\text{CHCl}_3, c=2,02)$$

- Epoxycétones.

Oxydé suivant (18) mais pendant une nuit (Rendement $\sim 50\%$)
(+) 65 fournit (-) 62.

$$|\alpha|_D^{20} = -84^\circ 5 \pm 1,5^\circ (\text{CHCl}_3, c=1,84) \text{ D.R. : } (c=0,022 ; \text{dioxanne}) 20^\circ ;$$

$$|\phi|_{366} = -5200^\circ \pm 2000^\circ \quad |\phi|_{351} = -5500^\circ \pm 2000^\circ \quad |\phi|_{300} = +7100^\circ \pm 2300^\circ$$

Pureté optique = 0,70

(-) 65 fournit (+) 62.

$$|\alpha|_D^{20} = +74^\circ 5 \pm 2^\circ (\text{CHCl}_3, c = 2,05)$$

$$\text{D.R. : } (C=0,0218 ; \text{dioxanne}), 20^\circ ; \quad |\phi|_{366} = +5200^\circ \pm 2000^\circ$$

$$|\phi|_{351} = \pm 5500^\circ \pm 2000^\circ ; \quad |\phi|_{300} = -7100^\circ \pm 2300^\circ$$

Pureté optique : 0,54.

B I B L I O G R A P H I E

- (1) a) D.D. KEANE, K.G. MARATHE, W.I. O'SULLIVAN, E.Q. PHILBIN, R.M. SIMONS et P.C. TEAGUE, *J.org.Chem.*, 1970, 35, 2286.
b) N. BAUMANN, M.T. SUNG et E.F. ULLMAN, *J.amer.Chem.Soc.*, 1968, 90, 4157.
c) B. FURTH, J.P. MORIZUR et J. KOSSANYI, *C.R.Acad.Sci.*, 1970, 271C, 691.
d) P. de MAYO, *Adv. in org.Chem.*, vol. II, p.399-402.
- (2) M.J. BRIENNE, A. HEYMES, J. JACQUES, G. SNATZKE, W. KLYNE et S.R. WALLIS, *J.chem.Soc.*, 1970, C, 423.
- (3) a) D.R. BENDER et D.L. COFFEN, *J.org.Chem*, 1968, 33, 2504.
b) D.N. KEVILL, E.D. WEILER et N.H. CROMWELL, *J.org.Chem.*, 1964, 29, 1276.
- (4) a) L.A. PAQUETTE et R.F. EIZEMBER, *J.amer.chem.Soc.*, 1967, 89, 6205.
b) J.K. CRANDALL, J.P. ARRINGTON et J. HEN, *J. amer.chem.Soc.*, 1967, 89, 6208.
c) J.M. CONIA et P. AMICE, *Bull.Soc.chim.*, 1968, p.3327.
- (5) a) R. BALTZLY, E. LORZ, P.B. RUSSELL et F.M. SMITH, *J.amer.chem.Soc.*, 1955, 77, 624 plus réf. citées.
b) A. HASSNER et T.C. MEAD, *Tetrahedron*, 1964, 20, 2201.
c) Cf. réf. (1c) et (3b).
- (6) a) J. KOSSANYI, B. FURTH et J.P. MORIZUR, *Tetrahedron*, 1970, 26, 395.
b) C. BEARD, H. WILSON, H. BUDZIKIEWICZ et C. DJERASSI, *J.amer.chem.Soc.*, 1964, 86, 269.
c) S.V. KESSAR et A.L. RAMPAL, *Tetrahedron*, 1968, 24, 887.
d) Y. BESSIERE-CHRETIEN et C. GRISON, *Bull.Soc.chim.*, 1971, p.1454.
e) Cf. réf. 1 et 4.
- (7) a) H.O. HOUSE et R.L. WASSON, *J.amer.chem.Soc.*, 1956, 78, 4384.
b) G. Le GUILLANTON, *Bull.Soc.chim.*, 1966, p.38, 1969, p.2871.
c) H.M. WALTON, *J.org.Chem.*, 1957, 22, 1161.
- (8) B.A. BRADY, M.M. HEALY, J.A. KENNEDY, W.I. O'SULLIVAN et E.M. PHILBIN, *Chem.Com.*, 1970, p.1434.
- (9) W.C. DAUBEN, G.A. BOSWELL et W.H. TEMPLETON, *J.amer.chem.Soc.*, 1961, 83, 5006.
- (10) a) J. JACQUES, M. MINSEN, D. VARECH et J.J. BASSELIER, *Bull.Soc.chim.*, 1965, p.77.
b) J.C. ESPIE, A.M. GIROUD et A. RASSAT, *Bull.Soc.chim.*, 1967, p.809.

- (11) Effectué en collaboration avec J. BOUQUANT. Pour une revue récente sur les déplacements induits par les chélates de terre rare Cf. J.P. BEGUE, Bull.Soc.chim., 1972, p.2073.
- (12) A. AZMAN et B. PLESNICAR, J.org.Chem., 1969, 34, 971.
- (13) a) H.B. HENBEST et R.A.L. WILSON, J.chem.Soc., 1957, p.1958.
b) P. CHAMBERLAIN, M.L. ROBERTS et G.H. WITHAM, J.chem.Soc., 1970,B, 1374.
c) J.L. PIERRE, P. CHAITEMPS et P. ARNAUD, Bull.Soc.chim., 1969,p.1317.
- (14) a) M. OKI et T. MURAYAMA, Bull.chem.Soc. Japan, 1967, 40, 1997.
b) C.J. CHEER et C.R. JOHNSON, J.amer.chem.Soc., 1968, 90, 178.
c) S. WATANABE, T. SUGA, T. SHISHIBORI et T. MATSUURA, Bull.chem. Soc.Jap., 1971, 44, 204.
- (15) M. TICHY, Adv.in org.Chem., vol..5, Interscience, 1965, p.115.
- (16) a) M. OKI et H. IWAMURA, J.amer.chem.Soc., 1967, 89, 576 + réf.citées.
b) A. PERJESSY et D. ZACHAROVA-KALAVSKA, Coll.czechos.chem.Comm., 1970, 35, 3802.
- (17) J.L. PIERRE, P. CHAITEMPS et P. ARNAUD, Chim.anal. 1968, 50, 494.
- (18) G.I.POOS, G.E. ARTH, R.E. BEYLER et L.H. SARRETT, J.amer.chem.Soc., 1953, 75, 422.
- (19) a) J. MUZART et J.P. PETE, Bull.Soc.chim., 1973, p.1376.
b) J. MUZART, Thèse 3ème Cycle, 1972, Reims.
- (20) H.R. NACE et J.L. PYLE, J.org.Chem., 1971, 36, 81.
- (21) J.J. BASSELIER, C.GUEREMY et S. JULIA, Bull.Soc.chim.,1965, p.2988.
- (22) J.C. RICHER et A. ROSSI, Can.J.chem., 1972, 50, 1376.
- (23) J.H. BREWSTER et H.O. BAYER, J.org.Chem., 1964, 29, 116.
- (24) a) L.F. FIESER et M.F. FIESER, Reagents for organic Synthesis, John Wiley- New York, 1967.
b) C. ALEXANDRE et F. ROUESSAC, Tetrahedron Letters, 1970, p.1011, Bull.Soc.chim., 1971, p.1837.
- (25) J.D. BILLIMORIA, J.chem.Soc., 1955, p.1126.

- (26) S. NOGUCHI, M. IMANISHI et K. MORITA, Chem. and pharm. Bull. Japan, 1964, 12, 1184.
- (27) B. FUCHS et H.J.E. LOVENTHAL, Tetrahedron, 1960, 11, 199.
- (28) I. TKATCHENKO, Thèse, 1966, NANCY.
- (29) a) J.E. BRIDGEMAN, C.E. BUTCHERS, E.R.H. JONES, A. KASAL et G.D. MEAKINS, J. chem. Soc., 1970, C, 244.
b) M. FETIZON, J.C. GRAMAIN et I. HANNA, C.R. Acad. Sci., 1967, 265C, 929.
c) E.R.H. JONES, G.D. MEAKINS et K.Z. TUBA, J.chem.Soc., 1969, C, 1597.
d) D.R.H. BARTON, F. Mc CAPRA, P.J. MAY et F. THUDIUM, J.chem.Soc., 1960, p.1297.
- (30) a) N. EL BAGOUTI et J. SOTIROPOULOS, C.R.Acad.Sci., 1974, 278C, 1109.
b) F. LABRUYERE et C. BERTRAND, C.R.Acad.Sci., 1971, 273C, 664.
- (31) D.H.R. BARTON, A.J. HEAD et P.J. MAY, J.chem.Soc., 1957, p.935.
- (32) E. WEITZ et A. SCHEFFER, Chem.Ber., 1921, 54, 2327.
- (33) M.L. VILLAUME -Thèse n° A.O.5068, 1970, NANCY.
- (34) R. RATCLIFFE et R. RODEHORST, J. org.Chem., 1970, 35, 4000.
- (35) D.C. AYRES, D.N. KIRK et R.SAWDAYE, J.chem.Soc., 1970, B, 505.
- (36) J.C. JACQUESY, R. JACQUESY, J. LEVISALLES, J.P. PETE et H. RUDLER, Bull.Soc.chim., 1964, p.2224.
- (37) V.R. TADWALKAR, N. NARAYANASWAMY et A.S. RAO, Ind.J.chem., 1971, 9, 1223.
- (38) a) E. KLEIN et G. OHLOFF, Tetrahedron, 1963, 19, 1091.
b) P.A. PLATTNER, H. HEUSSER et A.B. KULKARNI, Helv.chim.Acta, 1948, 31, 1822
c) J.L. PIERRE, Ann. chim., 1966, 1, 159.
- (39) a) J.M. COXON, E. DANSTED, M.P. HARTSHORN et K.E. RICHARDS, Tetrahedron, 1968, 24, 1193.
b) cf. (13c) et (46).
- (40) a) S. GREENFIELD, E. GLOTTER, D. LAVIE et Y. KASHMAN, J.chem.Soc., 1967, C, 1460.
b) Cf. (13b).

- (41) B. MEKLATI et Y. BESSIERE-CHRETIEN, Bull.Soc.chim., 1972, p.3133.
- (42) a) L.M. JACKMAN et S. STERNHELL, Applications of N.M.R. Spectroscopy in organic Chemistry, 2nd Edition, Pergamon Press, 1969, p.88
b) Cf.(41) pour une étude différente du cône d'anisotropie diamagnétique du carbonyle.
- (43) W.R. BENN et R.M. DODSON, J.Org.chem., 1964, 29, 1142.
- (44) A. DE BOER et R.E. ELLWANGER, J.Org.chem., 1974, 39, 77 et réf. citées.
- (45) M. GORODETSKY et Y.MAZUR, Tetrahedron, 1966, 22, 3607.
- (46) V.R. TADWALKAR et A.S. RAO, Ind.J.chem., 1971, 9, 916.
- (47) a) P.J. SMITH, J.R. DIMMOCK et W.A. TURNER, Can.J.chem., 1971, 51, 1458.
b) Cf. (1c).
- (48) a) H. HINOUE, M. NOJIMA et N. TOKURA, Bull.chem.Soc. Jap., 1971, 44, 3096. Rendement : 32,6%.
b) D.L. COFFEN et D.G. KORZAN, J.org.Chem., 1971, 36, 390. Rendement : 56%.
c) Réf. (7a). Rendement : 76,4%
d) Réf. (46). Rendement : 60%
e) Nos résultats : Rendement 26 à 54%.
- (49) E. TOROMANOFF, Bull.Soc.chim., 1968, p.2457.
- (50) J.L. PIERRE et P. CHAITEMPS, Tetrahedron Letters, 1972, p.4371.
- (51) H. GERLACH, Helv.chim.Acta, 1968, 51, 1587.
- (52) H.J. WÜTRLICH, A. SIEWINSKI, K. SCHAFFNER et O. JEGER, Helv.chim. Acta, 1973, 56, 239.
- (53) a) K. BOWDEN, I.M. HEILBRON, E.R.H. JONES et B.C.L. WEEDON, J. chem.Soc., 1946, p.39.
b) G.I. POOS, G.E. ARTH, R.E. BEYLER et L.H. SARRETT, J.amer. chem.Soc., 1953, 75, 422.
- (54) A. HOREAU et A. NOUAILLE, Tetrahedron Letters, 1971, p. 1939.
- (55) a) J.H. BREWSTER et J.E. PRIVETT, J.amer.chem.Soc., 1966, 88, 1419.
b) Cf. (7a) et (7c).
- (56) E. DUNKELBLUM et D. HOFFER, J.chem.Soc., Perkin Trans.I, 1973,p.1707.
- (57) P.B. RUSSELL, J.chem.Soc., 1954, p.1771.

- (58) H.H. WASSERMAN, N.E. AUBREY et H.E. ZIMMERMAN, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 96.
- (59) Pour exemples :
a) Org.Syntheses, vol.3, John Wiley and Sons, 1955, p.367 plus références citées.
b) J.L. GUTHRIE et N. RABJOHN, J.org.Chem., 1957, 22, 176.
- (60) H.J. SEEBALD et W. SCHUNACK, J.Chromatogr., 1972, 74, 129.
- (61) H.H. WASSERMAN et N.E. AUBREY, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 590.
- (62) a) R.C. FAY, A.Y. GIRGIS et U. KLABUNDE, J. amer. chem. Soc., 1970, 92, 7056.
b) T. MOELLER, E. GULYAS et R.H. MARSHALL, J.inorg.nucl.Chem., 1959, 9, 82.
- (63) P. BATTESTI, O. BATTESTI et M. SELIM, Bull.Soc.chim., 1974, p.2214.
- (64) E. DYNESSEN, Acta chem.Scandinavica, 1975, B.29, 77.
- (65) a) H.L. GOERING, J.N. EIKENBERRY et G.S. KOERMER, J. amer. chem. Soc., 1971, 93, 5913.
b) E.B. DONGOLA, A. SOLLADIE-CAVALLO et G. SOLLADIE, Tetrahedron Letters, 1972, p.4233.
c) K. YAMAMOTO, T. HAYASHI et M. KUMADA, Bull.chem.soc.Japan, 1974, 47, 1555.
d) H.L. GOERING, J.N. EIKENBERRY, G.S.KOERMER et G.J. LATTIMER, J. amer. chem. Soc., 1974, 96, 1493.
e) N.A. SHAAT et T.O. SOINE, J.org.Chem., 1975, 40, 1987.
f) W.B. JENNINGS, Chem.Reviews, 1975, 75, 307.
- (66) a) F. LEFEVRE, M.L. MARTIN et M.L. CAPMAU, C.R.Acad.Sc., 1972, 275 C, 1387.
b) M.D. Mc CREARY, D.W. LEWIS, D.L. WERNICK et G.M. WHITESIDES, J. amer. chem. Soc., 1974, 96, 1038.
c) D.I. SCHUSTER et R.H. BROWN, Chem.Comm., 1976, p.29.

C H A P I T R E I I I

REDUCTION D' α -EPOXYCETONES

par le

BOROXYDRURE DE SODIUM.

Avant d'exposer nos propres résultats, nous relatons les interprétations ou "règles" concernant la stéréochimie de la réduction des α -époxycétones par le borohydrure de sodium.

I.- RAPPELS.

A température ordinaire et dans le méthanol, le borohydrure de sodium réduit sélectivement le carbonyle d'une α -époxycétone pour donner l' α -époxyalcool correspondant. TOROMANOFF d'une part (1), PIERRE et CHAUTEMPS d'autre part (2) ont proposé des règles différentes pour prévoir la stéréochimie de cette réduction.

A/ REGLE DE TOROMANOFF.

Cette règle, qui s'applique également aux α -cyclopropylcétones, s'énonce ainsi : l'approche de l'hydrure a lieu du côté de l'oxygène (ou du méthylène) du cycle trigonal.

Cette règle, basée sur l'influence d'effets électroniques au cours de la réduction, considère qu'une telle approche réalise un recouvrement maximum et continu de l'orbitale de l'hydrure et des orbitales Δ du petit cycle. Elle devrait s'appliquer sans restriction aux composés dans lesquels le carbonyle n'est pas encombré stériquement.

Défauts :

Cette règle ne tient pas compte des deux doublets libres de l'oxygène porté par le cycle trigonal ; en effet, les époxycétones sont assimilées à des cyclopropyl cétones.

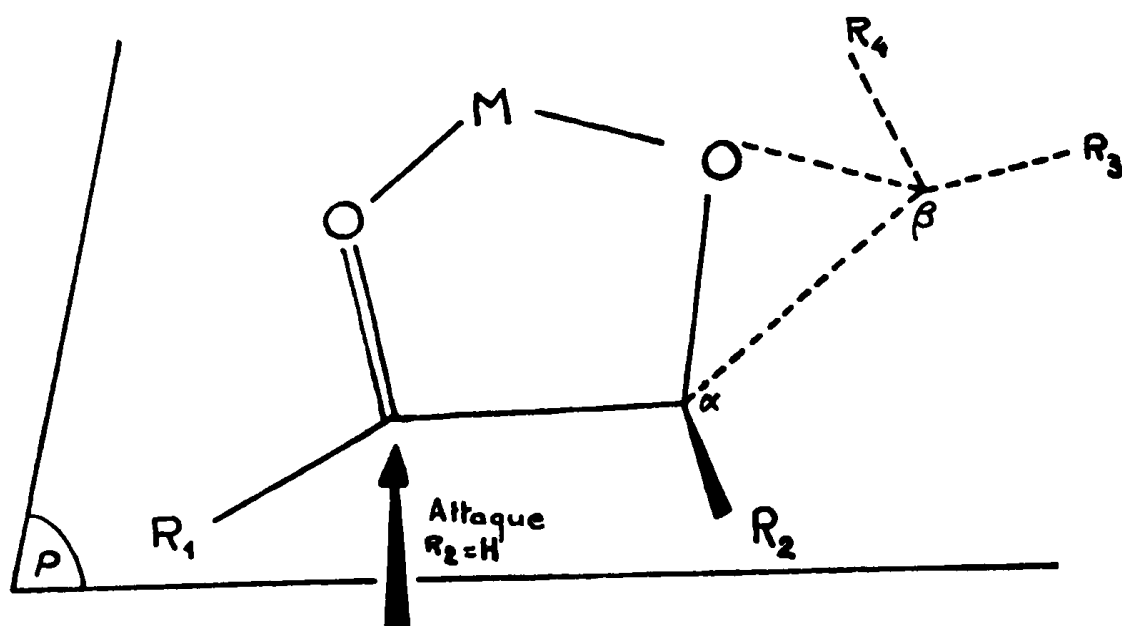
D'autre part, la réduction d'une α -cyclopropylcétone cyclique s'effectue stéréosélectivement par une entrée axiale de l'hydrure quelle que soit la stéréochimie du petit cycle ; ce résultat va à l'encontre de la règle de TOROMANOFF (3).

B/ REGLE DE PIERRE et CHAITEMPS.

Cette règle ne s'applique qu'aux époxycétones de conformation s-cis. Selon ces auteurs, il se forme un chelate entre le carbonyle, le métal du réducteur et l'oxygène époxydique ; l'une des faces du carbonyle, moins encombrée que l'autre, est alors attaquée sélectivement.

C'est la règle dite du "modèle cyclique" (schéma III₁).

Schéma III₁



Défauts :

- le chelate est supposé plan,
- elle rejette trop brutalement la règle de TOROMANOFF. En effet, cet auteur n'a cherché à établir une règle que pour des cétones cycliques.

II.- REMARQUES.

- A l'état fondamental, la conformation de certaines α-époxycétones linéaires est principalement s-trans (4), alors que l'état intermédiaire qui conduit à leur réduction serait de conformation s-cis (2).

- Bien que PIERRE conclut que sa règle est générale et que celle de TOROMANOFF n'est vérifiée que fortuitement, ces deux règles semblent complémentaires : l'une s'appliquant aux cétones linéaires et spiranniques (modèle cyclique) et l'autre aux cétones cycliques (5) (addition syn).

- Un cas, qui a particulièrement retenu notre attention, est celui des α -époxycyclopentanones spiranniques des figures III₁ et III₂ : leur conformation est bloquée et leur réduction est stéréosélective (6, 7).

Figure III₁

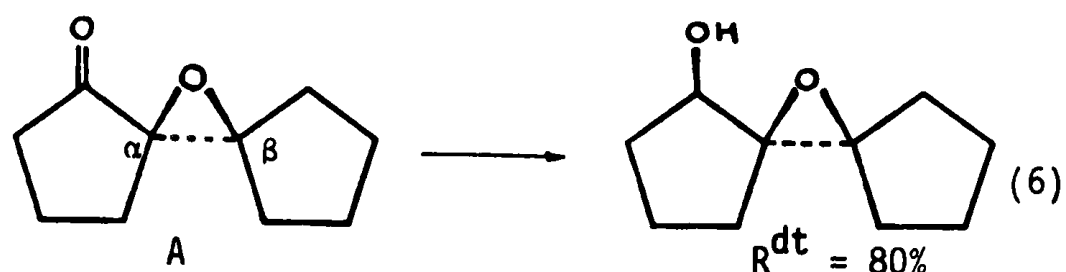
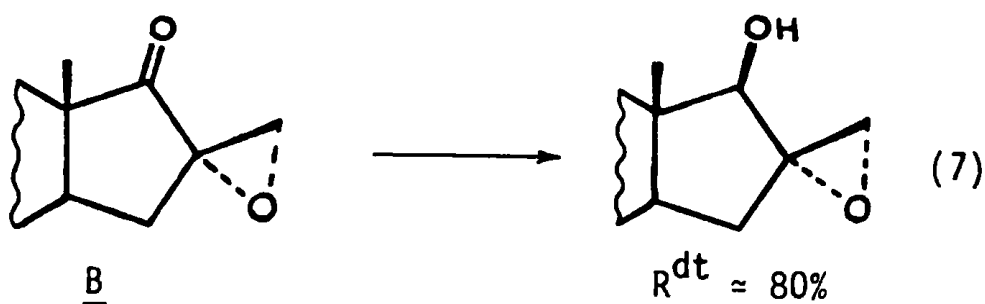


Figure III₂



La règle de TOROMANOFF prévoit un époxyalcool trans dans les deux cas ! De plus, le plan du carbonyle étant bissecteur de l'oxirane et un oxirane étant assimilé à un cyclopropane, aucune stéréosélectivité ne devrait être obtenue si on reprend le raisonnement de TOROMANOFF !

Par contre, l'hypothèse de PIERRE s'applique si on considère également les points suivants :

- a) le chelate n'est pas dans le plan C=O, C_α ;
- b) le chelate est très proche du centre réductible et son encombrement est prépondérant sur celui des substituants en β ;
- c) l'encombrement des substituants (en α ' notamment) quasi perpendiculaires au plan du carbonyle est important et est également prépondérant sur celui des substituants en β .

En effet, considérons les projections de NEWMAN des modèles de DREIDING de A et B (schémas III₂ et III₃).

Schéma III₂:
molécule A

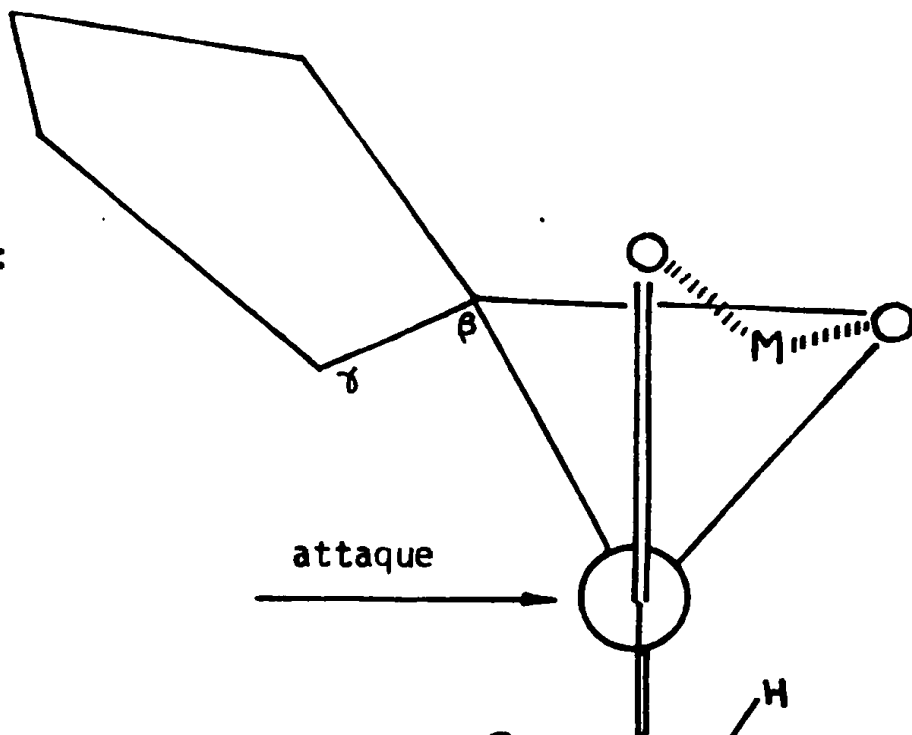
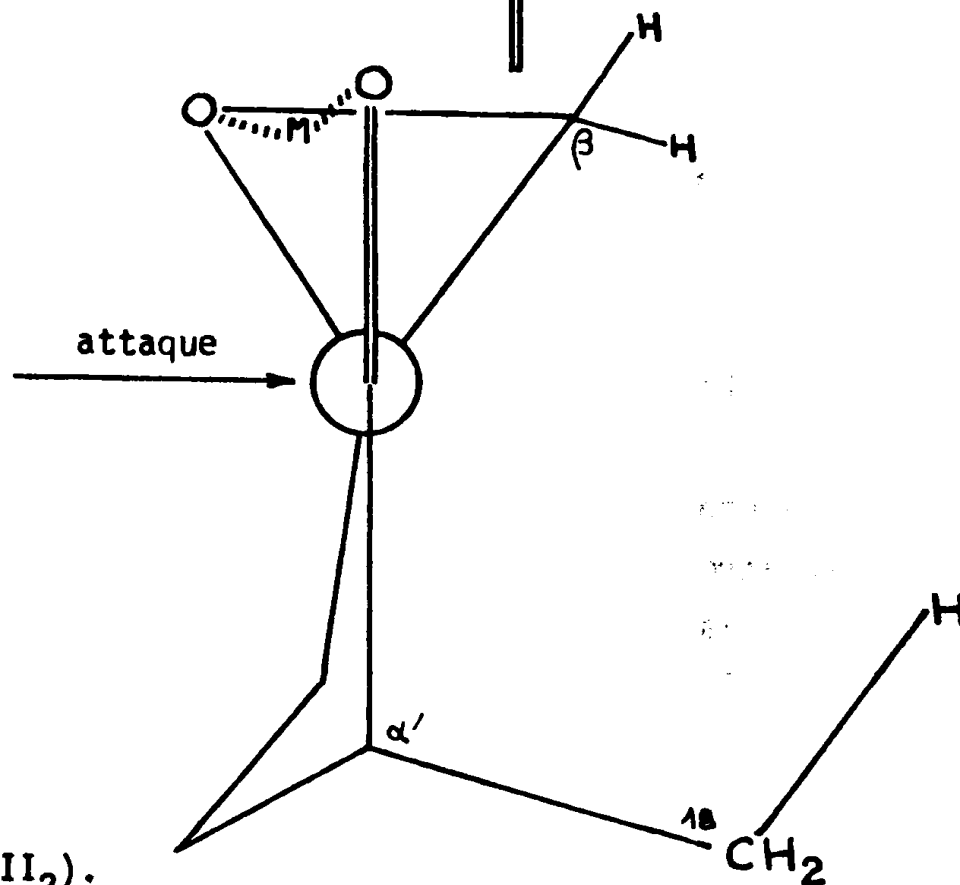


Schéma III₃ :
molécule B



Molécule A (schéma III₂).

Le CH₂-γ encombre moins le centre réductible que le chelate d'où l'obtention d'un époxyalcool cis.

Molécule B (schéma III₃).

Le squelette stéroïde déforme le cycle pentanique de sorte que le chelate formé est proche du plan de carbonyle ; ainsi, il gêne moins l'approche du réactif que le CH₃-18 qui est perpendiculaire au plan du carbonyle d'où la stéréochimie trans de l'époxyalcool obtenu.

Ces deux exemples montrent cependant la difficulté de déterminer à priori la stéréochimie obtenue lors de la réduction des α -époxycétones par le borohydrure de sodium. Ayant synthétisé une dizaine d' α -époxycétones et la plupart des époxyalcools correspondants, nous avons réalisé cette réduction dans le but de préciser les limites des règles exposées.

III.- RESULTATS.

Les résultats sont regroupés dans les figures III₃ à III₆. Les quantités en époxycétones 3, 43 et 45 sont insuffisantes pour effectuer l'étude de leur réduction. L'époxycétonne 1 ne donne pas les époxyalcools correspondants. D'autre part, la configuration relative des époxyalcools 65 et 66 n'a pas été déterminée.

IV.- INTERPRETATION.

Dans tous les cas, la réduction est stéréosélective. Les composés cycliques^A conduisent, en accord avec la règle de TOROMANOFF préférentiellement aux époxyalcools trans. Cependant, l'examen des modèles de DREIDING (schémas III₄, III₅ et III₆) montre que l'oxygène époxydique est dans certains cas (44, 46, 59, 60) dans le plan du carbonyle et que la structure observée n'est donc en accord que par simple coïncidence avec celle prévue par TOROMANOFF. Aussi, nous pensons que la règle de PIERRE et CHAITEMPS modifiée (vide supra) permet de rendre compte de nos résultats et même dans une certaine mesure de les prévoir.

A/ SERIE BENZYLIDENE-3-A-NOR-5 α -CHOLESTANONE-2. (Figure III₃ et Schéma III₄).

Les composés à oxiranne β ont la face β encombrée par le chélate et par le méthyle 19, leur réduction conduira donc à un époxyalcool cis. Par contre, les composés à oxiranne α ont leur face α encombrée par le chélate tandis que la face β est encombrée par le CH₃-19 et par les substituants en 3' de l'oxiranne ; stéréochimie à priori imprévisible de l'époxyalcool majoritaire.

^A La conformation de ces composés est s-cis.

Figure III₃ : Série benzylidène-3-A-nor-5α-cholestanone-2

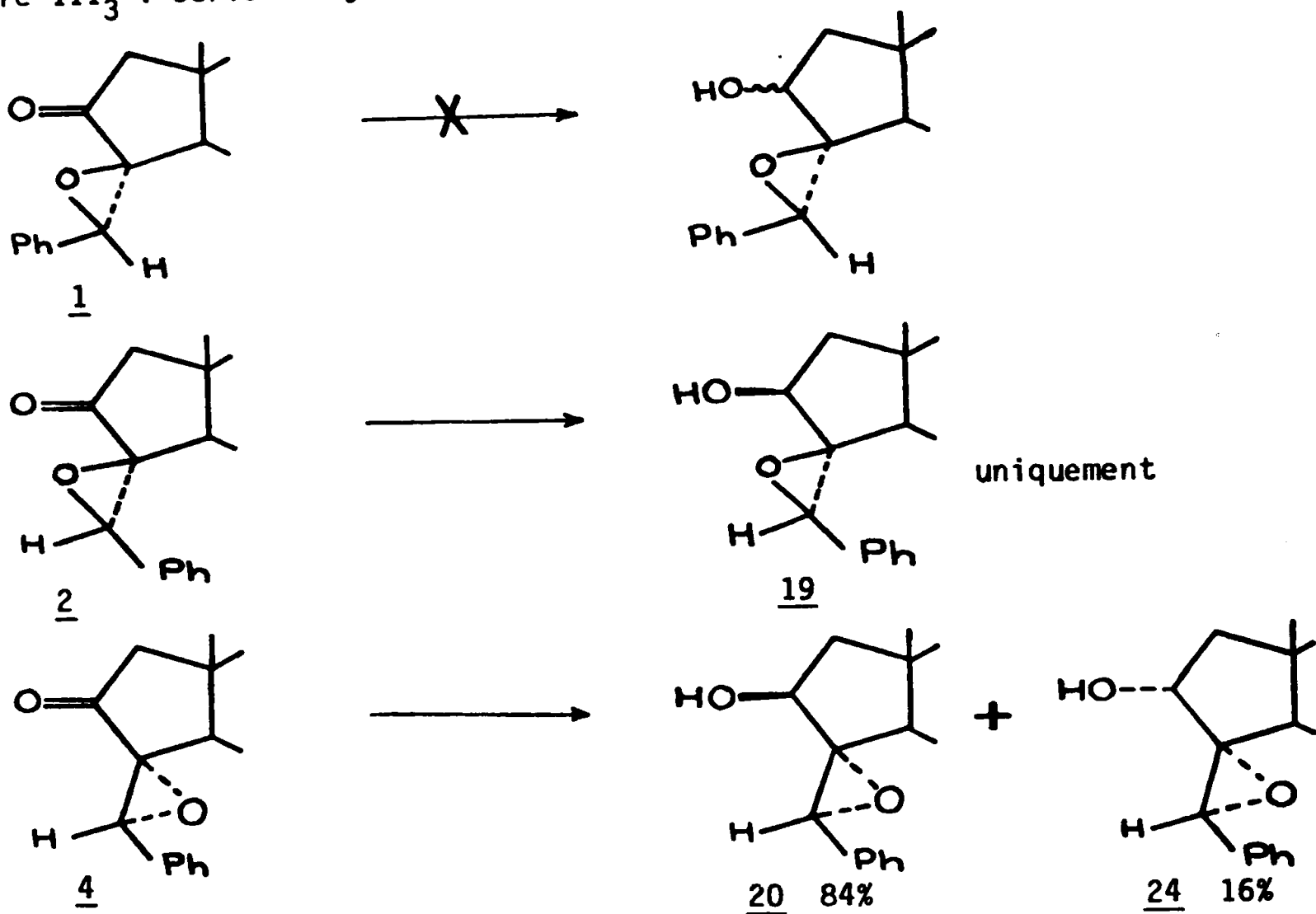


Figure III₄ : Série benzylidène-2-5α-cholestanone-3

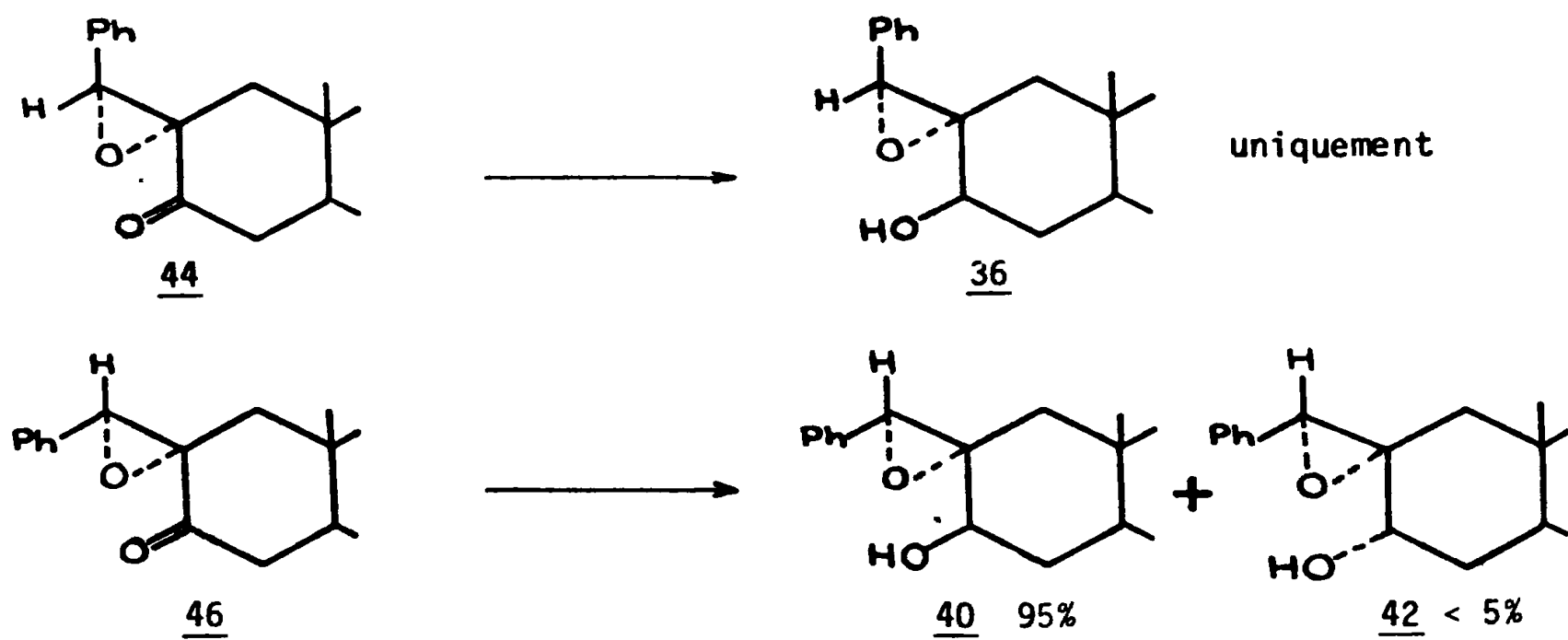
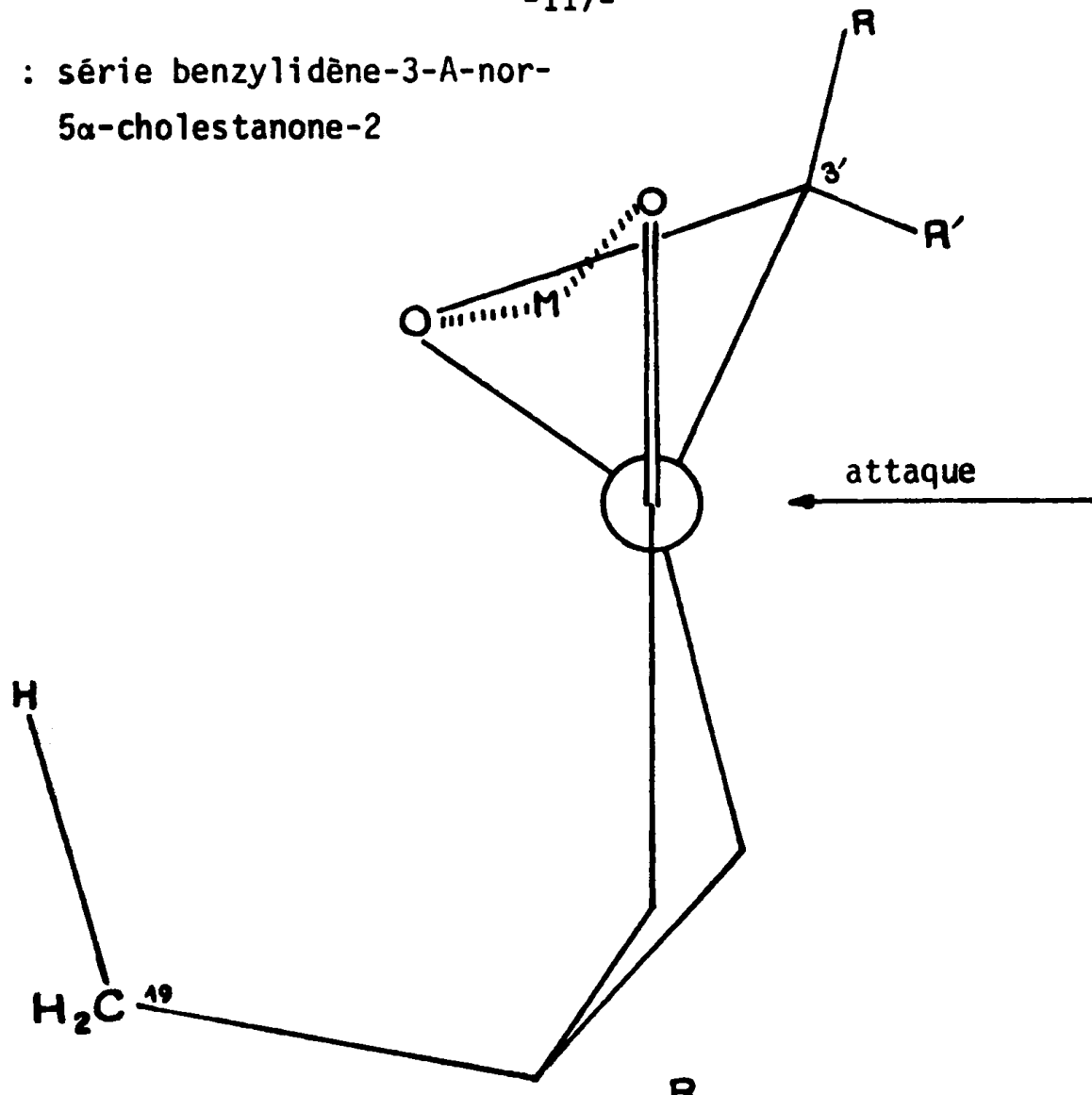
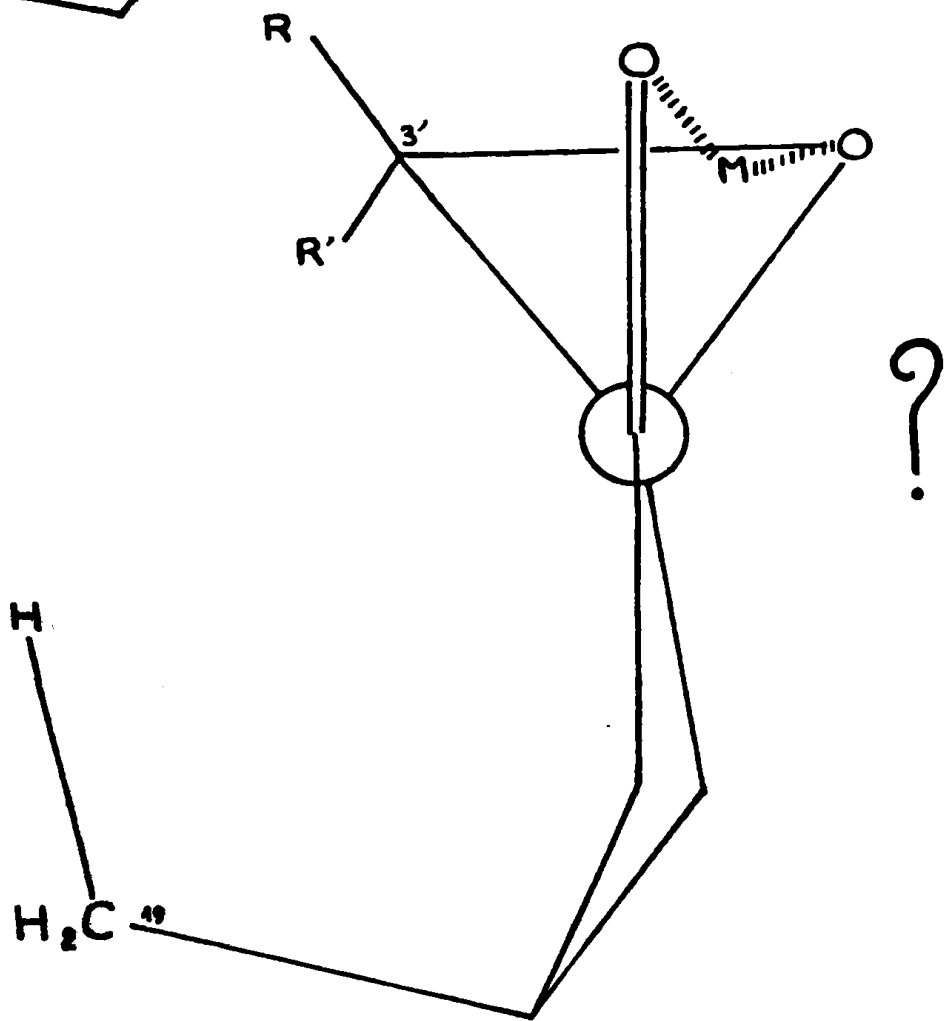


Schéma III₄ : série benzylidène-3-A-nor-5 α -cholestanone-2



oxiranne β : 2



oxiranne α : 4

B/ SERIE BENZYLIDENE-2-5 α -CHOLESTANONE-3
(Figure III₄ et Schéma III₅)

Nous avons montré précédemment que dans l'état fondamental, ces composés étaient de conformation chaise. Les composés à oxirane α formeront un chelate situé presque dans le plan du carbonyle, l'encombrement proviendra du méthyle 19 et des substituants en 2' et la réduction conduira à un époxyalcool trans.

C/ SERIE BENZYLIDENE-2-CYCLOHEXANONE (Figure III₅ et Schéma III₆).

Deux conformations de ces époxycétones peuvent exister en équilibre dans l'état fondamental, mais la formation de chelate est susceptible de déplacer cet équilibre vers un conformère qui possèdera le chelate proche du plan du carbonyle ; l'encombrement proviendra uniquement des substituants en β et en accord avec PIERRE, un époxyalcool trans sera obtenu.

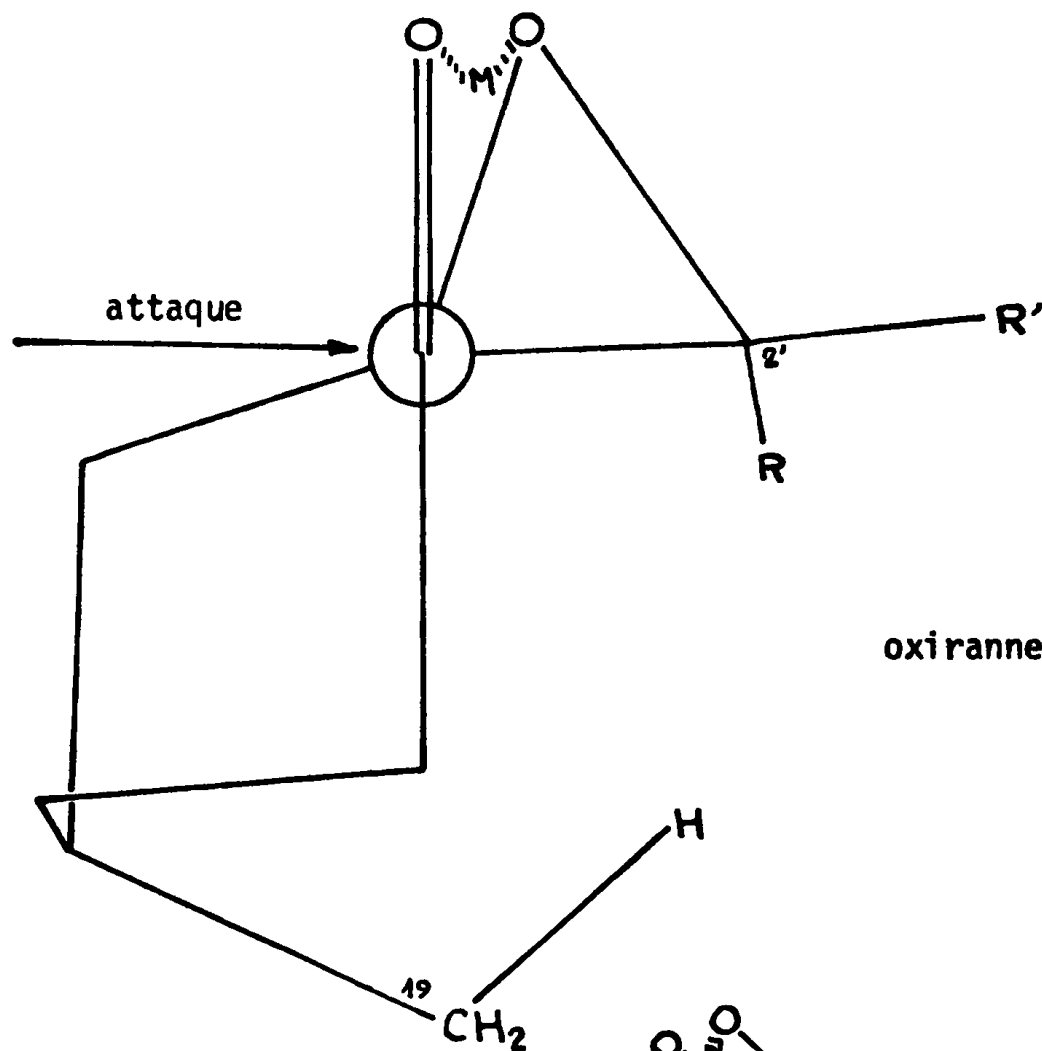
D/ SERIE DYPNONE (Figure III₆ et Schéma III₇).

La formation d'un chelate favoriserait, comme dans les cas étudiés par PIERRE, la formation de l'isomère érythro ; l'augmentation de la sélectivité avec l'augmentation de l'encombrement d'une des faces du carbonyle de 63 par le phényle en β est en accord avec un tel intermédiaire.

V.- CONCLUSIONS.

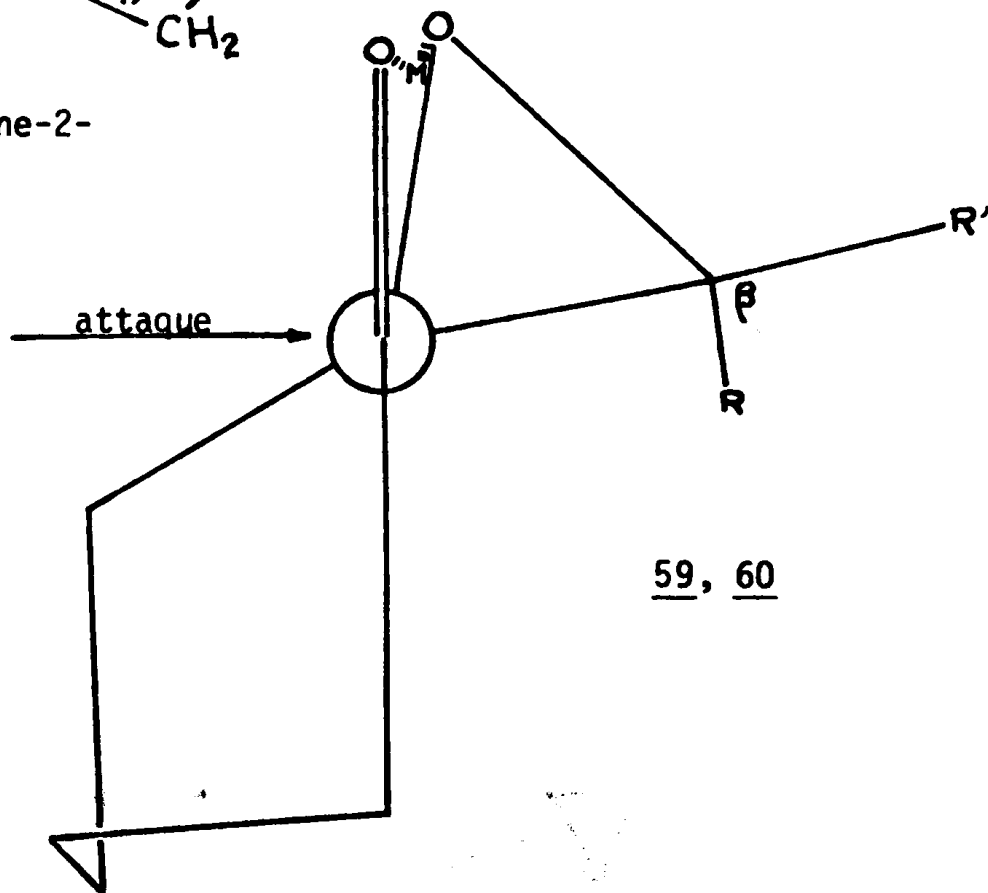
Ce travail montre que le modèle cyclique modifié peut permettre de prévoir la stéréochimie des alcools obtenus par réduction d' α -époxycétones de configuration s-cis. Cependant, l'effet d'encombrement utilisé de façon importante dans ce modèle est susceptible d'apporter en fait une contribution seulement très faible à l'induction asymétrique de la réduction et de n'avoir ainsi qu'une faible réalité physique (8) bien qu'il justifie de façon satisfaisante la régiosélectivité observée.

Schéma III₅ : Série benzylidène-2-5 α -cholestanone-3



oxirane α : 44, 46

Schéma III₆ : série benzylidène-2-cyclohexanone



59, 60

Figure III₅ : Série benzylidène -2-cyclohexanone

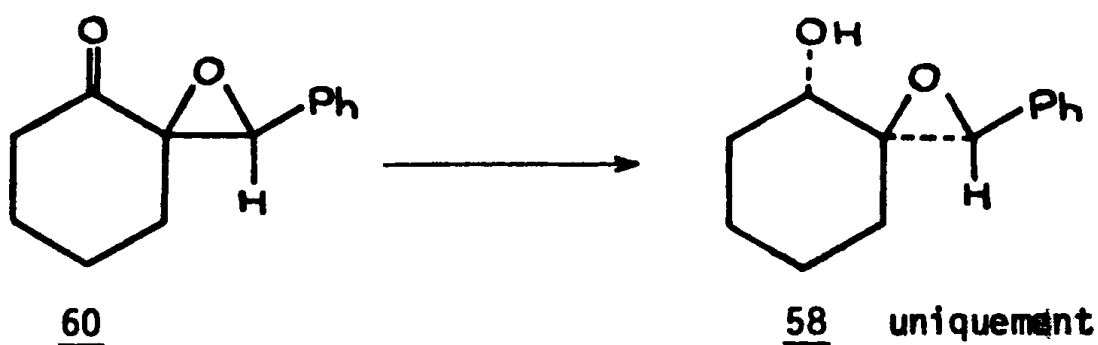
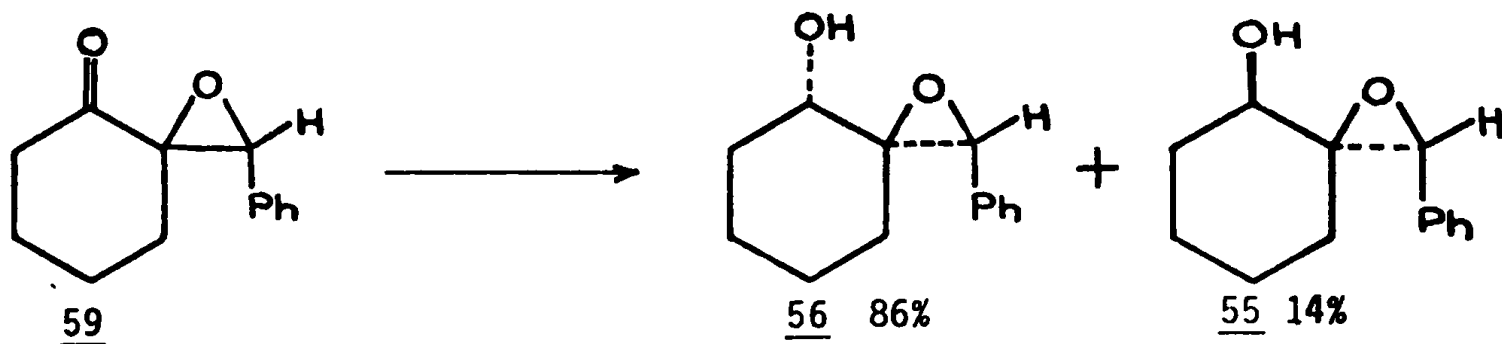
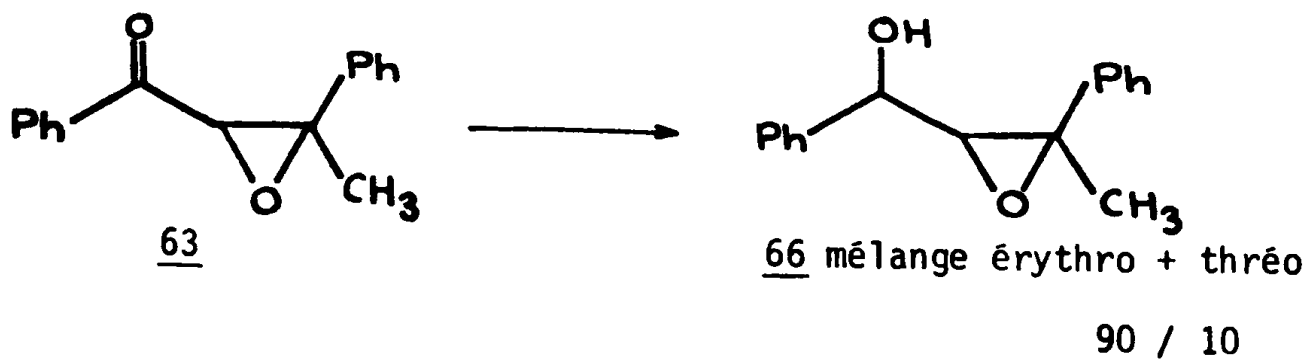
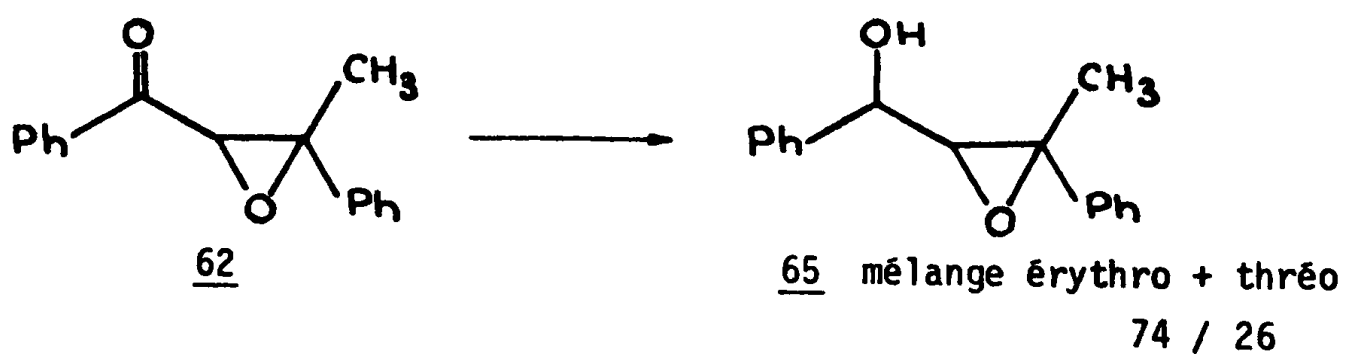


Figure III₆ : Série dypnone



PARTIE EXPERIMENTALE

Mode opératoire général :

A l'époxycétone en solution dans le méthanol, on ajoute à température ordinaire en une fois le borohydrure de sodium (3 à 5 équivalents). Le mélange réactionnel est agité et l'évolution de la réaction est suivie en C.C.M. Après traitement habituel, le spectre de R.M.N. du brut de réaction est effectué, l'intégration des signaux des hydrogènes époxydiques permet de déterminer les pourcentages relatifs des époxyalcools. En série stéroïde, l'époxyalcool majoritaire est identifié à un échantillon authentique.

Les époxyalcools sauf ceux ci-dessous ont déjà été décrits dans le chapitre I.

- Epoxyalcool 24 :

R.M.N. (CCl₄) : H à 4 ppm (s).

- Epoxyalcool 42 :

R.M.N. (CDCl₃) : H à 3,65 ppm (s).

Ces époxyalcools oxydés par le complexe CrO₃-pyridine présentent un R_F identique aux époxycétone 4 et 46 respectivement.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) E. TOROMANOFF, Bull.Soc.chim., 1968, p.2457
- (2) a) J.L. PIERRE et P. CHAITEMPS, Tetrahedron Letters, 1972, p.4371.
b) P. CHAITEMPS et J.L. PIERRE, Tetrahedron, 1976, 32, 549.
- (3) F. ROCQUET et A. SEVIN, Bull.Soc.chim., 1974, 895
- (4) J.L. PIERRE, Ann.Chim., 1966, 1, 383
- (5) pour des exemples cf.
 - a) réf. (1)
 - b) M. WEISSENBERG, D. LAVIE et E. GLOTTER, Tetrahedron, 1973, 29, 353.
 - c) D. LAVIE, Y. KASHMAN et E. GLOTTER, Tetrahedron, 1966, 22, 1103.
 - d) S. GREENFIELD, E. GLOTTER, D. LAVIE, Y. KASHMAN, J.chem.Soc., 1967, C, 1460.
 - e) V.R. TADWALKAR, N. NARAYANASWAMY et A.S. RAO, Ind.J.chem., 1971, 9, 1223.
 - f) V.R. TADWALKAR et A.S. RAO, Ind.J.chem., 1971, 9, 916.
 - g) J. FAJKOŠ, M. BUDĚŠINSKÝ et J. JOSKA, Coll. czech. chem. Comm., 1973, 38, 1406.
- (6) H.J. WÜTHRICH, A. SIEWINSKI, K. SCHAFFNER et O. JEGER, Helv.chim. Acta, 1973, 56, 239.
- (7) W. SCHWARZ, Coll.czech.chem.Comm., 1972, 37, 637
- (8) a) N.T. ANH, Journées de Chimie organique, ORSAY, 1975.
b) J. HUET, Y. MARONI-BARNAUD, N.T. ANH et J. SEYDEN-PENNE, Tetrahedron Letters, 1976, p.159.

C H A P I T R E I V

PHOTOLYSE DES α -EPOXYCETONES.
SYNTHESE, REACTIVITE ET MODE DE FORMATION
DES PRODUITS OBTENUS.

PREMIERE SERIE

SERIE BENZYLIDENE-3-A-NOR-5 α -CHOLESTANONE-2 (1)

I.- REACTIVITE PHOTOCHEMIQUE DES EPOXYCETONES 1 à 4.

A/ IRRADIATION DIRECTE.

L'irradiation, au moyen d'une lampe moyenne pression munie d'un filtre en pyrex^A, de la bande n, π^* des époxycétones 1 à 4 mises en solution dans le benzène conduit aux dicétones 69 et 70. Pour des taux de conversion élevés, deux produits minoritaires, un hémicétal 71 et la A-nor-cholestène-3-one-2 72, sont également observés, notamment lors de la photolyse de 4 (Tableau IV₁).

B/ IRRADIATION EN PRESENCE DE T.B.S.

Au moment où ce travail fut commencé, on pouvait espérer piéger des biradicaux intermédiaires par le T.B.S. (tri n.butyl stannane)(4).

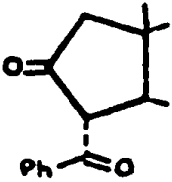
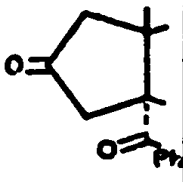
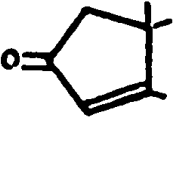
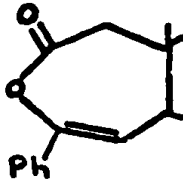
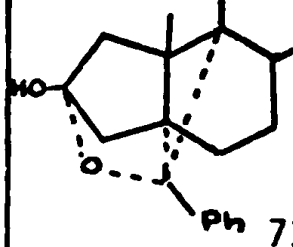
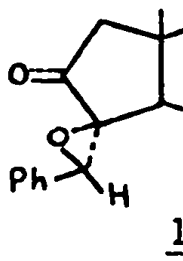
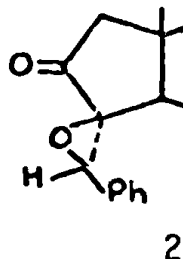
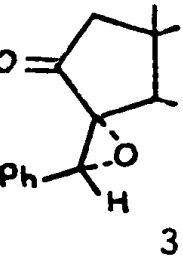
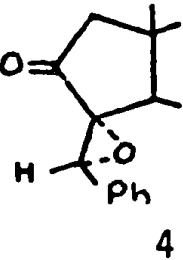
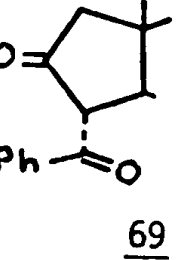
L'irradiation de 1, 2, 3 ou 4 en solution dans du benzène contenant du T.B.S. donne plusieurs produits. Cependant, la formation du β -cétol 9 par irradiation de 4 confirme la stéréochimie du carbone asymétrique exocyclique C-3' de ce β -cétol synthétisé précédemment (p.39).

C/ REMARQUES.

1.- Aucune trace d'épimérisation n'est détectée au niveau de l'oxirane.

* L'irradiation en absence de filtre ou à 254 nm ne donne pas de produit prépondérant.

-128-
TABLEAU IV₁

	Taux de conversion	Conditions opératoires	 69	 70	 72	 75	 71
 1	51%	(a) (b) (c)	54%	7%	traces		
 2	48%	(a) (b) (c)	54%	7%			
 3	79%	(a) (b) (c)	50%	18%			
 4	50%	(a) (b) (c)	56%	18%	traces		
	61%	(b) (c)	23%	43%	7%		6%
 69	30%	(b)(c)		77%	3%	2%	8%
	75%	(b)(c)		45%	2%	2%	34%
	50%	MeOH (c)		90%	0%	0%	0%
	90%	(b)(d)		59%	traces	traces	29%

(a) Conditions identiques d'irradiation. (b) Solvant = benzène
(c) Lampe haute pression munie d'un filtre en pyrex.
(d) Irradiation à 360 nm.

2. Les époxycétones 1, 2 et 4 ont une réactivité semblable. Cependant, si le rendement en β -dicétone 69 est sensiblement le même à partir des quatre époxycétones, le rendement en γ -dicétone 70 obtenu à partir des composés à oxiranne β diffère nettement de celui obtenu à partir de ceux à oxiranne α .

3. Lorsque l'irradiation est prolongée, le rendement en γ -dicétone augmente mais celui en β -dicétone diminue.

II.- REACTIVITE PHOTOCHEMIQUE DES DICETONES.

Les résultats précédents semblent montrer que les composés 70, 71 et 72 sont des produits secondaires de la réaction de photolyse des époxycétones. Afin de préciser l'évolution de cette réaction, l'étude photochimique des dicétones 69 et 70 a été entreprise.

A/ IRRADIATION DE LA β -DICETONE 69. (Tableau IV₁)

La β -dicétone 69 irradiée dans le benzène à 360 nm ou au moyen d'une lampe moyenne pression munie d'un filtre en pyrex fournit, avec de bons rendements, la γ -dicétone 70 et le produit de réduction 71. Parmi les produits minoritaires, on isole la cyclopenténone 72 et une lactone d'énol 75. Les composés 70 et 72 sont également isolés par irradiation dans le mélange éther-méthanol. Par contre, par irradiation dans le méthanol, seule la γ -dicétone 70 est isolée.

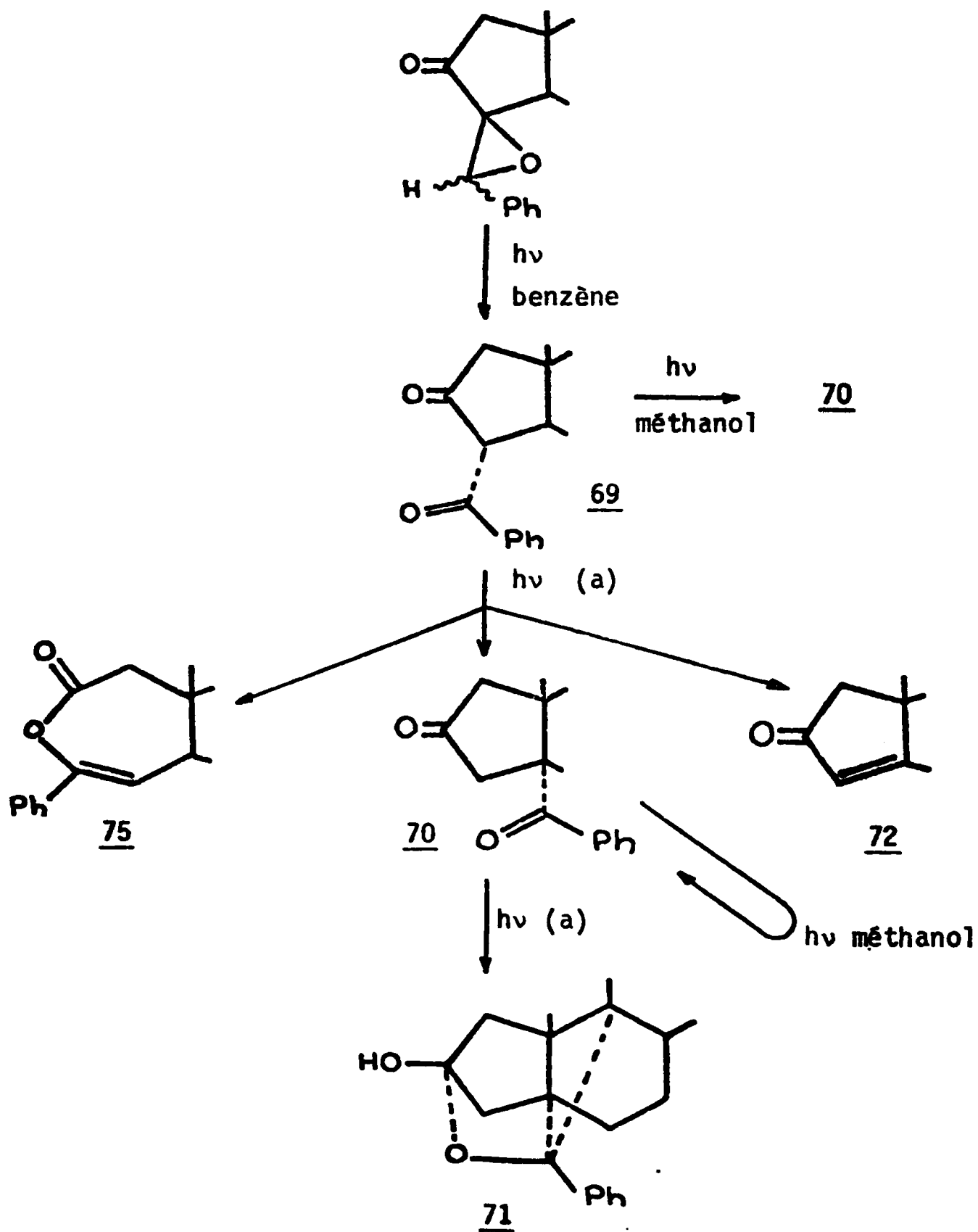
B/ IRRADIATION DE LA γ -DICETONE 70.

L'irradiation de 70 en solution dans le benzène, l'éther ou le mélange éther-méthanol par une lampe moyenne pression munie d'un filtre en pyrex donne l'hémicétal 71. Par contre, 70 n'est pas transformé par irradiation dans le méthanol ou le tertiobutanol.

C/ CONCLUSIONS.

-L'ensemble des résultats de ces diverses irradiations permet de dresser le tableau IV₂. Nous pouvons remarquer que l'hémicétal 71 est obtenu à partir des époxycétones par un processus triphotonique.

TABLEAU IV₂



(a) Solvant : benzène, éther ou éther + méthanol.

-Le méthanol présente un effet inattendu dans la photolyse de 69 comme de 70.

III.- ETUDE DES PRODUITS OBTENUS.

Les structures des dicétones obtenues par voie photochimique ont été établies sur des bases spectroscopiques et chimiques :

A/ β -DICÉTONE 69.

En général, le produit majoritaire obtenu par photolyse d'une α -époxycétonne est une β -dicétone.

1. Propriétés physiques et spectrales de 69.

L'analyse élémentaire montre que 69 est isomère du produit de départ. Le spectre de masse montre des fragments très intenses à $M - 105$ et $\frac{m}{e} = 105$ qui indiquent le départ facile d'un groupe benzoyle (93, 110) ; la présence de ce groupe est confirmée par l'examen du spectre ultra-violet ($\lambda = 278$ nm, $\epsilon = 1650$; $\lambda = 320$ nm, $\epsilon = 170$). Le spectre infra-rouge présente deux bandes $\nu_{C=O}$ dont l'une ($\nu = 1740$ cm^{-1}) indique une cyclopentanone.

Ces propriétés sont celles d'une β -dicétone non énolisée et difficilement énolisable ^A. En effet, le spectre U.V. est peu modifié en présence d'une trace de soude, le spectre I.R. correspond à celui d'une β -dicétone non énolisée, les deux bandes étant nettement séparées (24, 79), le test au chlorure ferrique est négatif ^{AA}, et le spectre de R.M.N., qui ne présente pas de signal vers 15 ppm, n'est pas modifié après addition de D_2O et $CF_3 CO_2D$ (une heure de contact avec agitation intermittente).

^A Par énolisation, on entend ici énolisation entre les deux carbonyles, avec formation éventuelle de chélates.

^{AA} Une β -dicétone énolisable forme un chélate avec le chlorure ferrique. Ce chélate absorbe dans le visible et le proche ultraviolet ; il présente une coloration violette intense. Le chlorure ferrique est utilisé en solution éthanolique $2,5 \times 10^{-2}$ molaire.

Si l'on considère la constante de couplage ($J_{\text{trans}} = 12,5 \text{ Hz}$) entre les protons situés en 3 et 5 (29) et la position du CH_3 -19 (57,5 Hz) voisine de celle obtenue pour la A-nor-5 α -cholestanone-2 (51 Hz), on peut attribuer la configuration 3 α au groupe benzoyle ; une configuration β du benzoyle aurait eu un effet plus important sur le signal dû au CH_3 -19 (30).

2.- Remarques sur la non énolisation du système β dicarboxylé.

L'énolisation des β -dicétones et notamment des α -benzoyl-cyclanones a été largement étudiée (2, 3, 24, 79, 93). La proportion d'énol est très importante quand le système β -dicarboxylé est plan et que les deux carbonyles sont face à face (forme en U).

Nous pensons que des contraintes stériques expliquent le comportement anormal de 69 :

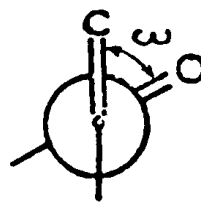
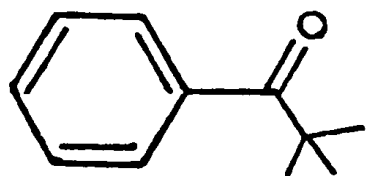
L'intensité de la transition $\pi.\pi^*$ des cétones éthyléniques est un reflet de la planéité du système (7, 109). L'angle dièdre ω entre les deux fonctions varie suivant la relation $\frac{\epsilon}{\epsilon_0} = \cos^2 \omega$ où ϵ prend les valeurs ϵ_0 pour $\omega = 0^\circ$ (s-cis) et $\omega = 180^\circ$ (s-trans) (7). Cette même relation est également utilisée pour déterminer la planéité de systèmes benzoyles, l'acétophénone étant prise comme référence (65). Le spectre U.V. de la β -dicétone 69 montre que le groupe benzoyle est quasi-plan ; ($\omega = 23^\circ$, Tableau IV₃). L'examen du modèle de DREIDING de cette molécule permet de noter que dans une conformation en U du système dicarboxylé, de fortes interactions seraient créées entre le phényle (coplanaire avec les carbonyles) et les hydrogènes du groupe CH_2 -6. Cet examen montre également que la conformation la moins encombrée, et donc la plus probable, est celle où les deux carbonyles sont orthogonaux.

3.- Réactivité basique.

La β -dicétone 69 traitée par la potasse méthanolique donne le cétoester 73 et le cétoacide 74. Ce dernier estérifié par le diazométhane donne 73.

Cette rupture basique est caractéristique d'une β -dicétone (6, 10, 16).

TABLEAU IV₃ : Conformation du benzoyle.



	λ_{\max}	ϵ	$\cos^2 \omega = \frac{\epsilon}{\epsilon_0}$	$\cos \omega$	ω°
<p>69</p>	248	11400	0,845	0,919	23
<p>70</p>	244	10400	0,770	0,878	29
<p>77</p>	242	8500	0,630	0,793	37
<p>78</p>	241	10700	0,793	0,891	27
Ph-CO-CH ₃	241	13500 = ϵ_0	1	1	0
Solvant = EtOH 95.					

4.- Synthèse.

Elle est effectuée soit par oxydation du β -céto 9 dans des conditions non énoisantes (8), soit par condensation de CLAISEN entre la A-nor-5 α -cholestanone-2 et le benzoate d'éthyle en présence de base complexe (9) ; les milieux basiques tels que t-BuOK ou NaH n'ont pas permis d'effectuer cette même condensation. La réaction de CLAISEN qui s'effectue dans des conditions énoisantes et équilibrantes, conduit au produit thermodynamique.

Ces modes de synthèse justifient la stéréochimie 3 α du groupe benzyle.

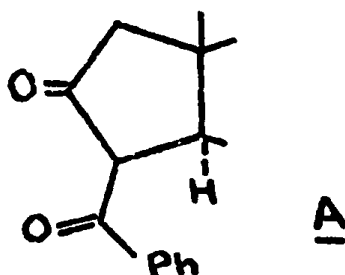
B/ γ -DICETONE 70.

La migration 1,2 d'un groupe acyle le long d'une chaîne saturée est observée pour la première fois; de ce fait, l'élucidation de la structure 70 s'est révélée laborieuse.

1.- Détermination du squelette.

Les propriétés physiques et spectrales de 70 sont semblables à celles de 69. Ces deux composés tout d'abord possèdent la même analyse élémentaire ; la présence dans 70 d'un groupe benzyle isolé est montrée en I.R. ($\nu = 1670 \text{ cm}^{-1}$), en U.V. ($\lambda = 274 \text{ nm}$, $\epsilon = 1750$; $\lambda = 325$, $\epsilon = 205$) et spectrométrie de masse ($M-105$ et $\frac{m}{e} = 105$), alors que la présence d'une cyclopentanone est montrée par spectroscopie I.R. ($\nu = 1735 \text{ cm}^{-1}$).

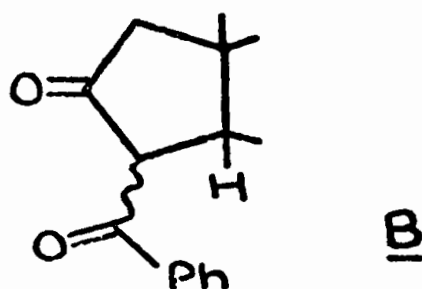
L'irradiation des époxycétones 1 à 4 était susceptible de fournir l'épimère en C-3 de 69 : A (c.f. chapitre I).



Dans le but de confirmer ou d'exclure la structure A, la réactivité chimique des deux dicétones a été comparée, et en particulier l'action des bases et la réduction selon WOLF-KISHNER ont été étudiées.

Alors que 69 donne un cétoacide par fragmentation basique, les bases, dans des conditions comparables, sont sans effet sur 70. De plus, alors qu'un pyrazole semble être formé (11, 24) à partir de 69, dans les conditions de WOLF-KISHNER, la fonction cyclopentanone est sélectivement réduite à partir de 70 et la phénylcétone 78 ainsi obtenue reste inerte dans ces conditions. Ces réactions nous permettent donc d'éliminer la structure β -dicétonique A pour 70.

La réactivité photochimique des composés carbonylés (76 à 78) permet d'envisager un autre type de structure pour cette dicétone. La rupture possible et réversible de la liaison C_3-C_5 pourrait conduire à la structure B à jonction cis plus stable des cycles A et B (12, 13, 34, 35) ; une telle structure pourrait également rendre compte de l'inertie en milieu basique (3).



Nous avons donc essayé de préparer B par condensation selon CLAISEN d'un dérivé de l'acide benzoïque sur la A-nor-5 α -cholestanone-2^A mais les produits benzoylés ainsi obtenus diffèrent de B^{AA}.

^A Le secodiacide-2,3 nécessaire à la préparation de la A-nor-5 β -cholestanone-2 n'a pas été obtenu par oxydation de la 5 β -cholestanone-3 (28). Il n'est obtenu qu'après oxydation à l'eau oxygénée (27) de l'hydroxyméthylène-2-5 β -cholestanone-3 (26).

^{AA} Le groupe benzoylé est susceptible de se fixer uniquement en position 1 de la A-nor-5 β -cholestanone-2 (25).

Afin de résoudre définitivement le problème du squelette de cette dicétone inconnue, nous avons préparé une quantité plus importante de 70 que nous avons soumis à la R.M.N. du ^{13}C . Le spectre obtenu a été comparé au spectre correspondant de la dicétone 69 ; il est incompatible avec la structure B et la présence d'un carbone tétrasubstitué supplémentaire révélée par la technique de NAKANISHI et coll. (20)(Tableau IV₄) permet de retenir la structure 70 et la structure 90 comme les seules susceptibles de convenir. La réactivité photochimique de cette γ -dicétone permet d'exclure l'épimère 90 (vide infra).

2.- Réactivité chimique.

Cette étude entreprise en comparaison avec celle de la β -dicétone 69 montre la grande différence de réactivité chimique entre les groupes benzyles de ces dicétones^{*}. Les résultats obtenus confirment le squelette proposé ; la faible réactivité du carbonyle exocyclique^{**} laisse prévoir une stéréochimie α du benzyle.

3.- Structure de la γ -dicétone.

La stéréochimie en C-5 est déterminée à la fois par l'étude chimique de la monocétone 78, la comparaison des spectres de R.M.N. de 70, 76, 77, 78, 79 et 80 et par la structure de l'hémicétal 71 obtenu par photolyse de 70.

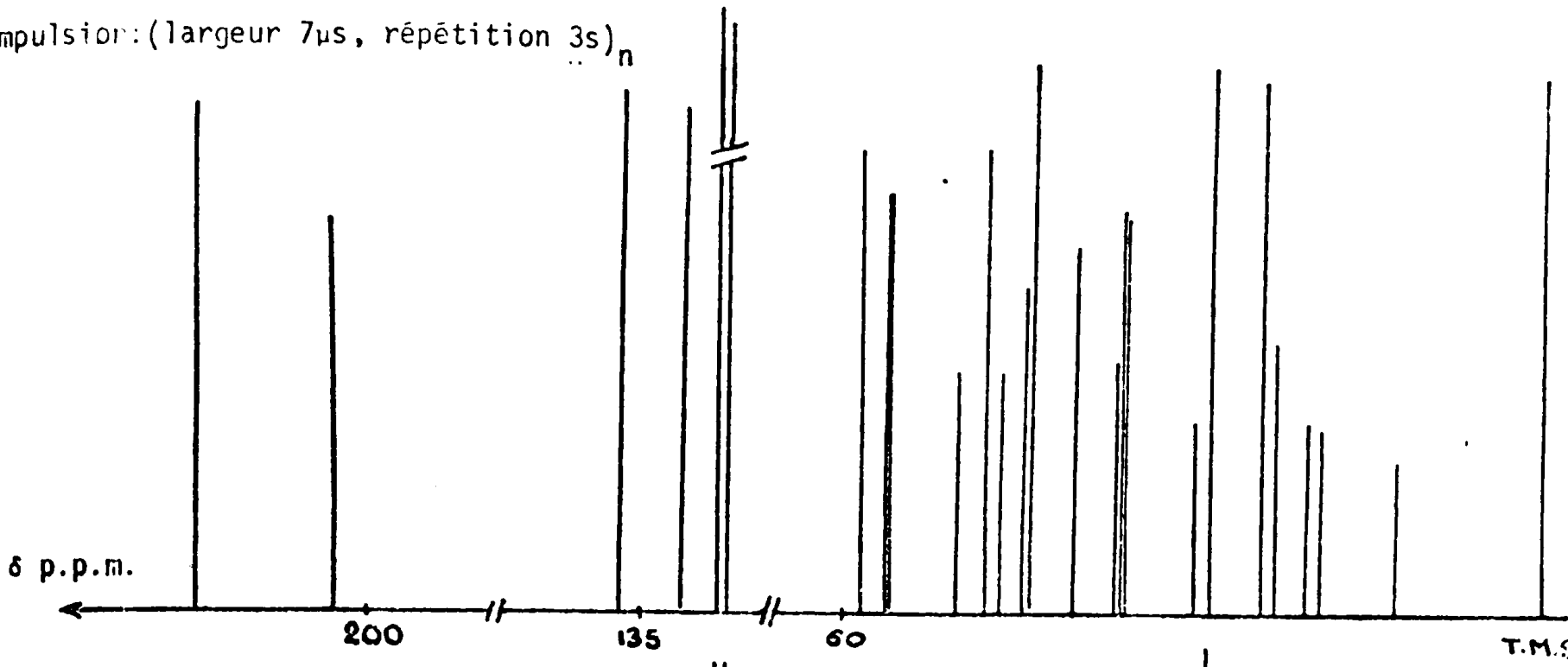
a) Groupe benzyle en C-5.

La réaction de BAEYER-VILLIGER effectuée sur la cétone 78, en donnant l'ester correspondant qui, par hydrolyse basique conduirait à un alcool tertiaire démontrerait la fixation en C-5 du groupe benzyle. Cependant, cette réaction est sensible aux effets de l'encombrement stérique (22) ; en présence d'acide p.nitroperbenzoïque, 78 est récupéré, inchangé par reflux dans le chlorure de méthylène, alors qu'en présence

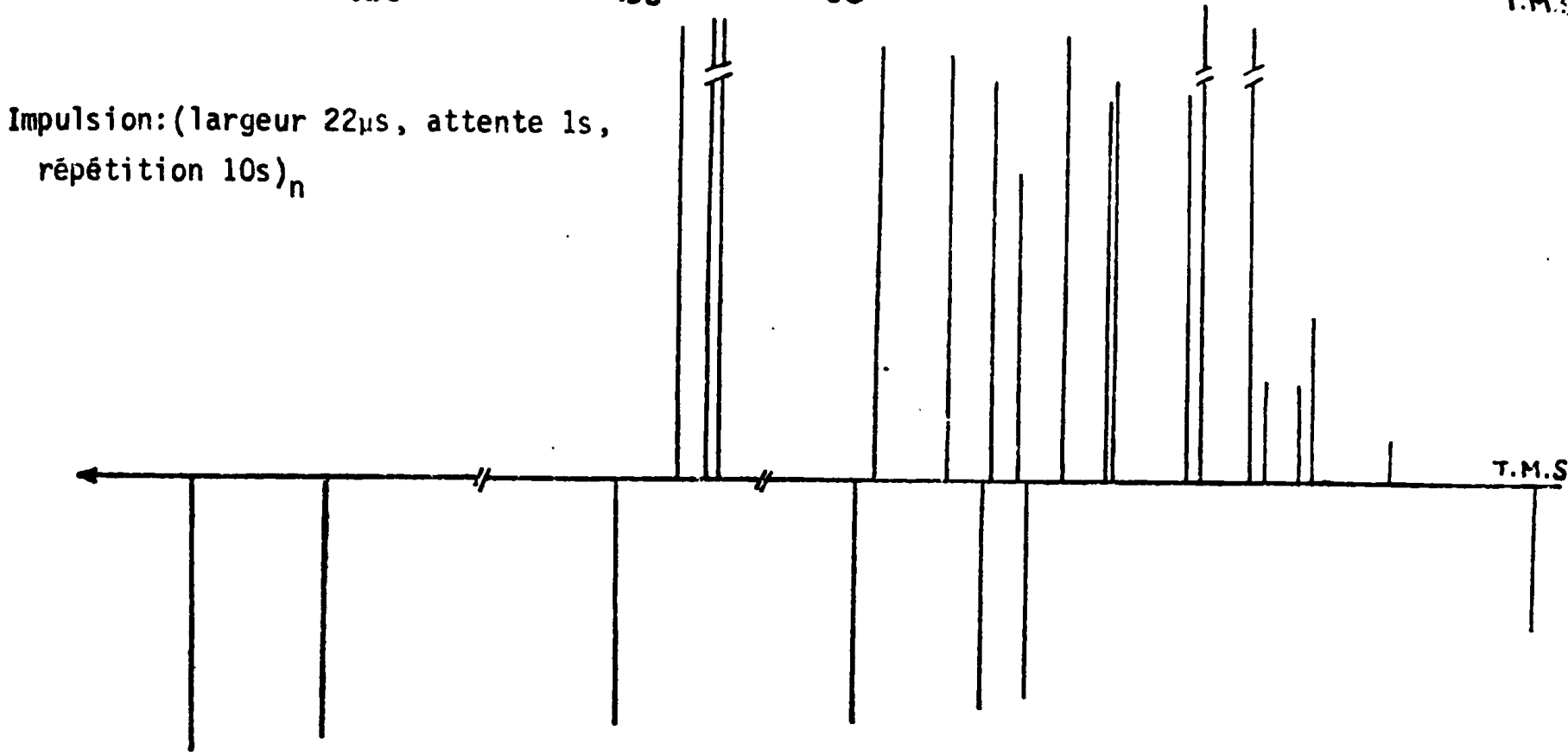
* L'hydrogénation sélective du groupe phényle de 69 (pour former 76) et la réduction stéréospécifique de 69 en γ -cétol 77 (syn d'après I.R.) par le borohydrure de potassium, sont les résultats les plus surprenants.

** L'inertie chimique d'une fonction fixée en C-5 a déjà été observée au laboratoire (23).

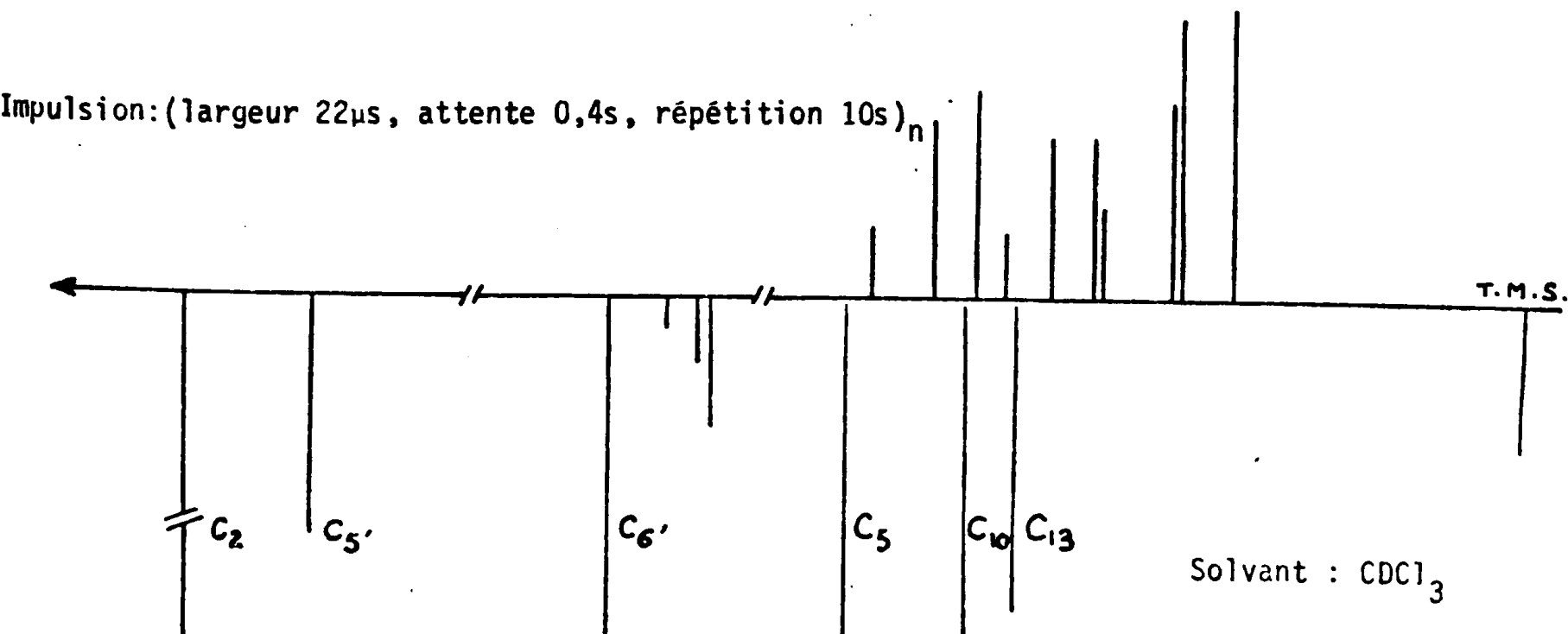
Impulsion: (largeur 7μs, répétition 3s)_n



Impulsion: (largeur 22μs, attente 1s, répétition 10s)_n



Impulsion: (largeur 22μs, attente 0,4s, répétition 10s)_n



d'acide m.chloropenbenzoïque, dans le chloroforme et à température ordinaire, il donne de nombreux produits que nous n'avons pu caractériser.

La position du groupe benzoyle a pu être montrée après réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium de 78 qui conduit aux deux épimères 79 et 80[⋆].

En R.M.N., le proton géminé à l'hydroxy dans les alcools 79 et 80 résonne sous forme de singulet ; l'alcool benzylique est donc fixé sur un carbone quaternaire et l'attribution faite après analyse du spectre de R.M.N. du ¹³C se trouve ainsi confirmée.

b) Stéréochimie de la jonction des cycles A et B.

Le CH₃-19 résonne en R.M.N. à 55 Hz pour 70, 77 et 78 (CCl₄), 54 Hz pour 76 (CCl₄), 55 et 58 Hz pour 79 et 80 (CDCl₃), alors que les spectres U.V. de 70, 77 et 78 (Tableau IV₃) nous montrent les groupes benzoyles dans des conformations différentes.

Des modifications de fonction et de conformation de la chaîne exocyclique ont donc peu d'influence sur la résonance du CH₃-19 en R.M.N. ; cette observation implique une chaîne éloignée du méthyle angulaire, donc en position α.

La stéréochimie α du benzoyle est confirmée par la structure du photoproduit 71 (vide infra).

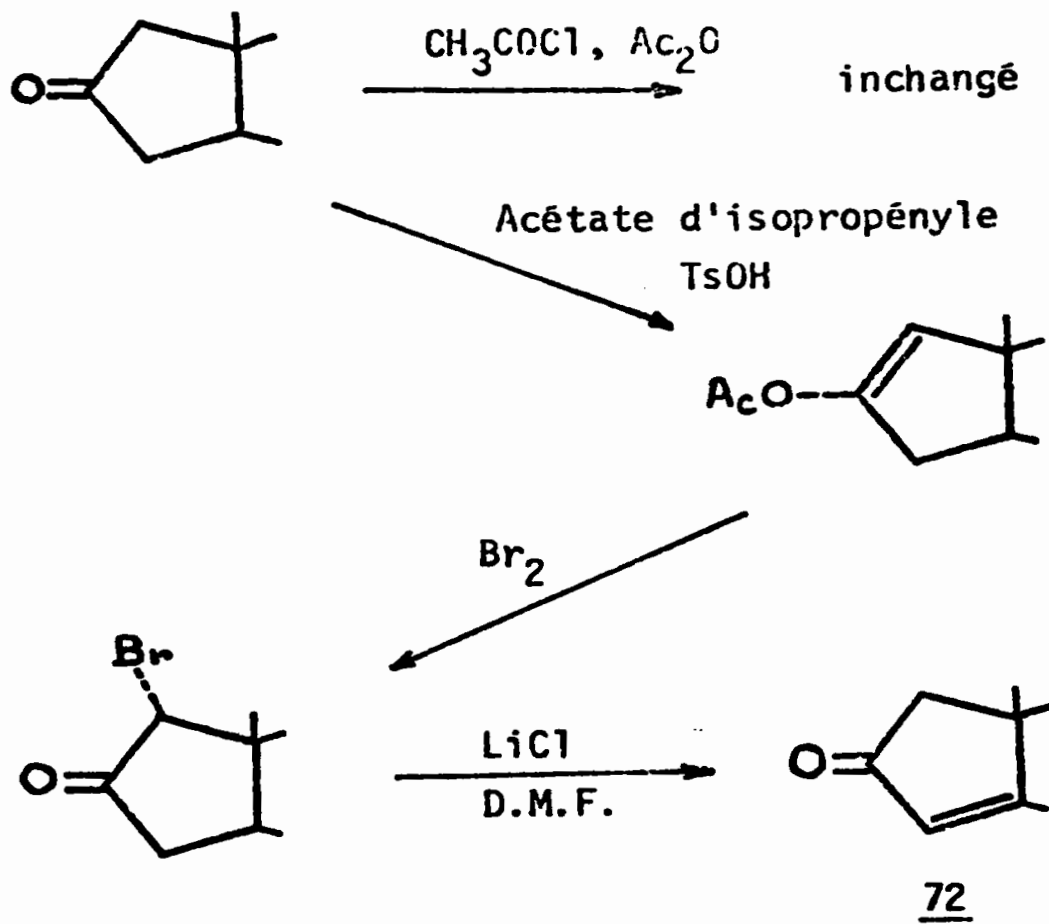
C/ A-NOR-CHOLESTENE-3-ONE-2.

Les spectres I.R. ($\nu = 1700, 1620 \text{ cm}^{-1}$), U.V. ($\lambda = 234 \text{ nm}$, $\epsilon = 16000$) et R.M.N. (singulet à 5,62 ppm, absence de proton aromatique) montrent la formation d'une cyclopenténone et la perte du groupe benzoyle.

L'identification a été faite par comparaison avec un échantillon authentique préparé suivant le tableau IV₅ (49). L'acétylation de la A-nor-5 α -cholestanone-3 par l'acétate d'isopropényle donne deux produits dont l'acétate d'énol cherché. Nous n'avons pas identifié le second produit formé.

⋆ La stéréochimie du carbone exocyclique C-5' n'a pas été déterminée.

TABLEAU IV₅ : Synthèse de la A-nor-cholestène-3-one-2.



D/ LACTONE D'ENOL 75.

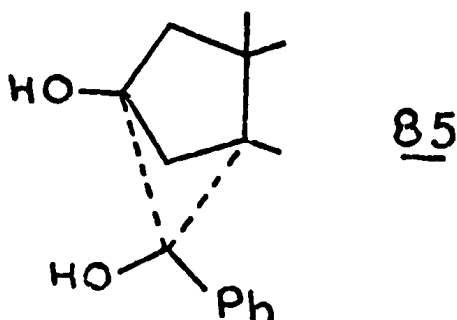
Sa structure résulte :

- de ses propriétés spectroscopiques : spectres I.R. ($\nu = 1760$, 1645 cm^{-1}) (16, 55), U.V. ($\lambda = 304$, $\epsilon = 250$; $\lambda = 290$, $\epsilon = 810$; $\lambda = 256$, $\epsilon = 11200$) (56) et de R.M.N. (CH_2 à 2,5 ppm ; H à 5,8 ppm (d)) (57).

- et de son réarrangement par le méthylate de sodium (79) en cétoester 73 qui est identique à un échantillon authentique.

E/ HEMICETAL 71.

L'analyse centésimale, les spectres I.R. et R.M.N. (en particulier : présence d'au moins un hydroxy tertiaire, absence de carbonyle et d'hydrogène géminé à l'hydroxy) sont compatibles avec la structure 85. 85 serait formé par photopinacolisation de la γ -dicétone 70 (75, 84).

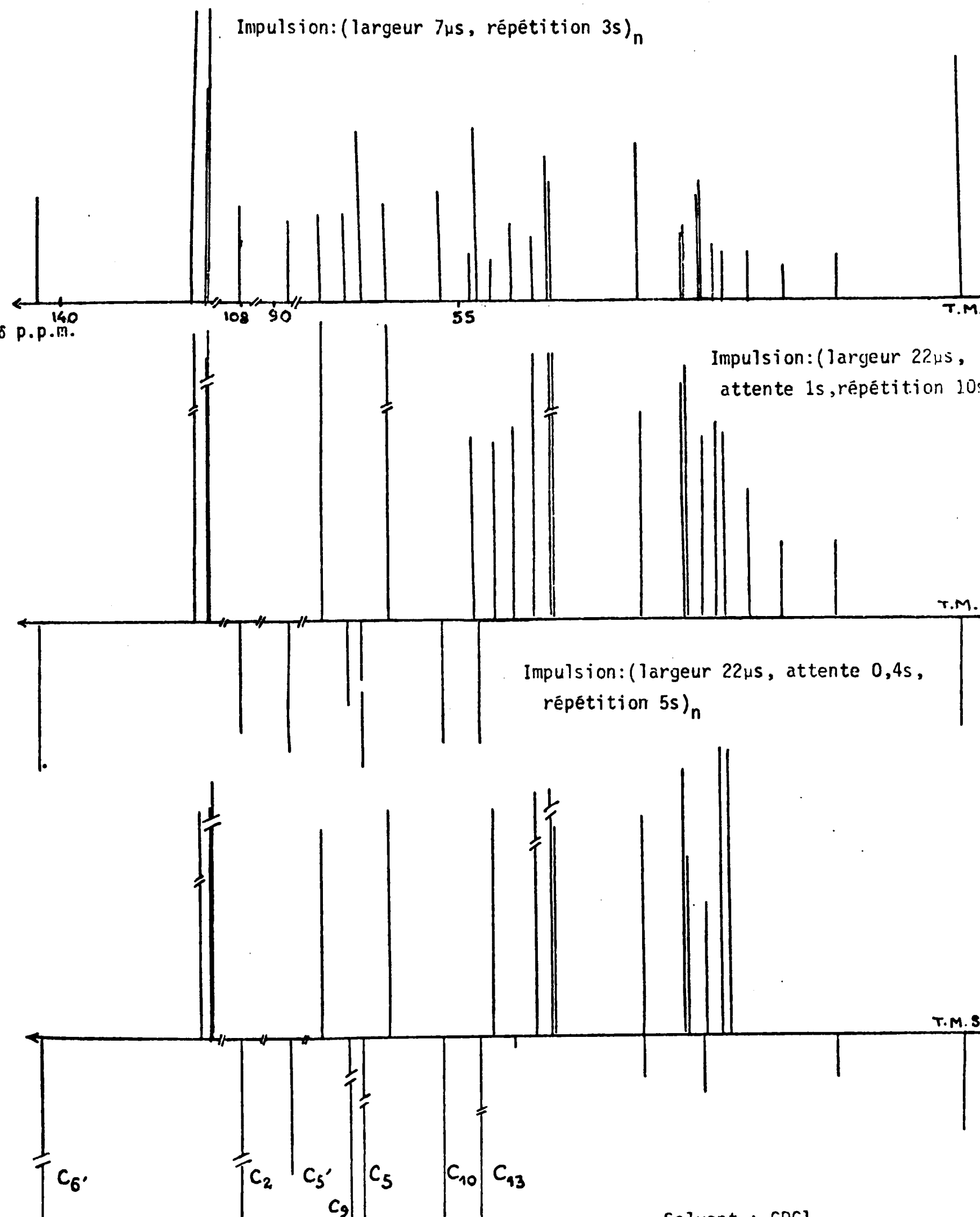


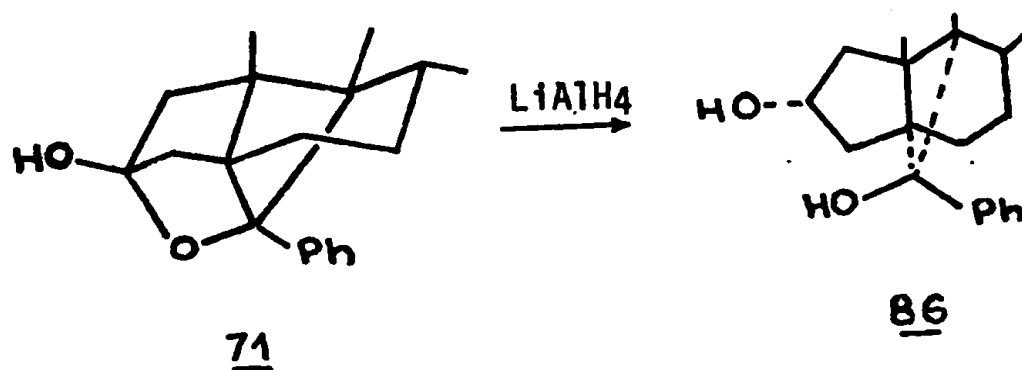
Cependant, les réductions de CLEMMENSEN ou électrolytiques susceptibles de donner 85 à partir de la γ -dicétone 76 (69 à 71) n'ont pas permis une identification avec le photoproduit. De plus, les réactions d'oxydation du photoproduit qui auraient dû conduire à la γ -dicétone 70 (58-59), laissent ce composé inchangé ou donnent des mélanges fort complexes.

Le photoproduit n'a donc pas la structure 85.

Une indication essentielle sur la structure de ce composé est donnée par le spectre de R.M.N. du ^{13}C : la molécule contient sept carbones quaternaires (Tableau IV₆). La structure 71 est confirmée par les réactions suivantes :

TABLEAU IV₆ : R.M.N. ¹³C de l'hémicétal.





1.- La réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium (72) conduit au diol 86 dont les stéréochimies en 2 et 5' sont déterminées par I.R. proche. Un épaulement à 3618 cm^{-1} correspond à la vibration libre d'un hydroxy (21,52 a, 60), la bande de liaison intramoléculaire OH ... Ph apparaît à 3595 cm^{-1} (60), la bande de liaison intramoléculaire OH ... OH est à 3550 cm^{-1} (60 b, 66) d'où une stéréochimie s-cis des deux hydroxy (OH en 2α), alors qu'une bande due à une liaison intermoléculaire à 3430 cm^{-1} disparaît après dilution.

2.- Le diol 86 est estérifié dans la pyridine par l'anhydride acétique en acétate alcool 87.

IV. - MECANISME DES IRRADIATIONS.

A/ FORMATION DE LA β -DICETONE.

La photolyse des α -époxy cétones 1 à 4 conduit à la β -dicétone 69 après ouverture de la liaison $\text{C}_\alpha\text{-O}$ de l'oxiranne et migration de l'hydrogène oxirannique. Cette ouverture de l'oxiranne est la seule observée. Un mécanisme radicalaire (88) ou concerté est susceptible de rendre compte de la formation d'une seule β -dicétone (Tableaux IV₇ et IV₈).

TABLEAU IV₇ : Mécanisme selon Reusch.

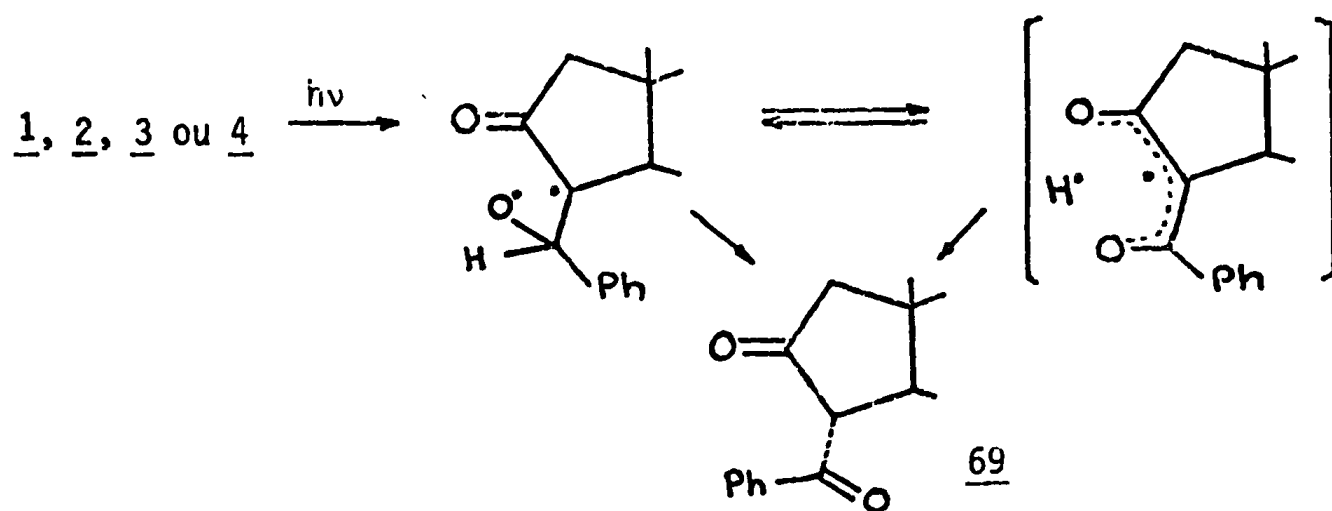
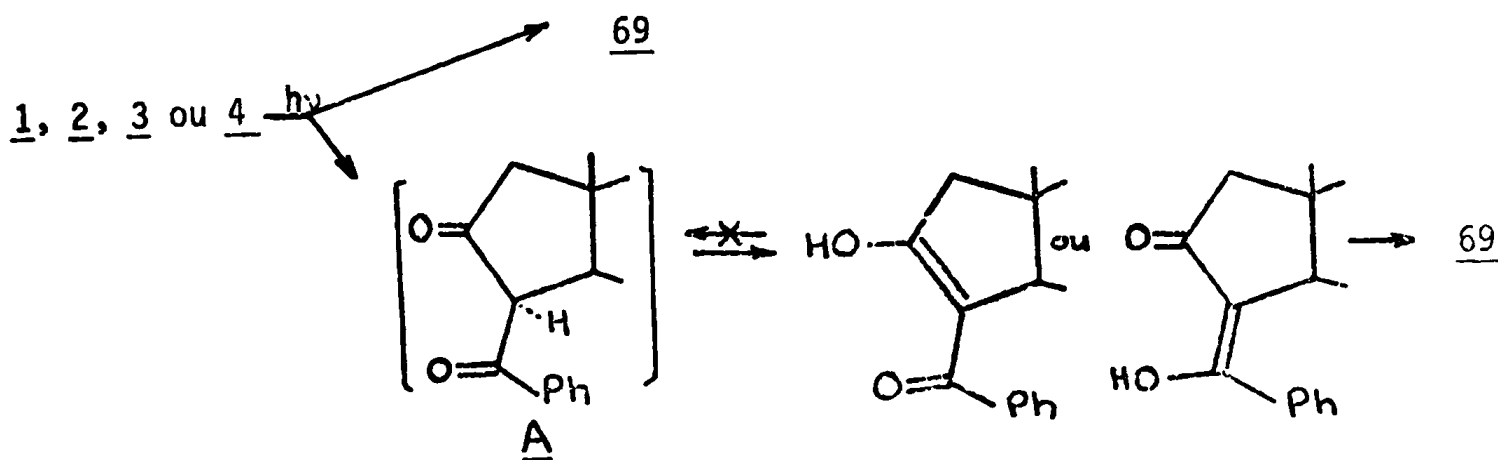


TABLEAU IV₈ : Mécanisme concerté.



La formation d'un intermédiaire dicétonique non isolable tel que A et qui s'épimérise dans le milieu réactionnel a déjà été mise en évidence (5).

Le mécanisme (vide infra) de formation des autres produits obtenus 70, 71, 72 montre que la β -dicétone 69 est le seul produit primaire de la photolyse des époxycétone 1 à 4.

B/ EVOLUTION DE LA β -DICETONE.

La β -dicétone non énolisée 69 est très photoréactive (5, 15 à 19). A $\lambda > 290$ nm, le groupe benzoyle absorbe toute la lumière (75), on

peut donc penser que l'état excité réactif est probablement triplet (48, 64); les mécanismes qui conduisent aux composés 70, 72 et 75 sont décrits ci-dessous :

1.- β -dicétone.

Les voies, à priori les plus probables, susceptibles d'expliquer la transformation de la β -dicétone 69 en son isomère 70 sont décrites dans les tableaux IV₉ et IV₁₀.

a) Possibilités du tableau IV₉.

α) Voie a :

Dans un radical, la migration 1,2 d'hydrogène semble exclue (31). De plus, elle devrait s'effectuer dans une cage de solvant contenant également le radical benzoyle.

β) Voie b :

La cétone éthylénique 72 qui se forme également lors du réarrangement de 69 en 70 serait l'intermédiaire de la réaction (33). Il est connu en effet qu'un aldéhyde, sous l'action de la lumière ultra-violette, peut s'additionner sur le carbone β d'une cétone éthylénique peu encombrée (32). Les observations suivantes permettent d'éliminer ce processus :

Par irradiation à $\lambda > 290$ nm de la cétone 72 et du benzaldéhyde, en solution dans le benzène, de façon telle que la lumière soit absorbée par la cétone, par le benzaldéhyde[▲] ou par ces deux composés, nous n'avons pas observé la formation de 70 et la cyclopenténone est récupérée quasi quantitativement. Il en est de même lorsque le benzaldéhyde et 72 sont chauffés à reflux en présence ou non de solvant (benzène) et de peroxyde de benzoyle. De plus, dans les conditions d'obtention de 72, le caractère bimoléculaire et les faibles concentrations en espèces réactives rendent cette addition improbable.

▲ Le benzaldéhyde est alors le solvant de la réaction.

TABLEAU IV₉ : Possibilités de formation de 70 et 75.

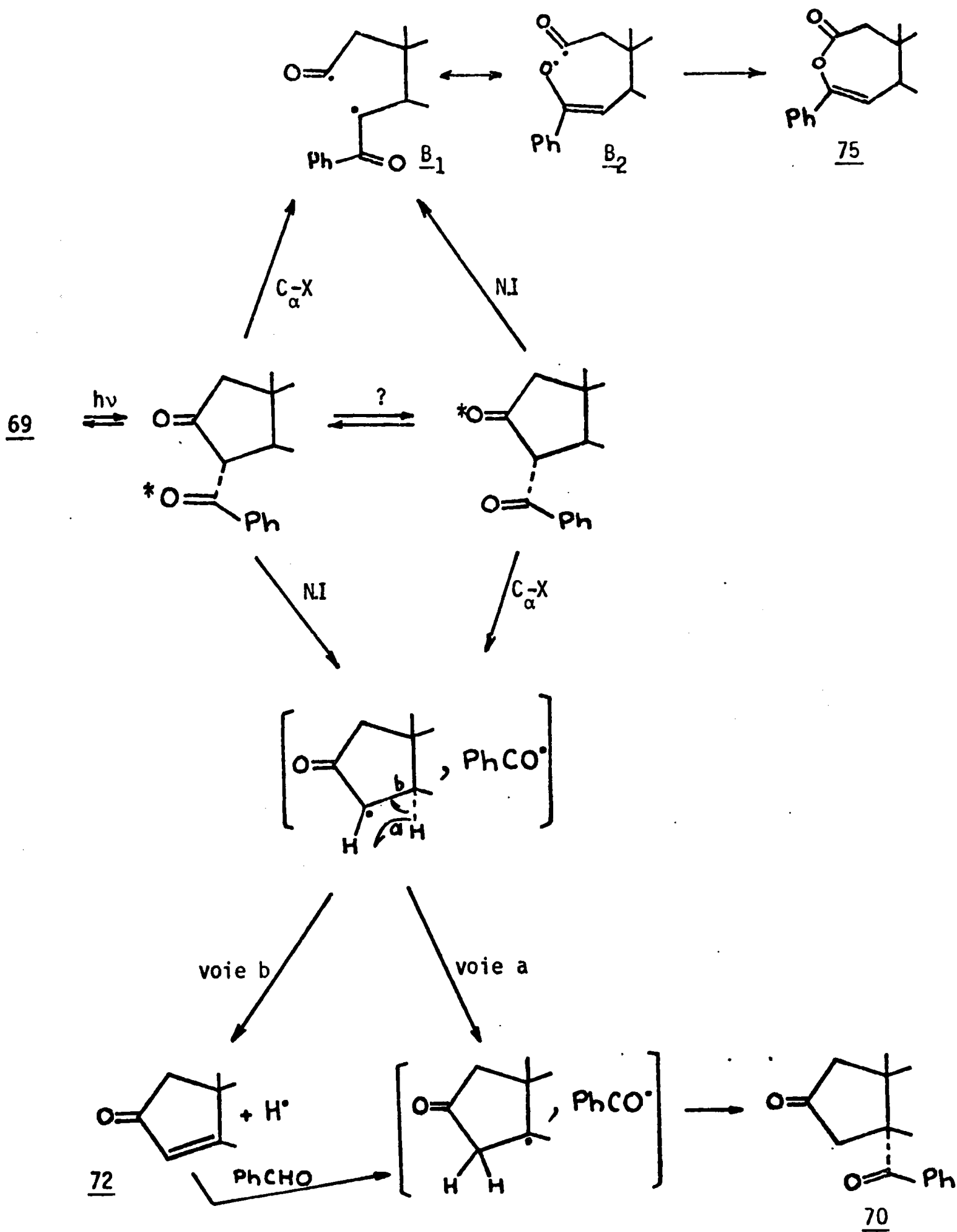
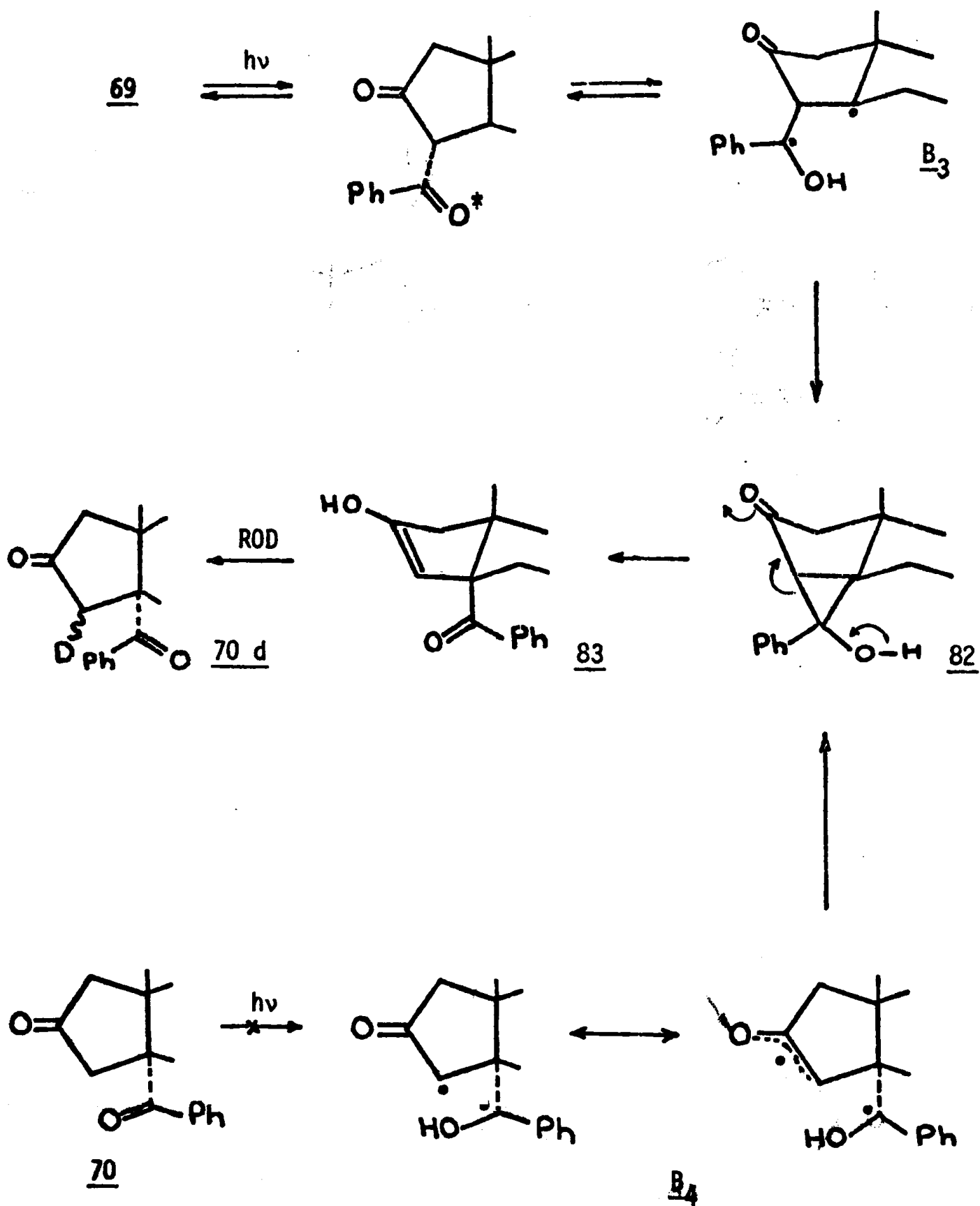


TABLEAU IV₁₀ : Formation de la γ -dicétone.



Enfin, les schémas réactifs postulés dans le tableau IV₉ devraient conduire à l'isomère de 71 ayant le groupe benzoyle en position 5 β . En effet, des calculs montrent que la structure hydrindanique cis est la plus stable (13, 34), et il est connu que par voie photochimique le système hydrindanique cis se forme préférentiellement (12, 35).

b) Mécanisme proposé (Tableau IV₁₀).

Le carbonyle du benzoyle excité de 69 arrache l'hydrogène en position 5. Le biradical obtenu B₃ se cyclise en α -cétocyclopropanol 82 instable ^{*} (68) qui s'ouvre en cétoénoI 83. La cétonisation de 83 conduit à la γ -dicétone. Les observations suivantes sont en faveur d'un tel chemin réactionnel:

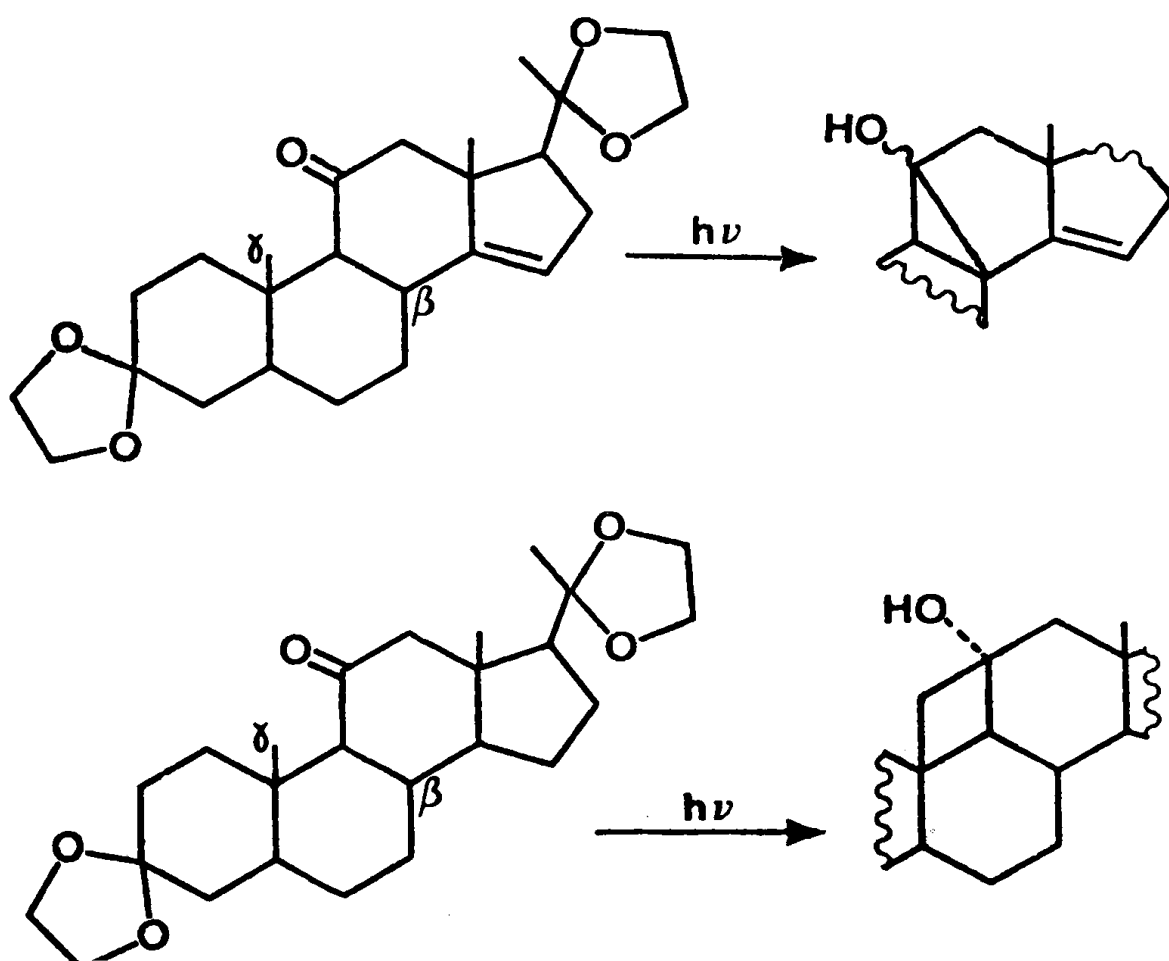
- 69 ne s'énolise pas en milieu acide et ne peut donc pas échanger son proton en position 3 mais, par irradiation dans le mélange éther-méthanol deutérié, la dicétone 70 isolée est deutériée à 75% en position 3, tandis que la dicétone 69 alors récupérée n'a pas fixé de deutérium sur C₃.

- la formation de 70 n'est pas réversible. En effet, par irradiation de 70 en présence de MeOD, on n'observe aucune trace de la dicétone 69 et la dicétone 70 récupérée n'a pas incorporé de deutérium ; le carbonyle du benzoyle de 70 dans son état excité n'arrache donc pas d'hydrogène en position β . Il était important de vérifier ce dernier point. En effet, un hydrogène en 3 de la dicétone 70 pouvait être arraché par le benzoyle excité pour donner le biradical B₄ stabilisé (36 à 41) (Tableau IV₁₀) susceptible alors de se cycliser en céto-cyclopropanol 82 qui, après ouverture puis énoIisation dans le méthanol deutérié, aurait conduit à 70 d.

La deutériation observée par irradiation de 69 provient donc bien de la protonation du cyclopropanol ou de l'énoI intermédiaire 83.

* De même, les α -cétocyclobutanols sont instables en général (45 à 47) ; un seul a pu être isolé (143).

TABLEAU IV₁₂ (40, 43)



c) Discussion.

- Une migration directe 1,2 du groupe exocyclique de B_3 en B_4 est improbable (31).

- La nécessité d'une stabilisation par délocalisation du site radicalaire créé lors de la capture d'un hydrogène en β ressort des travaux de la littérature[†] (36 à 41, 43, 44) (Tableaux IV₁₁ et IV₁₂). Cependant, le carbonyle exocyclique de 69 arrache un hydrogène en β qui n'est ni allylique ni géminé avec un hétéroatome et, les hydrogènes situés en γ ($CH_\alpha-1$ et $CH_\alpha-6$) susceptibles d'être arrachés par le carbonyle ne le sont pas.

Cette capture originale d'hydrogène en β peut impliquer plusieurs facteurs .

◦ *Facteur électronique :*

L'influence de la distance carbonyle-hydrogène sur l'efficacité de l'arrachement a déjà été notée(41d,41e,52b). L'hydrogène en 1 est ici trop éloigné du carbonyle ($d > 3 \text{ \AA}$) et la distance carbonyle-hydrogène est sensiblement plus courte pour l'hydrogène en 5 ($2,4 \text{ \AA}$) que pour l'hydrogène en 6 ($2,8 \text{ \AA}$).

◦ *Facteur stérique :*

L'état de transition conduisant à la capture de l'hydrogène γ en 6 présente des interactions entre le phényle et le carbonyle en 2.

◦ *Facteur thermodynamique :*

Le site radicalaire créé en 5 est tertiaire. Cette raison, à elle seule, ne suffit pas cependant pour expliquer l'arrachement d'hydrogène en β (Tableau IV₁₂).

† Une compétition entre arrachement d'hydrogènes en β et en γ a été mise en évidence (38, 41, 42).

o *Facteur entropique :*

Le système est relativement bloqué, l'arrachement de l'hydrogène en 5, en diminuant le nombre de liaisons mises en jeu, diminue également l'entropie de réaction (67).

2.- *A-nor-cholestène-3-one-2.*

Bien que l'acétyl-2 méthyl-2 cyclopentanone élimine son groupe exocyclique par irradiation (17 b), la formation de cétone éthylénique par irradiation d'une β -dicétone ne semble pas décrite dans la littérature.

La cyclopenténone 72 se formerait après rupture de la liaison C-3 — C-3' suivant une réaction de NORRISH I^A puis élimination de l'hydrogène en C-5 (voie b du tableau IV₉). Cependant, même en présence de thiol (50), le benzaldéhyde n'a pas été détecté^{AA}.

3.- *Lactone d'énol.*

La lactone d'énol 75 se formerait suivant un processus d'élimination de type C _{α} -X (76 à 78) (X = acyle). Ce mécanisme différent du processus de NORRISH I généralement admis (15 à 19) est rendu possible ; en effet, dans une conformation privilégiée, l'orbitale π du carbonyle exocyclique de la β -dicétone est parallèle à la liaison C-2 — C-3 ; cette conformation est favorable à la rupture C-2 — C-3 qui conduirait au radical B₁ dont la forme mésomère B₂ se cycliserait en 75 (Tableau IV₉).

4.- *Remarques.*

La A-nor-5 α -cholestanone -2 attendue dans de telles réactions (17b,76,77) n'a pu être mise en évidence.

La cyclopenténone 72 et la lactone d'énol 75 seraient susceptibles de se former à partir de la cyclopentanone excitée après transfert intramoléculaire de l'énergie du benzoyle (Tableau IV₉). Ce transfert probablement endothermique est à priori possible (81,43), mais il serait très lent et réversible donc peu efficace ; il expliquerait ainsi les faibles rendements en 72 et 75 et même leur absence.

^A Contrairement aux systèmes acycliques (54), la nature du carbone porteur du groupe benzoyle semble influencer fortement sur l'efficacité de la réaction de NORRISH I des α -benzoylcyclanones (51 à 53).

^{AA} Le benzène, pouvant provenir de la décomposition du radical benzoyle, a été observé.

Cependant, les faibles rendements en 72 et 75 s'expliquent également par la faible aptitude des α -cétocyclanones à donner des lactones (17 b, 61) et surtout, par la réaction compétitive conduisant à 70 qui, si elle est semblable à une réaction d'abstraction d'hydrogène en γ , est très rapide (52 b, 52 c) et efficace notamment par rapport à une réaction de NORRISH I (64, 82). La stabilisation du biradical B_3 (Tableau IV₁₀) par liaison hydrogène (comme dans les réactions d'abstraction d'hydrogène en γ (48, 64)) quand l'irradiation est conduite dans le méthanol rendrait encore plus efficace la formation de 70 et serait susceptible d'annihiler la formation de 72 et 75.

C/ CYCLISATION DE LA γ -DICÉTONE.

La γ -dicétone 70 conduit à l'hémicétal 71 (Tableau IV₁₃). Le groupe benzoyle excité arrache un hydrogène tertiaire en position γ (14, 51 à 53, 61) pour conduire au produit de cyclisation 81. L'équilibre $81 \rightleftharpoons 71$ est déplacé complètement vers la forme hémicétalique, ce qui se produit fréquemment quand les fonctions hydroxy et carbonyle occupent des positions voisines dans l'espace (62).

Remarques :

On peut se poser plusieurs questions au sujet de cette réaction.

1.- Pourquoi aucune élimination du type NORRISH II n'est-elle observée ?

L'absence d'élimination dite de NORRISH II semble due à la structure du radical B_5 formé après arrachement de l'hydrogène (48, 76). En effet, pour que la rupture entre C-5 et C-10 puisse se produire, il faut que les orbitales p des sites radicalaires soient parallèles à la liaison C-5 — C-10 (63) ; ceci est difficilement réalisable dans B_5 (schéma IV₁) : l'orbitale p en C-9 est presque orthogonale à la liaison C-5 — C-10 ; de plus, le parallélisme entre l'orbitale p en C-5' et C-5 — C-10 apporterait des interactions d'éclipse entre le benzoyle et les liaisons C-3 — C-5 ou C-5 — C-6.

SCHEMA IV₁.

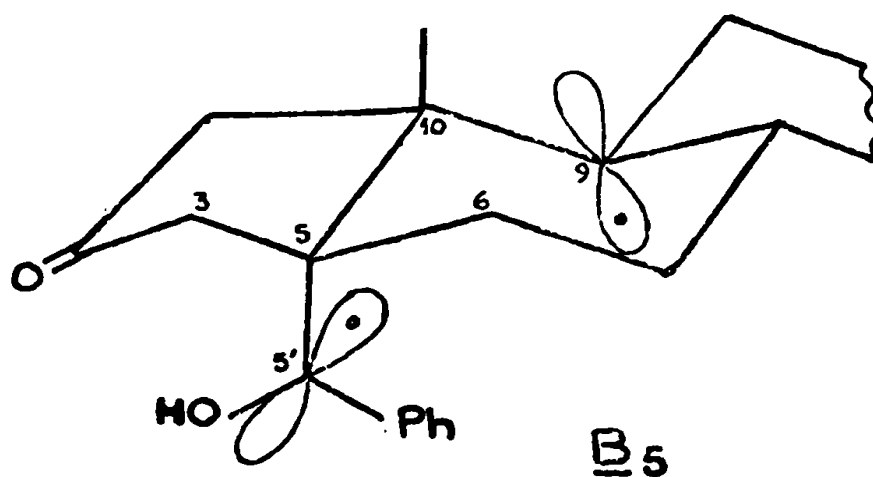
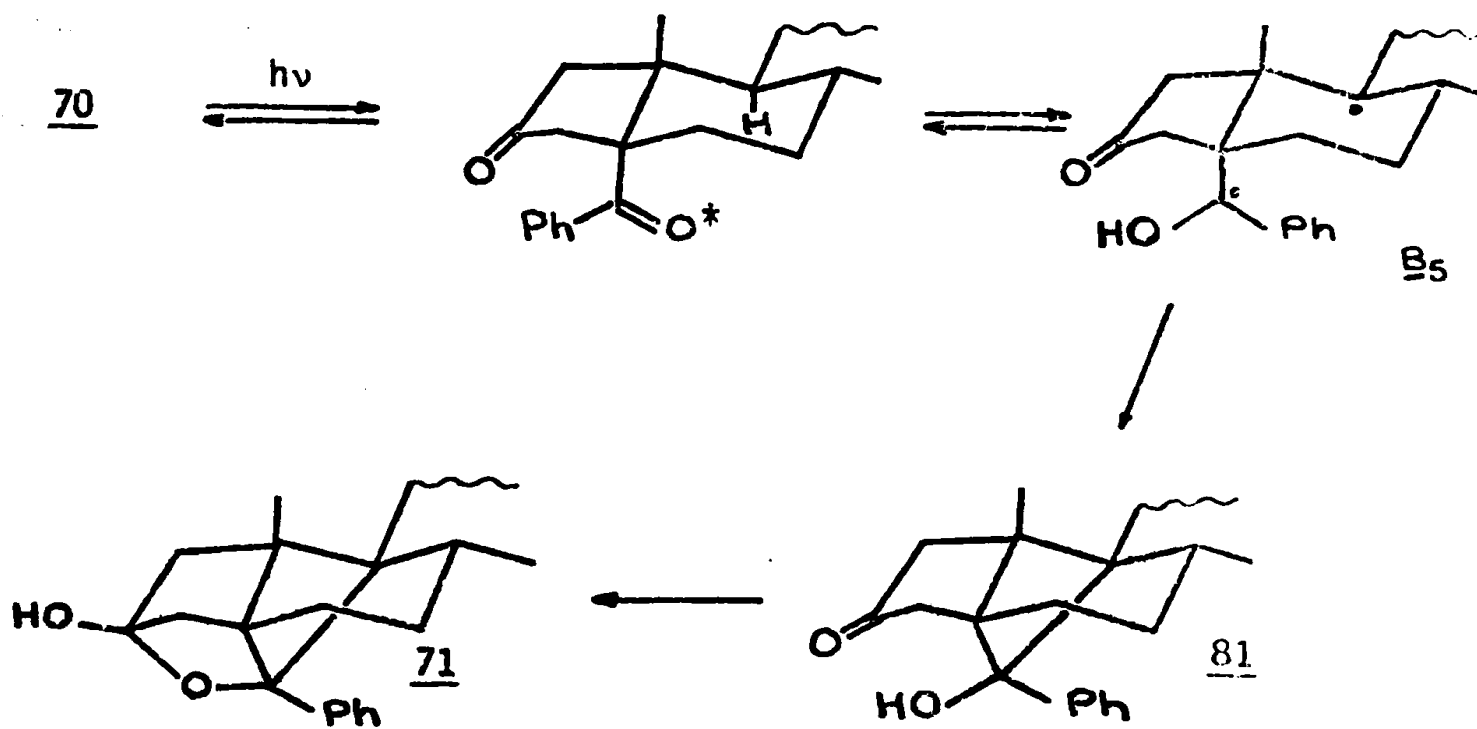


TABLEAU IV₁₃ : Formation de l'hémicétal.

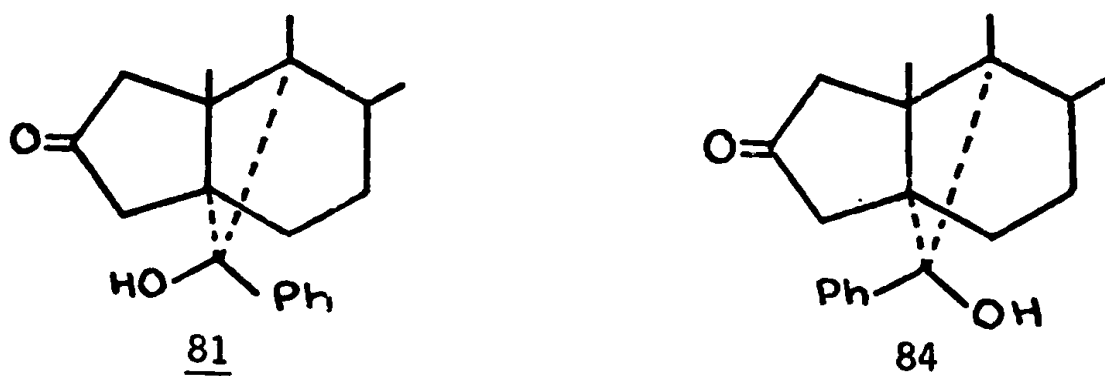


2.- Pourquoi, seul, l'hydrogène en 9 est-il arraché ?

D'abord, la vitesse d'arrachement d'un hydrogène tertiaire est environ quatre fois supérieure à celle d'arrachement d'un hydrogène secondaire (48). Ensuite, l'hydrogène en 1 est trop éloigné (83) et le groupe benzoyle étant quasi-plan (tableau IV₃), l'état de transition qui conduit à l'arrachement de l'hydrogène en 7 nécessiterait une conformation où des interactions entre phényle et cycle A seraient présentes. Enfin, l'inertie de l'hydrogène en 3 dans une réaction d'abstraction d'hydrogène β par le carbonyle bien que le biradical B_4 ainsi formé (tableau IV₁₀) puisse être stabilisé par le carbonyle cyclopentanique, semble montrer l'importance de l'état de transition dans les réactions d'abstraction d'hydrogène en β.

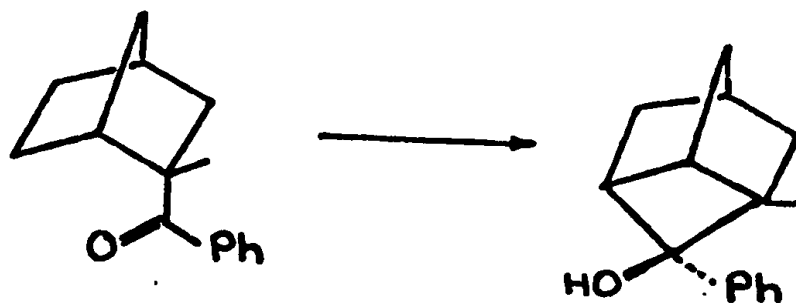
3.- Pourquoi, seule, la configuration 81 est-elle obtenue ?

A priori, la configuration 84 pourrait également être obtenue.



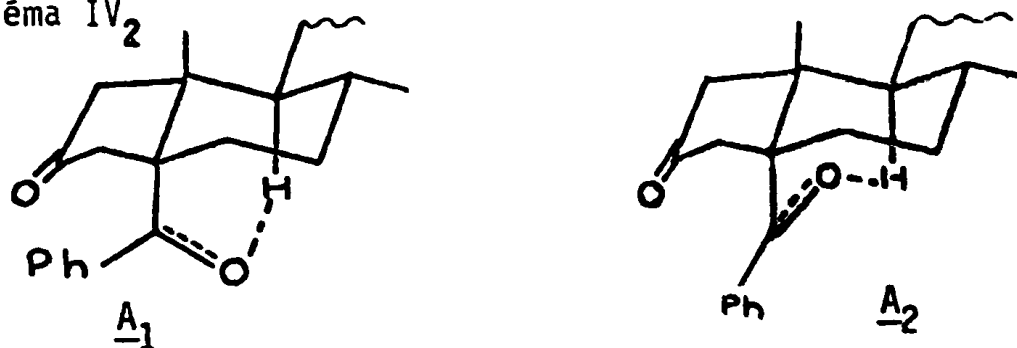
Seul, le groupe de LEWIS (14, 52) s'est intéressé à la configuration unique du système cyclique issu de la photolyse d' α -benzoylcyclanes (figure IV₁). Après des contradictions (52 a, 52 b), la configuration à hydroxy exo a été admise mais la formation de ce seul isomère n'est pas expliquée.

Figure IV₁



D'autre part, il est connu que l'état de transition permettant l'abstraction d'hydrogène en γ n'est pas plan (67) et que cette réaction est réversible (48). L'abstraction de l'hydrogène en 9 de la dicétone 70 est donc susceptible de s'effectuer dans une conformation soit quasi-chaise \underline{A}_1 , soit quasi-bateau \underline{A}_2 de l'état de transition (schéma IV₂). La différence des interactions stériques et d'éclipse prenant naissance par évolution des états \underline{A}_1 ou \underline{A}_2 vers les formes 81 ou 84 ne permet pas de rendre compte de la stéréospécificité observée. Cependant, le biradical \underline{B}_5 pourrait être stabilisé par liaison hydrogène intramoléculaire ^{*}(120) et conduirait alors uniquement au cyclobutanol 81 (Schéma IV₁).

Schéma IV₂



4.- Effet de solvant hydroxylé.

Bien qu'un solvant hydroxylé favorise les réactions d'abstraction d'hydrogène en position γ d'un carbonyle excité (144), la dicétone 70 est récupérée quantitativement après son irradiation dans le méthanol ou le tertiobutanol.

Cet effet original et anormal pourrait trouver une explication dans une chélation entre les carbonyles et l'alcool qui empêcherait pour des raisons stériques une orientation du carbonyle exocyclique vers le carbone en 9.

* \underline{A}_2 pourrait être le seul état de transition efficace de ce réarrangement.

V.- CONCLUSIONS.

Au cours de ce travail, nous avons décrit la décomposition photochimique des époxycétones 1 à 4 et les réactions ultérieures des produits initialement formés.

Nous avons mis en évidence la migration 1,2 d'un groupe benzoyle le long d'une chaîne saturée. Un tel réarrangement résulte de l'ouverture thermique d'un cyclopropanol intermédiaire. Cet intermédiaire est formé après arrachement d'un hydrogène en position β du carbonyle excité de préférence à l'arrachement des hydrogènes en position γ également présents. La synthèse photochimique d'un système particulièrement tendu 71 résulte de l'irradiation d'une γ -dicétone.

Les conclusions propres à la photochimie des α -époxycétones feront l'objet du chapitre V.

DEUXIEME SERIE

SERIE BENZYLIDENE-2-5 α -CHOLESTANONE-3 (1).

L'irradiation des époxycétone 43 à 46 fournit la benzoyl-2-5 α -cholestanone-3 isolable dans sa forme dicarboxylée 91 et deux de ses formes énolisées. Un échantillon authentique de cette dicétone a été préparé par photolyse du benzoyloxy-3-5 α -cholestène-2. Les résultats obtenus au cours de cette étude, diffèrent sensiblement de ceux déjà décrits (85). Le tableau IV₁₄ résume à la fois les résultats de l'irradiation des époxycétone et les efforts tentés pour caractériser les divers produits isolés.

I.- REACTIVITE PHOTOCHEMIE DES EPOXYCETONES.

La photolyse de ces époxycétone a été effectuée dans le benzène à $\lambda > 290$ nm ; une grande différence de réactivité est apparue entre les composés à oxirane α et ceux à oxirane β .

A/ EPOXYCETONES A OXIRANNE α : 44, 46.

L'irradiation de 44 conduit aux deux cétoénols 95 et 96 dans le rapport $\frac{[96]}{[95]} = 2,5$ (Rendement = 66%) ; 95 et 96 sont des formes énolisées de la β -dicétone 91. La recristallisation dans le méthanol de ce mélange de cétoénols conduit à la β -dicétone 91 isolée sous sa forme dicarboxylée.

L'irradiation de 46 donne ces mêmes cétoénols mais dans le rapport inverse $\frac{[96]}{[95]} = 0,4$ (Rendement=60%). La recristallisation du

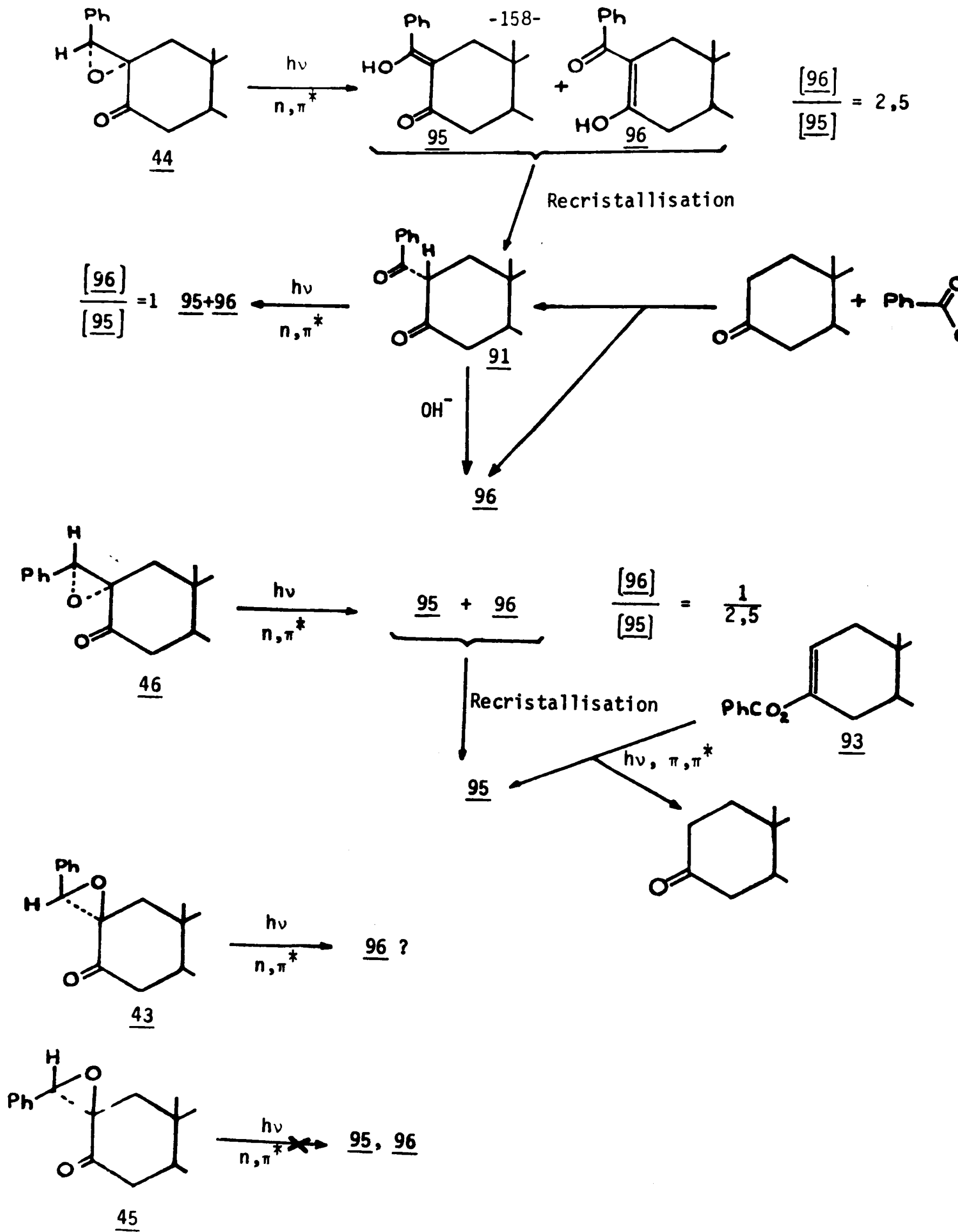


TABLEAU IV₁₄: Photoréactivité des α -époxycétones et synthèse des photoproduits.

mélange dans le méthanol conduit au cétoénol le plus abondant 95.

Lors de ces irradiations, d'autres produits compatibles avec une structure de lactones d'énol ont été isolés mais leur très faible rendement rend impossible leur étude.

B/ EPOXYCETONES A OXIRANNE β .

Les trop faibles quantités disponibles en 43 et 45 n'ont permis d'étudier leur réactivité qu'en C.C.M.. L'époxycétone 43 donne plusieurs produits, l'un possède le même R_F que 96^A. Dans l'irradiation de 45, la plupart des produits obtenus ont le même R_F que ceux obtenus à partir de 43, cependant, aucun cétoénol n'est détecté.

II.- STRUCTURE ET PHOTOLYSE DU BENZOYLOXY-3-5 α -CHOLESTENE-2.

Afin de préparer un échantillon des formes énoliques 95 et 96, nous avons repris la photolyse du benzoate d'énol 93. Cependant, devant les attributions contradictoires de la littérature (85, 86), nous avons dû d'abord préciser la structure de celui-ci.

A/ REGIOSELECTIVITE DE LA REACTION DE PREPARATION.

Le mélange réactionnel contient principalement le composé énolisé en Δ^2 . En effet, le spectre de R.M.N. du produit brut de réaction montre la présence des isomères 93 et 94 dans le rapport $\frac{[93]}{[94]} = 4$. L'allure du signal du proton vinylique (cf. partie expérimentale) indique une double liaison en Δ^2 du produit majoritaire. La structure est vérifiée par ozonolyse de 93 en diacide 98 lui-même estérifié en 99 qui est identique à un échantillon authentique (90).

^A Le rendement de ce composé est inférieur à 5%.

B/ PHOTOLYSE.

Par irradiation du benzyloxy-3-5 α -cholestène-2 93 à 254 nm dans le cyclohexane (85), nous isolons la 5 α -cholestanone-3 (17%) non isolée par MAZUR et coll.[†], une seule forme énolisée 95 de 91 (18%) dont les caractéristiques physiques et spectroscopiques sont voisines du mélange 95 + 96 décrit par MAZUR, ainsi que plusieurs composés compatibles avec une structure cétoïque (85).

III.- BENZOYL-2 α -5 α -CHOLESTANONE-3 ET FORMES ENOLISEES.

A/ SYNTHÈSE.

GORODETSKY et MAZUR ne sont pas parvenus à synthétiser cette β -dicétone par voie chimique (85). Cependant, par action du benzoate de phényle et de l'amidure de sodium sur la 5 α -cholestanone-3, nous avons obtenu la β -dicétone dans sa forme non énolisée 91. Dans des conditions voisines (cf. partie expérimentale), nous avons isolé la forme énolisée 96 et une petite quantité des benzoates d'énols 93 et 94.

B/ REACTIVITE.

Alors qu'en milieu acide la β -dicétone 91 donne uniquement des produits polaires, la soude méthanolique et le méthylate de sodium la transforment en énol 96 et 5 α -cholestanone-3 respectivement ; l'irradiation ($\lambda > 290$ nm) d'une solution benzénique de 91 conduit au mélange équimoléculaire des deux cétoénols 95 et 96.

L'irradiation ($\lambda > 290$ nm) d'une solution benzénique du cétoénol 96 provoque la formation de multiples produits alors que l'action du méthylate de sodium fournit la 5 α -cholestanone-3. L'énol 95 est récupéré inchangé lorsqu'on l'irradie dans les conditions précédentes.

† La perte du groupe acyle lors de la photolyse d'esters d'énol a déjà été observée (114).

C/ STRUCTURE.

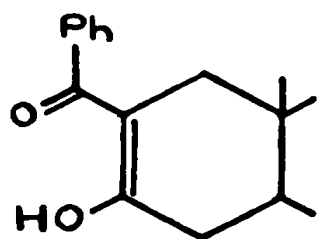
1.- de la benzoyl-2 α -5 α -cholestanone 3.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'énolisation de la 5 α -cholestanone-3 s'effectue vers le carbone-2 (87) et le groupe benzoyle dans la condensation selon CLAISEN, se fixe donc sur C-2. Cette position est confirmée à la fois par l'obtention du même cétoénol 95 lors de la photolyse de 91 ou de 93 et par l'étude du spectre R.M.N. de 91. Celui-ci présente un doublet dédoublé ($J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 7$ Hz) à 4,40 p.p.m., qui indique un hydrogène en C-2 géminé au benzoyle. En effet, une fixation de ce groupe sur C-4 conduirait à un doublet pour l'hydrogène géminé. De plus, les constantes de couplage du signal impliquent un hydrogène axial.

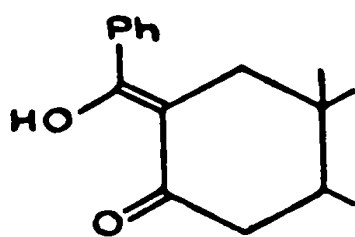
2.- des formes énolisées 95 et 96.

Deux formes énolisées 95 et 96 de la β -dicétone 91 sont isolées sous forme cristallisée. Les composés 95 et 96 qui ont en solution des spectres I.R., U.V. et R.M.N. différents, ne peuvent pas être des formes cristallines différentes d'un même composé.

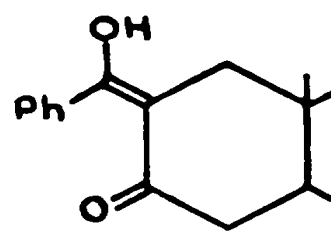
La β -dicétone 91 est susceptible d'exister sous l'une des formes énolisées 95, 96, 97 ou de leur mélange (93); mais l'absence de signal vers 4 p.p.m. dans les spectres de R.M.N. des cétoénols permet d'exclure la structure 97 (93, 95). Par contre, les méthodes basées sur la valeur du déplacement de l'hydrogène énolique ou du CH₃-19 en R.M.N. (115, 118) ou la position et l'intensité des bandes d'absorption en U.V. (93, 116) ne permettent pas ici d'attribuer sans ambiguïté les formules respectives 95 ou 96 aux cétoénols isolés^{*}.



96



95

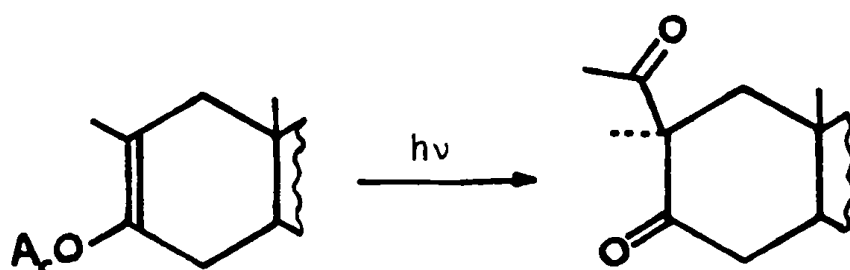


97

* Bien que la proportion des deux formes énolisées de la benzoyl-2 cyclohexanone varie suivant le milieu (2c), la position des bandes d'absorption dans l'U.V. de ce composé n'en est pas influencé.

Cependant, l'étude de nos résultats et de ceux de la littérature permet d'attribuer les structures de ces énols. En effet, il est connu que la migration 1,3 du groupe acyle lors de la photolyse des esters d'énols s'effectue en position axiale (114, 117) (Figure IV₂).

Figure IV₂.

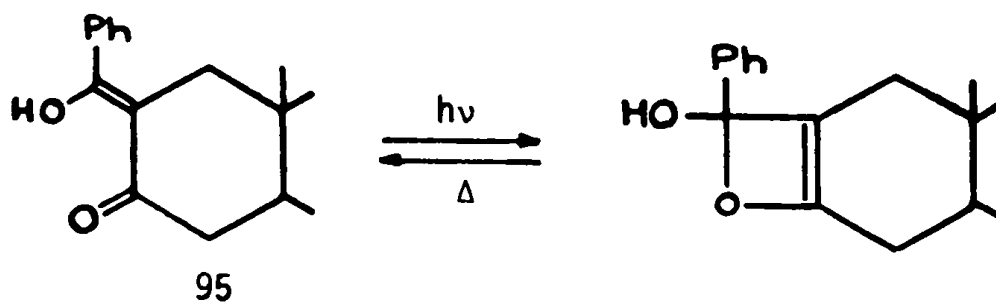


Le benzoate d'énol 93 conduirait donc dans une première étape à la β -dicétone 92 où la liaison C-2—H ne peut être parallèle qu'à l'orbitale π du carbonyle du benzoyle ; ainsi, la migration de l'hydrogène se fera nécessairement vers ce groupe (5) et conduira uniquement à l'énol 95. D'autre part, dans la β -dicétone 91, la liaison C-2—H peut être parallèle aux orbitales π des deux carbonyles ; l'énolisation de 91 peut donc conduire aisément au mélange de 95 et 96.

C'est effectivement ce que l'on observe : un seul cétoénol est formé par photolyse de 93 ; un mélange en quantité équimoléculaire de deux cétoénols est obtenu par irradiation de 91.

De plus, ces attributions sont conformes à la photoréactivité des formes énolisées^A : 96, qui comporte un groupe benzoyle est très photoréactive et conduit à de nombreux produits ; l'inertie de 95 s'expliquerait par une isomérisation cis-trans réversible (121, 122) de la double liaison ou par la formation d'un oxéténol instable (123) (Figure IV₃).

Figure IV₃



^A L'influence de la lumière U.V. sur l'équilibre cétoénolique de composés β -dicarboxylés acycliques a été décrite (125-126).

IV. - DISCUSSION.

A/ EPIMERISATION OU NON AU NIVEAU DE L'OXIRANNE.

Lors de l'irradiation de ces époxycétones, nous n'avons jamais décelé d'épimérisation. De plus, les produits minoritaires obtenus à partir des composés à oxiranne α sont différents de ceux obtenus à partir des composés à oxiranne β , ce qui exclut une interconversion ou un intermédiaire commun entre ces deux couples d'époxycétones.

B/ REARRANGEMENT DES EPOXYCETONES.

Une rupture de la liaison C-2—O de l'oxiranne suivie de la migration sur le carbone 2 de l'hydrogène situé en 2' permet la formation des β -dicétones 91 ou 92. Celles-ci peuvent s'énoliser en 95 ou 96 par une migration sigmatropique 1,3 sous l'action de la lumière (111) ou par prototropie dans le milieu réactionnel.

Cependant, la migration d'un substituant β d'une α -époxycétone spirannique semble s'effectuer avec inversion de configuration (5). Les composés 44 et 46 à oxiranne α conduiraient donc préférentiellement à la β -dicétone 91 qui, conformément aux résultats obtenus, s'énoliserait en 95 et 96. Quant aux composés à oxiranne β 45 et 47, ils conduiraient principalement à 92 dont la photochimie dans ces conditions peut être très différente de celle de son épimère^A (5).

* La photolyse du benzoate d'énol 93 est effectuée à 254 nm, tandis que celle des époxycétones est conduite à $\lambda > 290$ nm. La dicétone 92, susceptible de se former dans les deux cas, pourrait réagir différemment suivant la longueur d'onde d'excitation. D'autre part, dans l'hypothèse d'un mécanisme radicalaire (88), la formation d'une β -dicétone intermédiaire n'est pas nécessaire; mais, si les deux couples 43, 45 et 44, 46 s'ouvrent suivant le même processus (ouverture C _{α} -O), la conformation du carbone exocyclique doit être bloquée au niveau du biradical intermédiaire pour prendre compte des résultats.

V.- CONCLUSIONS.

Au cours de ce travail, nous avons montré que de faibles différences de structure entre α -époxycétones pouvaient entraîner de fortes différences de photoréactivité.

Nous avons fait le point sur la structure et la photolyse du benzoyloxy-3-5 α -cholestène-2 et réussi la synthèse d'une β -dicétone d'accès difficile d'après la littérature.

De plus, deux formes énoliques d'une même β -dicétone ont pu être isolées sous leur forme cristallisée et caractérisées.

TROISIEME SERIE

SERIE BENZYLIDENE-2-CYCLOHEXANONE

I.- IRRADIATION DIRECTE DES RACEMIQUES.

Le photoréarrangement des époxycétones 59 et 60, effectué au moyen d'une lampe moyenne pression, dépend beaucoup du solvant utilisé (tableau IV₁₅) :

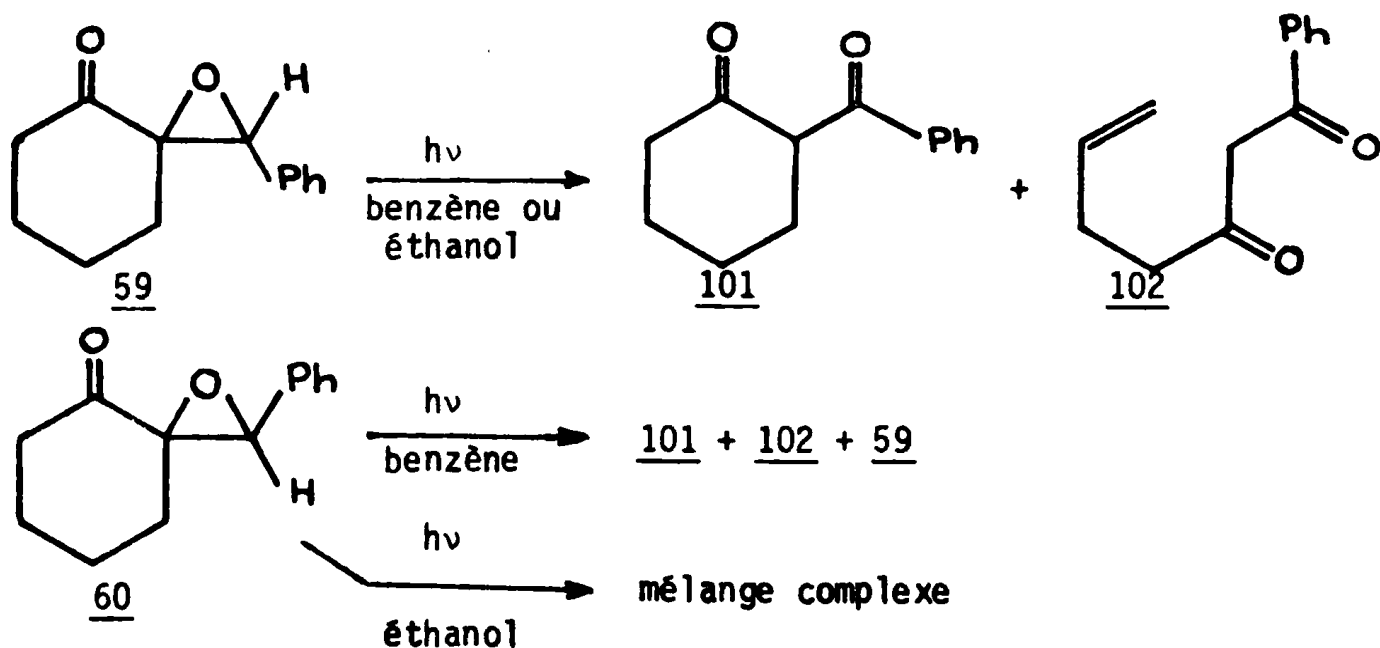
- Dans le benzène, les époxycétones 59 et 60 conduisent aux β-dicétones 101 et 102 respectivement dans les proportions

$$\frac{\underline{101}}{\underline{102}} \underset{\underline{59}}{\geq} 1 \quad \text{et} \quad \frac{\underline{101}}{\underline{102}} \underset{\underline{60}}{<} 1$$

Dans ce même solvant, l'époxycétone 60 conduit à l'époxycétone 59 avec un rendement de 1,5% alors qu'on ne note pas l'épimérisation de 59 dans les mêmes conditions.

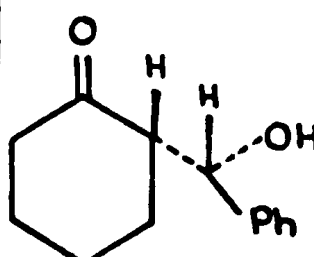
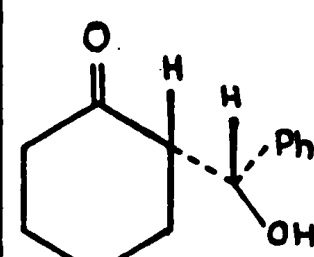
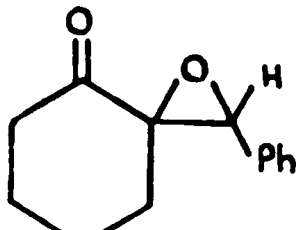
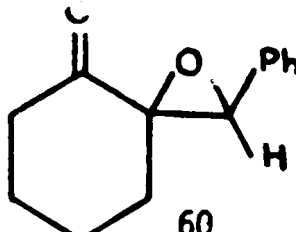
- Dans l'éthanol à 95%, 59 donne les dicétones 101 et 102 dans le rapport $\frac{\underline{101}}{\underline{102}} < 1$ alors que l'époxycétone 60 est transformée en un mélange complexe d'où aucun produit ne prédomine (Cf. Partie expérimentale : tableau IV₁₈).

TABLEAU IV₁₅ : Irradiation directe des racémiques.



L'irradiation en présence de T.B.S., effectuée initialement en vue de piéger les biradicaux intermédiaires (Cf. Chapitre I) conduit aux β cétols érythro et thréo 50 et 100 (tableau IV₁₆) ; aucune trace des β -dicétones 101 et 102 ou du produit d'ouverture de la liaison C-C de l'oxirane 105^A n'a pu être détectée.

TABLEAU IV₁₆

Temps	Temps d'irradiation	Conversion	 <u>50</u>	 <u>100</u>
 <u>59</u>	a 5 h.	75%	35%	20%
	b 5 h.	35%	0	0
 <u>60</u>	a 4h.30	50%	~ 30%	
	a 7h.	51%	20%	6%
	b 7h.	62%	0	0
<p>concentration en époxycétone: $1,4 \times 10^{-2}$ M concentration en T.B.S. : 3×10^{-2} M b - concentration en époxycétone: $1,4 \times 10^{-2}$ M ; pas de T.B.S.</p>				

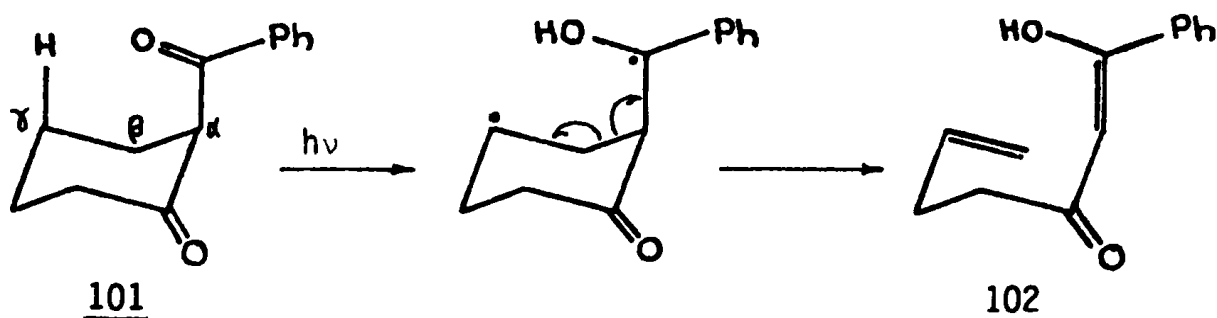
^A Nous remercions le Docteur J.C. ARNOULD pour la fourniture d'un échantillon de benzyloxy-2-cyclohexanone.

Ces irradiations nécessitent les remarques suivantes :

1. Si l'interconversion 60 \rightarrow 59 a été observée, aucune trace de 60 n'a pu être mise en évidence par photolyse de 59. Etant donné la précision des techniques analytiques, l'isomérisation 59 \rightarrow 60 ne peut intervenir que pour moins de 0,5%.

2. La β -dicétone éthylénique 102 est un produit secondaire de la photolyse (vide infra) qui provient d'une réaction de type NORRISH II sur la β -dicétone 101 (61, schéma IV₃). L'augmentation du rendement quantique pour le processus de NORRISH II lorsque le benzène est remplacé par un alcool (48) explique l'effet de solvant observé pour 59. Par contre, aucune explication ne rend compte de façon satisfaisante de l'effet de solvant observé pour 60.

Schéma IV₃



3. En présence de T.B.S., l'augmentation de vitesse de réaction observée provient d'un mécanisme différent de la photolyse (4, 5) ou d'une réaction en chaîne (129).

II.- STRUCTURE DES β -DICETONES.

Elle est établie sur la base de leurs propriétés spectroscopiques (61,85,124)(Cf. partie expérimentale) et de leur synthèse.

D'après l'étude des spectres I.R. et R.M.N., la β -dicétone 101 contient environ 40% de forme énolique, tandis que 102 est énolisée à plus de 95% et probablement vers la forme "énol cinnamique"(2 g).

A/ SYNTHÈSE DE LA β -DICÉTONE. 101.

La condensation de CLAISEN entre la cyclohexanone et le benzoate d'éthyle dans les conditions de la synthèse de la benzoyl-3-A-nor-5 α -cholestanone-2 5 ne permet pas d'isoler la β -dicétone 101. Cependant, la condensation est obtenue lorsque la cyclohexanone est traitée sous azote par le benzoate de phényle en présence d'amidure de sodium (112, 113).

B/ SYNTHÈSE DE LA β -DICÉTONE ETHYLENIQUE 102.

Elle est effectuée par photolyse de la β -dicétone 101 mise en solution dans le benzène (61).

III.- STRUCTURE DES β -CÉTOLS.

Les deux β -cétols 50 et 100 qui possèdent des propriétés spectroscopiques semblables (Cf. partie expérimentale), sont oxydés par le complexe CrO_3 -pyridine dans le chlorure de méthylène (98) en β -dicétone 101. De plus, un échantillon authentique de β -cétol érythro 50 est préparé par action du benzaldéhyde sur la cyclohexanone (91, 92, 96).

IV.- NATURE DES ETATS EXCITES REACTIFS DE 59 ET 60

Dans le but de déterminer la nature de ou des états excités réactifs, nous avons procédé à des essais d'inhibition et de sensibilisation de la réaction photochimique.

A/ INHIBITION.

La photolyse de l'époxycétone 59 dans le benzène, en présence de pipérylène, ne modifie pas sensiblement la vitesse de réaction mais augmente la proportion de 101 par rapport à 102, le réarrangement de 101 est en effet inhibé dans ces conditions.

L'oxygène n'a pas d'effet sur le réarrangement de 59.

B/ PHOTOSENSIBILISATION.

L'épimérisation de la dispiro [4.0.4.1]-oxo-11-undécanone-1 s'effectuant avec un meilleur rendement chimique lorsque l'irradiation

est conduite en présence de sensibilisateur (99), nous avons étudié l'effet d'un photosensibilisateur sur la réactivité des époxycétones 59 et 60 et en particulier sur l'épimérisation de l'oxirane :

- L'irradiation de 59 et de 60 à 310 nm dans l'acétone ($E_T = 79-82$ kcal)^A donne de nombreux produits dont on extrait principalement deux isomères d'addition de l'acétone sur l'oxirane 103 et 104 dans les proportions 85/15. De plus, l'efficacité de l'épimérisation sensibilisée 60 → 59 est légèrement améliorée.

- Par contre, la sensibilisation du réarrangement de 59 et 60 par l'acétophénone ($E_T = 74$ kcal) dans le benzène, l'acétonitrile, l'éthanol ou le tertiobutanol comme solvant n'est pas concluante. En effet, aucun produit n'est prépondérant et, seule, une dégradation lente du produit de départ est observée.

C/ CONCLUSIONS.

L'état singulet est responsable de la formation de la benzoyl-2-cyclohexanone.

L'épimérisation de 60 peut s'effectuer à partir de son état triplet ; l'énergie de celui-ci semble supérieure à 74 kcal.

V.- PRODUITS D'ADDITION.

A/ STRUCTURE DU PRODUIT D'ADDITION 103.

Le composé majoritaire a pu être isolé du mélange 103 + 104 par chromatographie sur couche épaisse. L'analyse des spectres de masse ($M = 260$, $M-1$, $M-58$, $M-105$) et de R.M.N. (2 CH_3 vers 1,4 p.p.m. ; H benzylique à 6,03 p.p.m. (100-101) et la formation de benzaldéhyde par traitement acide de ce composé sont en accord avec la structure proposée. Cependant, la configuration du carbone porteur du groupe phényle n'a pu être déterminée.

^A Pour l'énergie des états triplets -Cf. (108).

B/ MECANISME DE FORMATION.

Si l'addition d'une molécule d'acétone sur l'oxirane d'une époxycétone semble être observée pour la première fois, l'addition photochimique d'un aldéhyde sur un époxyester déjà mise en évidence s'effectue après rupture des liaisons $C_{\alpha}-C_{\beta}$ ou $C_{\beta}-O$ de l'époxyester excité ; une telle addition est très sensible à la nature de l'aldéhyde (102).

L'addition observée sur 59 et 60 n'est pas thermique et s'effectue uniquement après rupture C-C de l'oxirane. En effet, l'époxycétone est récupérée inchangée après reflux dans l'acétone tandis que son irradiation à 0° conduit aux produits d'addition.

D'autre part, l'addition, qui est inhibée par le pipérylène (0,22 M) ne s'effectue pas quand l'époxycétone est excitée directement et se trouve en présence d'acétone.

Un état intermédiaire triplet est donc nécessaire pour rendre compte de cette addition et trois processus permettent de l'expliquer à priori.

1.- Mécanisme type GORMAN.

GORMAN et coll. (103) ont montré que la benzophénone dans l'état triplet pouvait s'additionner sur la liaison C-C d'un cyclopropane. Cette observation est à rapprocher des photocycloadditions entre cétones et systèmes éthyléniques (82, 104, 105). En effet, un cycle à trois chaînons possède un caractère marqué d'insaturation (106) notamment lorsqu'il est en α d'un carbonyle (107).

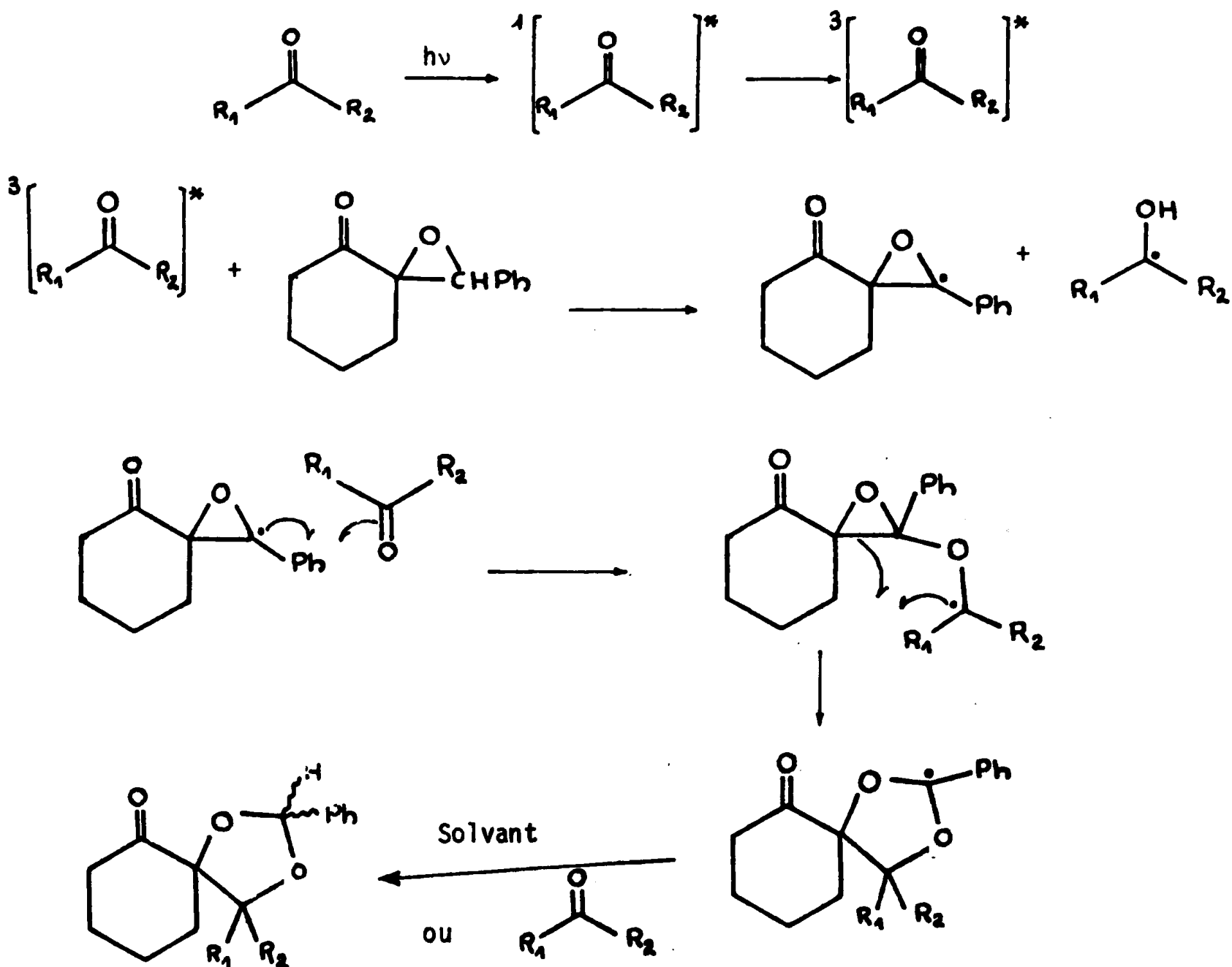
On peut donc se demander si l'acétone excitée ne s'additionne pas sur l'époxycétone à l'état fondamental.

Ce mécanisme semble cependant peu probable car la liaison C-C de l'oxirane est inférieure à 50 kcal (128) et devrait donc être rompue facilement non seulement par l'acétone excitée ($E_T = 79-82$ kcal) mais aussi par l'acétophénone excitée ($E_T = 74$ kcal) ou la benzophénone excitée ($E_T = 63$ kcal), ce qui n'est pas le cas.

2.- Photoréduction (Schéma IV₄).

Selon un tel processus, la cétone excitée arracherait l'hydrogène époxydique. Cependant, l'irradiation, sensibilisée par l'acétophénone ou la benzophénone, de 59 en solution dans l'éther, le tertio-butanol ou l'acétone, ne donne pas de produit d'addition. Or, ces sensibilisateurs sont également bons photoréducteurs (104, 127) ; ce mécanisme peut être éliminé.

Schéma IV₄ : Photoréduction.



$R_1 = R_2 = CH_3$: 103, 104.

3.- Mécanisme type KAGAN (102).

Transfert d'énergie de l'acétone excitée à l'époxycétone puis addition de celle-ci sur une molécule d'acétone à l'état fondamental.

Ce mécanisme est en accord avec les résultats observés ; l'inertie des époxycétone sensibilisées par l'acétophénone s'expliquerait par un passage intersystème trop endothermique pour être réalisable.

Les produits d'addition se forment donc probablement à partir de l'état excité triplet de l'époxycétone.

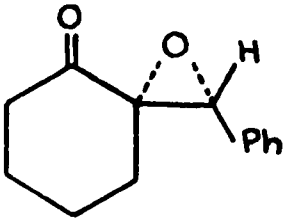
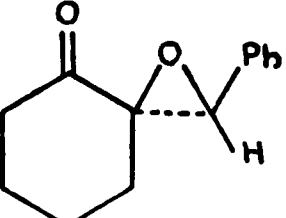
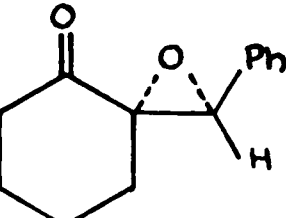
VI .- IRRADIATION DES EPOXYCETONES DEDOUBLEES.

L'irradiation de (+) 59, (-) 60 et (+) 60 est effectuée au moyen d'une lampe H.O.Q. Philips 400 W. munie d'un filtre en pyrex et pour des taux de conversion de 70% environ.

La pureté optique des produits initiaux n'est pas modifiée au cours de l'irradiation (tableau IV₁₇) et l'époxycétone (-) 60 (configuration : 2R, 2'R) donne stéréosélectivement l'épimère (-) 59 (configuration : 2R, 2'S; $[\alpha]_{321}^{20} = -4000^\circ \pm 3000^\circ$) ; cependant, la trop faible quantité obtenue en ce composé ne permet pas de déterminer sa pureté optique par R.M.N.

Comme nous observons une rétention de configuration en C_α du produit de départ et de l'épimère formé, l'épimérisation s'effectue soit par une rupture C_β-O de l'oxiranne, soit pas une rupture C_α-C_β avec rotation préférentielle autour du carbone C_β. Le problème de l'épimérisation sera repris dans la discussion générale (chapitre V).

TABLEAU IV₁₇

<p>% de l'énantiomère majoritaire[Ⓐ]</p>	 <p>(+) <u>59</u></p>	 <p>(-) <u>60</u></p>	 <p>(+) <u>60</u></p>
<p>époxyçétone de départ</p>	<p>94% ± 5%</p>	<p>98% ± 2%</p>	<p>85% ± 6%</p>
<p>époxyçétone récupérée</p>	<p>90% ± 5%</p>	<p>irradiation directe 96% ± 4% irradiation dans l'acétone 98% ± 2%</p>	<p>92% ± 8%</p>

[Ⓐ] déterminé par R.M.N. en présence de $\text{Eu}(\text{facam})_3$. Les mesures de dispersion rotatoire sont trop imprécises pour être utilisées de manière sûre.

VII.- CONCLUSIONS.

Cette étude a permis de montrer que, par action de la lumière ultra-violette, une molécule d'époxyçétone peut s'additionner sur une molécule d'acétone et que la rupture $\text{C}_\alpha\text{-O}$ n'intervient pas dans la réaction d'épimérisation.

3.- Mécanisme type KAGAN (102).

Transfert d'énergie de l'acétone excitée à l'époxycétone puis addition de celle-ci sur une molécule d'acétone à l'état fondamental.

Ce mécanisme est en accord avec les résultats observés ; l'inertie des époxycétones sensibilisées par l'acétophénone s'expliquerait par un passage intersystème trop endothermique pour être réalisable.

Les produits d'addition se forment donc probablement à partir de l'état excité triplet de l'époxycétone.

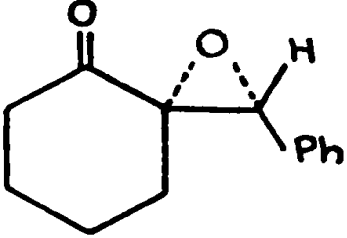
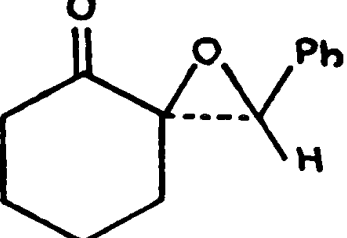
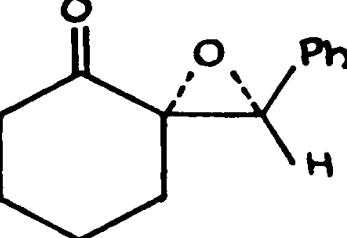
VI .- IRRADIATION DES EPOXYCETONES DEDOUBLEES.

L'irradiation de (+) 59, (-) 60 et (+) 60 est effectuée au moyen d'une lampe H.O.Q. Philips 400 W. munie d'un filtre en pyrex et pour des taux de conversion de 70% environ.

La pureté optique des produits initiaux n'est pas modifiée au cours de l'irradiation (tableau IV₁₇) et l'époxycétone (-) 60 (configuration : 2R, 2'R) donne stéréosélectivement l'épimère (-) 59 (configuration : 2R, 2'S; $|\alpha|_{321}^{20} = -4000^\circ \pm 3000^\circ$) ; cependant, la trop faible quantité obtenue en ce composé ne permet pas de déterminer sa pureté optique par R.M.N.

Comme nous observons une rétention de configuration en C_α du produit de départ et de l'épimère formé, l'épimérisation s'effectue soit par une rupture C_β-O de l'oxiranne, soit par une rupture C_α-C_β avec rotation préférentielle autour du carbone C_β. Le problème de l'épimérisation sera repris dans la discussion générale (chapitre V).

TABLEAU IV₁₇

<p>% de l'énantiomère majoritaire[Ⓐ]</p>	 <p>(+) <u>59</u></p>	 <p>(-) <u>60</u></p>	 <p>(+) <u>60</u></p>
<p>époxyçétone de départ</p>	<p>94% ± 5%</p>	<p>98% ± 2%</p>	<p>85% ± 6%</p>
<p>époxyçétone récupérée</p>	<p>90% ± 5%</p>	<p>irradiation directe 96% ± 4% irradiation dans l'acétone 98% ± 2%</p>	<p>92% ± 8%</p>

[Ⓐ] déterminé par R.M.N. en présence de $\text{Eu}(\text{facam})_3$. Les mesures de dispersion rotatoire sont trop imprécises pour être utilisées de manière sûre.

VII.- CONCLUSIONS.

Cette étude a permis de montrer que, par action de la lumière ultra-violette, une molécule d'époxyçétone peut s'additionner sur une molécule d'acétone et que la rupture $\text{C}_\alpha\text{-O}$ n'intervient pas dans la réaction d'épimérisation.

QUATRIEME SERIE

SERIE DYPNONE

I.- REACTIVITE PHOTOCHEMIQUE DES OXYDES DE DYPNONE RACEMIQUES 62 et 63

A/ IRRADIATION DIRECTE.

L'irradiation de l'oxyde de trans-dypnone 62 à $\lambda > 290$ nm donne l'épimère 63 (6%), le diphényl-1,3-butène-3-one-1-ol-2 106 (44%), l'alcool phénacylique 107 (14%) et l'acétophénone.

Ces quatre composés ont également été observés^A par ZIMMERMAN et coll. (147, 148) mais contrairement à ce que laissaient prévoir leurs résultats, nous n'avons pas observé d'effet de solvant important (tableau IV₂₀) ; d'autre part, pour de faibles taux de conversion, nous n'avons pas décelé d'alcool phénacylique et nous avons pu isoler de la diphényl-1,3-butadione-1,2 108 (5%) par irradiation dans l'acétonitrile aqueux. Tous ces composés ont été identifiés à des échantillons authentiques (tableau IV₂₁).

Dans les conditions précédentes, l'épimère 63 irradié dans l'éthanol à 95° est récupéré inchangé tandis qu'il se dégrade principalement en acétophénone^{AA} par irradiation prolongée.

^A Ces quatre composés sont également les seuls observés par l'équipe de J. KAGAN lors de l'irradiation de 62 à 254 nm (149).

^{AA} L'acétophénone est également le seul composé identifié par irradiation de 63 à 254 nm (149).

TABLEAU IV₂₀

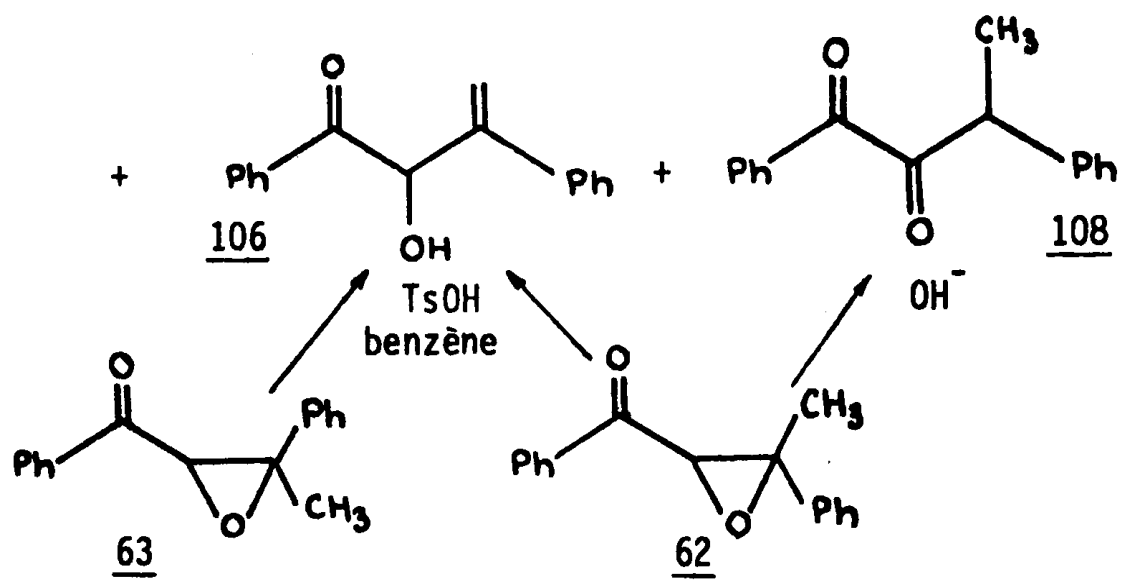
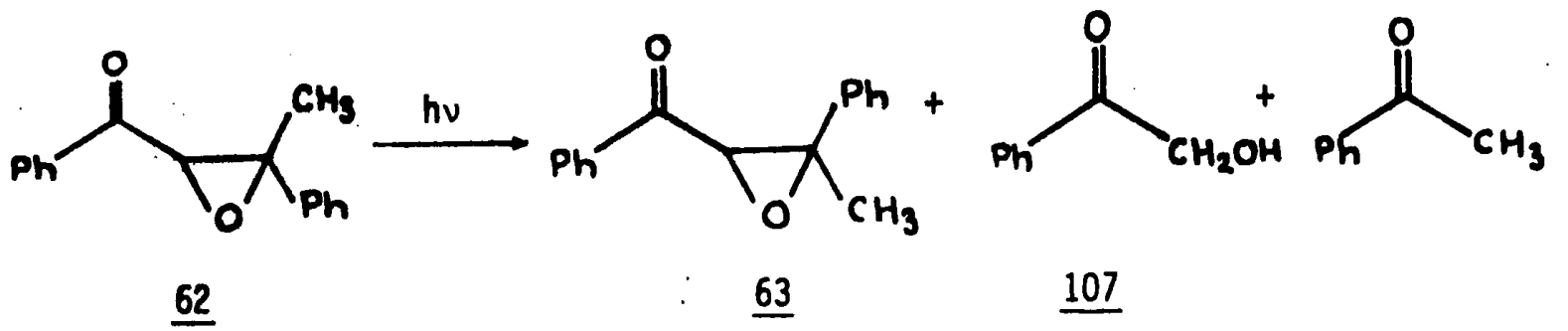
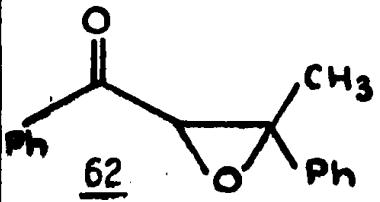
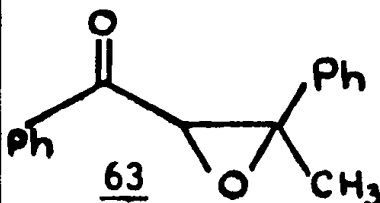
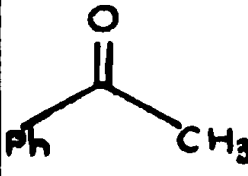
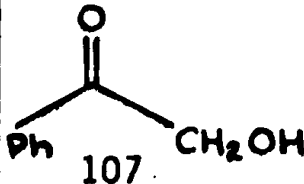
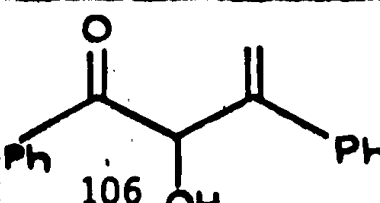


TABLEAU IV₂₁ : Proportions (a) des composés obtenus par irradiation de 62.

	Méthanol	Ethanol 95°	Benzène	Acéto- nitrile	Acétone
 <p><u>62</u></p>	63	76	67	68	55
 <p><u>63</u></p>	10	8	10	10	14
 <p><u>107</u></p>	3	4	2	2	2
 <p><u>107</u></p>	non détecté	non détecté	non détecté	non détecté	traces
 <p><u>106</u></p>	22	12	18	20	29

(a) : Conditions : $\lambda = 310 \text{ nm}$; 30 mg de 62 dans 15 cm^3 de solvant
Proportions déterminées par R.M.N.

B/ IRRADIATION DANS L'ACETONE.

La réactivité de l'époxycétone 62 varie peu qu'on l'irradie dans l'acétone à 310 ou à 360 nm, ou qu'on l'irradie dans un autre solvant (Tableau IV₂₁). Comme dans les conditions employées, c'est l'acétone qui absorbe 30% de la lumière à 310 nm tandis qu'à 360 nm, c'est l'époxycétone qui absorbe toutes les radiations, un état triplet semble responsable du réarrangement de 62 lors de l'irradiation directe.

Irradié à 310 nm dans l'acétone, 63 se dégrade en donnant parmi de nombreux produits^A, de l'acétophénone ; celle-ci est isolée avec un meilleur rendement que dans d'autres solvants ; pourtant, 63 se révèle inerte par irradiation à 360 nm dans l'acétone.

Ces observations seront discutées dans le chapitre suivant.

C/ REMARQUE.

La dibenzoyl-1,1-éthane 109 (131) n'est jamais détectée parmi les produits de photolyse des oxydes de dypnone 62 et 63.

II.- MECANISME DE FORMATION DES PHOTOPRODUITS.

Les photoproduits obtenus à partir de l'époxycétone 62 prennent probablement naissance à partir de l'état excité triplet, car la sensibilisation modifie peu la photoréactivité de 62 et le croisement intersystème des phénylcétones est souvent très efficace (48, 64). De plus, un état réactif triplet expliquerait l'absence de β -dicétone ; en effet, nous avons montré précédemment que la β -dicétone se forme principalement à partir de l'état singulet (cf. 3ème série).

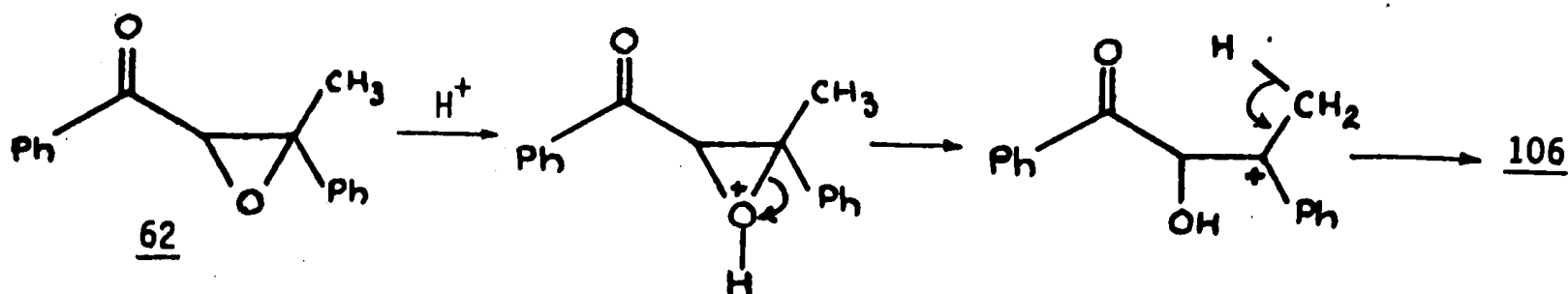
A/ CETOL ETHYLENIQUE 106.

La formation de 106 par irradiation directe ou par irradiation sensibilisée de l'époxycétone 62 est susceptible de s'effectuer suivant l'une des quatre voies suivantes :

^A L'étude R.M.N. indique également la formation d'alcool phénacylique 107.

1.- Réarrangement chimique de l'époxycétone 62 catalysé par un acide formé photochimiquement (151) (schéma IV₅).

Schéma IV₅.

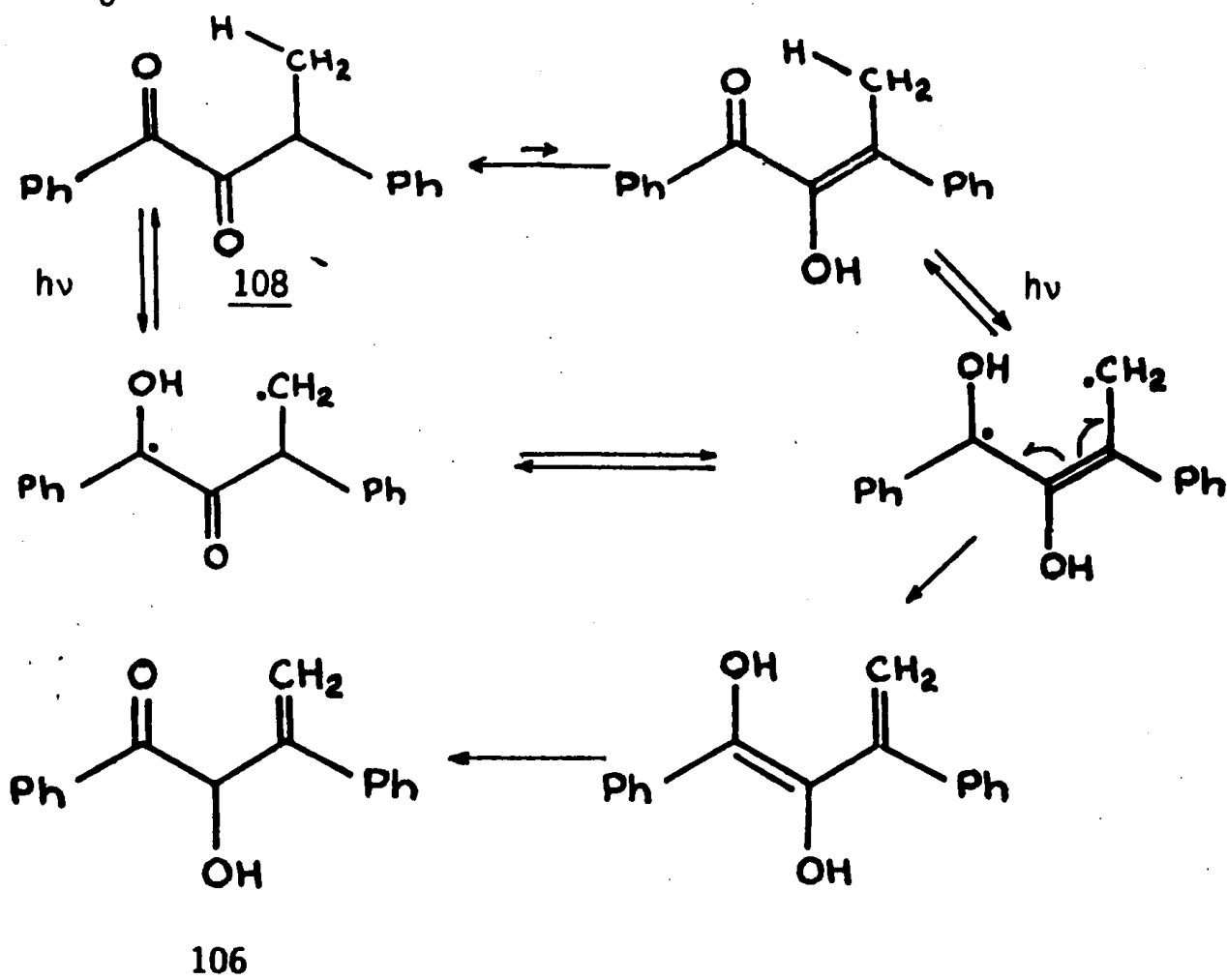


Cette possibilité envisagée par J. KAGAN (149) a été éliminée : en effet, l'addition de carbonate de sodium dans la solution à irradier n'affecte pas la formation du cétol 106.

2.- Réarrangement de l' α -dicétone 108 (Schéma IV₆).

En effet, même à l'état fondamental, l' α -dicétone 108 est en équilibre avec sa forme énolisée (Cf. partie expérimentale et (135)) et le benzoyle d'une telle α -dicétone est susceptible d'arracher un hydrogène en position γ (136).

Schéma IV₆

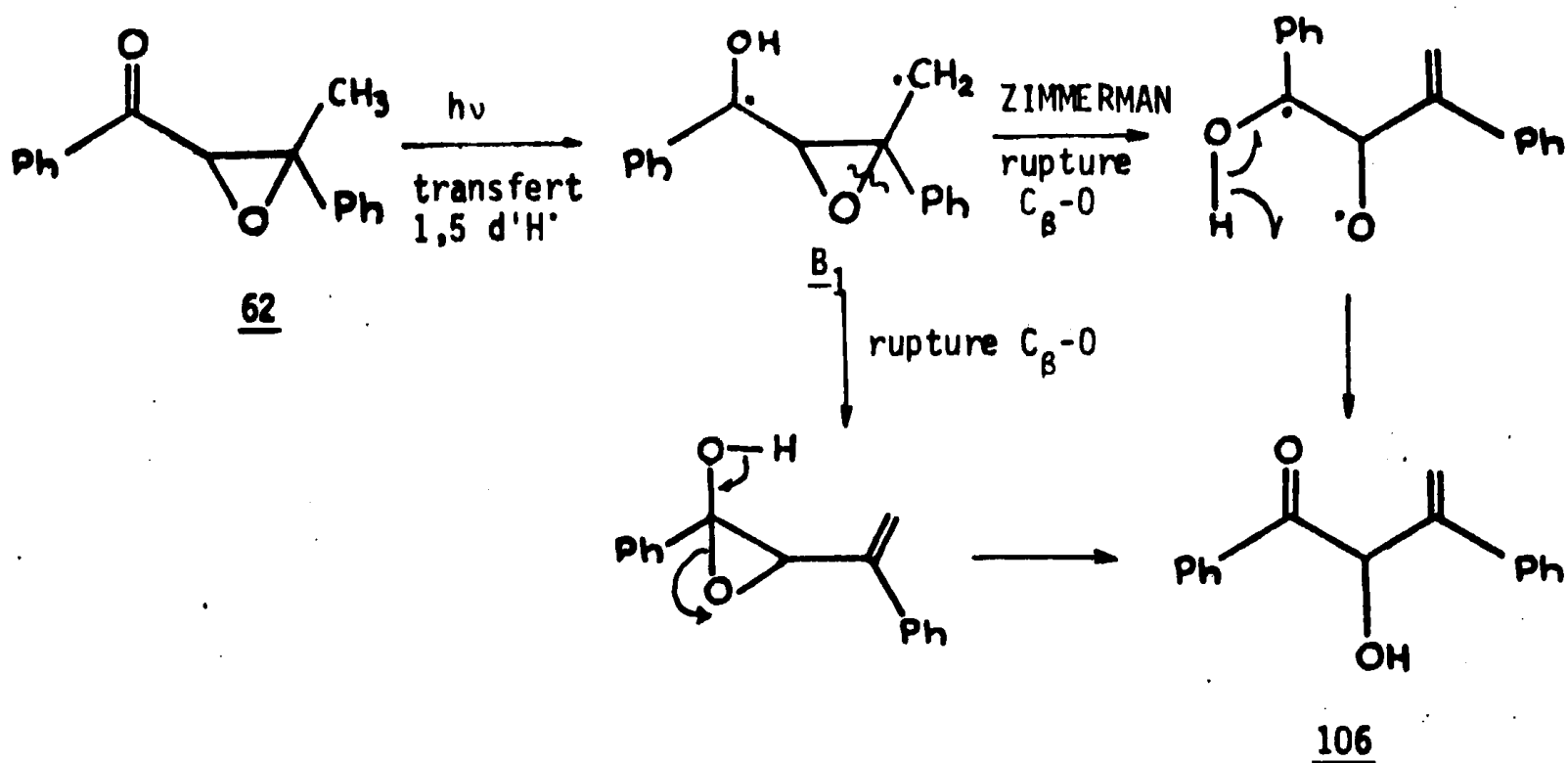


Cependant, la formation de 106 même pour de faibles taux de conversion de l'époxycétone 62 et son absence dans le mélange obtenu par irradiation à 313 nm de l' α -dicétone 108 en solution dans le benzène excluent ce mécanisme.

3.- Arrachement photochimique d'un hydrogène en position γ du carbonyle.

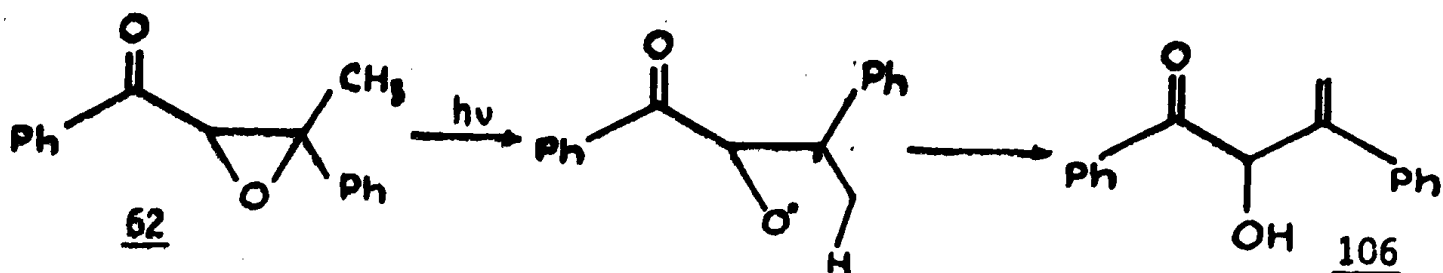
Le mécanisme proposé par ZIMMERMAN (148) nécessite deux migrations successives d'hydrogène : une migration 1,5 suivie d'une rupture de la liaison C_{β} -O et d'une migration 1,4. Après l'arrachement d'H- γ , une évolution différente du biradical B_1 peut cependant être envisagée (schéma IV₇).

Schéma IV₇.



4.- Une rupture initiale de la liaison C_{β} -O suivie de la stabilisation du biradical par migration 1,4 d'hydrogène peut, à priori, conduire également à 106 (Schéma IV₈).

Schéma IV₈.



La rupture C_β-O d'une époxycétone portant en β un groupe naphthyle a été observée récemment (figure I₅), l'excitation du groupe naphthyle permettant la rupture de la liaison C-O voisine (145).

L'irradiation directe de 62 à 360 nm n'excite pas directement le groupe phényle ; de plus, un transfert d'énergie intramoléculaire du benzoyle excité ($E_T \approx 74$ Kcal) au phényle ($E_T \approx 80$ Kcal) ou au groupe phényl-oxirane ($E_T \approx 80$ Kcal)^{AA} est trop endothermique pour être réalisable ; or, le céto 106 se forme dans ces conditions, on peut donc conclure

qu'une rupture de la liaison C_β-O comme processus primaire est impossible par photolyse des oxydes de dypnone à 360 nm.

Il semble donc que le céto 106 se forme après arrachement d'un H_γ par le groupe benzoyle excité, selon le processus du schéma IV₇.

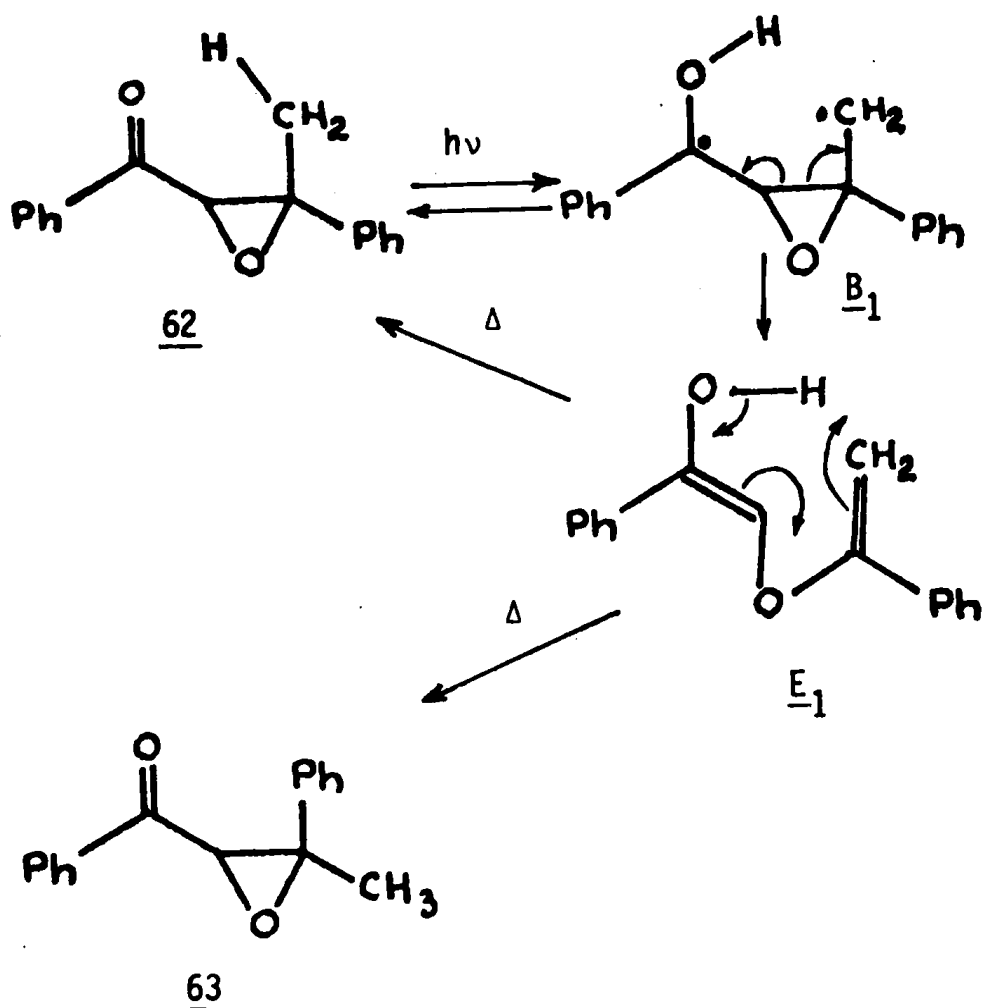
B/ POSSIBILITE D'EPIMERISATION PAR ARRACHEMENT D'H-γ

Puisque la formation du céto 106 implique l'arrachement d'H-γ, on pouvait donc se demander si l'épimérisation 62 + 63 n'utilisait pas aussi une telle réaction suivie de la cyclisation thermique de l'énol éthylénique E₁^{AA} (schéma IV₉)

^{AA} L'énergie de triplet d'un groupe phényl-oxirane est estimée par comparaison avec celle d'un phényl-cyclopropane ($E_T=81$ kcal)(97) et d'un tétraphényloxirane ($E_T=79,5$ kcal)(152).

^{AA} La cyclisation thermique d'un tel énol semble cependant difficile (132,133).

Schéma IV₉.

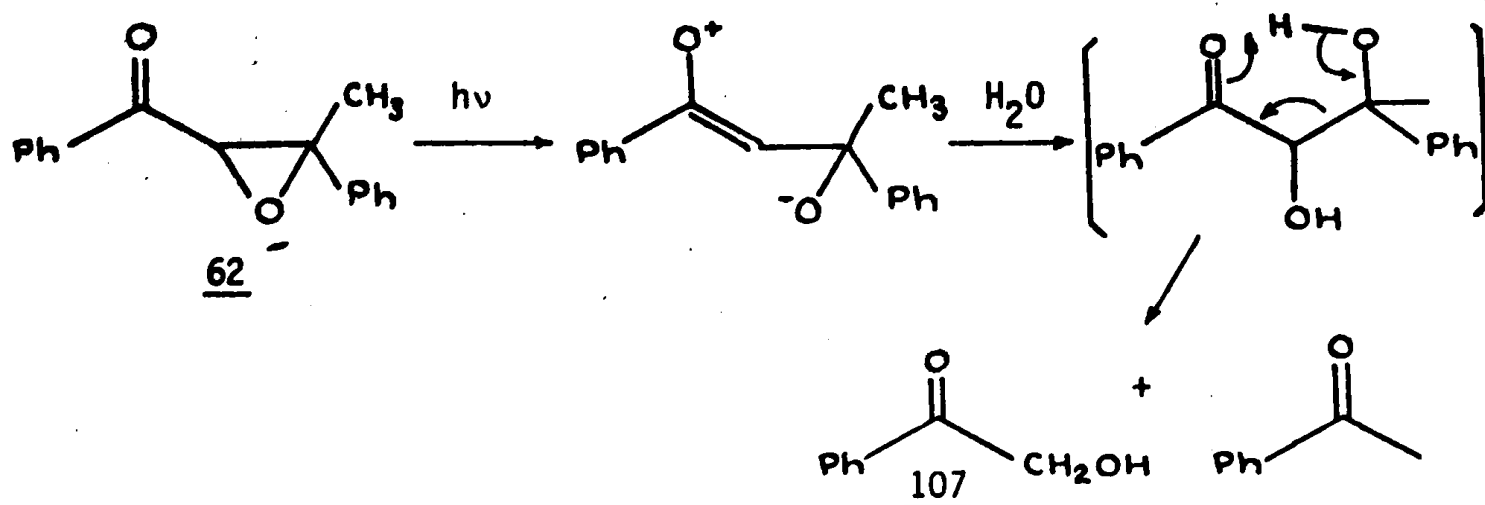


Cependant les époxycétones **62** et **63** isolées après irradiation de **62** dans $\text{CH}_3\text{CN-D}_2\text{O}$ n'ont pas incorporé de deutérium en quantité décelable; dans un solvant hydroxylé, le transfert inverse de l'hydrogène de l'hydroxyle au carbone γ donc la transformation **B₁** \rightarrow **62** est très peu probable (144). Si l'énol **E₁** se formait, sa durée de vie devrait permettre l'échange du proton hydroxylé en présence de D_2O . Il en résulterait alors une incorporation au niveau du méthyle de **62** et **63**. L'absence d'incorporation élimine ce processus d'épimérisation.

C/ Produits de rupture de l'oxiranne.

Un mécanisme nécessitant la présence d'eau a été avancé pour rendre compte de la formation d'acétophénone et d'alcool phénacyclique (schéma IV₁₀)(137).

Schéma IV₁₀



La présence d'eau paraît nécessaire pour former l'alcool phénacylique ; en effet, J. KAGAN observe que par irradiation de **62** à 254 nm, dans le benzène anhydre, le rendement en **107** diminue d'une manière très importante (149) ; les traces d'eau résiduelles seraient compatibles avec la faible quantité d'alcool phénacylique observée. Par contre, la présence d'un zwitterion intermédiaire semble plus aléatoire ; en effet, l'irradiation de **62**, en présence de norbornène (3 équivalents) ne permet pas de piéger l'ylure postulé bien que cet éthylénique piège de tels ylures (138) et la formation d'ylures par photolyse d' α -époxycétones semble éliminée d'après les résultats de l'équipe de A. FOUCAUD (134).

Il nous faut remarquer que ce mécanisme n'explique pas la forte différence des rendements en acétophénone et alcool phénacylique observée dans tous les cas. Plusieurs autres mécanismes peuvent être envisagés, mais aucun ne permet actuellement de rationaliser de manière satisfaisante la formation de ces deux composés.

D/ α -DICETONE **108**.

L'examen du spectre U.V. de l'oxyde de trans-dyphone montre qu'à 300 nm le coefficient d'absorption de la transition π, π^* est d'environ 30. L'irradiation à $\lambda > 290$ nm de **62** est donc susceptible de

peupler l'état π, π^* du groupe phényle ; l'excitation de ce chromophore pourrait comme pour l'oxyde de phénalénone (figure I₅)(145) provoquer la rupture de la liaison C _{β} -O voisine et conduire ainsi à l' α -dicétone 108.

Conformément à cette hypothèse, l'irradiation à 360 nm ne semble pas fournir l' α -dicétone.

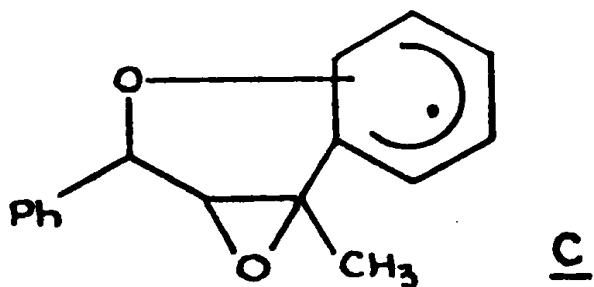
E/ PHOTOREACTIVITE DE L'OXYDE DE TRANS-DYPNONE.

Les deux époxycétones 62 et 63 présentent des spectres U.V. semblables ; leur irradiation directe à 310 nm provoque principalement une transition n, π^* singulet singulet, mais 63^{*} est quasi-inerte dans les conditions où 62^{*} est transformé.

ZIMMERMAN considère que cette différence de réactivité provient d'un arrachement d'H- γ impossible à partir de 63^{*}, les groupes benzoyle et phényle étant en position trans par rapport à l'oxiranne (148).

Cette différence pourrait être également due à la proximité dans 63 des groupes phényle et benzoyle. Cette proximité permettrait d'autres voies de désactivation de l'état excité, notamment :

- par l'intermédiaire d'un complexe intramoléculaire du type C résultant de l'addition du benzoyle excité sur le groupe phényle (153).



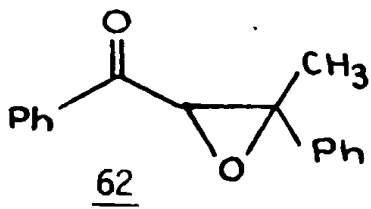
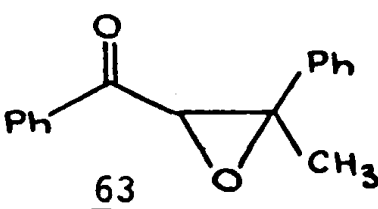
- par l'intermédiaire d'un exciplexe ou d'un complexe de transfert de charge entre les groupes benzoyle et phényle (139, 154). Aucune bande de transfert de charge n'est observée cependant dans le spectre d'absorption de 63.

III.- REACTIVITE PHOTOCHEMIQUE DES ANTIPODES (+)62 et (-)62.

Les énantiomères 62 sont irradiés à 313 nm, en solution dans l'éthanol à 95% et jusqu'à des taux de conversion de 50% environ.

L'activité optique des composés de départ récupérés n'est pas modifiée et l'époxycétone épimère se forme de manière stéréospécifique (tableau IV₂₂).

TABLEAU IV₂₂

	 <p style="text-align: center;"><u>62</u></p>	 <p style="text-align: center;"><u>63</u></p>
% de l'énantiomère majoritaire [Ⓐ] à partir de (+) <u>62</u>	produit de départ 77% ± 3% produit récupéré 81% ± 4%	70% ± 6% (+)
% de l'énantiomère majoritaire [Ⓐ] à partir de (-) <u>62</u>	produit de départ 85% ± 3% produit récupéré 84% ± 3%	81% ± 4% (-)

[Ⓐ] déterminé par R.M.N. en présence de Eu (facam)₃.

De plus, le cétole éthylénique 106 se forme de manière très stéréosélective. En effet, les pouvoirs rotatoires sont de signes différents suivant la configuration absolue de l'époxycétone de départ (tableau IV₂₃).

TABLEAU IV₂₃

Pouvoir rotatoire ^A	$ \alpha _{260}^{20}$ <u>63</u>	$ \alpha _{340}^{20}$ <u>106</u>
à partir de (+) <u>62</u>	+ 2500 ± 1000	+ 2000 ± 1000
à partir de (-) <u>62</u>	- 2000 ± 1000	- 1000 ± 800

^A d'après les courbes de dispersion rotatoire.

Au départ, nous disposons de (+) 62 et (-) 62 dont nous ne connaissons pas la configuration absolue. Par photolyse, nous obtenons les deux antipodes (+) 63 et (-) 63 dont nous ne connaissons pas davantage la configuration absolue. La stéréospécificité observée de l'épimérisation photochimique montre qu'un seul des deux centres C_α ou C_β a inversé sa configuration ; nous avons cherché à déterminer la variation éventuelle de configuration en C_α lors des réactions 62 $\xrightarrow{h\nu}$ 63 et 62 $\xrightarrow{h\nu}$ 106 sans cependant connaître les configurations absolues.

Nous avons montré précédemment que les époxycétones 62 et 63 conduisent en une heure à l'alcool 106 en présence d'une quantité catalytique de TsOH dans le benzène (tableau IV₂₀). Comparer les configurations en C_α des époxycétones optiquement actives 62 et 63 reviendrait donc à comparer les configurations de C_α des alcools 106 obtenus par réaction acide de 62 et 63 si toutefois C_α n'est pas racémisé au cours de ce traitement ; en effet, ce carbone qui porte un hydrogène en α d'un carbonyle et un hydroxyle allylique présente deux possibilités d'épimérisation. Nous avons pu montrer cependant que l'épimérisation chimique est faible dans nos conditions expérimentales :

- l'alcool 106 obtenu à partir de 62 après 1h.30 dans un milieu encore plus ionisant : benzène saturé de D₂O en présence d'un gros excès de TsOD n'est deutérié qu'à 30%.

- l'alcool (-) 106 ne se racémise pas en présence d'acide p.toluène sulfonique dans l'éther (3 mg/cm³) alors que dans ces conditions, 62 est totalement réarrangé.

L'isomérisation $\underline{62} \rightleftharpoons \underline{63}$ n'a pas été mise en évidence dans ce milieu ; ceci est en accord avec le réarrangement acide des oxydes de pulégone où chaque épimère donne un cétoI éthylénique différent sans inversion de la configuration en C_α (146, 150).

Deux raisons au moins rendent difficiles l'épimérisation de l'alcool 106 :

- la rupture de la liaison carbone hydroxyle conduirait à un ion α -cétocarbénium secondaire dont la formation est souvent difficile (155)

- l'acide paratoluène sulfonique dans le benzène ou l'éther est peu dissocié ; la paire d'ions rend la base conjuguée peu disponible et, de plus, sa taille volumineuse permet difficilement l'approche de l'hydrogène énolisable déjà fort encombré par les phényles voisins.

L'épimérisation acide du centre C_α étant donc lente en comparaison de l'isomérisation des époxycétones en cétoIs, l'étude polarimétrique à plusieurs longueurs d'onde ($\lambda = 405, 436, 546$ et 578 nm) des cétoIs obtenus chimiquement et photochimiquement a été effectuée. Les pouvoirs rotatoires à 405 nm sont rassemblés dans le tableau IV₂₄. Remarquons que dans certains cas, seul, le signe peut être déterminé avec certitude en raison de la trop faible quantité en alcool 106 à notre disposition.

TABLEAU IV₂₄ : Pouvoirs rotatoires des cétoIs chimiques et photochimiques.

Mode d'obtention de <u>106</u>	(+) <u>62</u> + H ⁺	(+) <u>62</u> + h ν	(-) <u>62</u> + H ⁺	(-) <u>62</u> + h ν	(+) <u>63</u> + H ⁺	(-) <u>63</u> + H ⁺
$ \alpha _{405}^{24}$	+230±50	+230±50	négatif	-150±50	négatif	positif

(+) 63 et (-) 63 sont les époxycétones obtenues photochimiquement à partir de (+) 62 et (-) 62 respectivement (tableau IV₂₃).

Ces résultats montrent que l'époxycétone (+) 62 conduit :

- à l'alcool allylique (+) 106 aussi bien de manière chimique que photochimique ; la configuration en C_{α} est donc maintenue lors de la formation de 106 photochimique.

- à l'époxycétone (+) 63 par photolyse avec inversion de la configuration en C_{α} puisque l'alcool obtenu chimiquement à partir de (+) 63 possède une configuration inverse de l'alcool issu de (+) 62.

L'oxyde de trans-dyprone lévogyre conduit à des résultats semblables. On peut donc en conclure que, sous l'effet de la lumière ultra-violette, l'ouverture de l'oxyde de trans-dyprone en diphényl-1,3-butène-3-one-1-ol-2 s'effectue avec rétention de configuration en C_{α} et par rupture $C_{\beta}-O$ tandis que son épimérisation s'effectue avec inversion de configuration en C_{α} et soit par rupture $C_{\alpha}-O$, soit par rupture $C_{\alpha}-C_{\beta}$ suivie de la rotation stéréospécifique autour de la liaison $C_{\alpha}-O$.

Ce processus sera discuté dans le chapitre V.

IV.- CONCLUSIONS.

Par cette étude, nous avons montré que, photochimiquement, l'oxyde de trans-dyprone se réarrange en partie par rupture de la liaison $C_{\beta}-O$ et que cette rupture n'intervient pas dans le processus de photoépimérisation de l'oxiranne.

PARTIE EXPERIMENTALE

INDICATIONS GENERALES

Cf. partie expérimentale du chapitre I.

En R.M.N. du ^{13}C , les déplacements chimiques sont donnés en p.p.m. par rapport au T.M.S. et l'attribution des signaux a été faite à l'aide de la technique de NAKANISHI et coll. (40) et des déterminations de l'équipe de ROBERTS (119).

Les irradiations à 313 nm sont effectuées au moyen d'une lampe H.O.Q. Philips-400 W munie d'un filtre chimique constitué par une solution de K_2CO_3 (50 g) et de K_2CrO_4 (200 mg) dans l'eau (1000 cm^3) et d'un centimètre d'épaisseur.

PREMIERE SERIE

SERIE BENZYLIDENE-3-A-NOR-5 α -CHOLESTANONE-2

I.- IRRADIATION DES EPOXYCETONES.

A/ EPOXYCETONE 4.

1.- Par quatre lampes T.U.V. 15.

L'irradiation de l'époxycétone 4 en solution dans le benzène ou le méthanol est suivie de 15 mn en 15 mn par C.C.M. On observe une disparition progressive de l'époxycétone. Aucun produit prépondérant n'apparaît. La dégradation de 4 (33 mg) en solution dans le benzène (200 cm³) est complète après 4h.30 d'irradiation.

2.- Par une lampe HQQ -Philipps-400 W, dans un appareil en quartz.

L'époxycétone 4 (53 mg), irradiée en solution dans l'éther (700 cm³) ne donne aucun produit prépondérant et se dégrade en 1 h.

3.- Par une lampe HQQ -Philipps-400 W, munie d'un filtre en pyrex.

L'époxycétone 4 (850 mg) en solution dans le benzène (700 cm³) est irradiée pendant 1h.15. On chromatographie le brut d'irradiation sur gel de silice (25 g). Le mélange éther-éther de pétrole (2,5 - 97,5) élue successivement :

- la β -dicétone 69 (120 mg) recristallisée dans l'éther-méthanol.
 \underline{F} = 157-158° ; I.R. (CCl₄) : 1740, 1675, 1610, 1590, 1465, 1450, 1380, 1295, 1180, 690 ; U.V. (EtOH 95) : λ_{\max} = 208, ϵ = 9000 ; λ_{\max} = 248, ϵ = 11400 ; λ_{\max} = 278, ϵ = 1650 ; λ_{\max} = 320, ϵ = 170.

R.M.N. (CCl_4) : 2 H à 2,15 ($\Delta\nu\frac{1}{2} = 4,5$) ; 1 H à 4 (d, j = 12,5) ;
3 H à 7,5 (m) ; 2 H à 7,9 (m) ; CH_3 18 à 41,5 Hz ; CH_3 19 à 57,5 Hz ;
(CH_3 19 à 38,5 Hz dans C_6H_6).

R.M.N. ^{13}C (CDCl_3) : C-2 et C-3' à 180,6 Hz et 188,8 Hz ; C-18 à 12,3 ;
C-19 à 15 Hz.

Pic de masse : M = 476.

Analyse : $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{O}_2$ - Calc. % : C = 83,14 ; H = 10,15 ;
Tr. % : C = 83,36 ; H = 10,22

- le mélange 69 et 4 (175 mg)
- l'époxycétone 4 (182 mg)

Le mélange éther-éther de pétrole (4-96) élue ensuite :

- la γ -dicétone 70 (177 mg) recristallisée dans le chlorure de méthylène-méthanol.

F = 247-247°5 ; I.R. (CHCl_3) : 1735, 1670, 1590, 1575, 1465, 1460, 1450, 1445, 1400, 1375, 1240, 1175, 1145, 965, 915, 700 ; U.V. (EtOH 95) :
 $\lambda_{\text{max}} = 208$, $\epsilon = 10000$; $\lambda_{\text{max}} = 244$, $\epsilon = 10400$; $\lambda_{\text{max}} = 274$, $\epsilon = 1750$;
 $\lambda_{\text{max}} = 325$, $\epsilon = 205$. R.M.N. (CDCl_3) : 1 H à 2 (d, J = 17,5, H en C_1) ;
2 H à 2,8 ($\Delta\nu\frac{1}{2} = 1,5$; CH_2 en 3) ; 1 H à 3,25 (d, J = 17,5, H en C_1) ;
3 H à 7,4 (m) ; 2 H à 7,75 (m) ; CH_3 18 à 41 Hz ; CH_3 19 à 55 Hz.

R.M.N. ^{13}C (CDCl_3) : C-2 à 216,6 Hz ; C-5 à 58,4 Hz ; C-5' à 205,3 Hz ;
C-18 à 12,3 Hz ; C-19 à 19,8 Hz.

Pic de masse : M = 476

Analyse : $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{O}_2$ - Calc. % : C = 83,14 ; H = 10,15
Tr. % : C = 82,64 ; H = 10,02

- la A-nor-cholestène-3 one-2 72 (23 mg) purifiée par chromatographie sur plaque préparative, identifiée à un échantillon authentique.

- l'hémicétal 71 (20 mg) purifié sur plaque préparative.

F = 190°5. I.R. (CCl_4) : 3595, 705. R.M.N. (CDCl_3) : H à 4,2 (échangé avec D_2O) ; 5 H à 7,35 (m) ; CH_3 18 à 36,5 Hz , CH_3 19 à 56 Hz.

R.M.N. ^{13}C (CDCl_3) : C-2 à 108,3 Hz ; C-5 à 52,9 Hz ; C-5' à 88,3 Hz ; C-9 à 54,2 Hz ; C-18 à 11 Hz ; C-19 à 15,7 Hz.

Analyse : $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{O}_2$: Calc. % : C = 82,79 ; H = 10,53
Tr. % C = 83,14 ; H = 10,15.

4.- En présence de T.B.S.

Une solution dans le benzène (10 cm^3) d'époxycétone 4 (100 mg) et de T.B.S. (850 mg) est irradiée par une lampe H.O.Q. Philipps-400 W munie d'un filtre en pyrex pendant 2h.50. Plusieurs chromatographies sur plaques préparatives éluées par des mélanges AcOEt -cyclohexane (15-85) permettent d'extraire :

- l'époxycétone 4 (36 mg)
- le β -cétol 9 (14 mg).

B/ EPOXYCETONES 1, 2, 3.

Elles sont irradiées dans des conditions similaires au procédé 3 ; les mélanges obtenus sont purifiés suivant le même mode opératoire.

II.- IRRADIATION DES PRODUITS DE PHOTOREARRANGEMENT.

A/ IRRADIATION DE LA β -DICÉTONE 69.

1.- Dans le benzène.

α - La β -dicétone 69 (450 mg) en solution dans le benzène (50 cm^3) est irradiée pendant 3 h. par une lampe HOQ -400 W munie d'un filtre en pyrex. Une chromatographie sur colonne de gel de silice et plusieurs plaques préparatives permettent de séparer :

- la β -dicétone 69 (320 mg)
- la γ -dicétone 70 (100 mg)
- la A-nor-cholestène-3 one-2 72 (4 mg)
- l'hémicétal 71 (10 mg)
- la lactone d'énol 75 (3 mg)

\underline{F} = 211-212°. I.R. (CCl_4) : 1760, 1645, 1200, 1170, 1095, 695.
U.V. (EtOH 95); $\lambda_{\text{max}} = 304$, $\epsilon = 350$; $\lambda_{\text{max}} = 290$, $\epsilon = 810$; $\lambda_{\text{max}} = 256$, $\epsilon = 11200$;
R.M.N. (CCl_4) : H à 2,2 (d, J = 13) ; H à 2,65 (d, J=13) ; H à 5,75
(d, J=7,5) ; 5 H à 7,4 (m) ; CH_3 18 à 40,5 Hz ; CH_3 19 à 55 Hz.

β - La β -dicétone 69 (30 mg) en solution dans le benzène (60 cm^3) est irradiée pendant 7 h. à 360 nm. Une chromatographie sur plaque préparative permet de séparer 69 (3 mg), 70 (16 mg), 71 (8 mg). Des traces de 72 et 75 sont détectées.

2.- Dans le mélange éther = MeOD.

La β -dicétone (140 mg) est irradiée en solution dans le mélange éther (12 cm^3), méthanol deutérié ($2,5 \text{ cm}^3$) pendant 9 heures par une lampe H.O.Q. Philipps-400 W munie d'un filtre en pyrex. Plusieurs chromatographies sur plaques préparatives permettent de séparer :

- la β -dicétone 69 (67 mg) - Spectre R.M.N. identique au produit de départ

- la A-nor-cholestène-2-one-3 (6 mg)

- la γ -dicétone 70 d (24 mg) deutériée à plus de 75%

R.M.N. (CDCl_3) : 1 H à 2,8.

Masse : M = 477, M - 105.

3.- Dans le méthanol.

La β -dicétone (33 mg) est irradiée en solution dans le méthanol (10 cm^3) à 313 nm pendant 3 h. Après évaporation du solvant, une chromatographie sur plaque préparative éluée par le mélange AcOEt-cyclohexane (30-70) permet d'obtenir la β -dicétone (16 mg), la γ -dicétone 70 (14 mg).

4.- En présence de thiol.

La β -dicétone (10 mg) est irradiée en solution dans de l'éther (15 cm^3) contenant du toluène thiol (50 mg). Après 1h.30 d'irradiation, le benzène est détecté par C.P.V. dans les conditions suivantes :

Colonne inox S.E. 30 10%, W.A.W.-D.M.C.S. 60/80 ; 2 m ; p = 0,5 ;
F = 40°.

Colonne inox chromosorb 101, 80/100 ; 1,10 m ; p = 0,7, F = 160°.

Aucune trace de benzaldéhyde ou de diphényle n'est détectée.

B/ IRRADIATION DE LA γ -DICÉTONE 70.

Elle a été effectuée au moyen d'une lampe H.O.Q. Philipps-400 W munie d'un filtre en pyrex.

1.- Dans le benzène.

La γ -dicétone 70 (120 mg) en solution dans le benzène (10 cm³) est irradiée pendant 2h.45. Une chromatographie sur plaque préparative éluée par le mélange AcOEt-cyclohexane (30-70) sépare la γ -dicétone 70 (61 mg) de l'hémicétal 71 (25 mg)

2.- Dans l'éther-méthanol deutérié.

La γ -dicétone 70 (80 mg) en solution dans le mélange Et₂O (55 cm³) -MeOD (15 cm³) est irradiée pendant 6h.30. Une chromatographie sur plaque préparative sépare :

- la γ -dicétone 70 (69 mg) -Spectre de R.M.N. identique au produit de départ
- l'hémicétal 71 (7 mg).

3.- Dans le méthanol ou le tertiobutanol.

La γ -dicétone 70 (10 mg) en solution dans le méthanol (30 cm³) est irradiée pendant 9 h. Après évaporation, le produit de départ est récupéré inchangé.

Il en est de même quand l'irradiation est faite dans le tertiobutanol.

III.- SYNTHÈSE DE LA β -DICÉTONE 69.

A/ PAR CONDENSATION DE CLAISEN.

A une solution de tertiobutanol (100 mg) dans le T.H.F. (5 cm³) on ajoute, à température ordinaire et sous atmosphère d'azote, l'amidure de sodium (400 mg). La solution est chauffée pendant 1 heure à 45-50° en agitant. Après retour à température ambiante, on ajoute, goutte à goutte, une solution de A-nor-5 α -cholestanone-2 (500 mg) et de benzoate d'éthyle (800 mg) (préparé suivant la méthode NORMANT et coll. (73)) dans le T.H.F. (5 cm³). Après 15 h. d'agitation, à température ordinaire, on extrait de la manière habituelle. Une filtration sur gel de silice donne la β -dicétone 69 (510 mg).

B/ PAR OXYDATION DU β -CÉTOLE 9.

A une solution froide du β -cétole 9 (10 mg) dans l'acide acétique (5 cm³), on ajoute une solution à 0° de Na₂Cr₂O₇ (20 mg) et d'acétate de sodium (7 mg) dans l'acide acétique à 90% (5 cm³). Après 15 mn d'agitation, on abandonne 5 h. à température ordinaire. Après traitement habituel, on obtient la β -dicétone 69 recristallisée dans l'éther-acide acétique. Cette manipulation n'est pas reproductible sur quantité plus importante.

IV.- CLIVAGE DE LA β -DICÉTONE 69.

Une solution de potasse méthanolique à 5% (100 cm³) contenant la β -dicétone 69 (178 mg) est mise à reflux pendant 2 h. sous atmosphère d'azote. Après une nuit à température ordinaire puis traitement habituel, le résidu est chromatographié sur gel de silice (12 g). Le mélange éther-éther de pétrole (6-94) élue le céto ester 78 (78 mg) recristallisé dans l'éther-méthanol.

$\underline{F} = 126-126^{\circ}5$. I.R. (CCl_4) : 2900, 2820, 1730, 1690, 1600, 1460, 1440, 1375, 1280, 1200, 1175, 1105, 690. R.M.N. (CCl_4) : 2 H à 2,35 ($\Delta\nu\frac{1}{2} = 4,5$); 1 H à 2,55 (m) ; 1 H à 3,1 (m) ; 3 H à 3,6 (s) ; 3 H à 7,4 (m) ; 2 H à 7,9 (m) ; CH_3 18 à 39,5 Hz ; CH_3 19 à 53,5 Hz.

Le mélange éther-éther de pétrole (15-85) élue le cétoacide 77 (63 mg) recristallisé dans l'éther-méthanol.

$\underline{F} = 203,5-204^{\circ}$. I.R. (CHCl_3) : bandes larges entre 2400 et 3300, entre 1525 et 1760, 1460, 1400, 1375, 1280, 1005, 695. U.V. (EtOH 95) : $\lambda_{\text{max}} = 278, ; \epsilon = 1300$.

R.M.N. (CDCl_3) : massif entre 2,2 et 3,5 ; 3 H à 7,5 (m) ; 2 H à 8 (m) ; CH_3 18 à 40 Hz ; CH_3 19 à 57 Hz.

Analyse : $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{O}_3$: Calc. % : C = 80,11 ; H = 10,19
Tr. % : C = 80,04 ; H = 10,21.

A une solution refroidie du cétoacide 77 dans l'éther, on ajoute goutte à goutte une solution étherée de diazométhane (74) jusqu'à persistance de la coloration jaune. Après addition d'acide acétique et traitement habituel, le produit obtenu est identifié au céto-ester 78.

V.- SYNTHÈSE DE LA A-NOR-CHOLESTÈNE-3-ONE-2 72, préparée selon (49).

- La réaction de l'acétate d'isopropényle sur la A-nor-5 α -cholestanone-2 donne principalement deux produits :

. l'acétate-2-A-nor-5 α -cholestène-1 88 (rendement : 63%)

$\underline{F} = 87-88^{\circ}$; Litt (49) = 87-88 $^{\circ}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +55^{\circ}$ (c = 1,48 - CHCl_3) Litt (49) : + 52 $^{\circ}6$. I.R. (CHCl_3) : 1745, 1365, 1220. R.M.N. (CDCl_3) : CH_3 à 2,1 ; 1 H à 5,65 (m, $\Delta\nu\frac{1}{2} = 4$), CH_3 18 à 40,5 Hz ; CH_3 19 à 51 Hz.

. un composé non identifié (rendement : 28%).

$\underline{F} = 110-111^{\circ}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +14^{\circ}$ (c = 1,74 - CHCl_3). I.R. (CHCl_3) : 1725, 1255, 1025. R.M.N. (CDCl_3) : CH_3 à 2,02, 1 H à 4,7 (m, $\Delta\nu\frac{1}{2} = 21$), CH_3 18 à 40 Hz, CH_3 19 à 50 Hz.

Par action de la potasse méthanolique, ce composé ne donne pas la A-nor-5 α -cholestanone-2.

- Bromo-1 α -A-nor-5 α -cholestanone-2 : 89

F = 98-99° Litt (49) : 97-98° I.R. (CCl₄) = 1750

R.M.N. (CDCl₃) : H à 4,91, CH₃ 18 à 41 Hz, CH₃ 19 à 45 Hz.

- A-nor-cholestène-3-one-2.

F = 95-96° ; Litt (49) = 96-97° ; $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ$ (c = 0,96 ; CHCl₃)

I.R. (CCl₄) : 1710, 1625. U.V. (EtOH 95) : $\lambda_{\max} = 330$, $\epsilon = 235$;

$\lambda_{\max} = 277$, $\epsilon = 410$; $\lambda_{\max} = 234$, $\epsilon = 13000$.

R.M.N. (CCl₄) : 2 H à 2,1 (s) ; 2 H à 2,55 (m) ; 1 H à 5,62 (s, $\Delta\nu \frac{1}{2} = 3$) ; CH₃ 18 à 43 Hz ; CH₃ 19 à 70 Hz.

VI.- CLIVAGE DE LA LACTONE D'ENOL 75.

A une solution de sodium (100 mg) dans le méthanol (4 cm³), on ajoute la lactone d'énol 75 (12 mg). Le mélange est chauffé à reflux sous azote pendant 2 h. Après traitement habituel, on isole par recristallisation dans le méthanol le β -cétoester 73 (8 mg).

VII.- REACTIVITE CHIMIQUE DE LA γ -DICETONE 71.

A/ WOLFF-KISHNER.

Une solution de la γ -dicétone (150 mg) et d'hydrate d'hydrazine (7 cm³) dans le diéthylène glycol (40 cm³) est chauffée à reflux sous azote pendant 3 h. Après retour à température ambiante, on ajoute la potasse (1,4 g). On distille au bain métallique chauffé à 240-250°, puis on laisse 3 h. à reflux. Après traitement habituel, on chromatographie sur gel de silice. La monocétone 78 (77 mg) est recristallisée dans le méthanol.

F = 167-169° $[\alpha]_D^{23} = +40^\circ$ (CHCl₃, c = 0,64).

I.R. (CCl_4) : 1670, 1600, 1460, 973, 952, 928, 722, 720.

U.V. (EtOH 95): $\lambda_{\text{max}} = 272$, $\epsilon = 840$; $\lambda_{\text{max}} = 241$, $\epsilon = 10700$.

R.M.N. (CCl_4): massif à 7,3 (3 H), massif à 7,75 (2 H), CH_3 18 à 39 Hz, CH_3 19 à 55 Hz.

B/ PAR KBH_4 .

A une solution de la γ -dicétone (60 mg) dans le méthanol (120 cm^3), on ajoute du borohydrure de potassium (150 mg) en agitant. On ajoute de nouveau du KBH_4 (100 mg) après 24 h. On maintient encore l'agitation 48 h. Après traitement habituel, on chromatographie sur gel de silice. Le cétole 77 (50 mg) est cristallisé dans le méthanol.

F = 194° ; I.R. (CHCl_3): 3400 (large), 1670, 704.

I.R. (CCl_4) : bande libre à 3617 cm^{-1} , liaison OH---Ph intramoléculaire à 3595 cm^{-1} (21, 94) liaison intramoléculaire OH---O=C < à 3545 cm^{-1} (ϵ faible) (60b, 80).

U.V. (EtOH 95): $\lambda_{\text{max}} = 274$, $\epsilon = 740$; $\lambda_{\text{max}} = 242$, $\epsilon = 8500$.

R.M.N. (CCl_4) : 1 H à 4,4 (m), 3 H à 7,4 (m) ; 2 H à 7,7 (m) ; CH_3 18 à 39 Hz, CH_3 19 à 55 Hz ; (CDCl_3) : CH_3 19 à 57,5 Hz.

Le mélange CrO_3 -pyridine oxyde ce cétole en γ -dicétone 71.

C/ PAR HYDROGENATION CATALYTIQUE.

La γ -dicétone 71 (34 mg) en solution dans le mélange acide acétique-acétate d'éthyle ($15 \text{ cm}^3 - 5 \text{ cm}^3$) contenant de l'oxyde de platine (10 mg) est hydrogéné sous pression ordinaire pendant 4 jours. Après traitement habituel, le β -dicétone 76 (28 mg) est recristallisée dans l'éther-acide acétique.

F = 172° ; I.R. (CCl_4) : 2870, 1740, 1705, 1470, 1445, 1420, 1380, 1140, 990, 940.

R.M.N. (CCl_4) : CH_3 18 à 39 Hz ; CH_3 19 à 54 Hz.

VIII. - REDUCTION DE LA PHENYLKETONE 78.

A une solution de la cétone 78 (26 mg) dans l'éther (10 cm³), on ajoute l'aluminohydrure de lithium (35 mg) et on chauffe à reflux une nuit. Après retour à température ambiante, on ajoute de l'eau (20 cm³), on extrait à l'éther, on sèche sur Na₂SO₄. Une chromatographie sur plaque préparative éluee par le mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (10-90) sépare les deux alcools 79 et 80 (9 mg, 10 mg)

I.R. du mélange (CHCl₃) : bande large à 3500, 705.

R.M.N. de 79 (CDCl₃) : H à 5,15 (s), 5H à 7,3 (m), CH₃ 18 à 43 Hz, CH₃ 19 à 55 Hz.

R.M.N. de 80 (CDCl₃) : H à 5,37 (s) ; 5 H à 7,35 (m), CH₃ 18 à 43 Hz, CH₃ 19 à 58 Hz.

IX. - REDUCTION DE L'HEMICETAL 71.

Mode opératoire identique à 78→79 + 80 mais à température ordinaire. On obtient le diol 86 sous forme de gel (rendement : 62%)

I.R. (CCl₄) : 3618, 3595, 3550, 3430, 710

R.M.N. (CDCl₃) : H à 4,5 (m), CH₃ 18 à 40 Hz, CH₃ 19 à 52 Hz.

X. - ACETYLATION DU γ -DIOL 86.

A une solution du diol 86 (80 mg) dans la pyridine (2 cm³), on ajoute de l'anhydride acétique (2 cm³). On abandonne une nuit. Après traitement habituel, une chromatographie sur plaque préparative donne l'acétoalcool 87 (70 mg) isolé sous forme de gel.

I.R. (CHCl₃) : bande large à 3500, 1720, 1260, 1030, 710.

R.M.N. (CDCl₃) : CH₃ à 2 (s), H à 5,35 (m, $\Delta\nu \frac{1}{2} = 17$), CH₃ 18 à 40,5 Hz, CH₃ 19 à 55,5 Hz.

Analyse : Calc. % : C = 80,72, H = 10,06
Tr. % : C = 80,62, H = 9,59.

DEUXIEME SERIE

SERIE BENZYLIDENE-2-5 α -CHOLESTANONE-3

I.- IRRADIATION DES EPOXYCETONES.

Les époxycétone 43 à 46 sont irradiées en solution dans le benzène par une lampe H.O.Q. Philipps-400 W munie d'un filtre en pyrex.

A/ EPOXYCETONE 44.

L'époxycétone 44 (200 mg - 64 cm³) est irradiée pendant 8h.30. Par chromatographie sur plaque préparative, on sépare :

- l'époxycétone 44 n'ayant pas réagi (79 mg)
- un mélange des β -dicétone énoles 95 et 96 (80 mg,

$$\frac{[96]}{[95]} = 2,5).$$

I.R. (CHCl₃) : 1700, épaulement à 1680, bande large entre 1650 et 1500,700.

R.M.N. (CDCl₃) : H énoles à 16,7 et 16,87 ; CH₃ à 36 Hz, 38 Hz, 43 Hz, 49,5 Hz, 55 Hz et 59 Hz.

Ce mélange recristallisé dans le méthanol donne la β -dicétone 91 identique à un échantillon authentique.

B/ EPOXYCETONE 46.

Conditions identiques à 44. Après évaporation du solvant, le brut d'irradiation, recristallisée dans l'éther donne l'époxycétone de départ (28 mg). Le résidu est chromatographié sur gel de silice. On élue successivement :

- le mélange des β -dicétones 95 et 96 (52 mg, $\frac{[96]}{[95]} = 0,4$)

I.R. (CHCl_3) : 1710, 1680, bande large entre 1650 et 1500, 700.

R.M.N. (CDCl_3) : H énolique à 16,75 et 16,88 ; CH_3 à 36 Hz, 38 Hz, 43 Hz, 49 Hz, 55 et 59 Hz.

Ce mélange recristallisé dans le méthanol donne le cétoéno1 95 identique à un échantillon obtenu par photolyse de 93.

- l'époxycétone 46 (82 mg).

C/ EPOXYCETONES 43 et 45.

Conditions similaires à 44. La chromatographie sur plaque analytique indique que :

- il n'y a pas d'épimérisation
- 43 donne des traces d'un produit de même R_F que le cétoéno1 96
- les autres produits formés à partir de 43 ou 45 ont des R_F semblables, mais ces R_F sont différents de ceux des composés obtenus à partir de 44 et 46.
- l'époxycétone 45 semble plus réactive.

II.- BENZOYLOXY-3-5 α -CHOLESTENE-2

A/ PREPARATION.

Préparé suivant (86). En huit jours, l'avancement de la réaction est de 60%. Après chromatographie sur gel de silice, 93 est obtenu par recristallisation dans le mélange chlorure de méthylène-méthanol

F. = 128-129°, Litt. (86) : 127-128°. I.R. (CHCl_3): 1720, 1270, 710.
U.V. (MeOH) : $\lambda_{\text{max}} = 280$, $\epsilon = 1090$; $\lambda_{\text{max}} = 270$, $\epsilon = 1420$; $\lambda_{\text{max}} = 231$, $\epsilon = 10800$; $\lambda_{\text{max}} = 204$, $\epsilon = 5000$. R.M.N. (CDCl_3) : 1 H à 5,32 (doublet dédoublé, $J_1 = 4$, $J_2 = 2$, $\Delta\nu_{\frac{1}{2}} = 8$), 3 H à 7,55 (m) ; 2 H à 8,1 (m) ; CH_3 -18 à 41 Hz ; CH_3 -19 à 55 Hz.

94 : R.M.N. (CDCl_3) : H à 5,1 (d, $J=1,5$, $\Delta\nu_{\frac{1}{2}} = 4$).

B/ OZONOLYSE.

Le benzoate d'énol 93 (807 mg) en solution dans le chlorure de méthylène (50 cm³) est oxydé à -35° par de l'ozone à 1% pendant 1h.30. Après addition d'eau oxygénée à 5% (10 cm³), on laisse revenir à température ambiante. On abandonne une nuit, on ajoute de l'eau oxygénée à 30 % (8 cm³) et on abandonne à nouveau 4h. Après évaporation du CH₂Cl₂ sous pression réduite, le mélange est porté une heure à reflux dans une solution normale de soude méthanolique (40 cm³). Le mélange est ensuite additionné d'eau (40 cm³). On extrait la solution aqueuse à l'éther après acidification à l'acide chlorhydrique 2N. Après séchage sur Na₂SO₄, puis évaporation, le résidu, repris par le méthanol (20 cm³) est additionné du complexe BF₃-éthérate (3 cm³), puis chauffé une heure à reflux. Après traitement habituel, on sépare par chromatographie sur gel de silice :

- l'ester benzoïque (45 mg) identique à un échantillon authentique préparé par estérification similaire de l'acide benzoïque.

- le diméthyl ester-seco-2 : 3-5α-cholestane 99 (560 mg) identique à un échantillon authentique préparé par estérification similaire du diacide 98 (89).

F = 59° ; Litt.(90) : 59-60° ; I.R. (CCl₄) : 1735, 1430, 1295, 1275 ; R.M.N. (CCl₄) : 2 CH₃ à 3,65 (s) ; CH₃-18 à 39 Hz ; CH₃-19 à 47,5 Hz.

C/ IRRADIATION.

Le benzoate d'énol 93 (1 g) en solution dans le cyclohexane (120 cm³) est irradié pendant 3 h. dans un appareil en quartz au moyen d'une lampe OSRAM-H.N.S.-10 W-O.F.R. Le brut d'irradiation est chromatographié sur gel de silice. Des mélanges de pentane et d'éther éluent successivement :

- le cétoénol 95 (175 mg) recristallisé dans le méthanol. F = 136° |_D²⁷ = -46° (CHCl₃, c = 1,3). I.R. (CHCl₃) bande large entre 1700 et 1500, 700. U.V. (EtOH 95) : λ_{max} = 314, ε = 8400 ; λ_{max} = 239, ε = 6180 ; λ_{max} = 203, ε = 10200. R.M.N. (CDCl₃) : 5 H à 7,48 (s) ; 1 H à 16,65 (s) ; CH₃-18 à 35 Hz ; CH₃-19 à 59 Hz ; CH₃-26 et CH₃-27 à 52 Hz (d, J=6).

- la 5α-cholestanone-3 (170 mg).

III.- BENZOYL-2 -5 α -CHOLESTANONE-3

A/ SYNTHESE.

A une suspension d'amidure de sodium (320 mg) dans l'éther (10 cm³), agitée et placée sous atmosphère d'azote, on ajoute en une fois une solution de cholestanone (1,55 g) dans l'éther (15 cm³). On poursuit l'agitation 10 mn puis on ajoute en une fois une solution de benzoate de phényle (800 mg) dans l'éther (12 cm³). Le mélange est porté à reflux pendant 18 h. On verse dans l'eau glacée (100 cm³), on neutralise par HCl 2N et on extrait à l'éther. Après séchage sur Na₂SO₄ et distillation du phénol, le mélange, par recristallisation dans l'éther, donne la β -dicétone 91: (597 mg) F=178-180° qui est recristallisée dans CH₂Cl₂-MeOH.

F = 190-191° $|\alpha|_D^{23} = +3^\circ$ (CHCl₃ c = 0,58)

I.R. (CHCl₃) : 1710, 1680, 1290, 702, 690. U.V. (EtOH 95) : $\lambda_{\max} = 310$,

$\epsilon = 760$; $\lambda_{\max} = 280$, $\epsilon = 1100$; $\lambda_{\max} = 245$, $\epsilon = 9300$; $\lambda_{\max} = 212$,

$\epsilon = 4000$. R.M.N. (CDCl₃) : 1 H à 4,6 (doublet dédoublé, J₁=12 ; J₂=17) ;

3 H à 7,5 (m), 2 H à 7,8 (m) ; CH₃-18 à 41 Hz ; CH₃-19 à 68 Hz.

Analyse : Calc. % : C = 83,21 ; H = 10,27

Tr. % : C = 83,33 ; H = 10,13.

Effectuée dans des conditions semblables cette réaction, sur 4,98 g de cholestanone, conduit après chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par des mélanges éther-éther de pétrole :

- au mélange des benzoates d'énol 93 et 94 (440 mg, $\frac{[93]}{[94]} > 9$) qui recristallise dans le CH₂Cl₂-MeOH en donnant 93.

- au cétoénol 96 (2,5 g) recristallisé dans l'éther-méthanol.

F : 110-111° $|\alpha|_D^{25} = +24^\circ$ (CHCl₃, c = 5,8).

I.R. (CHCl₃) = bande large entre 1750 et 1500, 1300, 700.

U.V. (EtOH 95) : $\lambda_{\max} = 313$, $\epsilon = 11000$; $\lambda_{\max} = 247$, $\epsilon = 4250$; $\lambda_{\max} = 202$,

$\epsilon = 9200$; R.M.N. (CDCl₃) : 5 H à 7,5 (s) ; 1 H à 16,83 (s) ; CH₃18 à 38 Hz ; CH₃19 à 43 Hz ; CH₅26 et 27 à 52 Hz (d, J=6).

- à la 5 α -cholestanone-3 (2,10 g).

B/ REACTIVITE CHIMIQUE

1.- dans la soude méthanolique.

A une solution glacée de la β -dicétone 91 (58 mg) dans le mélange éther (2 cm³), chlorure de méthylène (7 cm³) et méthanol (10 cm³), on ajoute une solution normale de soude méthanolique (15 cm³). On agite 30 mn à froid. Après traitement habituel, on isole par recristallisation dans l'éther-méthanol le cétoénol 96 (45 mg).

2.- dans le méthylate de sodium.

a) Forme dicarboxylée.

A une solution de sodium (200 mg) dans le méthanol (20 cm³), on ajoute la β -dicétone 91 (15 mg). On laisse à reflux une nuit. Une chromatographie sur plaque préparative permet d'obtenir la 5 α -cholestanone-3 (8 mg).

b) Forme énolisée 96.

Dans les mêmes conditions que ci-dessus (1h.30 de reflux), la 5 α -cholestanone-3 est isolée avec un rendement de 80% à partir de 96.

C/ REACTIVITE PHOTOCHEMIE.

La β -dicétone 91 (48 mg) en solution dans le benzène (60 cm³) est irradiée 2 heures dans les mêmes conditions que 44. L'étude du spectre de R.M.N. du brut de réaction montre la formation des deux formes énolisées de 91 ($\frac{[96]}{[95]} \approx 1$).

TROISIEME SERIE

SERIE BENZYLIDENE-2-CYCLOHEXANONE

I.- IRRADIATION DES EPOXYCETONES RACEMIQES.

A/ IRRADIATION DIRECTE.

L'irradiation directe des époxycétone est effectuée au moyen d'une lampe H.O.Q. Philips 400 W. Après évaporation du solvant, le résidu chromatographié sur plaque de silice est élué par le mélange AcOEt-cyclohexane (15-85). Les résultats sont regroupés dans le tableau IV₁₈

TABLEAU IV₁₈

Epoxycétone irradiée (poids)	Solvant (quantité)	Filtre en pyrex	Temps d'irradiation	<u>59</u>	<u>60</u>	<u>101</u>	<u>102</u>
<u>59</u> (62 mg)	benzène (20 cm ³)	non	2 h.	18 mg		24 mg	17 mg
<u>59</u> (50 mg)	benzène (12 cm ³)	oui	8 h.	30 mg		9 mg	9 mg
<u>59</u> (48 mg)	EtOH 95 (12 cm ³)	oui	8 h.	30 mg		7 mg	8 mg
<u>59</u> (30 mg)	EtOH 95 (20 cm ³)	non	4 h.	10 mg		10 mg	5 mg
<u>59</u> (30 mg)	benzène (20 cm ³) saturé d'O ₂	non	4 h.	10 mg		9 mg	9 mg
<u>59</u> (120 mg)	benzène (20 cm ³) + pipérylène (1,4 g)	non	4 h.	25 mg		37 mg	11 mg
<u>60</u> (60 mg)	benzène (40 cm ³)	non	2h. 30		22mg	11 mg	15 mg
<u>60</u>	EtOH 95	oui ou non	lente dégradation				
<u>60</u> (700 mg)	benzène (150 cm ³)	oui	2h. 30	1,5 mg	590mg	15 mg	44 mg

- Benzoyl-2-cyclohexanone 101

Sa synthèse est effectuée suivant (113) mais sous azote et au moyen d'amidure de sodium broyé juste avant utilisation ou par oxydation des β -cétols 50 et 100 (vide infra).

F = 89-90° , Litt. (112, 113) : 88-89°

I.R. (CCl_4) : 1715, 1680, 1450, 1220, 1130, 960, 692, identique dans CHCl_3 . U.V. (EtOH 95) : $\lambda_{\text{max}} = 203$, $\epsilon = 17100$; $\lambda_{\text{max}} = 245$, $\epsilon = 13200$, $\lambda_{\text{max}} = 280$, $\epsilon = 1250$, $\lambda_{\text{max}} = 312$, $\epsilon = 185$.

R.M.N. (CCl_4) : massif (4H) entre 1,15 et 2,75, 0,6 H à 4,25 (t, J=7), massif (5H) entre 7,15 et 8,1, 0,4 H à 16,6 en accord avec (124).

- Benzoyl-1-cyclohexène-5-one-2 102

La β -dicétone 101 (1 g) en solution dans le benzène (700 cm^3) est irradiée pendant 2 h. au moyen d'une lampe H.O.Q. Philips 400 W. munie d'un filtre en pyrex. Après évaporation du solvant, le résidu est chromatographié sur silice (30 g). On élue la dicétone 102 (877 mg) : liquide orange foncé.

I.R. (CCl_4) : bande large entre 1375 et 1750, 1260, 920, 696.

R.M.N. (CCl_4) : 4 H entre 1,3 et 2,05 ; 4 H entre 4,8 et 5,25 ; 1 H à 5,7 (m) ; 1 H à 6,09 (s) ; 3 H à 7,4 (m) ; 2 H à 7,8 (m) ; 1 H à 16,1 ($\Delta \nu_{\frac{1}{2}} = 8$).

Cette réaction est fortement ralentie par le pipérylène.

B/ IRRADIATION EN PRESENCE DE T.B.S. (tributylstannane).

L'époxycétone 59 (200 mg) en solution dans du benzène (75 cm^3) contenant du T.B.S. (600 mg) est irradiée pendant 5 h. par une lampe H.O.Q. Philips 400 W. munie d'un filtre en pyrex. Après évaporation du solvant, le résidu est chromatographié sur colonne de silice puis sur plaques préparatives. On isole :

- l'époxycétone 59 (50 mg)
- le β -cétol 50 (53 mg) identique à un échantillon authentique (Cf. partie expérimentale chapitre II -3ème série)

- le β -céto1 100 (30 mg) recristallisé dans le pentane
 $F = 62-63^\circ$.

I.R. (CHCl_3) : 3450, 1690, 1450, 1130, 1040, 848, 702 ; R.M.N. (CDCl_3) :
massif (9H) entre 1 et 2,8 ; 1 H à 3,95 (disparaît en présence de D_2O) ;
1 H à 4,8 (d, $J=9$) ; 5 H à 7,35 (s).

L'époxycétone 60 (160 mg) irradiée dans les mêmes condi-
tions que 59 ($\text{PhH} = 60 \text{ cm}^3$, T.B.S. : 480 mg, temps d'irradiation : 7 h.)
conduit :

- à 60 (78 mg)
- à 50 (16 mg)
- à 100 (5 mg)

- *Oxydation des β -cétols.*

Suivant (98), mais avec 7 équivalents d'anhydride chromique
et une nuit de contact.

On obtient la β -dicétone 101.

C/ IRRADIATION DANS L'ACETONE.

o L'époxycétone 59 (3 g) en solution dans l'acétone (600 cm^3)
est irradiée pendant 8 h. au moyen d'une lampe H.O.Q. Philips 400 W.,
munie d'un filtre en pyrex. Après évaporation du solvant, une recriss-
tallisation dans l'éther donne 59 (610 mg). Après chromatographies
sur colonne puis sur plaques préparatives de gel de silice, on sépare :

- l'époxycétone 59 (440 mg)
- un mélange contenant 103 + 104 ($340 \text{ mg}, \frac{103}{104} \approx 6$)

qui conduit au composé majoritaire par chromatographie sur plaque
préparative (200 mg).

Masse : $M = 260$; M-58 , M-106 ; $\frac{m}{e} = 106$.

I.R. (CHCl_3) : 1715, 1455, 1380, 1370, 1315, 1280, 1150, 1100, 1075,
1030, 903, 713, 701. U.V. (EtOH 95) : $\lambda_{\text{max}} = 305$, $\epsilon = 530$; $\lambda_{\text{max}} = 250$,
 $\epsilon = 816$; $\lambda_{\text{max}} = 215$, $\epsilon = 3480$. R.M.N. (CCl_4) : CH_3 à 82,5 Hz ;

CH_3 à 85,5 Hz ; massif (8H) entre 1,2 et 3,3 ; 1H à 361,5 Hz, 5 H à
7,35 (m).

Composé minoritaire :

R.M.N. (CCl_4) : CH_3 à 78 Hz ; CH_3 à 80 Hz, massif (8H) entre 1,2 et 3,3 ;
1H à 358 Hz, 5H à 7,35 (m).

o L'époxycétone 59 (36 mg) additionnée de pipérylène (540 mg) en solution dans l'acétone (36 cm^3) est irradiée à 313 nm pendant 15 h. Après évaporation du solvant, l'époxycétone 59 est récupérée quasi-quantitativement et les composés 103 et 104 ne sont pas détectés.

o L'époxycétone 60 (800 mg) en solution dans l'acétone (150 cm^3) est irradiée pendant 2h.30 au moyen d'une lampe H.O.Q. Philips 400 W. munie d'un filtre en pyrex. Après évaporation du solvant, des chromatographies sur colonne puis sur plaques préparatives de gel de silice permettent de séparer :

- l'époxycétone 60 (350 mg)
- le mélange de 103 + 104 (70 mg) (rapport $\frac{103}{104}$) semblable à celui obtenu à partir de 59
- l'époxycétone 59 (11 mg).

o Traitement acide du composé d'addition (103 ou 104).

Le composé d'addition (80 mg) en solution dans l'acétone (3 cm^3) est additionné d'acide paratoluène sulfonique puis abandonné une journée. Après traitement habituel, le résidu est repris dans l'éthanol; après distillation de l'acétone résiduelle, le benzaldéhyde est identifié par C.P.V. et par sa D.N.P.H.

Colonne cuivre S.E. 30 10% ; W.A.W. 60/80 ; $p = 0,82$; $F = 60^\circ$

Colonne inox QF₁ 30% ; PAN D.M.C.S. 80/100 ; $p = 1,42$; $F = 150^\circ$

D.N.P.H. : $F = 227-230^\circ$; Litt. 237°

I.R. (KBr) : 1616, 1583, 1330, 1312, 1132, 830, 762, 740, 720, 690, 640 identique à celui d'un échantillon authentique.

II.- IRRADIATION DES EPOXYCETONES DE DOUBLES.

Elle est effectuée dans les conditions du paragraphe IA ; la lampe est munie d'un filtre en pyrex. Les résultats sont regroupés dans le tableau IV₁₉. Les mesures de pouvoirs rotatoires et de R.M.N. sont effectuées sur les échantillons bruts de chromatoplaques.

TABLEAU IV₁₉

Epoxycétonne irradiée (poids)	Solvant (quantité)	Temps d'irradiation	Epoxycétonne de départ récupérée			Epoxycétonne épimère obtenue	
			poids	pouvoir rotatoire	% de l'antipode majoritaire d'après R.M.N.	poids	pouvoir rotatoire
(+) <u>59</u> (8 mg)	benzène (13 cm ³)	9 h.	3 mg		90% ± 5%		
(+) <u>60</u> (10 mg)	benzène (13 cm ³)	9 h.	5 mg		92% ± 8%		
(-) <u>60</u> (400 mg)	benzène (125 cm ³)	20 h.	160mg	$ \alpha _{319}^{20} = -1800^{\circ} \pm 1000^{\circ}$	96% ± 4%	2 mg	$ \alpha _{321}^{20} = -4000^{\circ} \pm 3000^{\circ}$
(-) <u>60</u> (11 mg)	acétone (13 cm ³)	4 h.	2 mg		98% ± 2%		

o L'époxycétone 59 (36 mg) additionnée de pipérylène (540 mg) en solution dans l'acétone (36 cm³) est irradiée à 313 nm pendant 15 h. Après évaporation du solvant, l'époxycétone 59 est récupérée quasi-quantitativement et les composés 103 et 104 ne sont pas détectés.

o L'époxycétone 60 (800 mg) en solution dans l'acétone (150 cm³) est irradiée pendant 2h.30 au moyen d'une lampe H.O.Q. Philips 400 W. munie d'un filtre en pyrex. Après évaporation du solvant, des chromatographies sur colonne puis sur plaques préparatives de gel de silice permettent de séparer :

- l'époxycétone 60 (350 mg)
- le mélange de 103 + 104 (70 mg) (rapport $\frac{103}{104}$ semblable à celui obtenu à partir de 59)
- l'époxycétone 59 (11 mg).

o Traitement acide du composé d'addition (103 ou 104).

Le composé d'addition (80 mg) en solution dans l'acétone (3 cm³) est additionné d'acide paratoluène sulfonique puis abandonné une journée. Après traitement habituel, le résidu est repris dans l'éthanol; après distillation de l'acétone résiduelle, le benzaldéhyde est identifié par C.P.V. et par sa D.N.P.H.

Colonne cuivre S.E. 30 10% ; W.A.W. 60/80 ; p = 0,82 ; F = 60°

Colonne inox QF₁ 30% ; PAN D.M.C.S. 80/100 ; p = 1,42 ; F = 150°

D.N.P.H. : F = 227-230° ; Litt. 237°

I.R. (KBr) : 1616, 1583, 1330, 1312, 1132, 830, 762, 740, 720, 690, 640 identique à celui d'un échantillon authentique.

II.- IRRADIATION DES EPOXYCETONES DEDOUBLEES.

Elle est effectuée dans les conditions du paragraphe IA ; la lampe est munie d'un filtre en pyrex. Les résultats sont regroupés dans le tableau IV₁₉. Les mesures de pouvoirs rotatoires et de R.M.N. sont effectuées sur les échantillons bruts de chromatoplaques.

TABLEAU IV₁₉

Epoxycétone irradiée (poids)	Solvant (quantité)	Temps d'irradiation	Epoxycétone de départ récupérée			Epoxycétone épimère obtenue	
			poids	pouvoir rotatoire	% de l'antipode majoritaire d'après R.M.N.	poids	pouvoir rotatoire
(+) <u>59</u> (8 mg)	benzène (13 cm ³)	9 h.	3 mg		90% ± 5%		
(+) <u>60</u> (10 mg)	benzène (13 cm ³)	9 h.	5 mg		92% ± 8%		
(-) <u>60</u> (400 mg)	benzène (125 cm ³)	20 h.	160mg	$ \alpha _{20}^{319} = -1800^{\circ} \pm 1000^{\circ}$	96% ± 4%	2 mg	$ \alpha _{20}^{321} = -4000^{\circ} \pm 3000^{\circ}$
(-) <u>60</u> (11 mg)	acétone (13 cm ³)	4 h.	2 mg		98% ± 2%		

QUATRIEME SERIE

SERIE DYPNONE

I.- REACTIVITE PHOTOCHEMIE DE 62 et 63 RACEMIQUES (Tableau IV₂₁).

o L'oxyde de trans-dyprnone 62 (1 g) en solution dans l'éthanol à 95% (600 cm³) est irradiée pendant 1h.20 au moyen d'une lampe H.O.Q. Philips-400 W. munie d'un filtre en pyrex. Après évaporation partielle du solvant, l'acétophénone est identifiée en C.P.V. dans les conditions suivantes :

- Colonne Inox . 1,6 m ; O.V. 17 10% ; W.H.P. 80/100
F = 130° ; p = 0,8.
- Colonne cuivre 2 m ; Q.F₁ 10% ; F = 130°.

Le résidu est chromatographié sur plaques préparatives de gel de silice éluées par le mélange AcOEt -cyclohexane (30-70) ; on sépare ainsi :

- l'alcool phénacylique 107 (124 mg) identique à un échantillon authentique,
- le céto 106 (390 mg) identique à un échantillon authentique.

Le mélange des époxycétones 62 et 63 est séparé par chromatographie sur plaque préparative de gel de silice et élution par le mélange éther-benzène (10-90) :

- oxyde de trans-dyprnone 62 (115 mg)
- oxyde de cis-dyprnone 63 (50 mg).

o Irradié dans les mêmes conditions mais dans l'acétonitrile contenant 15% de D₂O, 62 donne également la diphényl-1,3-butadione-1,2 108 avec un rendement de 5% (identique à un échantillon authentique).

◦ L'oxyde de trans-dyprone 62 (60 mg) en solution soit dans l'éthanol à 95% (30 cm³), soit dans l'acétone (30 cm³) est irradiée à 310 nm pendant 2 h. Les spectres de R.M.N. des bruts de réaction montrent que le photoréarrangement est semblable dans les deux solvants. L'époxycétone 62 n'ayant pas réagi est récupérée sur plaque préparative. Le taux de conversion est d'environ 40 % dans les deux solvants.

L'acétophénone est dosée en C.P.V. ; le dodécane est utilisé comme référence interne ; colonne inox 1,6 m ; O.V. 17 10% ; W.H.P. 80/100; F = 130° ; p = 0,8. Le rendement en acétophénone est de 33% par irradiation dans l'acétone et de 47% par irradiation dans l'éthanol.

◦ L'oxyde de trans-dyprone 62 (60 mg) en solution dans l'acétone (30 cm³) est irradiée à 360 nm pendant 10 h. Après évaporation de l'acétone, le spectre de R.M.N. montre la disparition de 62 et la formation de 63, 106, 107 et d'acétophénone.

◦ L'oxyde de trans-dyprone 62 (50 mg) en solution dans l'éthanol à 95% (18 cm³) est irradiée à 360 nm pendant 6 h. Après évaporation du solvant, le spectre de R.M.N. montre la formation de 63, 106, 107 et d'acétophénone.

◦ L'oxyde de trans-dyprone 62 (51 mg) en solution dans de l'éthanol à 95% (50 cm³) contenant du carbonate de sodium (160 mg) est irradié au moyen d'une lampe H.O.Q. Philips 400 W munie d'un filtre en pyrex pendant 4 h., la solution étant agitée constamment. Après filtration puis évaporation du solvant, le spectre de R.M.N. montre la formation de 63, 106, 107 et d'acétophénone.

◦ L'oxyde de trans-dyprone 62 (48 mg) dans le benzène (15 cm³) contenant du norbornène (60 mg) est irradié au moyen d'une lampe H.O.Q. Philips 400 W munie d'un filtre en pyrex pendant 45 mn. Après évaporation du solvant, le spectre de R.M.N. montre la formation de 63, 106, d'acétophénone et ne permet pas de mettre en évidence d'adduit avec le norbornène.

o L'oxyde de cis-dyprone 63 (60 mg) en solution, soit dans l'éthanol à 95% (30 cm³), soit dans l'acétone (30 cm³) est irradié à 310 nm pendant 20 h. L'acétophénone est dosée en C.P.V. tandis que des plaques préparatives permettent de séparer l'époxycétone n'ayant pas réagi.

Dans l'éthanol à 95% : conversion 40%
acétophénone 28% mais l'acétophénone est le seul produit détecté par R.M.N.

Dans l'acétone : conversion 45%
acétophénone 57% mais de nombreux produits sont formés d'après le spectre de R.M.N., dont l'alcool phénacylique 107.

o L'oxyde de cis-dyprone 63 (30 mg) en solution dans l'acétone (15 cm³) est irradié à 360 nm pendant 10 h. L'époxycétone est alors récupérée inchangée d'après C.C.M. et R.M.N.

II. - PREPARATION DES ECHANTILLONS AUTHENTIQUES :

- *Diphényl-1,3-butène-3-one-1 ol-2* : 106.

A une solution de l'époxycétone 62 (ou 63) (50 mg) dans le benzène (5 cm³), on ajoute l'acide paratoluènesulfonique (15 mg). Après 1h. d'agitation, on extrait de la manière habituelle. Une chromatographie sur plaque préparative éluée par le mélange AcOEt-cyclohexane (30-70) permet d'isoler l'alcool 106 (40 mg).

I.R. (CHCl₃) : 3380, 1675, 1595, 1495, 1450, 1265, 1005, 990, 925, 692.

R.M.N. (CDCl₃) : H à 5,34 (s) ; H à 5,52 (s) ; H à 5,83 (s) ; massif (10H) entre 7 et 8,3.

Cet alcool est transformé en acétate 110 par action de l'anhydride acétique dans la pyridine (rendement : 70%).

I.R. (CHCl_3) : 1740, 1695, 1600, 1450, 1370, 1235, 1060, 1010, 950, 870, 695. R.M.N. (CDCl_3) : CH_3 à 2,22 (s) ; H à 5,48 (s) ; H à 5,7(s) ; H à 6,85 (s) ; massif (10H) entre 7,2 et 8,1.

- Alcool phénacylique 107.

Cet alcool a été préparé récemment (140) suivant un mode opératoire général de préparation des cétoles (141) :

A une solution à 50° de potasse (7 g) dans le méthanol (50 cm^3), on ajoute le formiate d'éthyle (10 g). On chauffe 2 h. à reflux. Après retour à température ordinaire, on ajoute du bromure de phénacyle (12 g) ; on porte à reflux 15 h. Le précipité obtenu (KBr) est filtré. On évapore partiellement le méthanol. L'alcool phénacylique cristallise par addition d'éther.

F = 83-84° Litt. (142) : 73-74 ; 89,5-90,5.

I.R. (CHCl_3) : 3380, 1680, 1595, 1580, 1400, 1315, 1285, 1235, 1095, 1075, 1005, 980, 922, 690. R.M.N. (CDCl_3) : H à 3,4 ($\Delta\nu_{\frac{1}{2}} = 12$; disparaît en présence de D_2O) ; 2H à 4,88 (s) ; 3H à 7,6 (m), 2H à 7,9 (m).

- Diphényl-1,3-butadione-1,2 108.

Préparé suivant(130).

I.R. (CHCl_3) : 1705, 1670, 1600, 1490, 1450, 1205, 1130, 877, 717, 700, 687. U.V. (EtOH 95) : $\lambda_{\text{max}} = 392$, $\epsilon = 52$; $\lambda_{\text{max}} = 257$, $\epsilon = 8950$

R.M.N. (CDCl_3) : CH_3 à 1,53 (d, J=7), H à 4,67 (q, J=7), massif (10H) entre 7,1 et 7,9.

Pic faible à 2,58 (forme énolisée ~ 4%).

- Dibenzoyl-1,1-éthane 109.

Synthétisé suivant (131).

I.R. (CHCl_3) : 1695, 1675, 1500, 1450, 970, 948, 707, 695.

R.M.N. (CDCl_3) : 2 CH_3 à 1,62 (d, J=7) ; H à 5,28 (q, J=7) ; massif (10H) entre 7,2 et 8,2.

III.- REACTIVITE PHOTOCHEMIQUE DES ANTIPODES (+) et (-) 62.

o L'époxycétone (+) 62 (80 mg) en solution dans l'éthanol à 95% (30 cm) est irradiée à 310 nm pendant 2h.45. Après évaporation du solvant, le résidu est chromatographié sur plaque de gel de silice éluée par le mélange AcOEt-cyclohexane (30-70) ; les fractions obtenues sont purifiées sur plaques de gel de silice éluées par le mélange éther-benzène (7-93). On isole :

- L'époxycétone (+) 62 (36 mg).

D.R. (c = 0,0208 ; dioxanne), 20°, $|\phi|_{300} = -9000^\circ \pm 2000^\circ$
Pureté optique : 0,62.

- L'époxycétone (+) 63 (2 mg).

D.R. (c = 0,0052, dioxanne), 20°, $|\phi|_{260} = +5500^\circ \pm 2000^\circ$
Pureté optique : 0,40.

- L'alcool allylique (+) 106 (8 mg).

D.R. (c = 0,0244, dioxanne), 20°, $|\phi|_{340} = +5000^\circ \pm 2000^\circ$,
 $|\phi|_{293} = -1200^\circ \pm 500^\circ$.

o L'époxycétone (-) 62 (70 mg) est irradiée dans les mêmes conditions que (+) 62. On obtient :

- L'époxycétone (-) 62 (42 mg).

D.R. : (c = 0,0316, dioxanne), 20°, $|\phi|_{300} = +8000^\circ \pm 2000^\circ$
Pureté optique : 0,68.

- L'époxycétone (-) 63 (2 mg)

D.R. (c = 0,0054, dioxanne) 20°, $|\phi|_{260} = -4000^\circ \pm 1500^\circ$
Pureté optique : 0,63

- L'alcool allylique (-) 106 (10 mg).

D.R. (c = 0,0582, dioxanne) 20°, $|\phi|_{340} = -2000^\circ \pm 1000^\circ$,
 $|\phi|_{293} = +800^\circ \pm 500^\circ$.

IV.- ENOLISATION DU DIPHENYL-1,3-BUTENE-3-ONE-1-OL-2 106

- Préparation de l'acide paratoluène sulfonique deutérié.

Une suspension de TsCl (300 mg) dans l'eau lourde (5 cm³) est portée à reflux une nuit. La solution obtenue est évaporée puis reprise par l'éther (4 cm³). Après addition d'éther de pétrole, on recueille le précipité formé.

F = 92-98°.

- Un mélange de benzène deutérié (1 cm³) et de D₂O (1 cm³) est agité énergiquement pendant 1 h. à température ordinaire. Après séparation, on ajoute dans la phase organique l'époxycétone 62 (55 mg), une goutte de D₂O et l'acide paratoluène sulfonique deutérié (80 mg). Après 1h.30 d'agitation, le spectre de R.M.N. de ce mélange montre que le céto1 106 formé contient 0,3 atome de deutérium en position 2.

- L'époxycétone 62 (50 mg) en solution dans l'éther (4 cm³) est additionnée de TsOH (12 mg). Après 4 h. de contact, on ajoute de l'eau (2 cm³). Après séparation puis évaporation de l'éther, le spectre de R.M.N. du brut de réaction montre que tout 62 a réagi et que l'alcool 106 est le principal produit formé.

- L'alcool (-) 106 (1,6 mg) en solution dans l'éther (1 cm³) est additionné de TsOH (3 mg). Le pouvoir rotatoire ($[\alpha]_{405}^{22} = -120 \pm 50$ dans l'éther) n'est pas modifié après 24 heures.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - J. MUZART et J.P. PETE, Tetrahedron Letters, 1974, p. 3919
- 2 -a. J.A. HIRCH et F.J. CROSS, J.org.Chem., 1971, 36, 959
b. R.D. CAMPBELL et W.L. HARMER, J.org. Chem., 1963, 28, 379 et autres travaux
c. M. GORODETSKY, Z.LUZ et Y. MAZUR, J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 1183
d. M. BERGON et J.P. CALMON, Bull. Soc. chim., 1972, p. 1189
e. D.C. NONHEBEL, Tetrahedron, 1968, 24, 1869
f. C. METGE, P. CUIILLIER et C. BERTRAND, C.R. Acad.Sci., 1974, 278 C, 1141
g. P. BATTESTI, O. BATTESTI et M. SELIM, Bull. Soc. chim., 1974, p.2214
h. C. METGE et C. BERTRAND, Bull. Soc. chim., 1975, 2178
i. J.P. GUETTE et M. LUCAS, Bull. Soc. chim., 1975, 2091
- 3 - M. GORODETSKY, E.LEVY, R.D. YOUSSEFYEH et Y. MAZUR, Tetrahedron, 1966, 22, 2039
- 4 - P. KELLER, G. EGGART, H. WEHRLI, K. SCHAFFNER et O. JEGER, Helv. chim. Acta, 1967, 50, 2259
- 5 -a. J.P. PETE et M.L. VIRIOT-VILLAUME, Bull. Soc. chim., 1971, p. 3699 et 3709
b. J.P. PETE et M.L. VIRIOT-VILLAUME, Tetrahedron Letters, 1969, p. 3573
c. M.L. VILLAUME, Thèse, Nancy, 1970, n° A0.5068.
- 6 - J.R. WILLIAMS, G.M. SARKISIAN, J. QUIGLEY, A. HASTUK et R. VANDER-VENNEN, J. org. Chem., 1974, 39, 1028
- 7 - A. BIENVENUE et B. DUCHATELLIER, Tetrahedron, 1972, 28, 833
- 8 - J.P. PETE, Thèse, Nancy, 1966, n° 66-237
- 9 -a. P. CAUBERE et B. LOUBINOX, Bull. Soc. chim., 1968, p. 3857 ; 1969, p. 2483
b. J.J. BRUNET, Thèse, Nancy, 1970
- 10 - R.D. CAMPBELL et H.M. GILOW, J. amer.chem. Soc., 1960, 82, 2389
- 11 -a. R.A. BRAUN et W.A. MOSHER, J.amer.chem.Soc., 1959, 80, 4919
b. K.H. SPOHN et E. BREITAIER, Chimia, 1971, 25, 365
c. J. ELGUERO, R. GELIN, S. GELIN et G. TARRAGÓ, Bull. Soc. chim., 1970, p. 231
- 12 -a. A. BUTENANDT et L. POSCHMANN, Chem.Ber., 1944, 77, 394
b. H. WEHRLI et K. SCHAFFNER, Helv.chim.Acta, 1962, 45, 385
c. M. FETIZON et J.C. GRAMAIN, Bull.Soc.chim., 1967, p. 1003
- 13 - C. ALTONA, H.J. GEISE et C. ROMERS, Tetrahedron, 1968, 24, 13
- 14 - F.D. LEWIS et R.W. JOHNSON, J.amer.chem.Soc., 1972, 94, 8914 ; Tetrahedron Letters, 1973, p. 2557

- 15 - D. BELLUŠ, Adv.in Photochemistry, Volume 8, 1971, Wiley-Interscience
- 16 - J. RIGAUDY et P. DERIBLE, Bull. Soc. chim., 1965, p. 3047, 3055, 3061
- 17 -a. H. NOZAKI, Z. YAMAGUTI et R. NOYORI, Tetrahedron Letters, 1965, p. 37
b. H. NOZAKI, Z. YAMAGUTI, T. OKADA, R. NOYORI et M. KAWANISI, Tetrahedron, 1967, 23, 3993
c. T. OKADA, K. KAMOGAWA, M. KAWANISI et H. NOZAKI, Bull.chem.Soc. Jap., 1970, 43, 2908
d. H. KATO, N. MIYAMATO, M. KAWANISI et H. NOZAKI, Tetrahedron, 1970, 26, 2975
- 18 -a. N.J. TURRO, W.B. HAMMOND et P.A. LEERMAKERS, J.amer.chem.Soc., 1965, 87, 2775
b. N.J. TURRO et T. COLE, Tetrahedron Letters, 1969, p. 3451
- 19 -a. R.C. COOKSON, A.G. EDWARDS, J. HUDEC et M. KINGSLAND, Chem. Comm., 1965, p. 98
b. H.V. HOSTETTLER, Tetrahedron Letters, 1965, p. 1941
c. A.P. KRAPCHO et F.J. WALLER, J.org.Chem., 1972, 37, 1079
- 20 - K. NAKANISHI, P. CROUCH, I. MIURA, X.DOMINGUEZ, A. SAMUDIO et R. VILLIARREAL, J.amer.chem.Soc., 1974, 96, 609
- 21 - E. TORREILLES et L. GIRAL, Bull. Soc. chim., 1973, p.319;1971,p.3018.
- 22 - T. MOMOSE, S. ATARASHI et O. MURAOKA, Tetrahedron Letters, 1974, p. 3697
- 23 - A. FEIGENBAUM et J.P. PETE, Résultats non publiés
- 24 - S. HUNIG et H. HOCH, Ann.Chem., 1968, 716, 68
- 25 - D.N. KIRK et M.P. HARTSHORN, Steroïd reaction mechanisms, Elsevier Publishing Company, 1968, p. 161
- 26 - R.O. CLINTON, R.L. CLARKE, F.W. STONNES, A.J. MANSON, K.F. JENNINGS et D.K. PHILLIPS, J.org.Chem., 1962, 27, 2800
- 27 - A.T.de B.ANDREWS, A.D. BOUL, G.D. MEAKINS et M.J. SLEDGE, J. chem.Soc., 1970, C, 1052
- 28 - T. RULL et G. OURISSON, Bull.Soc.chim., 1958, p. 1573
- 29 - B.V. PARANJAPE et J.L. PYLE, J.org.Chem., 1971, 36, 1009
- 30 - H.R. NACE et J.L. PYLE, J.org.Chem., 1971, 36, 81
- 31 - J.W. WILT, Free radicals, Vol. 1, J.Wiley and Sons, New-York, 1973, p. 340, p. 378

- 32 - T.M. PATRICK, J. org.Chem., 1952, 17, 1009, 1269
- 33 -a. J. GLOOR, G. BERNARDINELLI, R. GERDIL et K. SCHAFFNER, Helv.chim.Acta, 1973, 56, 2820
b. J. GLOOR et K.SCHAFFNER, Helv.chim.Acta, 1974, 57, 1815
c. M. KARVAS, F. MARTI, H. WEHRLI, K. SCHAFFNER et O. JEGER, Helv.chim.Acta, 1974, 57, 1851
- 34 -a. N.L.ALLINGER, J.A. HIRCH, M.A. MILLER, I.J. TYMINSKI et F.A. VAN CATLEDGE, J.amer.chem.Soc., 1968, 90, 1199.
b. N.L. ALLINGER, M.T. TRIBBLE, M.A. MILLER et D.H. WERTZ, J.amer.chem.Soc., 1971, 93, 1637
c. N.L. ALLINGER et F.WU, Tetrahedron, 1971, 27, 5093
d. N.L. ALLINGER et M.T. TRIBBLE, Tetrahedron, 1972, 28, 1191
- 35 -a. M. GORODETSKY et Y. MAZUR, J.amer.chem.Soc., 1968, 90, 6540
b. J.I. SEEMAN et H. ZIFFER, Tetrahedron Letters, 1973, p. 4409
c. N.C. YANG et R.H.K. CHEN, J.amer.chem.Soc., 1971, 93, 530
- 36 - A. PADWA et R. GRUBER, J.amer.chem.Soc., 1970, 92, 100, 107
- 37 -a. A. PADWA et W. EINSENHART, J.amer.chem.Soc., 1971, 93, 1400
b. A. PADWA, F. ALBRECHT, P. SINGH et E. VEGA, J.amer.chem.Soc., 1971, 93, 2928
- 38 -a. R.A. CORMIER, W.L. SCHREIBER et W.C. AGOSTA, Chem.Comm., 1972, p. 729
b. R.A. CORMIER, W.L. SCHREIBER et W.C. AGOSTA, J.amer.chem.Soc., 1973, 95, 4873
- 39 -a. H.J. ROTH et M.H. EL-RAIE, Tetrahedron Letters, 1970, p. 2445
b. H.J. ROTH et M.H. EL-RAIE, Arch.Pahrmaz., 1972, 305, 213, 229
c. H.J. ROTH, M.H. EL-RAIE et T. SCHRAUTH, Arch.Pharmaz., 1974, 307, 584
- 40 - P. GULL, H. WEHRLI et O. JEGER, Helv.chim.Acta, 1971, 54, 2158
- 41 -a. J.R. SCHEFFER, J. TROTTER, R.A. WOSTRADOWSKI, C.S. GIBBONS et K.S. BHANDARI, J.amer.chem.Soc., 1971, 93, 3813
b. J.R. SCHEFFER, K.S. BHANDARI, R.E. GAYLER et R.H. WIEKENKAMP, J.amer.chem.Soc., 1972, 94, 285
c. J.R. SCHEFFER, J. TROTTER, R.E. GAYLER et C.A. BEAR, Tetrahedron Letters, 1973, p. 2871
d. J.R. SCHEFFER, K.S. BHANDARI, R.E. GAYLER et R.A. WOSTRADOWSKI, J.amer.chem.Soc., 1975, 97, 2178
e. J.R. SCHEFFER et B.M. JENNINGS, Chem.Comm., 1975, p. 609
- 42 - W.L. SCHREIBER et W.C. AGOSTA, J.amer.chem.Soc., 1971, 93, 6292
- 43 - P. GULL, Y. SAITO, H. WEHRLI et O. JEGER, Helv.chim.Acta, 1974, 57, 863

- 44 - N. SUGIYAMA, K. YAMADA et H. AOYAMA, J.chem.Soc., 1971, C, 830
- 45 - P. DE MAYO et H. TAKESHITA, Can.J.Chem., 1963, 41, 440
- 46 -a. H. TAKESHITA, R. KIKUCHI et Y. SHOJI, Bull.chem.Soc.Japan, 1973, 46, 690
b. H. TAKESHITA et S. TANNO, Bull.chem.Soc.Japan, 1973, 46, 880
- 47 -a. G. BUCHI, J.A. CARLSON, J.E. POWEL et L.F. TIETZE, J.amer.chem.Soc., 1970, 92, 2165 ; 1973, 95, 540
b. H. NOZAKI, M. KURITA, T. MORI et R. NOYORI, Tetrahedron, 1968, 24, 1821
c. J.J. PARTRIDGE, N.K. CHADHA et M.L. USKOKOVIC, J.amer.chem.Soc., 1973, 95, 532
d. S.W. BALDWIN, R.E. GAWLEY, R.J. DOLL et K. HOLEUNG, J.org.Chem., 1975, 40, 1865
- 48 - P.J. WAGNER, Acc. of chem.Research, 1971, 4, 168
- 49 - W.G. DAUBEN, G.A. BOSWELL et W.H. TEMPLETON, J.amer.chem.Soc., 1961, 83, 5006
- 50 -a. P.J. WAGNER et R.G. ZEPP, J.amer.chem.Soc., 1972, 94, 7480
b. F.D. LEWIS et J.G. MAGYAR, J.amer.chem.Soc., 1973, 95, 5973
- 51 -a. A. PADWA et E. ALEXANDER, J.amer.chem.Soc., 1967, 89, 6376
b. A. PAWDA et D. EASTMAN, J.amer.chem.Soc., 1969, 91, 462
c. A. PAWDA, E. ALEXANDER et N. NIEMCYZK, J.amer.chem.Soc., 1969, 91, 456
d. A. PAWDA et W. EISENBERG, J.amer.chem.Soc., 1970, 92, 2590 ; 1972, 94, 5852, 5859
- 52 -a. F.D. LEWIS et R.A. RUDEN, Tetrahedron Letters, 1971, p. 715
b. F.D. LEWIS, R.W. JOHNSON et R.A. RUDEN, J.amer.chem.Soc., 1972, 94, 4292
c. F.D. LEWIS, R.W. JOHNSON et D.E. JOHNSON, J.amer.chem.Soc., 1974, 96, 6090
- 53 - E.C. ALEXANDER et J.A. ULIANA, J.amer.chem.Soc., 1974, 96, 5644
- 54 -a. F.D. LEWIS et T.A. MILLARD, J.amer.chem.Soc., 1972, 94, 3852
b. F.D. LEWIS, C.H. HOYLE, J.G. MAGYAR, H.G. HEINE et W. HARTMANN, J.org.Chem., 1975, 40, 488
c. Cf. (50 b)
- 55 - A. DE BOER et R.E. ELLWANGER, J.org.Chem., 1974, 39, 77
- 56 - G. BERTI, Gazz.chim.ital., 1956, 86, 655
- 57 - R. WEIDMAN, Bull.Soc.chim., 1971, p. 912

- 58 -a. W. REUSEN et D.B. PRIDDY, J.amer.chem.Soc., 1969, 91, 3677
b. D.B. PRIDDY et W. REUSEN, Tetrahedron Letters, 1970, p. 2637
c. L.F. FIESER et M.F. FIESER, Reagents for organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1967, p. 815
- 59 -C.D. DE BOER, W.G. HERKSTROETER, A. MARCHETTI, A.G. SCHULTZ et R.H. SCHLESSINGER, J.amer.chem.Soc., 1973, 95, 3963.
- 60 -a. M. OKI et H. IWAMURA, Bull.chem.Soc.Japan, 1962, 35, 1552.
b. J. MICHEL et P. CANONNE, Can.J.Chem., 1971, 49, 4084.
- 61 -C.L. Mc INTOSH, Can.J.Chem., 1967, 45, 2267.
- 62 -a. C.H. DE PUY, J.L. JONES et W.M. MOORE, J.amer.chem.Soc., 1973, 95, 477.
b. R. ESCALE et J. VERDUCCI, Bull.Soc.chim., 1974, p.1203.
- 63 -F.D. LEWIS et T.A. HILLIARD, J.amer.chem.Soc., 1970, 92, 6672.
- 64 -J.KOSSANYI et B. FURTH, Actualité Chimique 1974, n°2, p.7
- 65 -a. D.J. CRAM et K.C. DEWMIRST, J.amer.chem.Soc., 1959, 81, 5963
b. F. DARRE, A.M. LAMAZOUERE et J. SOTIROPOULOS, Bull.Soc.chim., 1975 p.829.
- 66 -M.G. COMBE, W.E. DENNY, G.D. MEAKINS, Y. MORISAWA et E.E. RICHARDS, J. chem. Soc., 1971, C, 2300.
- 67 -F.D. LEWIS, R.W. JOHNSON et D.R. KORY, J.amer.chem.Soc., 1974, 96, 6100.
- 68 -D. DE KEUKELEIRE et C. BLONDEEL, Abstracts of the E.U.C.H.E.M. Research conference on preparative aspects of photochemistry, Ghent, 1975.
- 69 -W.T.C. CHUANG et R.B. SCOTT, Chem.Comm., 1969, p.758
- 70 -T.J. CURPHEY, C.W. AMELOTTI, T.P. LAYLOFF, R.L. Mc CARTNEY et J.H. WILLIAMS, J.amer.chem.Soc., 1969, 91, 2817.
- 71 -J. ARMAND, L. BOULARES et P. SOUCHAY, C.R.Acad.Sci., 1973, 276C, 691.
- 72 -G.L. LANGE et M. BOSCH, Tetrahedron Letters, 1971, p.315.
- 73 -J.F. NORMANT, J.P. FOULON et H. DESHAYES, C.R.Acad.Sci., 1969, 269C, 1325.
- 74 -Organic Syntheses. Collective volume 4 -John Wiley and Sons. Inc. 1963, p.250.

- 75 -T. MATSUURA, Y. KITaura et R. NAKASHINA, Tetrahedron 1968, 24, 6601.
- 76 -K. SCHAFFNER et O. JEGER, Tetrahedron, 1974, 30, 1891.
- 77 -K. SCHAFFNER, Pure Appl.chem., 1968,16, 75.
- 78 -a. J.J. HLAVKA et P. BITHA, Tetrahedron Letters, 1966, p.3843.
b. B.E. KAPLAN et A.L. HARTWIG, Tetrahedron Letters, 1970,p.4855.
- 79 -T. GIBSON, J.org.Chem., 1974, 39, 845.
- 80 -a. M. OKI, H. IWAMURA, J. AIHARA et H. IIDA, Bull.chem.Soc.Japan, 1968, 41, 176.
b. T. SHISHIBORI, Bull.chem.Soc.Japan, 1968, 41, 1170.
c. T. SUGA, T. SHISHIBORI et T. MATSUURA, Bull.chem.Soc.Japan, 1968, 41, 1175.
- 81 -P.J. WAGNER et J. KOICHEVAR, J.amer.chem.Soc., 1968, 90, 2232.
- 82 -N.J. TURRO, J.C. DALTON, K. DAWES, G. FARRINGTON, R. HAUTALA, D. MORTON, M. NIEMCZYK et N. SCHORE, Acc.chem.Research, 1972,5,92.
- 83 -J.P. MORIZUR, B. FURTH et J. KOSSANYI, Bull.Soc.chim., 1970,p.1959.
- 84 -a. B.D. CHALLAND, Can.J.chem., 1969, 47,6.
b. J.S. BRADSHAW, R.D. KNUDSEN et W.W.PARISH, Chem.Comm.,1972,p.1321.
c. Cf. (51c).
- 85 -a. M. GORODETSKY et Y. MAZUR, Tetrahedron , 1966, 22, 3607.
b. M. GORODETSKY et Y. MAZUR, Tetrahedron Letters, 1963, p.369.
- 86 -L. RUZICKA et W.H. FISCHER, Helv.chim.Acta, 1936, 19, 1371.
- 87 -D.R.H. BARTON, F. Mc CAPRA, P.J. MAY et F. THUDIUM, J.chem.Soc., 1960, p.1297.
- 88 -C.S. MARKOS et W. REUSCH, J.amer.chem.Soc., 1967, 89, 3363.
- 89 -a. C.W. SHOPPEE et J.C.P. SLY, J.chem.Soc., 1959, p.345.
b. J. MUZART, Thèse 3ème Cycle, Reims, 1972.
- 90 -a. B.S. SMITH et H.R. NACE, J.amer.chem.Soc., 1954, 76, 6119.
b. Cf.(29).
- 91 -J.J. BASSELIER, C. GUEREMY et S. JULIA, Bull.Soc.chim., 1965, p.2988.
- 92 -E.DUNKELBLUM et D. HOFFER, J.chem.Soc., Perkin Trans.I, 1973, p.1707.
- 93 -a. R. JACQUIER, C. PETRUS, F. PETRUS et M. VALENTIN, Bull.Soc.chim., 1970, p.2629 et références citées.
b. D.J. SARDELLA, D.H. HEINERT et B.L. SHAPIRO, J.org.Chem., 1969, 34, 2817.

- 94 -J. MUZART et J.P. PETE, Bull.Soc.chim., 1973, p.1376.
- 95 -L'hydrogène hydroxylique de la dimédone résonne à 3,35 ppm en R.M.N.
- 96 -J.D. BILLIMORIA, J.chem.Soc., 1955, p.1126.
- 97 -K. SALISBURY, J.amer.chem.Soc., 1972, 94, 3707.
- 98 -R. RATCLIFFE et R. RODEHORST, J.org.Chem., 1970, 35, 4000.
- 99 -H.J.WÜTHRICH, A. SIEWINSKI, K. SCHAFFNER et O. JEGER, Helv.chim. Acta, 1973, 56, 239.
- 100 -a. J.N. HINES, M.J. PEAGRAM, E.J. THOMAS et G.H. WITHAM, J.chem.Soc., Perkin Trans.I, 1973, p.2332.
b. P. DESLONGCHAMPS, C. MOREAU, D. FREHEL et R. CHENEVERT, Can.J. chem., 1975, 53, 1204.
- 101 -J. KAGAN et B.E. FIRTH, J.org.Chem., 1974, 39, 3145.
- 102 -J. KAGAN, J.T. PRZYBYTEK, B.E. FIRTH et S.P. SINGH, Tetrahedron Letters, 1972, p. 5133.
- 103 -A.A. GORMAN, R.L. LEYLAND, M.A.J. RODGERS et P.G. SMITH, Tetrahedron Letters, 1973, p.5085.
- 104 -J.D. COYLE et H.A.J. CARLESS, Chem.Soc.Rev., 1972, 1, 465.
- 105 -a. W.C. HERNDON, Tetrahedron Letters, 1971, p.125.
b. H.A.J. CARLESS, J.Chem.Soc., Perkin Trans. II, 1974, p.834.
c. Y. SHIGEMITSU, S. YAMAMOTO, T. MIYAMOTO et Y. ODAIRA, Tetrahedron Letters, 1975, p.2819.
d. A.J. WARGHESE, Photochemistry and Photobiology, 1975, 21, 147.
- 106 -J.P. PETE, Bull.Soc.chim., 1967, p.357.
- 107 -a. J.L. PIERRE, Ann.Chim., 1966, p.383.
b. A.B. TURNER, R.E. LUTZ, N.S. Mc FRAINE et D.W. BOYKIN, J.org.Chem., 1971, 36, 1107.
- 108 -S.L. MUROV, Handbook of photochemistry, M. Decker, Inc. New-York 1973.
- 109 -I. ELPHIMOFF-FELKIN et M. VERRIER, Bull.Soc.chim., 1967, p.1047.
- 110 -N. SCHAMP et M. VANDEVALLE, Bull.Soc.chim.Belges, 1966, 75, 539.

- 111 -a. A.PADWA et A. AU, J.amer.chem.Soc., 1974, 96, 1633.
b. A. PADWA et G.A. LEE, J.amer.chem.Soc., 1974, 96, 1634
c. A. PADWA, D. DEHM, T. OINE et G.A. LEE, J.amer.chem.Soc., 1975, 97, 1837.
- 112 -R.D. CAMPBELL et H.M. GILOW, J.amer.chem.Soc., 1962, 84, 1440.
- 113 -C.R. HAUSER, B.I. RINGLER, F.W. SWAMER et D.F. THOMPSON, J.amer.chem.Soc., 1947, 69, 2649.
- 114 -A. YOGEV, M. GORODETSKY et Y. MAZUR, J.amer.chem.Soc., 1964, 86, 5208.
- 115 -a. Z. YOSHIDA et H. OGOSHI, Tetrahedron, 1970, 26, 4691.
b. P. COURTOT, J. LE SAINT, C.R. Acad.Sci., 1972, 274C, 426.
c. Cf.(2g).
- 116 -a. M. BERGON et J.P. CALMON, C.R. Acad.Sci., 1971, 273C, 181
b. Cf. (2d).
- 117 -M. GORODETSKY et Y. MAZUR, J.amer.chem.Soc., 1964, 86, 5213.
- 118 -a. J.C. JACQUESY, R. JACQUESY, J.LEVISALLES, J.P. PETE et H. RUDLER, Bull.Soc.chim., 1964, p.2224.
b. J. MUZART et J.P. PETE, Bull.Soc.chim., 1973, p.1376.
- 119 -H.J. REICH, M. JAUTELAT, M.T. MESSE, F.J. WEIGERT et J.D. ROBERTS, J.amer.chem.Soc., 1969, 91, 7445.
- 120 -a. A. ENGER, A. FEIGENBAUM, J.P. PETE et J.L. WOLFHUGEL, Tetrahedron Letters, 1975, p.959.
b. D. GUENARD et R. BEUGELMANS, Bull.Soc.chim., 1975, p.2202 et référence citée.
- 121 -a. C.T. PEDERSEN et C. LOHSE, J.chem.Soc., Perkin Trans.I, 1973, p.2837
b. G. QUINKERT, Angew.Chem.intern.Ed., 1972, 11, 1072
c. C.T. PEDERSEN, C. LOHSE, N.LOZACH et J.P. SAUVE, J.chem.Soc., Perkin Trans.I, 1976,p.167.
- 122 -J.E. DUBOIS et M. DUBOIS, C.R. Acad.Sci., 1963, 256, 715.
- 123 -L.E. FRIEDRICH et G.B. SCHUSTER, J.amer.chem.Soc., 1971, 93, 4603.
- 124 -P. CAUBERE et J.J. BRUNET, Tetrahedron, 1972, 28, 4859.

- 125 -a. P. MARKOV, L. SHISHKOVA et Z. Z. DRAVKOVA, Tetrahedron Letters, 1972, p.4017
b. P. MARKOV, L. SHISHKOVA et A. RADUSHEV, Tetrahedron, 1973, 29, 3203.
c. D. VEIEROV, T. BERCOVICI, E. FISCHER, Y. MAZUR et A. YOGEV, J. amer. chem. Soc., 1973, 95, 8173.
- 126 -a. P. COURTOT et J. LE SAINT, Tetrahedron Letters, 1973, p. 33.
b. P. COURTOT, J. LE SAINT et N. PLATZER, Bull. Soc. chim., 1969, p. 3281
c. P. COURTOT, J. LE SAINT et R. PICHON, Bull. Soc. chim. 1975, p. 2538.
- 127 -F.D. LEWIS, Tetrahedron Letters, 1970, p. 1373.
- 128 -M.C. FLOWERS, R.M. PARKER et M.A. VOISEY, J. chem. Soc., 1970, B, 239.
- 129 -a. J.P. QUINTARD et M. PEREYRE, Bull. Soc. chim., 1972, p. 1950
b. M. PEREYRE et J.Y. GODET, Tetrahedron Letters, 1970, p. 3653
- 130 -H.O. HOUSE et D.J. REIF, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 6525
- 131 -R.D. ABELL, J. chem. Soc., 1912, 101, 989
- 132 - J.M. CONIA, F. LEYENDECKER, Bull. Soc. chim., 1967, p. 830.
- 133 -R.M. ROBERTS, R.G. LANDOLT, R.N. GREENE et E.N. HEYER, J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 1404.
- 134 -a. B. MOISAN, Thèse, Rennes 1973.
b. A. FOUCAUD, Communication personnelle.
- 135 -a. T.G. FOURIE, D. FERREIRA et D.G. ROUX, Chem. Comm., 1974, p. 760.
b. D.G. ROUX et D. FERREIRA, Phytochemistry, 1974, 13, 2039.
c. F. DU R. VOLSTEEDT, G.J.H. RALL et D.G. ROUX, Tetrahedron Letters, 1973, p. 1001.
- 136 -a. R.G. ZEPP et P.J. WAGNER, J. amer. chem. Soc., 1970, 92, 7466.
b. N.J. TURRO et T.J. LEE, J. amer. chem. Soc., 1970, 92, 7467.
- 137 -A. PADWA, Organic Photochemistry, Vol. 1, O.L. CHAPMAN, M. DECKER, New York, 1967, p. 91.
- 138 -K. MARUYAMA, S. ARAKAWA et T. OYSUKI, Tetrahedron Letters, 1975, p. 2433.
- 139 -D.J. CRAM, N.L. ALLINGER et H. STEINBERG, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 6132.

- 140 -D.D. RIDLEY et M. STRALOW, Chem. Comm. 1975, p.400.
- 141 -a. P.A. LEVENE et A. WALTI, Org.Syntheses, coll. vol.II, 1943, p.5
b. J.P. GUETTE et N. SPASSKY, Bull.Soc.chim., 1972, p.4217.
- 142 -BEILSTEIN :B8², 88.
- 143 -P.F. CASALS, J. FERARD, R. ROPERT et M. KERAVEC, Tetrahedron Letters, 1975, p.3909.
- 144 -a. P.J. WAGNER, I.E. KOICHEVAR et A.E.KEMPPAINEN, J.amer.chem.Soc., 1972, 94, 7489.
b. Cf. (48).
- 145 -a. S.P. PAPPAS, R.M. GRESHAM et M.J. MILLER, J.amer.chem.Soc., 1970, 92, 5797.
b. S.P. PAPPAS, L. BAO, J.amer.chem.Soc., 1973, 95, 7906.
- 146 -W. REUSCH, D.F. ANDERSON et C.K. JOHNSON, J.amer.chem.Soc., 1968, 90, 4988.
- 147 -H.E. ZIMMERMAN, 17 th National Organic Symposium of the American Chemical Society, 1961, p. 31.
- 148 -H.E. ZIMMERMAN, B.R. COWLEY, C.Y. TSENG et J.W. WILSON, J.amer.chem. Soc., 1964, 86, 947.
- 149 -J. KAGAN, Communication personnelle.
- 150 -C. MAIGNAN, R. ROUESSAC, Bull.Soc.chim., 1976, p.550.
- 151 -M. TOKUDA, V.V. CHUNG, A. SUZUKI et M. ITOH, J.org. Chem., 1975, 40, 1858.
- 152 -R.S. BECKER, R.O. BOST, J. KOLC, N.R. BERTONIERE, R.L. SMITH et G.W. GRIFFIN, J.amer.chem.Soc., 1970, 92, 1302.
- 153 -D.I. SCHUSTER, Pure and applied chem., 1975, 41 601.
- 154 -A. LABLACHE-COMBIER, Bull.Soc.chim., 1972, p.4791.
- 155 -a. M. CHARPENTIER-MORIZE, Bull.Soc.chim., 1974, p.343.
b. M. CHARPENTIER-MORIZE, J.M. LEFOUR et N.T. ANH, Tetrahedron Letters, 1974, p.1729.

C H A P I T R E V

DISCUSSION SUR LE REARRANGEMENT
PHOTOCHIMIQUE DES α -EPOXYCETONES.

Le but de ce travail était de déterminer les limites et le mécanisme de la réaction d'épimérisation ainsi que l'influence des groupes environnants et de l'angle dièdre entre les chromophores sur la photochimie des époxycétones. Nous avons pu préciser ces différents points et montrer que la nature des groupes environnants oriente fortement le cours de la photolyse.

I.- MECANISME DE L'EPIMERISATION (influence de l'état excité et des groupes environnants).

A partir d'un oxiranne doué de pouvoir rotatoire et dont les carbonnes C_{α} et C_{β} sont chiraux, l'épimérisation résulte :

- ou bien d'une seule épimérisation en C_{α} ou C_{β} , ce qui conduit à une isomérisation géométrique avec formation de produits optiquement actifs,

- ou bien épimérisation en C_{α} et C_{β} , ce qui conduit à la racémisation du produit de départ.

Si un seul des deux carbonnes C_{α} ou C_{β} est chiral, l'épimérisation du centre chiral qui est une isomérisation géométrique correspond également à une racémisation du produit de départ.

D'après l'examen de nos résultats, nous pensons que la rupture $C_{\alpha}-C_{\beta}$ cause probablement les épimérisations observées. L'objet de ce paragraphe est de discuter les arguments en faveur ou opposés à ce processus.

1. *Influence de l'état excité.*

L'étude des oxydes de benzylidène-cyclohexanone et de dyprone a montré en accord avec les résultats de l'équipe de SCHAFFNER (1) qu'un état excité triplet favorise cette réaction. L'absence (ou la diminution) dans ces conditions, du processus de formation de β -dicétone pourrait être liée à l'augmentation de l'épimérisation.

2. Influence des groupes environnants.

Les groupes environnants influent de deux manières sur ce processus.

- Lorsque l'époxydène porte en β deux groupes ayant d'après l'échelle de REUSCH (2) une faible aptitude migratrice, l'épimérisation devient compétitive ; c'est le cas des oxydes de pulégone (3), de dypnone et de la dispiro(4.0.4.1.1)-oxo-11-undécanone-1 (1). De même, la comparaison des oxydes de chalcone¹ et de dypnone est significative à ce sujet: le remplacement de l'hydrogène en β , bon groupe migrant, par un méthyle, mauvais groupe migrant, correspond à la mise en évidence de l'épimérisation.

- La nature du groupe en α intervient également dans la mesure où il peut faciliter le croisement intersystème et favoriser ainsi le processus d'épimérisation.

3. Nature de la liaison rompue au cours du processus d'épimérisation.

ZIMMERMAN (4) propose une rupture C_2-C_3 tandis que l'équipe suisse (1) ne réussit pas à trancher entre les ruptures C_2-O et $C_\alpha-C_\beta$.

Nos études, notamment sur des molécules dédoublées, montrent

- que la rupture épimérisante C_2-O est impossible à partir des époxydes de benzylidène cyclohexanone et qu'elle est improbable à partir des oxydes de dypnone car aucune trace de la β -dicétone 110 n'est mise en évidence.

- que la rupture épimérisante $C_\beta-O$ est impossible à partir des oxydes de dypnone^{AA} et qu'elle est improbable à partir des époxydes de benzylidène-cyclohexanone car nous n'avons pas isolé l' α -dicétone correspondante.

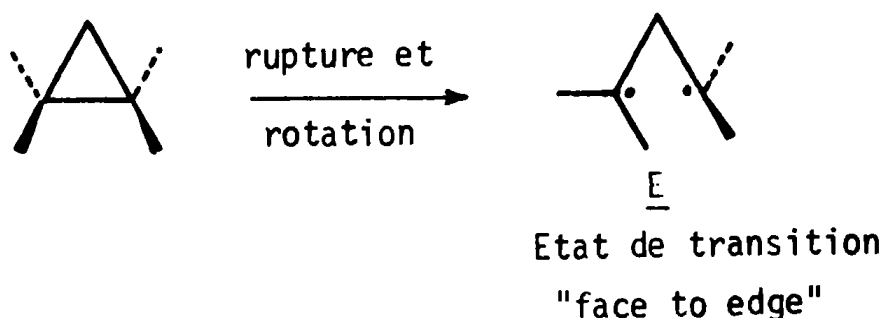
AA Nous avons vérifié que l'oxyde de trans-chalcone ne s'épimérise pas photochimiquement.

AA Comme l'oxyde de cis-dypnone ne contient pas de quantité décelable de deutérium lors de sa synthèse photochimique en présence de D_2O , l'épimérisation de C_2 ne résulte pas d'une photoénolisation.

Par contre, nous envisageons dans chaque cas, une rupture $C_{\alpha}-C_{\beta}$ et on peut supposer que la nature de la liaison rompue lors de l'épimérisation ne dépend pas de l'époxycétone considérée lorsque la nature des substituants aux extrémités de l'oxiranne est peu modifiée.

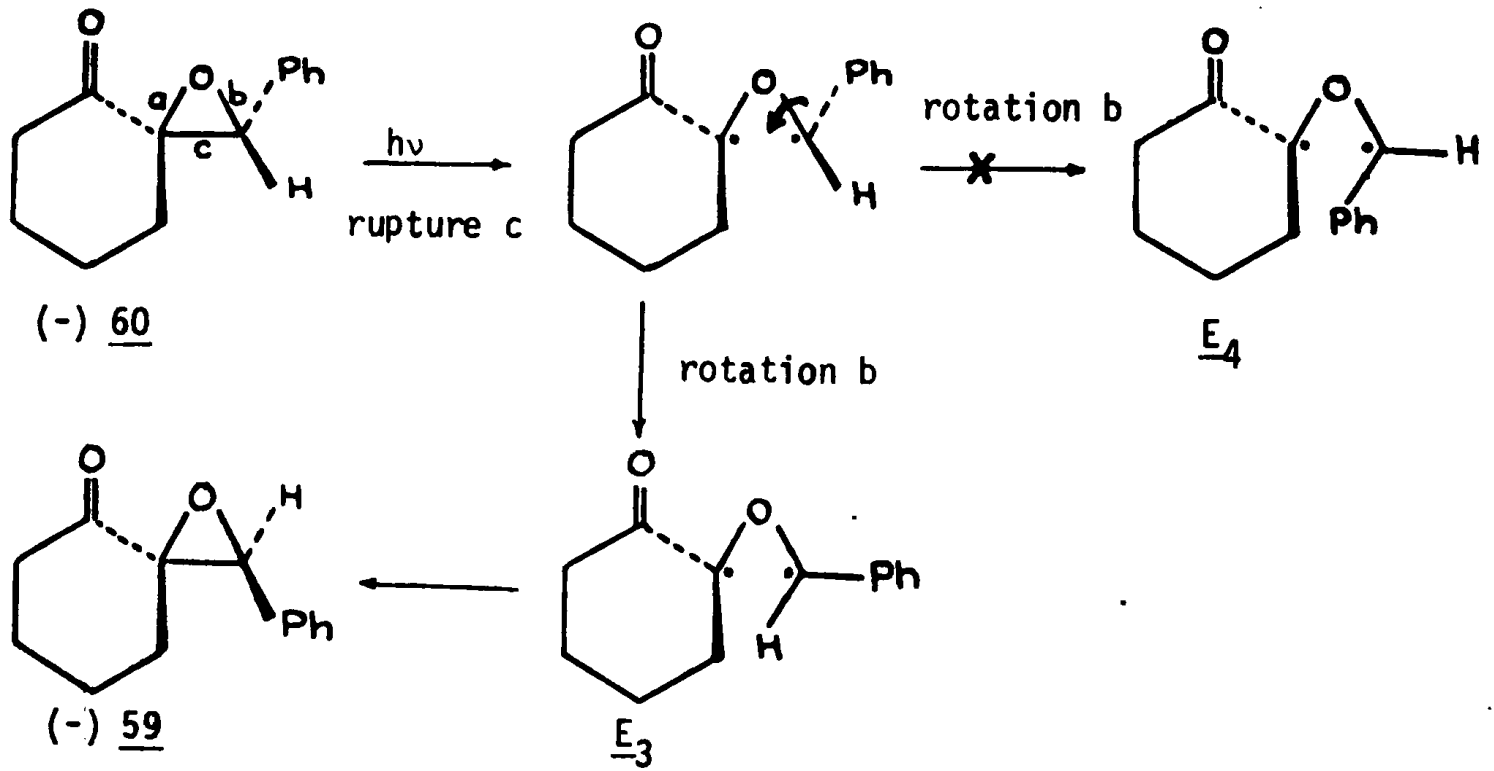
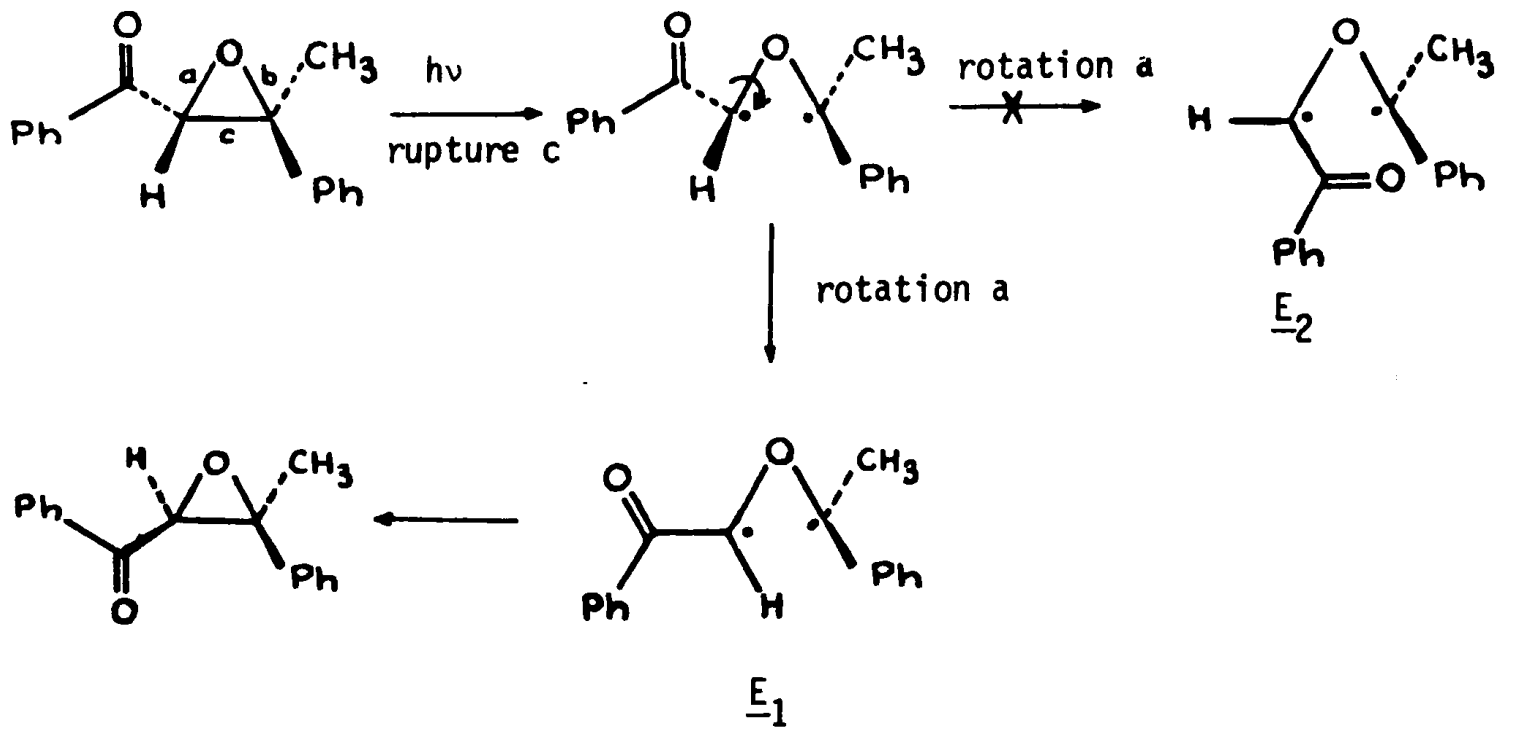
L'analogie entre cyclopropanes et oxirannes permet de fournir une explication rationnelle.

L'isomérisation des cyclopropanes substitués s'effectue par rupture de la liaison la plus substituée (5 à 10). Les calculs théoriques (13, 14) montrent que l'évolution d'un cyclopropane s'effectue avec passage par l'état de transition \underline{E} appelé "face to edge" où un seul groupement méthylène est devenu par rotation coplanaire avec le cycle carboné.



Les expériences effectuées sur des benzoylcyclopropanes montrent que, même à partir d'un état excité triplet (11), la rotation s'effectue de manière stéréosélective autour d'une des deux liaisons voisines. En général, la rotation se fait autour de la liaison la moins substituée ou portant les substituants les moins volumineux; la configuration absolue du centre le plus encombré est alors conservée (5 à 10).

Si on considère une stéréosélectivité semblable pour l'épimérisation des oxirannes, après rupture $C_{\alpha}-C_{\beta}$, la rotation préférentielle autour de la liaison la moins substituée c'est-à-dire la liaison $C_{\beta}-O$ pour l'oxyde de benzylidène-cyclohexanone (-) 60, la liaison $C_{\alpha}-O$ pour les oxydes de dypnone (+) et (-) 62, avec formation des états de transition "face to edge" \underline{E}_1 et \underline{E}_3 présentant une répulsion stérique plus faible que dans \underline{E}_2 et \underline{E}_4 , rend compte des résultats obtenus.



E_1 , E_2 , E_3 et E_4 sont des états de transition

L'évolution de \underline{E}_1 et \underline{E}_3 peut conduire aux isomères géométriques des époxycétones de départ.

Remarques.

1. L'épimérisation par rupture $C_\alpha-C_\beta$, favorisée à partir d'un état triplet, est en accord avec la formation des produits d'addition 102 et 103 par addition de l'acétone sur les centres C_α et C_β des époxydes de la benzylidène-2-cyclohexanone excités à l'état triplet.

2. Une rupture $C_\alpha-C_\beta$ de l'oxiranne permet également d'expliquer l'épimérisation de la dispiro (4.0.4.1.)-oxo-11-undécanone-1 (1) et des oxydes de pulégone (2). Après ouverture de la liaison $C_\alpha-C_\beta$ et comme les extrémités C_α et C_β sont toutes disubstituées, la rotation s'effectue autour des liaisons $C_\alpha-O$ et $C_\beta-O$; la rotation autour de $C_\beta-O$ ne fournit pas d'isomérisation tandis que celle autour de $C_\alpha-O$ peut conduire à l'épimère. L'importance du processus de rotation autour de $C_\beta-O$ et du retour au produit de départ sans rotation peut expliquer en partie les faibles rendements quantiques observés (1).

3. L'imprécision de nos résultats ne permet pas d'exclure une racémisation partielle de l'époxyde de benzylidène-cyclohexanone (+) 59. Cette racémisation qui ferait intervenir probablement la rotation autour des deux liaisons $C_\alpha-O$ et $C_\beta-O$, serait cependant un processus minoritaire.

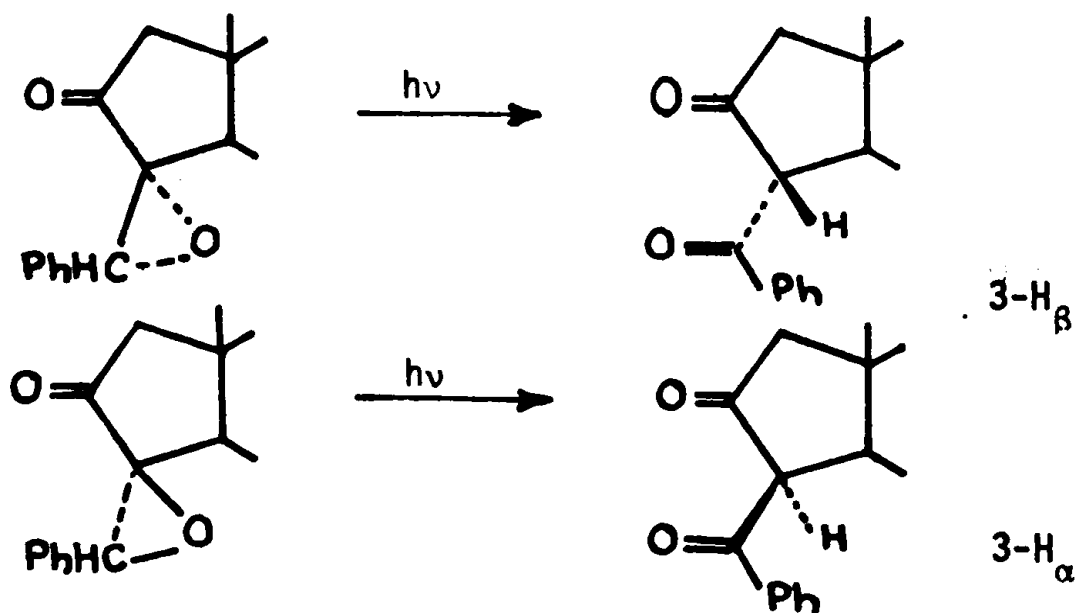
4. La nature des groupes environnant l'oxiranne, en favorisant une des deux rotations joue, là encore, un rôle sur le processus d'épimérisation.

5. La présence d'un phényle en β n'augmente pas de manière importante le taux d'épimérisation ; il semblerait qu'il n'y a pas de stabilisation d'un intermédiaire sur le chemin réactionnel conduisant à l'isomérisation géométrique ou à la racémisation.

II.- MECANISME DE LA FORMATION DE LA β -DICETONE : rupture $C_{\alpha}-O$ (influence de la stéréochimie de l'oxirane en série stéroïde).

Sauf pour les oxydes de dynone, la β -dicétone, qui a toujours été obtenue, constitue le plus souvent le seul produit primaire mis en évidence. Sa formation en présence de pipérylène, son absence (Cf. p. 169) ou la diminution de son rendement (1) lors d'irradiations sensibilisées montrent qu'elle prend naissance principalement à partir de l'état singulet.

Bien qu'une rupture $C_{\alpha}-O$ soit nécessaire pour obtenir la β -dicétone, cette rupture ne permet pas l'épimérisation ; ceci signifie que l'évolution du biradical éventuel vers la molécule de départ ou vers la β -dicétone est plus rapide que la rotation autour de $C_{\alpha}-C_{\beta}$. Une durée de vie brève de ce biradical est bien en accord avec le caractère singulet de la réaction, mais un processus où la rupture $C_{\alpha}-O$ est concomitante avec la migration du groupe en β rend compte de façon plus satisfaisante de l'absence d'épimérisation. Un processus concerté rend compte également de la migration régiospécifique du substituant en β et de l'inversion de la configuration en α observée en série benzylidène-2-5 α -cholestanone-3 et dans les travaux de M.L. VIRIOT-VILLAUME et J.P. PETE (12). De même, un tel processus peut être envisagé en série benzylidène-3-A-nor-5 α -cholestanone-2 ; dans ces conditions, les composés à oxirane α conduiraient directement à la β -dicétone 3-H $_{\beta}$, tandis que ceux à oxirane β conduiraient initialement à la β -dicétone 3-H $_{\alpha}$.



Nous avons montré précédemment que la forme dicarboxylée 3-H_β est plus stable que la forme énolique ; comme la forme dicarboxylée 3-H_α devrait être très instable d'après l'examen des modèles de DREIDING, son évolution vers la forme énolisée plus stable est sans doute trop rapide dans le milieu réactionnel pour être observée.

La formation de β-dicétone à partir d'une α-époxy-cétone spirannique s'explique donc bien par un processus synchrone avec inversion de la configuration en C_α ; l'énolisation serait un processus secondaire.

III.- RUPTURE C_β-O (influence des substituants en β)

Nous avons isolé deux composés provenant d'une rupture C_β-O de l'oxirane : le diphényl-1,3-butène-3-one-1-ol-2 106 et la diphényl 1,3-butadione-1,2 108. Cependant, dans ces deux cas, la rupture C_β-O est d'une autre nature que les ruptures de l'oxirane précédemment envisagées. En effet, les ruptures C_α-O et C_α-C_β constituent la première étape de l'évolution de l'époxy-cétone excitée, tandis que la formation de 106 fait intervenir préalablement l'arrachement d'un hydrogène en γ par le carbonyle excité et que l'α-dicétone 108 se forme par excitation du chromophore en β. La nature des substituants en β intervient donc directement dans la formation de ces deux composés.

Remarque.

Comme la migration 1,2 d'un hydrogène radicalaire est interdite (15), la formation de l'α-dicétone s'effectue probablement par un processus concerté, l'ouverture de la liaison C_β-O serait alors concertée avec la migration de l'hydrogène situé en α.

IV.- INFLUENCE DE L'ANGLE DIÈDRE ENTRE LES CHROMOPHORES.

La valeur de cet angle est représentative du recouvrement entre les deux chromophores. Sa valeur est de 90 ou 120° dans les molécules de conformation s-cis que nous avons étudiées.

N'ayant pas observé de différence importante de la vitesse de réarrangement de ces composés, la valeur de cet angle semble peu influencer sur la photoréactivité des α -époxycétones.

V.- PHOTOREARRANGEMENT EN PRESENCE DE T.B.S.

En présence de T.B.S., nous avons mis en évidence des β -cétols et constaté l'absence de β -dicétones. Cependant, le mécanisme incertain d'action de ce réducteur ne permet pas de tirer de conclusion des résultats obtenus.(16).

Le photoréarrangement d'une α -époxycétonne peut donc impliquer la rupture de l'une des trois liaisons de l'oxiranne ; la nature des substituants fixés sur le système époxycétonne influe sur les ruptures observées. Contrairement à ce qui est généralement supposé, ces ruptures pourraient faire intervenir le plus souvent des réactions concertées.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) H.J. WÜTHRICH, A. SIEWINSKI, K. SCHAFFNER et O. JEGER, *Helv. chim. Acta*, 1973, 56, 239.
- (2) C.S. MARKOS et W. REUSCH, *J. amer. chem. Soc.*, 1967, 89, 3363
- (3) C.K. JOHNSON, B. DOMINY et W. REUSCH, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, 85, 3894.
- (4) H.E. ZIMMERMAN, 17 th. national organic chemistry Symposium, Bloomington, 1961, p.31.
- (5) a) N.E. HOWE, E.W. YANKEE et D.J. CRAM, *J. amer. chem. Soc.*, 1973, 95, 4230.
b) A.B. CHMURNY et D.J. CRAM, *J. amer. chem. Soc.*, 1973, 95, 4236.
- (6) D.E. Mc GREER et J.W. Mc KINLEY, *Can. J. chem.*, 1973, 51, 1487.
- (7) a) W.L. CARTER et R.G. BERGMAN, *J. amer. chem. Soc.*, 1968, 90, 7344
b) R.G. BERGMAN et W.L. CARTER, *J. amer. chem. Soc.*, 1969, 91, 7411.
- (8) W. von E. DOERING et K. SACHDEV, *J. amer. chem. Soc.*, 1974, 96, 1168.
- (9) J.A. BERSON, L.D. PEDERSEN et B.K. CARPENTER, *J. amer. chem. Soc.*, 1975, 97, 240.
- (10) a) P.H. MAZZOCHI et R.S. LUSTIG, *J. amer. chem. Soc.*, 1975, 97, 3714
b) P.H. MAZZOCHI et H.J. TAMBURIN, *J. amer. chem. Soc.*, 1975, 97, 555
- (11) a) H.E. ZIMMERMAN, S.S. HIXSON et E.F. Mc BRIDE, *J. amer. chem. Soc.*, 1970, 92, 2000.
b) H.E. ZIMMERMAN, C.M. MOORE, *J. amer. chem. Soc.*, 1970, 92, 2023.
- (12) M.L. VIRIOT-VILLAUME et J.P. PETE, *Bull. Soc. chim.*, 1971, p.3709.
- (13) a) L. SALEM, *Bull. Soc. chim.*, 1970, p.3161
b) Y. JEAN et L. SALEM, *Chem. Comm.*, 1971, p.382.
c) J.A. HORSLEY, Y. JEAN, C. MOSER, L. SALEM, R.M. STEVENS et J.S. WRIGHT, *J. amer. chem. Soc.*, 1972, 94, 279.
d) L. SALEM et C. ROWLAND, *Angew. chem.*, 1972, 11, 92.
- (14) P.J. HAY, W.J. HUNT et W.A. DOGGARD III, *J. amer. chem. Soc.*, 1972, 94, 638.
- (15) J.W. WILT, *Free radicals*, Vol.1, J. Wiley and Sons, New-York, 1973, p.340, p.378.
- (16) a) P.J. WAGNER, *J. amer. chem. Soc.*, 1967, 89, 2503
b) N.J. TURRO et D.M. Mc DANIEL, *Molec. Photochem.*, 1970, p.39
c) J.P. QUINTARD et M. PEREYRE, *Bull. Soc. chim.*, 1972, p.1950.

CONCLUSION

La réaction d'épimérisation photochimique des α -époxy cétones dont nous voulions déterminer le mécanisme, a nécessité un long travail de synthèse d'autant plus que pour résoudre le problème posé, la stéréochimie des différents composés préparés a dû être déterminée avec précision, et que les premières séries étudiées ne donnaient pas d'épimérisation. Le dédoublement des époxy cétones nous a conduit à étudier leur réduction stéréospécifique ; le modèle de PIERRE, légèrement modifié, permet de prévoir la stéréochimie de la réduction d' α -époxy cétones par le borohydrure de sodium.

Du point de vue photochimique, les résultats obtenus contribuent à une meilleure connaissance du photoréarrangement des α -époxy cétones et mettent en évidence plusieurs réactions intéressantes des photoproduits.

Le photoréarrangement des α -époxy cétones peut faire intervenir la rupture de l'une des trois liaisons de l'oxirane suivant la nature des groupes environnants. La rupture $C_{\alpha}-C_{\beta}$ permet l'épimérisation et la formation d'un adduit avec l'acétone, la rupture $C_{\beta}-O$ conduit à une α -dicétone et un cétoI éthylénique, la rupture $C_{\alpha}-O$ fournit une β -dicétone.

L'équilibre entre les formes tautomères d'une β -dicétone peut être suffisamment lent pour permettre l'obtention de plusieurs de ses formes cristallisées, différentes également en solution.

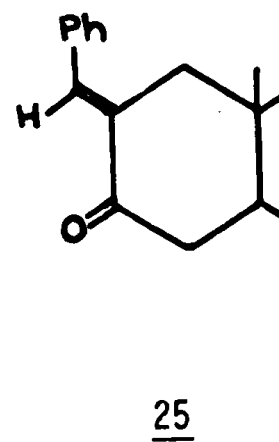
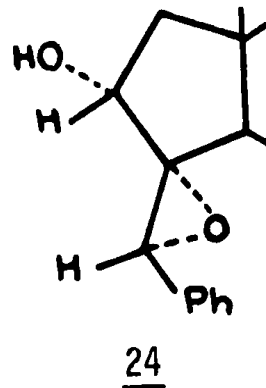
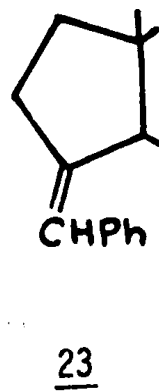
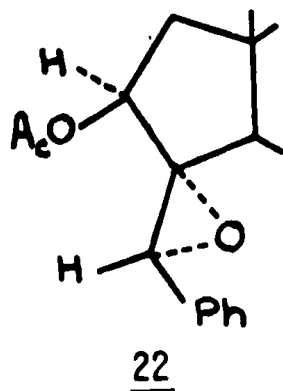
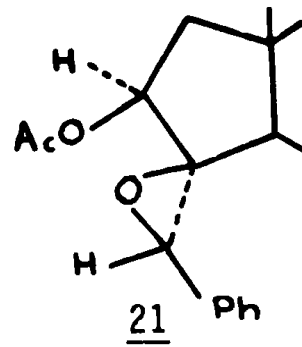
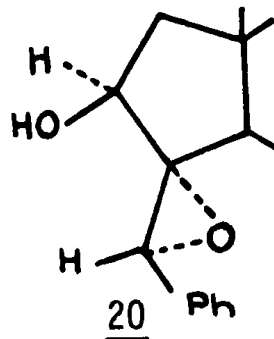
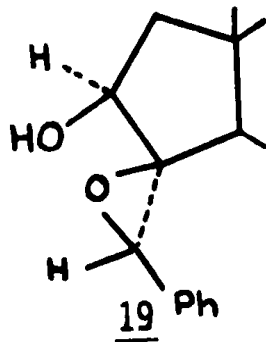
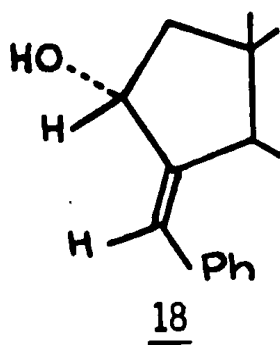
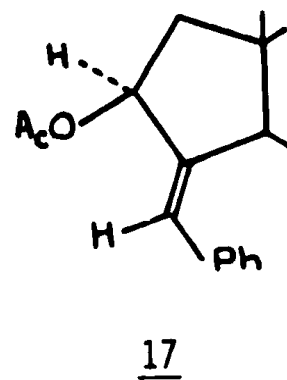
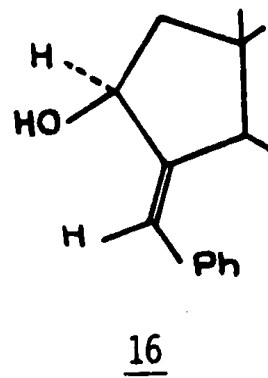
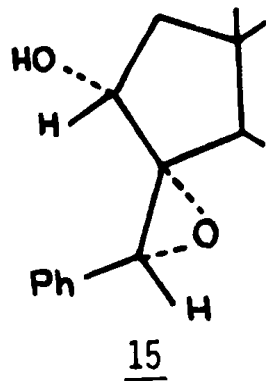
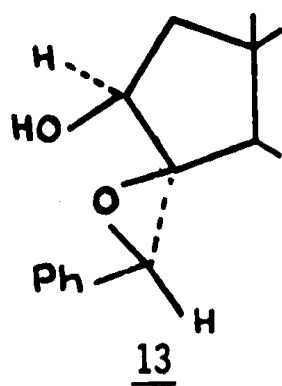
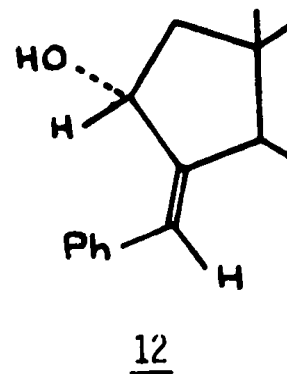
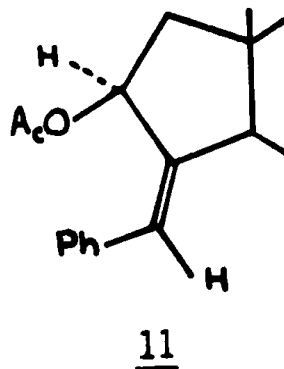
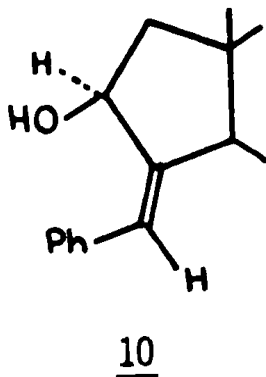
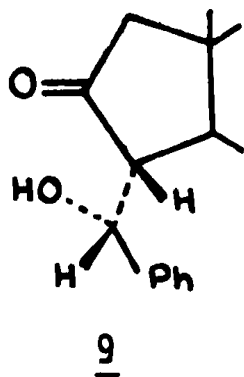
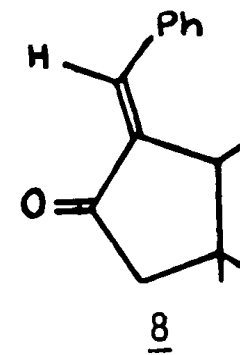
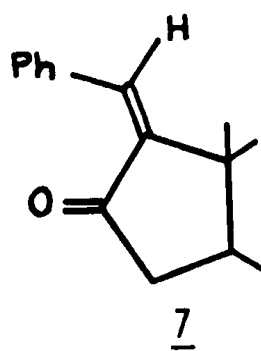
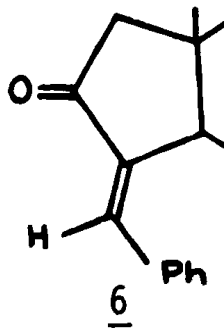
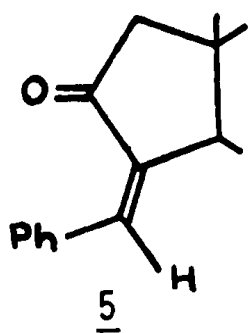
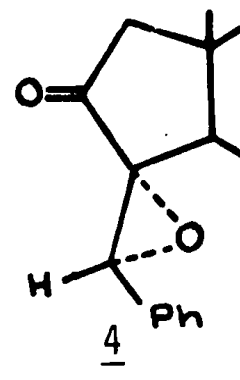
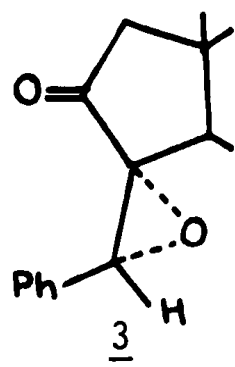
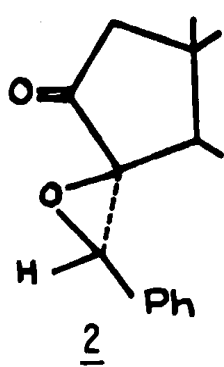
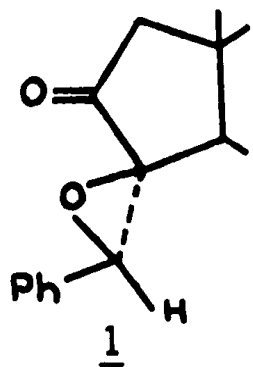
En examinant la photochimie des photoproduits, nous avons dégagé les principaux facteurs régissant la cyclisation photochimique stéréospécifique des α -benzoylcyclanes et nous avons mis en évidence un nouveau type de migration 1,2 d'un benzoyle.

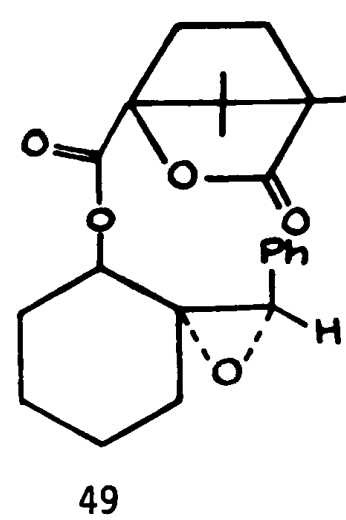
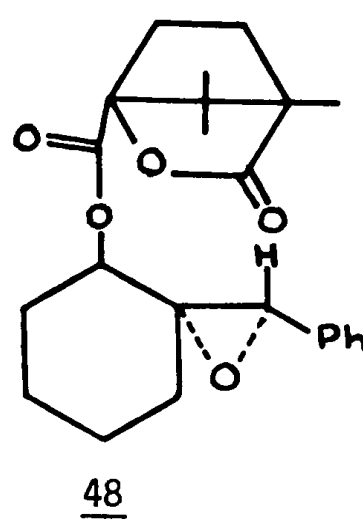
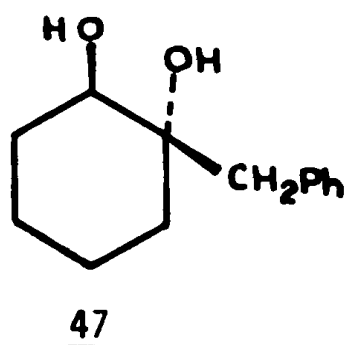
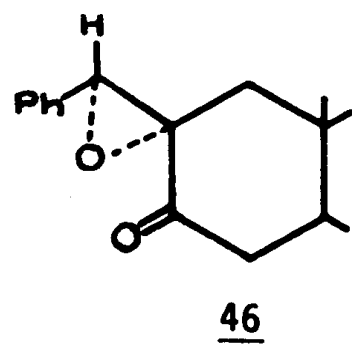
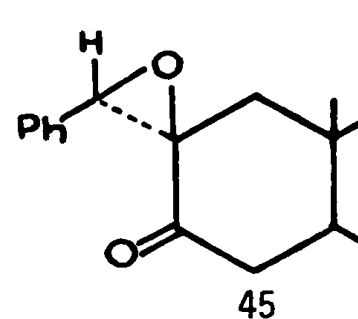
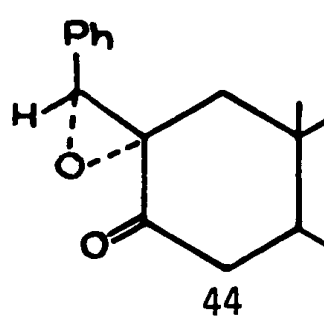
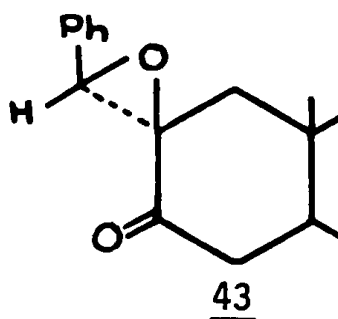
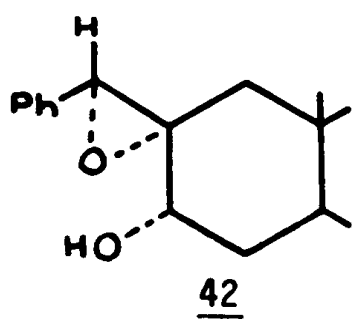
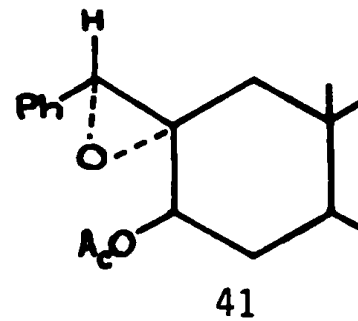
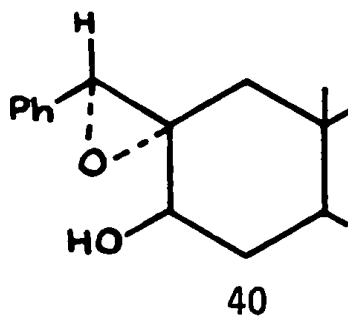
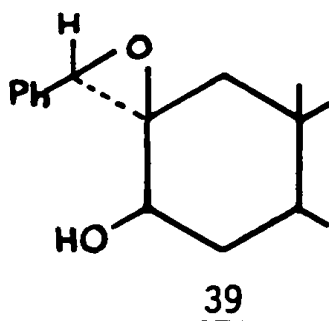
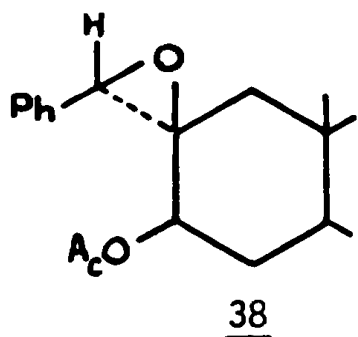
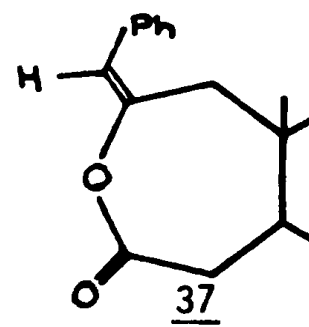
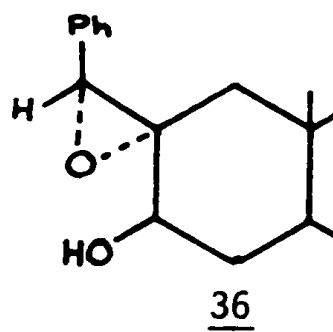
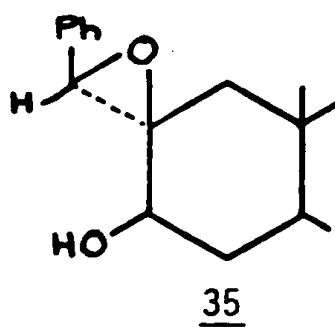
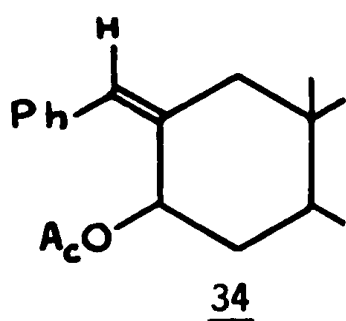
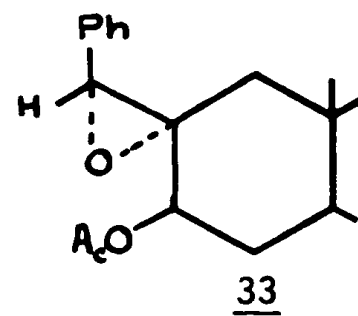
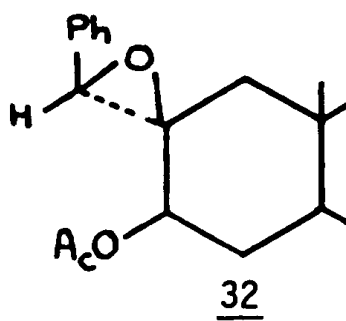
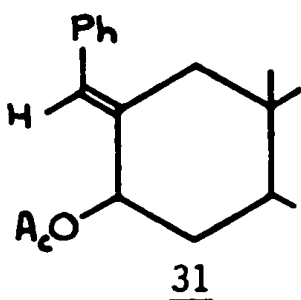
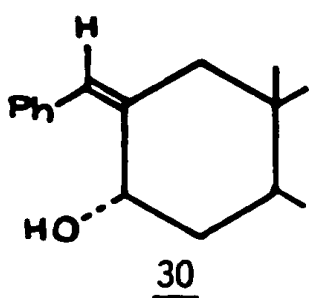
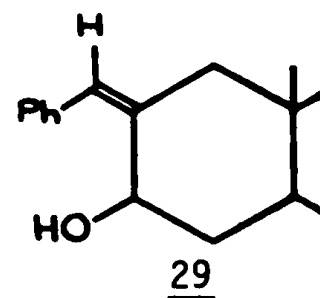
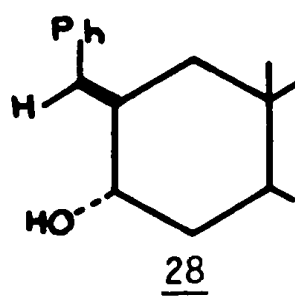
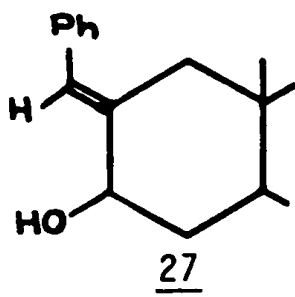
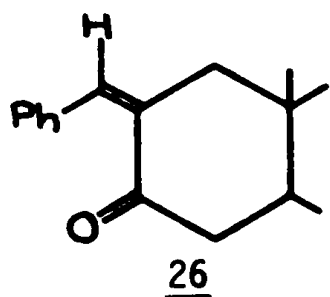
Cette étude a donc contribué à préciser les différentes possibilités d'évolution des α -époxy cétones sous l'action de la lumière et notamment de déterminer la stéréochimie de l'épimérisation. Cependant, devant la complexité des résultats, d'autres travaux en particulier dans le domaine physicochimique, seront nécessaires avant de pouvoir expliquer parfaitement la réactivité de cette famille de composés.

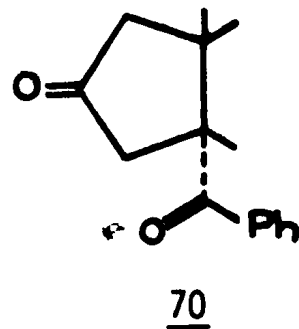
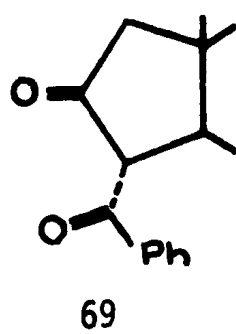
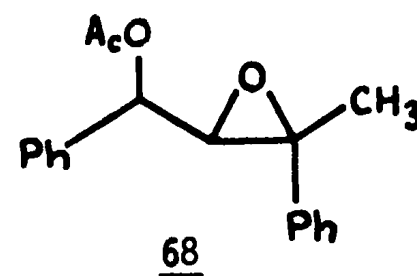
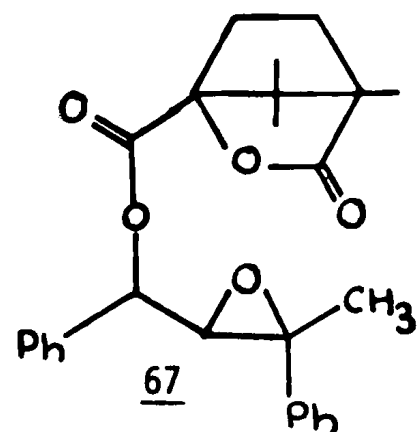
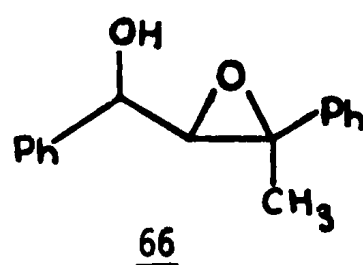
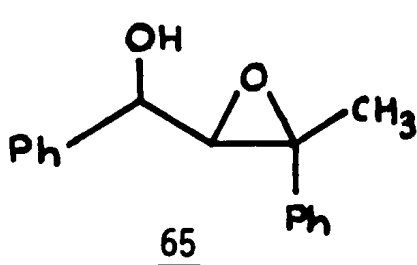
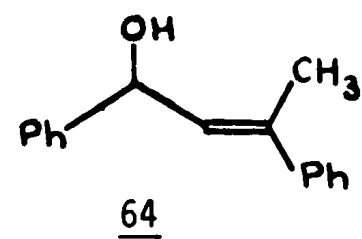
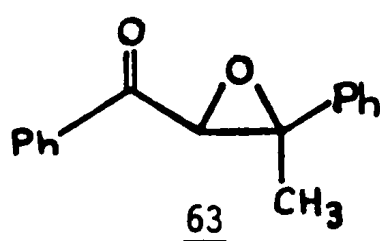
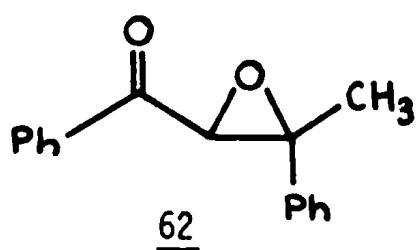
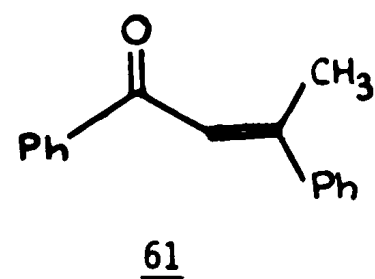
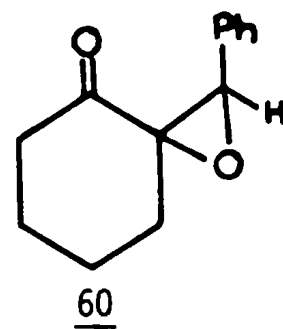
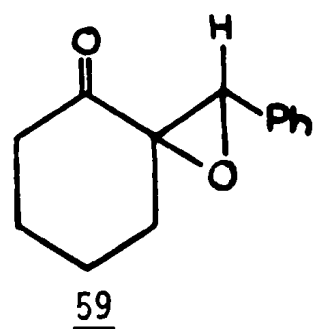
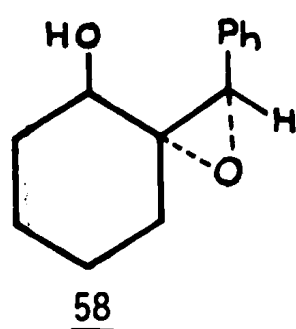
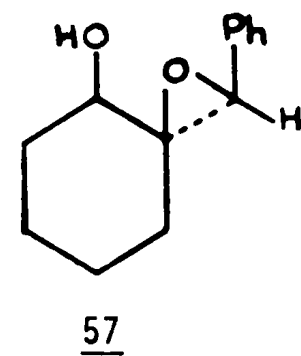
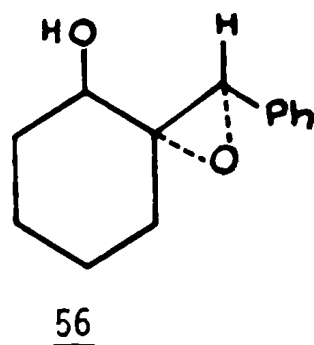
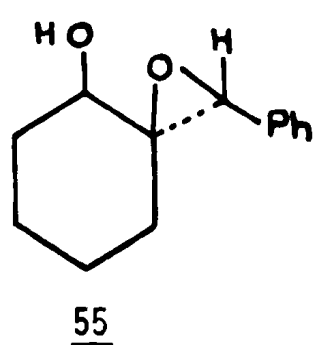
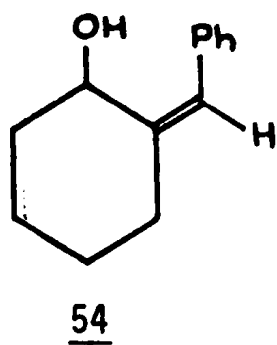
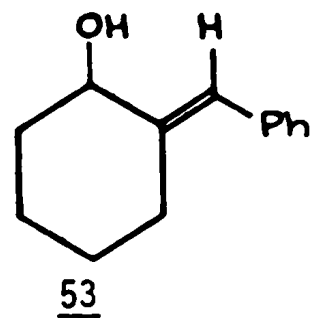
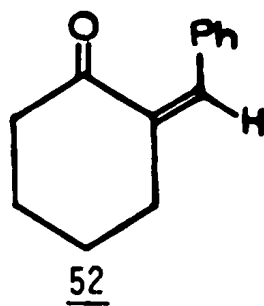
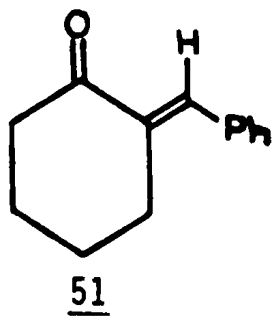
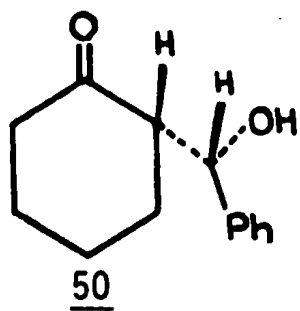
RECAPITULATIF

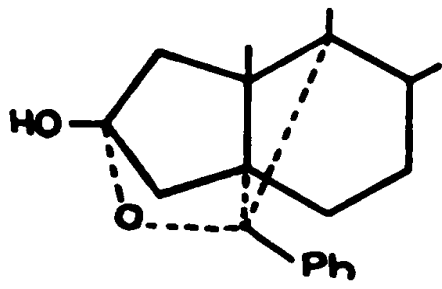
DES

FORMULES

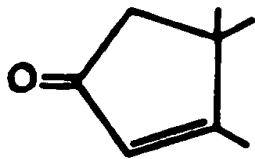




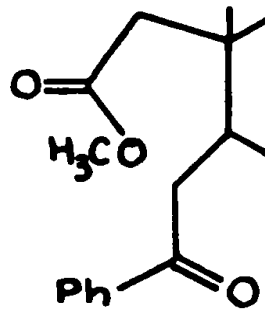




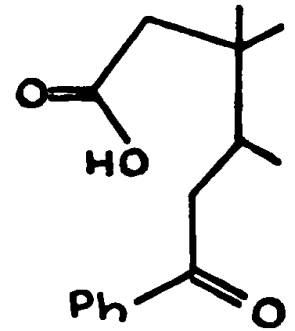
71



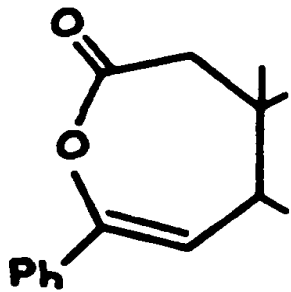
72



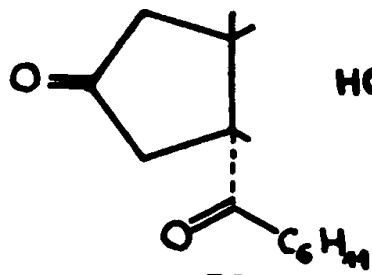
73



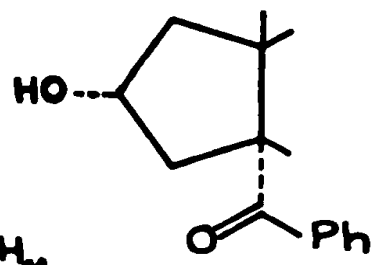
74



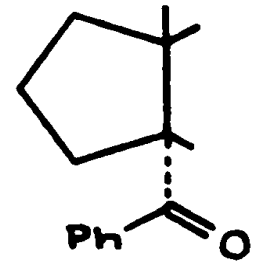
75



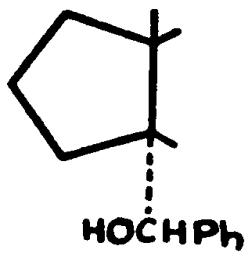
76



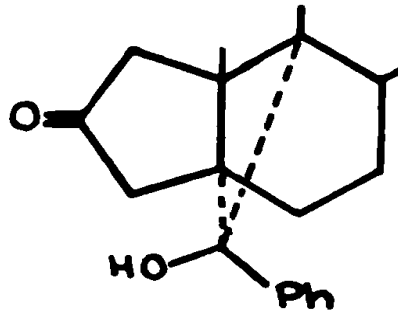
77



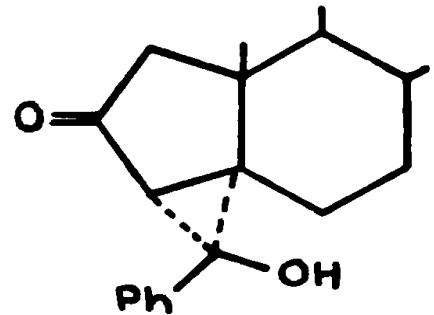
78



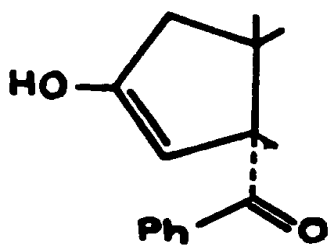
79-80



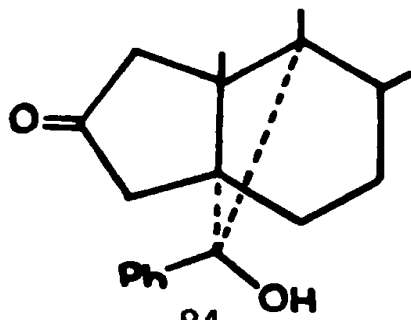
81



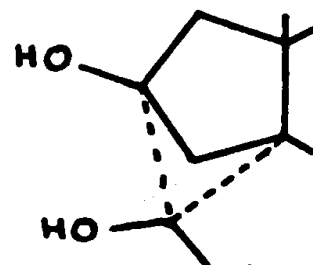
82



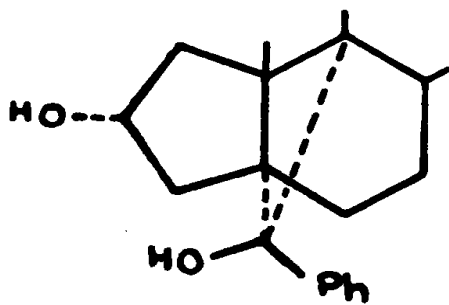
83



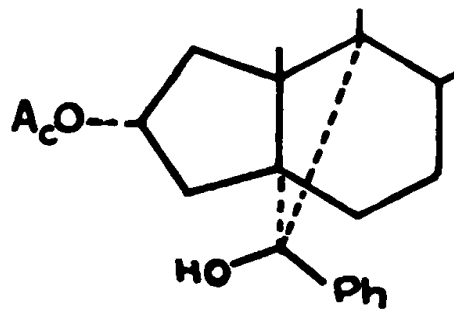
84



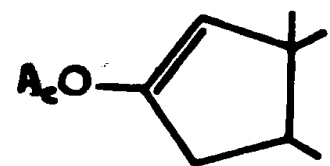
85



86



87



88

