

PREPARATION ET PROPRIETES D'OXETANONES-3 EN SERIE STEROIDE

R. HANNA,* G. MAALOUF et B. MUCKENSTURM†
avec la collaboration technique de A. CHERRY

Laboratoire de Chimie Organique, Faculté des Sciences de l'Université Libanaise, Beyrouth, Liban

(Received in the UK 27 February 1973; Accepted for publication 6 March 1973)

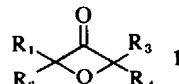
Résumé—Le traitement des hydroxy-5 α bromo-7 α céto-6 stéroïdes du type 5 par Li_2CO_3 /DMF à reflux pendant 10 à 15 min donne les oxétanones correspondantes 7 avec un rendement satisfaisant. Dans les mêmes conditions, la cétone épimère en C-7 fournit la même oxétanone, avec un rendement supérieur. Les facteurs affectant la formation et le rendement en oxétanones sont discutés. Le mécanisme de la transformation 5 → 7 a été élucidé.

Abstract—Treatment of 5 α -hydroxy 7 α -bromo 6-ketosterooids of type 5 with Li_2CO_3 /DMF under reflux for 10–15 min gave the corresponding oxetanones 7 in satisfactory yield. Under the same conditions the epimeric 7 β -bromoketone yielded the same oxetanone, in better yield. Factors affecting the formation and the yield of the oxetanones are discussed. The mechanism of the transformation 5 → 7 has been elucidated.

Les oxétanones-3 sont des composés intéressants car ils possèdent une liaison éther et une fonction carbonyle dans un système cyclique tendu à quatre chaînons. Le premier composé de cette série 1 ($\text{R}_1\text{--R}_4 = \text{H}$) a été d'abord caractérisé par Marshall *et coll.*¹ sous forme de dinitro-2,4 phénylhydrazone. Il a été isolé à l'état pur quinze ans plus tard.² Par la suite d'autres dérivés alcoyés de l'oxétanone-3 1 ont été décrits.^{3a–e} A notre connaissance, tous les cas dans lesquels l'oxétanone-3 fait partie d'une structure complexe se rapportent à la série stéroïde, et sont, soit du type 2,⁴ soit du type 4. Tous les exemples connus de ce genre ont été préparés par déplacement interne mettant en jeu l'hydroxyle en C-17 (ou C-5) et un groupe partant en C-21 (ou (C-7) ($\text{X} = \text{mésylate, tosylate, iodure, bromure}$), en utilisant des catalyseurs basiques (KF , AgH_2PO_4 , KOH) et comme solvant le DMSO , l'éthanol ou la DMF .^{4–5} Dans certains cas les rendements sont mauvais ou ne sont pas indiqués.

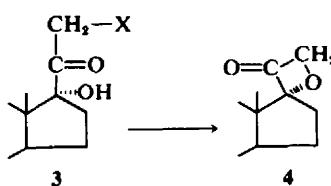
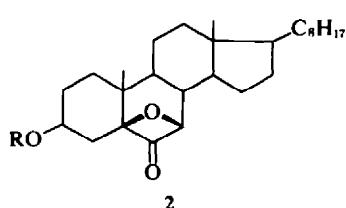
*Adresse actuelle: Institut de Chimie, Université Louis Pasteur, Strasbourg, France.

†Le spectre de masse a été déterminé par le Dr. G. Teller, (Université Louis Pasteur, Strasbourg, France) que nous remercions vivement.



Notre intérêt pour les hydroxy-5 α bromo-7 α céttones 5, que nous avons utilisées comme intermédiaires dans la préparation des analogues de l'ecdysone et de la rubrostérone,⁶ nous a conduits à constater que le traitement de 5 par le système Li_2CO_3 /DMF à reflux (10 à 15 min) donnait, en plus de la cétone α,β -éthylénique attendue 6, un composé inconnu auquel la structure 7 a été attribuée.

Structure de l'oxétanone 7a. La formule brute de 7a ($\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_4$) est confirmée par le spectre de masse‡ ($\text{M}^+ = 486$). Les fragments importants dans ce spectre sont en faveur d'une structure de type oxétanone. En effet, le pic de base correspond à la perte d'une molécule d'oxyde de carbone; $(\text{M}-\text{CO})^+ = 458$. L'importance de cet ion a est en parfait accord avec ce qui est connu sur la fragmentation de la cyclobutanone.⁷ La formation de a est suivie soit de la perte du radical méthyle: $\text{a} \rightarrow \text{b}$ ($m/e = 443$), soit de celle d'une molécule d'acide acétique: $\text{a} \rightarrow \text{c}$ ($m/e = 398$); b et c conduisent finalement au même ion d ($m/e = 383$). La présence



dans le spectre d'un pic intense à $m/e = 121$ (75% du pic de base) est probablement due à l'ion **f**, dont une formation possible à partir de **c** est indiquée dans la Fig 1. Le spectre IR de **7a** montre, en plus de sa bande acétate à 1740 cm^{-1} , un pic intense à 1820 cm^{-1} . La position de ce pic ainsi que l'absence de groupe hydroxyle sont compatibles avec une cétone dans un cycle à quatre chainons, possédant un atome d'oxygène dans le cycle.^{5b} Le spectre UV ($\lambda_{\text{max}} = 295\text{ nm}$; $\epsilon = 38$) est en accord avec la présence d'une cétone. Dans le spectre de RMN, on observe un signal (1H) singulet (en partie recouvert par le signal du proton en C_3) à $\delta 4.76$. Ce résultat est compatible avec un hydrogène lié à un carbone portant un atome d'oxygène (pont éther entre C_5 et C_7), et il est confirmé par le spectre de RMN de la dicétone **9a**. Le singulet très fin apparaissant dans ce cas à $\delta 4.76$ est en faveur de la configuration $5\alpha, 7\alpha$ attribuée au pont oxygène. En effet une telle configuration rend compte de la constante de couplage nulle entre les protons

7β et 8β , puisque l'angle dièdre de ces deux protons est voisin de 90° . Les composés **7a** et **7b** possèdent en dichroïsme circulaire un effet Cotton négatif; **7a**: λ (298 nm) $\Delta\epsilon (-2.47)$; **7b**: λ (297 nm) $\Delta\epsilon (-2.52)$. Ce résultat est en accord avec la règle des octants.⁸

L'oxétanone-3 **7a** présente une stabilité chimique et thermique remarquable. Chauffée jusqu'à son point de fusion elle ne subit pas de décomposition. Traitée par la potasse méthanolique à reflux elle donne l'alcool **8a**, dont l'acétylation pyridinée à température ordinaire redonne l'oxétanone de départ **7a**. L'oxydation chromique de **8a** donne avec un bon rendement la dicétone **9a** caractérisée par les données spectrales.

Origine des oxétanones; influences des conditions opératoires et du squelette carboné. Nous avons montré que l'oxétanone se forme directement à partir de l'hydroxycétone bromée **5**. En effet en soumettant le cétone α,β -éthylénique **6** à l'action prolongée du $\text{Li}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$, aucune trace d'oxéta-

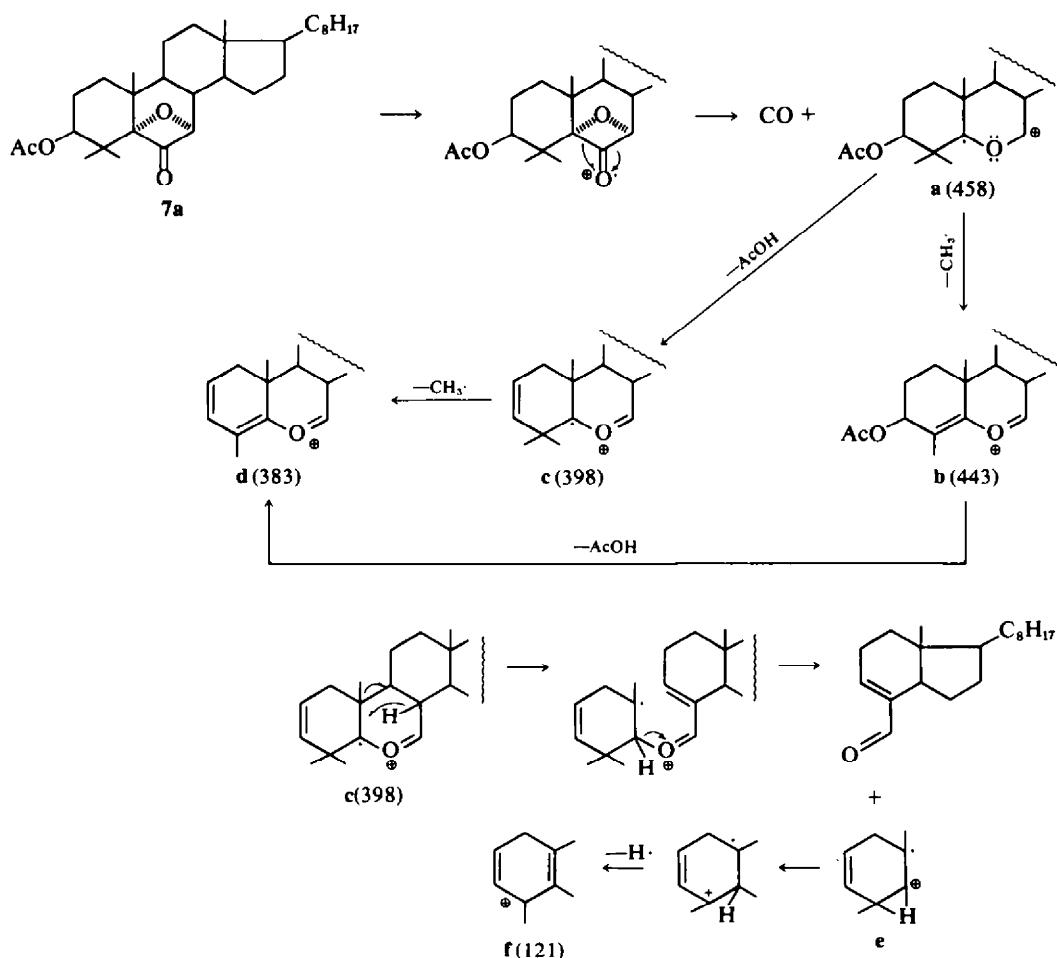
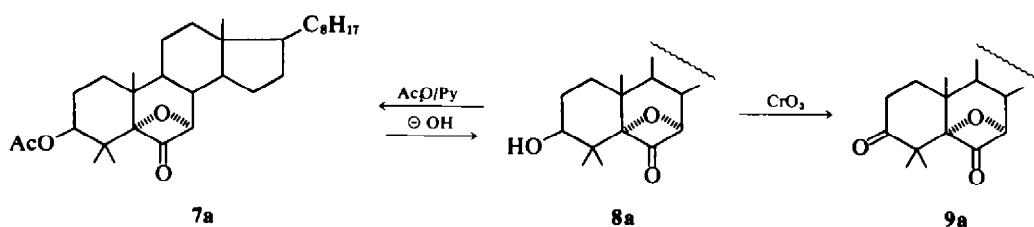
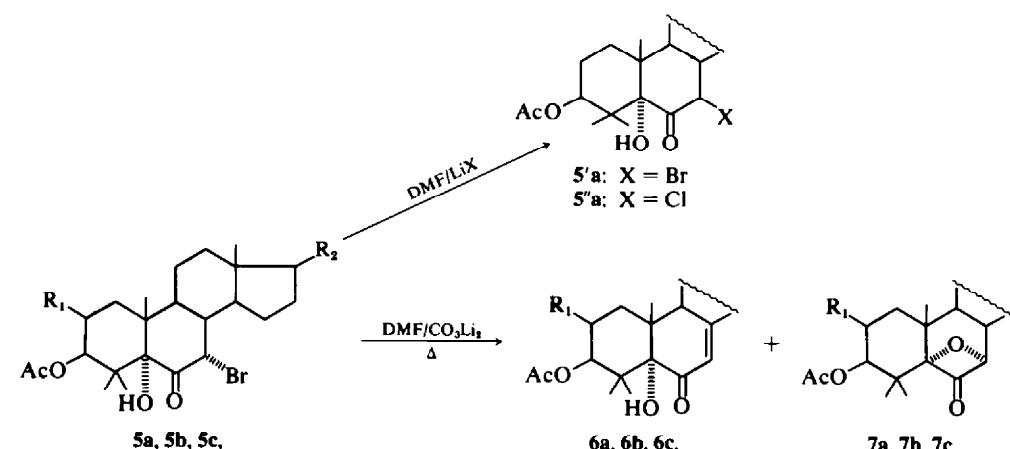


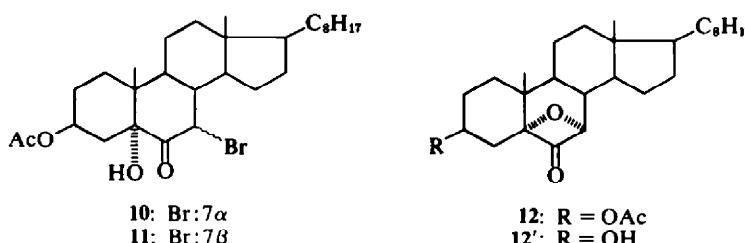
Fig 1.

none n'a pu être détectée dans le milieu réactionnel. Nous avons remplacé respectivement la DMF par l'éthanol et le méthanol, et le carbonate de lithium par le carbonate de potassium et la potasse (voir Tableau 1). L'examen de ce tableau permet de faire les remarques suivantes: (a) en absence de DMF, l'oxétanone ne se forme pas, même à l'état de trace, (b) la présence simultanée de la DMF et du carbonate de lithium est nécessaire pour l'obtention d'un rendement satisfaisant en oxétanone, (c) à température ordinaire il n'y a pas de réaction, et (d) l'addition d'eau semble favoriser la formation de l'oxétanone. Nous avons également soumis à l'action du système $\text{Li}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$ l'acétoxy-3 β hydroxy-5 α bromo-7 α cholestanone-6

10 préparée selon Fieser et coll.⁹ La présence d'une trace d'oxétanone 12 dans le mélange réactionnel n'a pu être mise en évidence que par spectroscopie IR. Il en résulte que le gem-diméthyle en C-4 joue un rôle déterminant en favorisant la formation de l'oxétanone. L'importance du squelette polycyclique a également été mise en évidence par la préparation, en série bicyclique, de la bromocétone 18 à partir de l'acétate 13.^{10,11} Le traitement de 18 par le système $\text{Li}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$ ne permet pas de déceler une trace d'oxétanone. On peut en conclure que la présence du gem-diméthyle en C-4 constitue une condition nécessaire, mais non suffisante pour la formation d'oxétanone. L'obtention de l'oxétanone semble être directement liée à la rigidité du



- a: $\text{R}_1 = \text{H}; \text{R}_2 = \text{C}_8\text{H}_{17}$
 b: $\text{R}_1 = \text{OAc}; \text{R}_2 = \text{C}_8\text{H}_{17}$
 c: $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{OAc}$



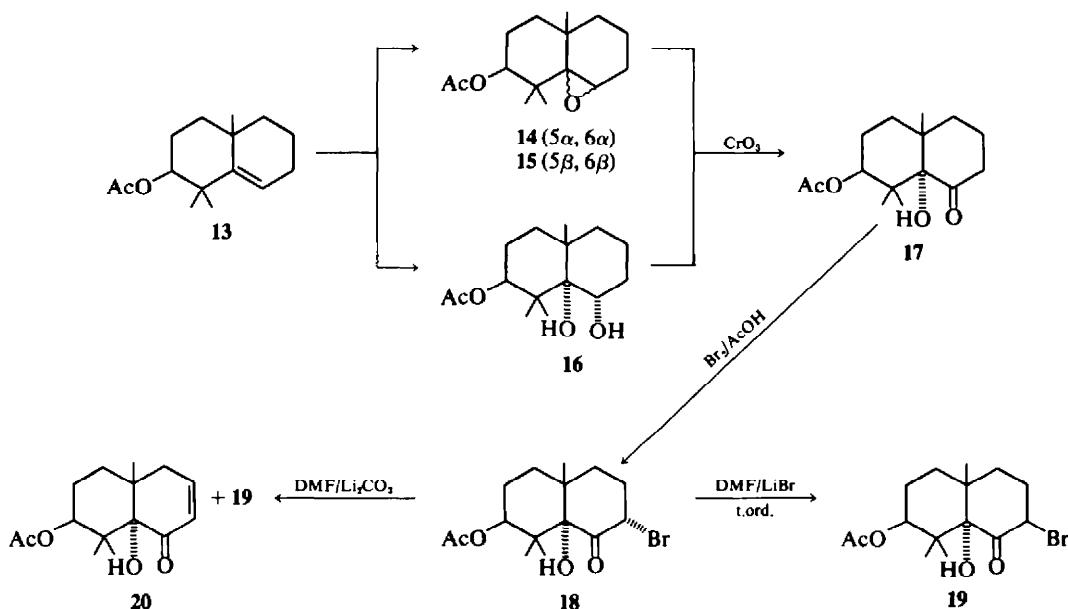


Tableau I

Conditions opératoires ^a	Rendement en oxétanones à partir des composés: 5a 5b 5c		
	5a	5b	5c
DMF/Li ₂ CO ₃	37%	44%	50%
DMF/Li ₂ CO ₃ —H ₂ O ^b	69%		
DMF/Li ₂ CO ₃ temp ordinaire	0%		
DMF/Na ₂ CO ₃	trace		
DMF/H ₂ O ^b	0%		
EtOH/Li ₂ CO ₃ —H ₂ O ^b	0%		
EtOH/KOH—H ₂ O ^b	0%		
MeOH/K ₂ CO ₃	0%		

^aSauf mention contraire, le mélange réactionnel est chauffé à reflux sous azote pendant 15 min.

^bL'addition de l'eau distillée au mélange réactionnel se fait goutte à goutte, jusqu'à apparition d'un très léger trouble.

cycle B (cas des systèmes polycycliques) et à la tension présente dans le cycle A.

Mécanisme de la réaction. Dans les transformations conduisant aux oxétanones 2 et 4, le groupe attaquant ($\text{---C---O}^{\ominus}$) et le groupe partant (---C---X)

sont trans l'un par rapport à l'autre. La réaction est considérée comme une substitution nucléophile interne.^{4,5} Dans les cas qui nous intéressent, le brome et l'hydroxyle sont cis l'un par rapport à l'autre. Cependant la possibilité d'une isomérisation du brome (passage de 7 α en 7 β) n'est pas exclue, bien que la bromocétone 5 soit préparée sous contrôle thermodynamique. La rapidité avec

laquelle la réaction procède (10–15 min.) et l'impossibilité de détecter parmi les produits de la réaction une trace de l'isomère 7 β de la bromocétone 5, n'éliminent pas définitivement la possibilité d'une isomérisation. Celle-ci est pourtant probable: en série bicyclique, le traitement de la bromocétone 18 par le système Li₂CO₃/DMF à reflux, pendant 5 min seulement, fournit en plus de la cétone éthylénique 20, 61% de bromocétone isomère 19 caractérisée par ses données spectrales. Les spectres de masse de 18 et de 19 sont identiques. Le chauffage prolongé de 18 dans les mêmes conditions que précédemment fournit un meilleur rendement en cétone α,β -éthylénique 20. Celle-ci se forme donc indifféremment à partir des deux isomères 7 α -18 et 7 β -19. La même isomérisation 18 → 19 est plus avantageusement réalisée en traitant la bromocétone 18 avec LiBr/DMF à température ordinaire pendant une nuit; on obtient 98% de bromocétone 19.

En série cholestanique, le traitement de 10 par le système Li₂CO₃/DMF à reflux pendant 8 min permet d'isoler 32% d'un produit, auquel la structure 11 (brome 7 β) a été attribuée sur la base de données spectroscopiques. Dans le spectre de RMN, le signal du proton 7 α subit un déplacement vers les faibles valeurs du champ et apparaît à $\delta = 5.15$ ppm; il est en partie recouvert par le signal du proton en C-3. L'isolement de l'isomère 7 β 11 dans cette série non méthylée en C-4, ainsi que l'absence d'oxétanone parmi les produits de la réaction, ne permettent pas d'exclure, en série diméthylée, la possibilité de l'intervention de composés du type 5 $'a$ (brome 7 β) comme intermédiaires dans la formation des oxétanones 7.

Nous avons préparé l'acétoxy- 3β diméthyl-4,4 hydroxy- 5α bromo- 7β cholestanone-6 5'a, à partir de l'isomère 7 α -5a, par action de LiBr/DMF à température ordinaire. Le traitement de 5'a par $\text{Li}_2\text{CO}_3\text{-H}_2\text{O}/\text{DMF}$ à reflux sous azote pendant 15 min, donne l'oxétanone 7a avec un très bon rendement; 81% en tenant compte de 15% de produit de départ récupéré. La cétone α,β -éthylénique n'est présente qu'à l'état de trace. On en conclut que l'oxétanone 7a ne se forme pas directement à partir de la bromocétone cis* 5a, mais par l'intermédiaire de la bromocétone trans 5'a. Le mécanisme de la réaction n'est donc pas différent des cas connus et il s'agit bien d'une substitution nucléophile interne, favorisée par l'addition d'eau au milieu réactionnel.

Le rôle de l'eau dans cette transformation est donc déterminant. Sa présence affecte l'isomérisation de la bromocétone (5a \rightarrow 5'a) aussi bien que la substitution nucléophile interne. C'est ainsi qu'en absence d'eau, le traitement de 5'a par le système $\text{Li}_2\text{CO}_3/\text{DMF}^\dagger$ donne essentiellement la cétone α,β -éthylénique 6a (85%) et c'est l'oxétanone 7a qui est à l'état de trace.

Si l'ars de l'isomérisation de 5a, on remplace le bromure de lithium par le chlorure de lithium, on obtient avec un excellent rendement la chlorocétone 5''a. Notons que cette chlorocétone, aussi bien que les bromocétones 5'a et 11, donnent, sous l'action du système KOH/DMSO les oxétanones correspondantes 8a et 12'.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR et UV ont été déterminés respectivement, en solution dans le chloroforme (sauf mention contraire) et l'éthanol, avec des spectrophotomètres Perkin-Elmer modèles 257 et 202. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés dans le chloroforme avec un polarimètre électronique Perkin-Elmer 141. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil Varian A-60 à 60 MHz dans CDCl_3 avec le TMS comme référence interne. Les analyses centésimales (C, H) ont été effectuées par la Section de Strasbourg du Service Central de Microanalyse du CNRS; sur tous les produits dont la formule moléculaire est indiquée, les résultats coïncident à 0,3% près avec les valeurs théoriques. Les points de fusion ont été mesurés avec un microscope Reichert à platine chauffante.

Epoxydation de l'acétate 13. On traite un solution de 2,4 g d'acétate 13 dans 20 ml de benzène par 2 g d'acide

p-nitroperbenzoïque en suspension dans 10 ml de benzène. Après un repos de 48 h à température ordinaire, on sépare de la manière habituelle et obtient une huile dont la CPV ‡ montre qu'elle est constituée d'un mélange d'époxydes α 14 (70%) et β 15 (30%).

Traitements de l'acétate 13 par OsO₄. On traite 465 mg de 13 par 500 mg de OsO₄ dans 10 ml de pyridine, pendant 24 h. On ajoute une solution concentrée de bisulfite, extrait à l'éther, lave avec HCl dilué, puis à l'eau. Après évaporation du solvant, on recristallise dans le mélange méthanol-eau. On obtient 250 mg de glycol 16, F 118-119°; IR(CCl_4) 3650-3300, 1735 cm^{-1} . La chromatographie des eaux-mères sur plaque préparative fournit encore 100 mg du même glycol.

Préparation de l'hydroxycétone 17. On ajoute une solution de 2,5 g de CrO₃ dans 10 ml AcOH à 2,5 g du mélange d'époxydes 14+15 en solution dans AcOH (35 ml) et on laisse reposer 3 jours à température ordinaire.¹² On extrait de la manière habituelle et chromatographie sur 100 g de gel de silice. Le mélange éther-hexane (30:70) élue l'hydroxycétone 17 que l'on recristallise dans le pentane. Rendement 35%; $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$; F 148°; IR(CCl_4): 3620, 3550, 1735, 1715 cm^{-1} ; UV: $\lambda_{\text{max}} = 305 \text{ nm} (\epsilon = 25)$.

On oxyde 250 mg de glycol 16 par 160 mg de CrO₃ dans AcOH pendant 30 min. Après extraction et purification par chromatographie sur gel de silice, on obtient la même hydroxycétone 17 (rendement 79%).

Bromation de la cétone 17. On ajoute 553 mg de Br₂ en solution dans 10 ml d'acide acétique à 875 mg de l'hydroxycétone 17 en solution dans 20 ml d'acide acétique. On chauffe sur plaque chauffante jusqu'à début de réaction (apparition de fumée blanche), laisse refroidir 10 min, ajoute de l'eau jusqu'à apparition d'un trouble. Par refroidissement complet, il se forme des cristaux que l'on filtre, lave à l'eau et recristallise dans le mélange méthanol-eau. On obtient 818 mg de bromocétone 18; $\text{M}^+ = 347$; F 151-153,5°; IR(CCl_4): 1735, 1715 cm^{-1} ; UV: $\lambda_{\text{max}} = 342 \text{ nm} (\epsilon = 113)$.

Traitements des bromocétones 5, 18, et 10 par le système $\text{Li}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$. (a) A une solution de 690 mg de 5a dans 20 ml de DMF, on ajoute d'un seul coup 700 mg de Li_2CO_3 . Le mélange est chauffé à reflux sous azote pendant 15 min. On refroidit la solution, extrait à l'éther de la manière habituelle puis on sépare le mélange sur plaque préparative (hexane-AcOEt 9:1). On récupère 8 mg de produit de départ, 340 mg de cétone α,β -éthylénique 6a et 180 mg d'oxétanone 7a propre en CCM. Par recristallisation de 7a dans le mélange $\text{Et}_2\text{O}-\text{MeOH}$, on obtient un échantillon analytique: $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_4$; F 144-146°; $[\alpha]_D = -13^\circ$ ($c = 0,46$); IR (CCl_4): 1820, 1740 cm^{-1} ; UV: $\lambda_{\text{max}} = 295 \text{ nm} (\epsilon = 38)$; DC: $\lambda = 298 \text{ nm}$, $\Delta\epsilon (-2,4)$.

(b) On traite 278 mg de la bromocétone 5b dans les mêmes conditions que ci-dessus. On obtient en plus de la cétone α,β -éthylénique 6b (rendement 50%), l'oxétanone 7b (rendement 44%). On recristallise dans le mélange méthanol-eau: $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{O}_6$; F 153-154°; $[\alpha]_D = -5^\circ$ ($c = 6,6$); IR: 1820, 1740 cm^{-1} , UV: $\lambda_{\text{max}} = 283 \text{ nm} (\epsilon = 100)$; DC: $\lambda_{\text{max}} = 297 \text{ nm}$, $\Delta\epsilon (-2,52)$.

(c) On traite comme précédemment 2 g de cétone 5c. Par chromatographie sur gel de silice, on obtient en plus de la cétone α,β -éthylénique 6c (670 mg), l'oxétanone 7c (1 g): $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_4$; F 217-221°; $[\alpha]_D = -19^\circ$ ($c = 0,6$); IR: 1820, 1745 cm^{-1} ; UV: $\lambda_{\text{max}} = 294 \text{ nm} (\epsilon = 36)$.

(d) On traite comme précédemment, mais en chauffant seulement 5 min, 713 mg de bromocétone 18 par le système $\text{Li}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$. Après traitement habituel et

*Le brome en C-7 et l'hydroxyl en C-5 sont du même côté.

[†]On opère sans ajouter d'eau et en utilisant la DMF d'une bouteille fraîchement ouverte. Après un certain temps la DMF吸 l'humidité de l'atmosphère et le rendement en oxétanone est amélioré.

[‡]On a utilisé un GIRDEL 75 à ionisation de flamme avec une colonne de 1 m de OV 1 à 2% sur Aeropack, à 180°.

[§]En 24 h, à température ordinaire, la CCM montre qu'il n'y a pas de réaction.

chromatographie sur 26 g de gel de silice, on obtient 436 mg (éluant hexane-éther 9:1) de bromocétone isomère 19. L'échantillon analytique est recristallisé dans le mélange méthanol-eau; on obtient des paillettes: F 156-157.5°; $M^+ = 347$; IR (CCl₄): 3620, 3520, 1730, 1720 cm⁻¹; UV: $\lambda_{\text{max}} = 303$ nm ($\epsilon = 31$). Le mélange hexane-éther 8.5:1.5 élue 114 mg de cétone α,β -éthylénique 20 que l'on recristallise dans le mélange méthanol-eau: F 123-125°; IR (CCl₄): 3620, 3510, 1735, 1685, 1630 cm⁻¹; UV: $\lambda_{\text{max}} = 228$ nm ($\epsilon = 7150$).

(e) On traite comme précédemment 400 mg de bromocétone 10 (chauffage 10 min) par Li₂CO₃/DMF. Après traitement habituel, le mélange est séparé sur plaque préparative (éluant hexane-AcOEt 8:2). On obtient 5 mg d'oxétanone 12, 230 mg d'un mélange de cétone conjuguée Δ^7 et de cétone déconjuguée $\Delta^{8,14}$ dans lequel prédomine la cétone β,γ -éthylénique. On obtient aussi 130 mg de l'isomère 7 β 11 que l'on recristallise dans le méthanol: C₂₀H₄₂O₂Br; F 176-177°; $[\alpha]_D = 0$ ($c = 0.75$); IR: 3580, 3460, 1728 cm⁻¹; UV: $\lambda_{\text{max}} = 300$ nm ($\epsilon = 54$); RMN: le signal du proton en C-7 est centré à $\delta = 5.1$ ppm, partiellement recouvert par le signal du proton en C-3.

Le spectre UV de 10 présente un maximum à $\lambda = 343$ nm ($\epsilon = 105$).

Essais de déshydrobromuration de 5a dans différentes conditions. On chauffe à reflux sous azote pendant 10 min une solution de bromocétone (225 mg) dans 8 ml de DMF en présence de 225 mg de Li₂CO₃ et de 4 gouttes d'eau distillée. Après extraction et séparation sur plaque préparative (éluant hexane-AcOEt 9:1), on obtient 197 mg de cétone 6a et 81 mg d'oxétanone 7a. On opère comme précédemment mais en ajoutant l'eau jusqu'à apparition d'un léger trouble: 1,2 ml. Après extraction et séparation sur plaque préparative, on isole 79 mg de cétone conjuguée 6a, 107 mg d'oxétanone 7a et on récupère 18 mg de produit de départ. On opère comme précédemment sur 239 mg de bromocétone 5a. Après séparation, on obtient 54 mg de 6a et 164 mg de produit de départ. On ajoute 200 mg de Na₂CO₃ à une solution de 210 mg de 5a dans 10 ml de DMF et on porte le mélange à reflux sous azote pendant 10 min. Après la séparation usuelle, on obtient 31 mg de cétone conjuguée 6a, 29 mg d'un produit inconnu, et 30 mg d'un mélange de produits dont le spectre IR présente une faible bande à 1820 cm⁻¹. On mélange une solution de bromocétone 5a (240 mg dissous dans le minimum d'éthanol) avec une solution de Na₂CO₃ (240 mg dissous dans le minimum d'eau). Après chauffage et extraction usuels, on récupère 110 mg de produit de départ et 73 mg d'un produit ne présentant pas l'absorption caractéristique à 1810 cm⁻¹. On chauffe un mélange de 250 mg de bromocétone 5a, 250 mg de Li₂CO₃, 1 ml d'eau et 41 ml d'éthanol pendant 15 min. Après séparation, on récupère 160 mg de produit de départ et 16 mg d'un produit différent de 7a. On dissout 239 mg de 5a dans 15 ml d'EtOH puis on ajoute une pastille de KOH (190 mg). On chauffe à reflux sous azote pendant 30 min. On sépare de la manière habituelle et on purifie sur plaque préparative (éluant, hexane-AcOEt 8.5:1.5). On obtient 103 mg de cétone α,β -éthylénique identique à 6a mais ayant l'hydroxyle libre en C-3, ainsi qu'une faible quantité (6 mg) de la cétone β,γ -éthylénique correspondante. L'analogue de 6a a été recristallisé dans le mélange MeOH-Et₂O et caractérisé seulement par son point de fusion: F 169-172° et son spectre IR: 3637, 3418, 1678, 1645 cm⁻¹. On ajoute une solution de K₂CO₃ (85 mg dans 2 ml d'eau et 6 ml de MeOH) à une solution

de 121 mg de bromocétone 5a dans 6 ml de MeOH. Après un chauffage de 45 min à 50°, on concentre la solution et on ajoute de l'eau. On n'isole pas de produit identique à 7a.

Isomérisation des bromocétones 5a et 18. On dissout 400 mg de bromocétone 5a dans 8 ml de DMF, puis on ajoute 400 mg de LiBr. Après un repos de 46 h à température ordinaire (la CCM montre que la réaction est presque terminée), on ajoute de l'eau glacée. Le précipité blanc formé est filtré, lavé à l'eau puis séché. Par recristallisation dans le MeOH, on obtient 260 mg de 7 β -bromocétone 5'a: C₃₁H₅₁O₂Br; F 152-156°; $[\alpha]_D = +42$ ($c = 0.5$); IR (CCl₄): 3610, 3510, 1733, 1720 cm⁻¹; UV: $\lambda_{\text{max}} = 305$ nm ($\epsilon = 45$). Par chromatographie des eaux mères sur plaque préparative on obtient encore 100 mg de 5'a. On dissout 105 mg de bromocétone 18 dans 3 ml de DMF puis on ajoute 303 mg de LiBr. Le mélange s'échauffe. Après un repos d'une nuit à température ordinaire, on ajoute de l'eau et filtre le précipité formé. Celui-ci est recristallisé dans le mélange MeOH-H₂O. On obtient un produit identique à 19 obtenu précédemment.

On dissout 350 mg de bromocétone 5a dans 8 ml de DMF, puis on ajoute 350 mg de LiCl. Après un repos de 24 h à température ordinaire, on ajoute de l'eau glacée. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau puis séché. Il est purifié sur plaque préparative (hexane-AcOEt 9:1). On isole 250 mg de mousse blanche, pure en CCM. L'échantillon est recristallisé dans l'éthanol; on obtient ainsi la 7 β -chlorocétone 5'a: C₃₁H₅₁O₂Cl; F 144-146° (Kofler); $[\alpha]_D = +34.5$ ($c = 0.53$); IR (CCl₄): 3617, 3510, 1738, 1720 cm⁻¹; UV: $\lambda_{\text{max}} = 305$ nm ($\epsilon = 78$).

Traitements de 5'a et 5" a avec Li₂CO₃-DMF. On dissout 300 mg de 5'a dans 16 ml de DMF, puis on ajoute 1 ml d'eau distillée et 300 mg de Li₂CO₃. Après 15 min de chauffage à reflux et sous azote, on refroidit le mélange réactionnel puis on ajoute de l'eau glacée. Le précipité formé est filtré, lavé et séché. Il est purifié sur plaque préparative (hexane-AcOEt 9:1). On isole 180 mg d'oxétanone 7a, 40 mg de produit de départ et 12 mg de cétone α,β -éthylénique 6a. En répétant la réaction sur 300 mg de 5'a dans les mêmes conditions que précédemment, sauf que l'on n'ajoute pas d'eau distillée, on isole par chromatographie sur plaque préparative 16 mg d'oxétanone 7a identifiée par son point de fusion et son spectre IR, ainsi que 220 mg de cétone α,β -éthylénique 6a. On dissout 150 mg de 5'a (produit brut) dans 8 ml de DMF. On ajoute 150 mg de Li₂CO₃ et chauffe à reflux sous azote pendant 15 min. Un contrôle du mélange réactionnel par CCM montre la présence d'une trace d'oxétanone à côté du produit de départ. On continue le chauffage pendant 30 min, puis on ajoute de l'eau et on isole de la manière habituelle. On obtient en plus du produit de départ 15 mg de 7a sous forme d'huile jaunâtre. Par recristallisation on obtient 6 mg d'oxétanone 7a identifiée par son point de fusion et son spectre IR.

Traitements de 5'a, 5" a et 11 avec KOH-DMSO. On dissout 95 mg de 5'a dans 4 ml de DMSO et ajoute 0.4 ml d'une solution méthanolique de KOH 1.13N. Après 5 min d'agitation à température ordinaire, on ajoute de l'eau et extrait à l'éther. Après évaporation du solvant, on obtient 80 mg d'un solide que l'on recristallise dans le mélange Et₂O-MeOH. On obtient l'oxétanone 8a identifiée par son point de fusion et son spectre IR. On traite 95 mg de chlorocétone 5'a dans les mêmes conditions. Après séparation et recristallisation dans Et₂O-MeOH, on obtient la même oxétanone 8a. On ajoute d'un seul coup 1.25 ml d'une solution méthanolique de KOH 1.13 N à une

solution de 11 (280 mg dans 15 ml de DMSO). On agite pendant 5 min à température ordinaire, ajoute de l'eau glacée et extrait à l'éther. La séparation sur plaque préparative (éluant hexene-AcOEt 8:2) donne 120 mg de 12' obtenu sous forme d'huile incolore, pure en CCM. Par cristallisation dans le méthanol, on obtient un solide blanc: F 174-175°; $[\alpha]_D = 0^\circ$ (c = 0.7); IR (CCl₄): 3612, 3430, 1815 cm⁻¹; UV: $\lambda_{\text{max}} = 286$ nm ($\epsilon = 57$).

Acétylation de l'oxétanone 12'. On dissout 70 mg de 12' dans 0.5 ml de pyridine anhydre. On ajoute 0.2 ml d'Ac₂O et laisse reposer une nuit à température ordinaire. On ajoute de l'eau glacée, filtre le précipité et le lave avec une solution de HCl dilué puis à l'eau. Par recristallisation dans le méthanol, on obtient 45 mg d'acétate 12: C₂₉H₄₆O₄; F 108-111°; $[\alpha]_D = -23.3^\circ$ (c = 0.6); IR (CCl₄): 1815, 1730 cm⁻¹.

Suponification de l'oxétanone 7a. On dissout 248 mg d'oxétanone 7a dans 10 ml de MeOH, puis on ajoute 2.7 ml d'une solution méthanolique de KOH 0.5 N et on chauffe à reflux sous azote pendant 40 min. On refroidit le mélange réactionnel et neutralise la potasse par addition d'acide acétique. On ajoute de l'eau, filtre le précipité, lave à l'eau et recristallise dans le mélange Et₂O-MeOH. On obtient 200 mg de 8a: C₂₉H₄₄O₃; F 165-167°; $[\alpha]_D = -13^\circ$ (c = 0.46); IR: 3638, 3500, 1810 cm⁻¹.

Acétylation de 8a. On dissout 50 mg de 8a dans 1 ml de pyridine anhydre et ajoute 0.5 ml d'anhydride acétique. Après repos d'une nuit à température ordinaire, on ajoute de l'eau et de la glace. On sépare de la manière habituelle et on recristallise le produit dans le mélange Et₂O-MeOH. On obtient l'oxétanone 7a identifiée par son point de fusion et son spectre IR.

Oxydation chromique de 8a. On dissout 238 mg de 8a dans le minimum d'acide acétique, puis on ajoute une solution de 95 mg de CrO₃ dissous dans le minimum d'acide acétique et 4 gouttes d'eau distillée. Après 3 h de repos à température ordinaire, la réaction est terminée. On détruit l'excès de CrO₃ par addition de quelques gouttes de méthanol, puis on ajoute de l'eau et extrait à l'éther. Le résidu obtenu après évaporation du solvant est recristallisé deux fois dans le méthanol. On obtient 200 mg de dicétone 9a: C₂₉H₄₆O₃; F 108-112°; $[\alpha]_D = +64.1^\circ$ (c = 0.53); IR (CCl₄): 1812, 1725 cm⁻¹; UV: $\lambda_{\text{max}} = 293-295$ nm ($\epsilon = 72$).

Remerciements—Nous remercions le Conseil National Libanais de la Recherche Scientifique pour son aide financière qui nous a permis d'entreprendre ce travail. Nous remercions également le Prof. G. Ourisson [Strasbourg, France] pour les spectres de RMN, les courbes de dichroïsme circulaire et les analyses élémentaires.

BIBLIOGRAPHIE

- J. R. Marshall et J. Walker, *J. Chem. Soc.*, 1952, 467
- G. H. Berezin [E.I. du Pont de Nemours and Co], *Brevet US* 3,297,719 [10 janvier 1967]
- (a) B. L. Murr, G. B. Hoey et C. T. Lester, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, 77, 4430; (b) J. L. Harper et C. T. Lester, *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 1294; (c) G. B. Hoey, D. O. Dean et C. T. Lester, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, 77, 391; (d) J. K. Crandall et W. H. Machleider, *Tetrahedron Letters*, 1966, 6037; (e) H. Richet, *Ann. Chim.*, 1948, 3, 317.
- A. T. Rowland, R. J. Bennett et T. Scott Shoupe, *J. Org. Chem.*, 1968, 33, 2426
- (a) W. S. Allen, S. Bernstein, M. Heller et R. Littell, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, 77, 4784; (b) J. E. Herz, J. Fried, P. Grabowich et E. F. Sabo, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, 78, 4812; (c) R. L. Hirschmann, G. A. Bailey, G. I. Poos, R. Walker et J. M. Chemerda, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, 78, 4814; (d) N. Heller, R. H. Lenhard et S. Bernstein, *Steroids*, 1965, 5, 615
- R. Hanna et B. Muckensturm, en préparation
- H. Budzikiewicz, C. Djerassi et D. H. Williams, dans "Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds" p. 22, Holden-Day, Inc. [1964]
- P. Crabbé, *Applications de la Dispersion Rotatoire Optique et du Dichroïsme Circulaire Optique en Chimie Organique*, Gauthier-Villars, Paris [1968]
- L. F. Fieser et S. Rajagopalan, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1949, 71, 3938
- W. J. A. Vandenheuvel et E. S. Wallis, *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 1233
- F. J. McQuillin et R. B. Yeats, *J. Chem. Soc.*, 1965, 4273
- L. Knof, *Ann. Chem.*, 1961, 647, 53