

UNE SYNTHÈSE TOTALE STÉRÉOSÉLECTIVE DE C-NOR D-HOMOSTÉROÏDES COMPORTANT SIX CARBONES ASYMÉTRIQUES[†]

Eric BROWN^{*} et Jacques LEBRETON

Laboratoire de Synthèse Totale de Produits Naturels, U.A. 482,
Faculté des Sciences, Route de Laval, B.P. 535, F-72017 LE MANS France

(Received in Belgium 27 May 1987)

Abstract - An efficient and stereoselective total synthesis of C-nor D-homosteroid compounds is described, following a general pathway of the A→B→C→D type. The A-B ring system was provided by the Wieland-Miescher ketone 3. the ring C was formed by intramolecular cyclisation of an appropriate γ-diketone such as 18. Construction of the ring D was achieved by means of a Birch reductive alkylation, followed by intramolecular cyclisation of the intermediate δ-diketone thus formed. C-nor D-homosteroids 1 and 2 having six asymmetric carbons as well as the required "natural" trans-anti-trans configuration were thus obtained in eleven steps from the Wieland-Miescher ketone 3.

Nous avons cherché à moderniser et optimiser notre stratégie de synthèse totale des C-nor D-homostéroïdes selon la voie A→B→C→D,¹ en faisant appel aux méthodes les plus efficaces d'alkylation, d'annélation et de protection des groupements fonctionnels décrites dans la littérature ces dernières années. Au cours de cette étude, et ainsi que nous allons le décrire maintenant, nous avons synthétisé séparément et de façon stéréosélective les deux C-nor D-homostéroïdes 1 et 2, qui sont épimères au niveau de la fonction alcool et qui possèdent chacun six carbones asymétriques. L'efficacité de notre synthèse devrait rendre possible l'étude des propriétés biologiques (encore très mal connues) de ce genre de composés.

1) Construction du système bicyclique A-B (Schéma 1)

Dans un premier temps, nous avons préparé les hydroxy-6 décalones-1 9 et 10 épimères, à jonction A-B trans, selon une séquence proche de celle antérieurement mise au point dans notre laboratoire.¹

SWAMINATHAN et Coll.² ont préparé le monocétal 4 en traitant la cétone de WIELAND et MIESCHER 3³ avec le diméthyl-2,2 propanediol-1,3 dans l'éther et en présence d'une quantité catalytique d'éthérate de trifluorure de bore. En opérant dans les conditions décrites, nous avons obtenu le monocétal 4 cristallisé avec un rendement inférieur au rendement prévu. Une chromatographie du résidu de cristallisation nous a permis d'isoler, outre la cétone de départ 3, le composé 5 résultant de l'acétalisation du carbonyle conjugué et de la migration de la double liaison dans la cycle B. En effet, le spectre RMN du composé 5 montre un proton vinylique à δ 5,65 ppm couplé avec le méthylène en position 3. Par contre, en utilisant non plus une trace d'éthérate de trifluorure de bore, mais 1,1 équivalent, nous avons obtenu uniquement le monocétal 4 avec un rendement de 85% en produit cristallisé.

Au cours des différentes réductions de BIRCH effectuées sur le monocétal 4, nous avons constaté que le rendement de la réaction était très lié à la qualité des réactifs et des solvants

[†] Note préliminaire : E. BROWN et J. LEBRETON, Tetrahedron Letters, 27, 2595 (1986).

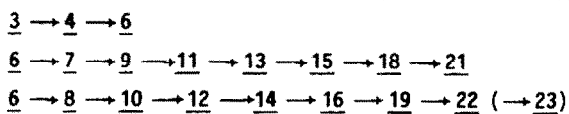
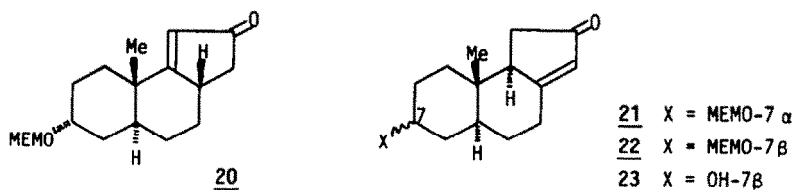
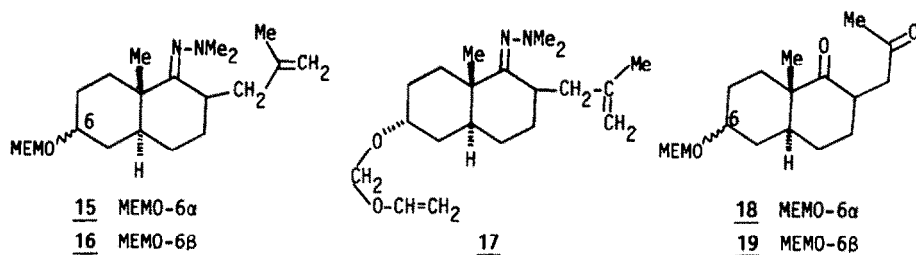
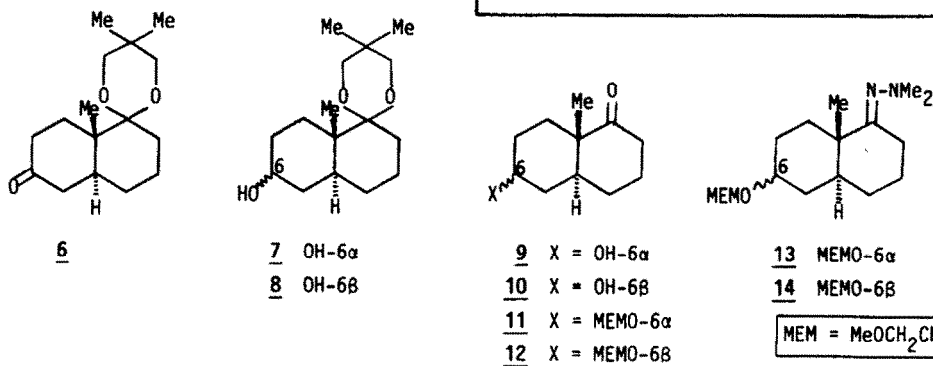
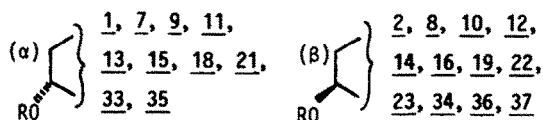
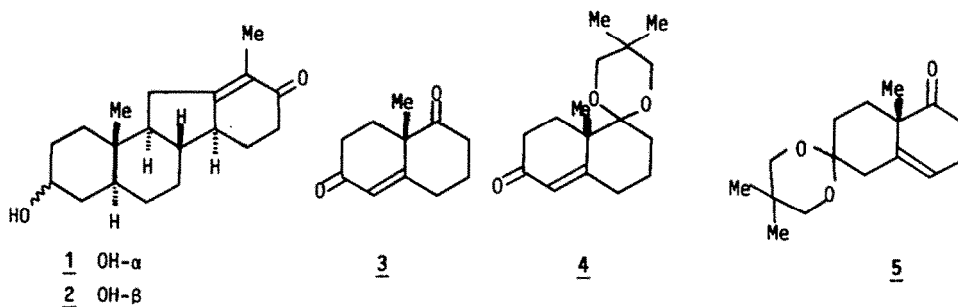


Schéma 1

utilisés, et qu'il était nécessaire de distiller l'ammoniac avant usage, et de réaliser la réduction sous atmosphère inerte et à l'abri de la lumière. Nous avons conçu un montage (voir Partie Expérimentale) qui permet la distillation de l'ammoniac et la réduction de grandes quantités de monocétal 4. De cette façon, et en prenant les précautions indiquées, nous avons obtenu la cétone trans 6 cristallisée avec un rendement quantitatif, alors qu'elle est décrite comme une huile obtenue avec un rendement ne dépassant pas 50%.²

La réduction par le L-sélectride $\text{LiB}(\text{sec-Bu})_3\text{H}$ du carbonyle de la cétone saturée 6 nous a fourni exclusivement l'alcool axial 7.⁴ Par contre, avec le borohydrure de sodium dans le méthanol à 0°C, nous avons obtenu l'alcool équatorial 8 majoritairement (9/1), tandis que la réduction par LiAlH_4 dans l'éther à 0°C conduit à un mélange équimoléculaire d'alcools épimères 7 et 8. Ces différents résultats s'interprètent en faisant intervenir les interactions hydrure-substrat dans l'état de transition.⁵

Les composés 7 et 8 ont fourni les cétoles correspondants 9 et 10 avec de bons rendements par hydrolyse en milieu acide du groupement acétal. Le cétole 9⁶ est facilement purifiable par recristallisation dans l'éther contrairement à son épimère 10, lequel est généralement obtenu sous forme d'une huile jaune claire très visqueuse difficilement cristallisable.¹ Les cétoles épimères 9 et 10 peuvent être considérés tous les deux comme des précurseurs des C-nor D-homostéroïdes naturels, puisque ceux-ci présentent les deux configurations axiale et équatoriale pour la fonction alcool du C-3 du cycle A.

2) Construction du système tricyclique A-B-C (Schéma 1)

Pour réaliser la protection de la fonction alcool du cétole 9, nous avons traité celui-ci par de la diisopropyléthylamine et du chlorure de méthoxy-2 éthoxyméthyle (MEM-Cl)⁷ dans CH_2Cl_2 , ce qui a fourni le composé 11 attendu avec des rendements élevés. Ce dernier, chauffé avec de la diméthylhydrazine, fournit, après distillation moléculaire, la diméthylhydrazone 13 avec des rendements de l'ordre de 85%. Le carbanion de la diméthylhydrazone 13, formé selon la littérature⁸ par action de $n\text{-BuLi}$, réagit avec le chlorure de méthallyle pour conduire après chromatographie au produit monoalkylé 15 avec un rendement de 75% (l'utilisation du tert-BuLi ou du sec-BuLi n'a pas apporté d'amélioration). Quelques minutes après l'addition du chlorure de méthallyle à la solution de l'anion de l'hydrazone 13 à 0°C, on observe en CCM la disparition complète du produit de départ et l'apparition du produit monoalkylé 15 moins polaire. Cependant, en utilisant un excès de $n\text{-BuLi}$ (1,4 éq.), nous avons isolé après chromatographie du mélange brut d'alkylation, un nouveau composé qui présente en IR trois bandes caractéristiques à 3072 cm^{-1} (C-H vinylique), 1640 cm^{-1} (C=C) et 1622 cm^{-1} (C=N). En RMN, on note l'absence du groupement $\text{CH}_3\text{O-CH}_2\text{-CH}_2$, par contre on observe la présence des deux méthyles de l'hydrazone, du méthyle du groupement méthallyle et d'un système vinylique caractéristique. Nous proposons la structure 17 pour ce nouveau composé. Le spectre de masse confirme cette structure, la masse moléculaire observée (334) correspondant à la formule brute $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$. La formation de 17 est certainement due à une β -élimination de méthanol sous l'action de la base $n\text{-Bu}^-$ provenant elle-même du $n\text{-BuLi}$ en excès : en utilisant seulement 1,1 éq. de $n\text{-BuLi}$ lors de l'alkylation, cette réaction secondaire n'est pas observée.

Après traitement du produit alkylé 15 par l'ozone dans le chlorure de méthylène à -78°C , et réduction de l'ozonide intermédiaire par le zinc en poudre dans l'acide acétique, on isole la γ -dicétone 18 avec des rendements variables (de 55% à 75%) après chromatographie. On note ici la bonne stabilité du groupement MEM vis-à-vis de l'ozone.

De la même façon le cétole 10, épimère de 9, a été transformé en γ -dicétone correspondante 19 (MEMO-68), par l'intermédiaire des composés 12, 14 et 16.

La crotonisation intramoléculaire de la γ -dicétone 18 par le tertio-butylate de sodium dans le benzène à température ambiante conduit après deux heures de réaction, à un mélange des deux benz(e)indénones isomères 20 et 21 dans le rapport 3/1 d'après l'intégration du spectre RMN-¹H. Cependant, après 12 heures de réaction le rapport est de 2/3. Les deux isomères 20 et 21 (qui sont inséparables par chromatographie sur colonne de gel de silice) ont pu être séparés par

chromatographie préparative sur plaque. On peut noter que dans des conditions similaires, la crotonisation de la trityloxy-6 β γ -dicétone 27 avait fourni la benz(e)indénone 28 attendue avec un rendement de 52%.¹ Toutefois, en utilisant comme base l'hydrure de sodium dans le benzène en présence d'une trace d'alcool *tertio*-amylique, selon les conditions opératoires utilisées par Mc MURRY dans la synthèse de l'aphidicoline,⁹ nous avons obtenu uniquement la benz(e)indénone 21 par crotonisation de la γ -dicétone 18. Il est probable que 21 dérive de l'énone "normale" 20 par l'intermédiaire de la cétone déconjuguée correspondante.¹

La même réaction de crotonisation effectuée sur la γ -dicétone 19, laquelle est épimère de 18 au niveau du C-6, n'a également conduit qu'à la Δ^3 -benz(e)indénone 22. Cette dernière a été caractérisée par passage à l'hydroxycétone 23 décrite.¹

Afin de tenter de préciser l'influence éventuelle du groupement protecteur de l'hydroxyle en 6 de nos γ -dicétones au cours de la crotonisation intramoléculaire de ces dernières, nous avons préparé la trityloxy-6 β γ -dicétone 27 à partir de la trityloxy-6 β cétone 24,¹ selon la séquence 24 $\rightarrow$ 25 $\rightarrow$ 26 $\rightarrow$ 27 qui est analogue à celle décrite ci-dessus (Schéma 2).

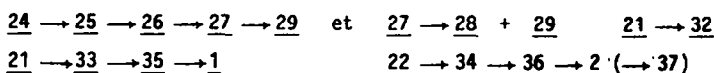
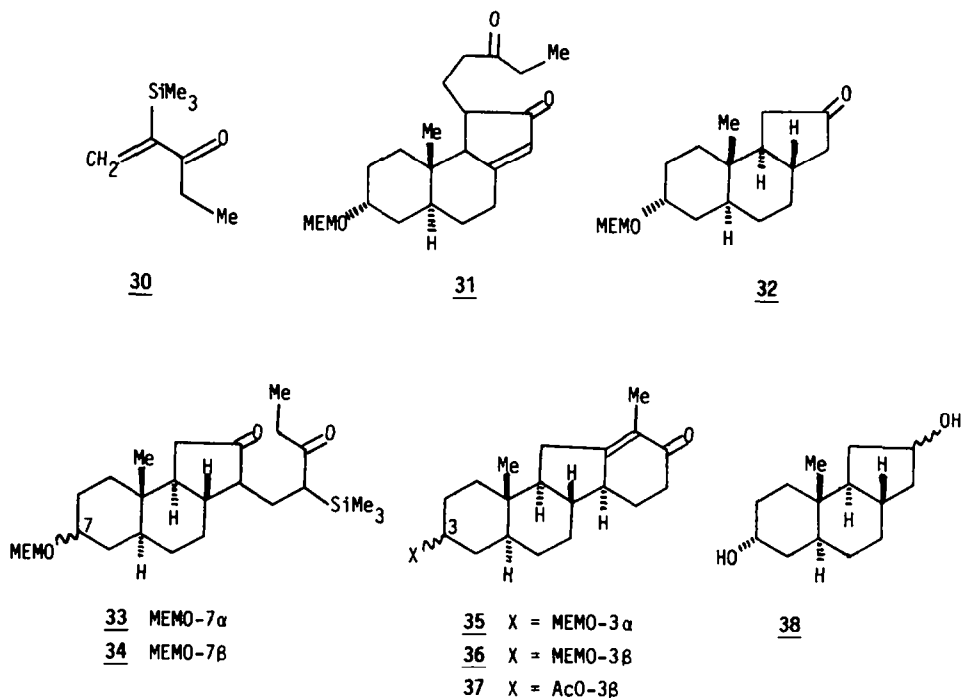
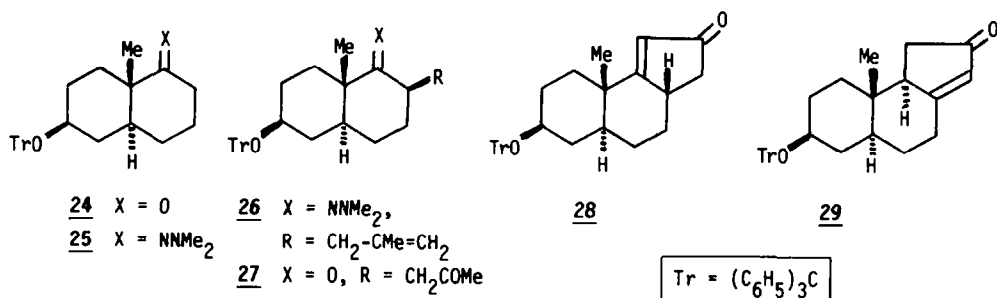


Schéma 2

En examinant à nouveau les conditions de la cyclisation de la γ -dicétone 27 effectuée selon la référence 1, nous avons observé qu'après deux heures de réaction, la cétone conjuguée "normale" 28 était majoritaire, l'examen du spectre RMN-¹H du mélange brut indiquant la présence du produit de départ 27 et de la benz(e)indénone 29 isomère de 28. La benz(e)indénone 28 est séparée du mélange brut par cristallisation avec un rendement de 45%.

Par contre, la trityloxy γ -dicétone 27 traitée selon Mc MURRY⁹ conduit uniquement à la benz(e)indénone 29.

Le groupement protecteur de la fonction alcool en 6 n'a donc pas d'influence sur la cyclisation et les différences observées avec les résultats de Mc MURRY ne peuvent s'interpréter qu'en admettant que nos benz(e)indénones "normales" (telles que 28) sont moins stables que leurs isomères Δ^3 (telles que 29), contrairement aux composés analogues de Mc MURRY.

Enfin, pour terminer cette étude, quelques essais de cyclisation effectués sur la γ -dicétone 18, à l'aide de LDA dans le THF ou de bis-triméthylsilylamidure de lithium dans le benzène, en opérant dans des conditions variées, ne nous ont donné aucun résultat positif.

3) Construction du cycle D au moyen d'une réaction de réduction-alkylation (Schéma 2)

La Δ^3 -benz(e)indénone 21 étant quant à elle plus accessible que son isomère 20, nous avons décidé de l'utiliser comme intermédiaire dans notre synthèse. Au cours d'une expérience préliminaire, nous avons constaté que l'énolate lithien de 21 réagit avec l'éthyl (α -triméthylsilylvinyl) cétone 30 pour donner l'adduit de MICHAEL 31 attendu, fait qui confirme que la double liaison en 3,3a de l'énone 21 n'a pas tendance à migrer en milieu alcalin.

Nous avons alors envisagé de réduire la double liaison de l'énone 21 dans les conditions de la réduction de BIRCH et de piéger l'énolate intermédiaire au moyen de l'éthyl (α -triméthylsilylvinyl) cétone 30.

Mais au préalable, il nous a fallu préciser les conditions optimales pour réaliser la réduction de BIRCH de la benz(e)indénone 21. Au cours des différents essais ainsi réalisés, nous avons pu mettre en évidence l'importance, d'une part de la concentration du lithium dans l'ammoniac et d'autre part, du temps de réaction sur le rendement de cette réaction. Il apparaît que les conditions opératoires les plus appropriées sont les suivantes : concentration du lithium dans l'ammoniac < 0,5 g/l ; temps de réaction : 35-40 min. En tenant compte de ces modifications pour la réduction de BIRCH de l'énone 21, nous avons obtenu la cétone saturée 32 à laquelle nous attribuons la stéréochimie *trans-anti-trans*, par analogie avec des résultats antérieurs.¹ En piégeant au moyen de la vinylcétone 30 l'énolate résultant de la réduction de BIRCH de l'énone 21, nous avons obtenu la δ -dicétone silylée 33 laquelle, par traitement à la potasse dans le méthanol aqueux à reflux, a fourni le composé tétracyclique 35. L'hydrolyse acide du composé 35 à l'état brut fournit après chromatographie le C-nor D-homostéroïde 1 attendu, F = 154-155°C.

De la fraction de chromatographie de Rf $\sim$ 0,3 (cyclohexane/AcOEt 6 : 4), nous avons isolé un composé cristallisé, F = 178-178,5°C présent à l'état de traces. Ce composé présente en IR une bande alcool et le spectre de masse indique une masse moléculaire de 224, ce qui correspond à la formule brute C₁₄H₂₄O₂. La RMN bidimensionnelle (corrélation 1H-1H)¹⁰ confirme la structure 38 que nous proposons pour ce composé, lequel doit se former lors de la réduction de BIRCH, par réduction de la double liaison puis du carbonyle de l'énone 21.

Le rendement en C-nor D-homostéroïde 1 est de 35% à partir de la benz(e)indénone 21. La SM du composé 1 indique une masse molaire de 288 correspondant à la formule brute C₁₉H₂₈O₂. L'étude en RMN bidimensionnelle (corrélation 1H-1H) a permis de confirmer l'enchaînement carboné et la nature *trans-anti-trans* de la jonction des cycles (voir ci-après).

De la même façon que son épimère 21, la benz(e)indénone 22 a été transformée en C-nor D-homostéroïde 2 à hydroxyle équatorial, par l'intermédiaire des composés 34 et 36.

Par ailleurs, KUTNEY¹¹ a décrit l'acétate 37 du C-nor D-homostéroïde 2 optiquement actif obtenu par dégradation de l'acétate d'hécogénine. Nous avons donc préparé l'acétate 37 du composé racémique 2 dans le but de comparer son spectre RMN avec celui décrit (succinctement) par KUTNEY pour l'acétate optiquement actif. Les spectres RMN des deux composés présentent des

déplacements chimiques identiques, comme on peut le voir d'après le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1.	CH ₃ - 11b (δ , ppm)	CH ₃ - 10 (δ , ppm)	CH ₃ CO ₂ - 3 (δ , ppm)
Acétate <u>37</u> racémique	0,83	1,69	2,03
Acétate <u>37</u> de KUTNEY	0,82	1,69	1,99

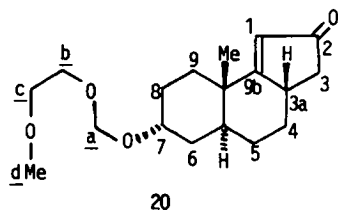
Analyse structurale en RMN-¹H des principaux composés obtenus

Une étude RMN haute résolution nous a permis de déterminer la structure des deux benz(e) indénones 20 et 21 (Tab. 2 et 3).

Tout d'abord, concernant la jonction des cycles A/B, on note que dans les deux cas, le proton 5a se présente sous la forme d'un triplet de triplet dont la constante de couplage élevée ($J = 12,5$ Hz) est relative au couplage axial-axial de H-5a avec les protons voisins. Le proton 7 équatorial se présente sous la forme d'un pseudo-quadruplet dû à des couplages équatoriaux-équatoriaux et équatoriaux-axiaux similaires ($J \sim 2,5$ Hz). Dans le composé 20, l'observation du couplage H_{3a}-H_{4(ax)} ($J = 12,5$ Hz) confirme le caractère axial de l'hydrogène 3a qui, de plus, est couplé avec les méthylènes 3 et 4. Par contre, dans l'isomère 21, le proton 9b se présente sous la forme d'un doublet large correspondant au couplage H_{9b}-H_{1(ax)} ($J_{9b-1(éq)} \sim 0$).

Tableau 2. Principaux signaux en RMN-¹H (haute résolution) de la benz(e)indénone 20*

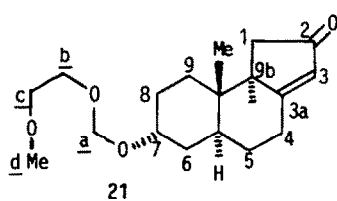
δ (ppm)	attribution	mult.	J (Hz)
5,79	1	d	$J_{1-3a} \sim 1,5$
3,93	7 éq.	mult.	$J_{7(éq)-8}, J_{7(éq)-8'}, J_{7(éq)-6}, J_{7(éq)-6'} \sim 2,5$
2,96	3a-ax.	mult.	$J_{3a(ax)-1}, J_{3a(ax)-3(éq)} \sim 1,5$; $J_{3a(ax)-4(éq)}, J_{3a(ax)-3(ax)} = 6,5$; $J_{3a(ax)-4(ax)} \sim 12,5$
2,57	3 ax.	dd	$J_{3(ax)-3a} = 6,5$; $J_{AB} = 18,5$
2,18	4 éq.	mult.	$J_{4(éq)-5(ax)}, J_{4(éq)-5(éq)} \sim 3,5$
1,97	3 éq.	dd	$J_{3(éq)-3a} \sim 2$; $J_{AB} = 18,5$
1,76	5a-ax.	mult.	$J_{5a(ax)-6}, J_{5a(ax)-5(éq)} = 3,5$; $J_{5a(ax)-6'}, J_{5a(ax)-5(ax)} = 12,5$
1,46	5 ax.	mult.	$J_{5(ax)-4(éq)} = 3,5$; $J_{5(ax)-5a(ax)}, J_{5(ax)-4(ax)} \sim 13,5$; $J_{AB} \sim 13,5$
1,37	5 éq.	dq	$J_{5(éq)-4(ax)}, J_{5(éq)-4(éq)}, J_{5(éq)-5a(ax)} \sim 3,5$; $J_{AB} = 13,5$
1,18	4 ax.	mult.	$J_{4(ax)-5(éq)} \sim 4$; $J_{4(ax)-5(ax)} = 12,5$; $J_{AB} = 12,5$



* Le reste du spectre de RMN-¹H du composé 20 présente les signaux suivants (δ , ppm) : 4,74, H-a (mult.) ; 3,70 et 3,55, H-b et c (mult.) ; 3,39, Me-d (s) ; 1,86, H-9 (mult.) ; 1,70, H-8 (mult.) ; 1,66, H-9' (mult.) ; 1,64, H-8' (mult.) ; 1,56, H-6 (mult.) ; 1,54, H-6' (mult.) ; 1,10, Me-9a (s).

Tableau 3. Principaux signaux en RMN-¹H (haute résolution) de la benz(e)indénone 21**

δ (ppm)	attribution	mult.	J (Hz)
5,38	3	~ t	J _{3-4(ax)} ~ 1,5
3,94	7 éq.	~ t	J _{7(éq)-8} , J _{7(éq)-8'} , J _{7(éq)-6} , J _{7(éq)-6'} ~ 5
2,79	4 éq.	dd (large)	J _{4(éq)-5} = 4,5 ; J _{AB} = 14
2,58	9b	d (large)	J _{9b-1(éq)} ~ 0 ; J _{9b-1(ax)} = 6,5
2,29	1 ax.	dd	J _{1(ax)-9b} = 6,5 ; J _{AB} = 19
2,16	1 éq.	dd	J _{1(éq)-9b} ~ 2,5 ; J _{AB} = 19
1,89	5a-ax.	tt	J _{5a(ax)-6} , J _{5a(ax)-5} = 3,5 ; J _{5a(ax)-6'} , J _{5a(ax)-5'} = 12,5
1,79	8	mult.	J = 2,5



** Le reste du spectre de RMN-¹H du composé 21 présente les signaux suivants (δ, ppm) : 4,78, H-a (mult.) ; 3,72 et 3,58, H-b et H-c (mult.) ; 3,40, Me-d (s) ; 2,37, H-3(ax) (mult.) ; 1,63, H-8' (mult.) ; 1,56, H-9 (mult.) ; 1,52, H-6 (mult.) ; 1,40, H-6' (mult.) ; 1,35, H-5 (mult.) ; 1,30, H-9' (mult.) ; 1,25, H-5' (pseudo s) ; 0,61, Me-9a (s).

Une étude en RMN bidimensionnelle (corrélation 1H - 1H) nous a permis de confirmer l'enchaînement structural du C-nor D-homostéroïde 1 et du diol tricyclique 38.¹⁰

Pour le tétracyclique 1, l'observation des couplages H_{8ax}-H_{9ax} (J ~ 11 Hz) et H_{8ax}-H_{13ax} (J ~ 11 Hz) confirme la nature trans-anti-trans de la jonction des cycles (Tab. 4).

Dans le spectre de RMN-¹H du diol 38, on observe notamment un massif à δ 1,46 ppm correspondant au proton H-3a et à un proton H-6, ainsi qu'un multiplet à δ 1,38 ppm correspondant au proton H-9b. Les constantes de couplage du proton H-9b sont les suivantes : J_{9b-1(éq)} = 8,6 Hz et J_{9b-1(ax)} = J_{9b-3a} = 11 Hz. Cette dernière valeur montre que les protons 3a et 9b sont trans diaxiaux et que par conséquent la jonction des cycles B et C est trans. Même après examen de son modèle de DREIDING, nous n'avons pas pu préciser la configuration de l'hydroxyle en 2 du diol 38.

Conclusion

Nous avons réalisé une synthèse totale des C-nor D-homostéroïdes, possédant la stéréochimie des produits naturels, selon le schéma A → B → C → D en un minimum d'étapes.

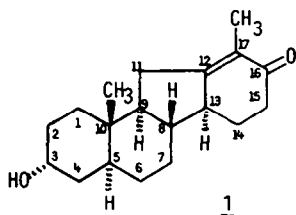
Compte tenu des rendements observés et de la stéréospécificité de chaque étape, il apparaît que cette synthèse est la plus rapide et la plus efficace jamais réalisée à ce jour pour préparer des C-nor D-homostéroïdes précurseurs d'alcaloïdes complexes tels que la vératramine ou la jervine. Si ces alcaloïdes ont fait l'objet de quelques études pharmacologiques, par contre on sait très peu de choses sur les propriétés biologiques des C-nor D-homostéroïdes correspondants, en raison peut-être de leurs difficultés de synthèse. La méthode optimisée que nous venons de décrire permet d'obtenir des quantités appréciables des C-nor D-homostéroïdes 1 et 2, ce qui permet d'envisager favorablement leur étude pharmacologique ultérieure.

Enfin, compte tenu que notre produit de départ, la cétone de WIELAND et MIESCHER 3, peut être obtenu sous forme optiquement active, il est clair que notre schéma de synthèse A → B → C → D permet d'accéder à des C-nor D-homostéroïdes également optiquement actifs.

Tableau 4. Principaux signaux en RMN-¹H (haute résolution) du C-nor D-homostéroïde 1***

δ (ppm)	attribution	mult.	J (Hz)
4,12	3 éq.	pseudo q	$J_3(\text{éq})-2(\text{ax}), J_3(\text{éq})-2(\text{éq}), J_3(\text{éq})-4(\text{ax}), J_3(\text{éq})-4(\text{éq}) = 2,8$
2,50	15 éq.	ddd	$J_{15}(\text{éq})-14(\text{éq}) = 2,2 ; J_{15}(\text{éq})-14(\text{ax}) = 4,2 ; J_{AB} = 17$
2,46	11 éq.	dd	$J_{11}(\text{éq})-9(\text{ax}) = 7,5 ; J_{AB} = 19$
2,29	15 ax.	ddd	$J_{15}(\text{ax})-14(\text{éq}) = 4,7 ; J_{15}(\text{ax})-14(\text{ax}) = 14,5 ; J_{AB} = 17$
1,97	7 éq.	mult.	$J_7(\text{éq})-6(\text{éq}), J_7(\text{éq})-6(\text{ax}), J_7(\text{éq})-8(\text{ax}) = 3 ; J_{AB} \sim 11,5$
1,76	2 ax.	ddt	$J_2(\text{ax})-3(\text{éq}) = 3 ; J_2(\text{ax})-1(\text{éq}) = 4,5 ; J_2(\text{ax})-1(\text{ax}) = 14,5 ; J_{AB} = 14,5.$
1,64	2 éq.	ddt	$J_2(\text{éq})-3(\text{éq}) = 2,5 ; J_2(\text{éq})-1(\text{ax}), J_2(\text{éq})-1(\text{éq}) = 4,5 ; J_{AB} = 14,5$
1,41	9 ax.	dt	$J_9(\text{ax})-11(\text{éq}) = 8 ; J_9(\text{ax})-8(\text{ax}), J_9(\text{ax})-11(\text{ax}) = 11,5$
1,27	8 ax.	mult.	$J_8(\text{ax})-7(\text{éq}) = 3,5 ; J_8(\text{ax})-9(\text{ax}), J_8(\text{ax})-7(\text{ax}), J_8(\text{ax})-13(\text{ax}) \sim 11$
1,17	7 ax.	mult.	$J_7(\text{ax})-6(\text{éq}) = 4 ; J_7(\text{ax})-6(\text{ax}) = 12,5 ; J_7(\text{ax})-8(\text{ax}) = 11,5 ; J_{AB} = 11,5$

*** Le reste du spectre de RMN-¹H du composé 1 présente les signaux suivants (δ, ppm) : 2,13, H-13ax et H-14éq (mult.) ; 2,10, H-11ax (mult.) ; 1,70, Me-17 (s large) ; 1,67, H-5ax (mult.) ; 1,54, H-1ax (mult.) ; 1,52, H-4 (mult.) ; 1,48, H-14ax (mult.) ; 1,50, OH (massif) ; 1,46, H-4' (mult.) ; 1,34, H-1éq et H-6éq (mult.) ; 1,21, H-6ax (mult.) ; 0,79, Me-10 (s).



PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN ont été enregistrés avec des appareils Varian EM 390 et WM 400, Caméca 350 et Bruker 500 Spectrospin pour le proton, et Varian FT 80 pour le C-13. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques de silice Merck prêtes à l'emploi, avec indicateur de fluorescence. Abréviations utilisées : DM, distillation moléculaire ; PR, pression réduite ; TA, température ambiante ; DME, diméthoxyéthane. Les composés décrits ici sont des huiles sauf précision contraire.

(Diméthyl-2,2 propanedioldioxy-1,3)-1,1 méthyl-8a octahydro-1,2,3,4,6,7,8,8a oxo-6 naphthalène 4 et (diméthyl-2,2 propanedioldioxy-1,3)-6,6 méthyl-8a octahydro-1,2,3,5,6,7,8,8a oxo-1 naphthalène 5

Le mode opératoire s'inspire de la littérature.² Dans un ballon de 2 litres, muni d'une agitation magnétique et d'une entrée de gaz, on introduit de la cétone de WIELAND et MIESCHER 3 (89 g, 0,5 mol), du diméthyl-2,2 propanediol-1,3 (57,2 g, 0,55 mol) et de l'éther anhydre (680 cm³). A la solution homogène sous azote, on ajoute en une seule fois de l'éthérate de trifluorure de bore (5 cm³, 0,04 mol). Après 24 h d'agitation sous azote à TA, on verse le mélange réactionnel sur une solution saturée de NaHCO₃. La phase organique est lavée avec une solution de NaHCO₃ à 5% (100 cm³ x 2), de l'eau distillée (50 cm³ x 2) puis est séchée (MgSO₄) et évaporée sous PR abandonnant une huile visqueuse (130 g, 98%). Après recristallisation dans l'éther, on obtient le monocétal 4 (49 g) F = 104-105°C. Litt.² F = 96°C. IR ν_{max} (Nujol) : 1681 (C=O) conjugué, 1618 (C=C) et 1171 (C-O) cm⁻¹. RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 5,85 (1H, s) H vinyl. ; 3,2 à 3,90 (4H, massif) -CH₂-O ; 1,40 à 3,05 (10 H, massif) H des cycles ; 1,3 (3H, s) CH₃-2' ; 0,8 (3H, s) CH₃-8a.

Le résidu de cristallisation est chromatographié sur gel de silice (rapport 40/1) en éluant avec un mélange cyclohexane/AcOEt (9/1) et les différentes fractions sont analysées en CCM (cyclohexane/AcOEt 6/4). La fraction de R_f = 0,65 contient le composé 5 (17 g, 13%) F = 77,5-78,5°C (éther). Calc. (C₁₆H₂₄O₃) : C, 72,62 ; H, 9,08 ; O, 18,18 ; Tr. : C, 72,76 ; H, 9,27 ; O, 17,84%. SM (C₁₆H₂₄O₃) : Calc. 264,17253 ; Tr. 264,1732. IR ν_{max} (KBr) : 1708 (C=O non conjugué) et 1100 (C-O) cm⁻¹. RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 5,65 (1H, massif) H vinylique ; 3,3 à 3,75 (4H, massif) CH₂-O ; 1,45 à 2,9 (10H, massif) H des cycles ; 1,3 (3H, s) CH₃-8a ; 1,00 (3H, s) CH₃-2' ; 0,95 (3H, s) CH₃-2'. RMN-¹³C (CDCl₃) (δ ppm) : 214,43 ; 138,82 ; 121,57 ; 97,78 ; 70,24 ; 69,84 ; 47,05 ; 38,93 ; 35,65 ; 30,14 ; 30,08 ; 27,40 ; 24,93 ; 22,75 ; 22,59 ; 21,79. La fraction suivante (R_f ~ 0,55) est composée du monocétal 4 (23 g). Enfin, de la dernière fraction de chromatographie (R_f ~ 0,35), on isole la cétone 3 de départ (12 g). Soit un total de 72 g

de monocétal **4** (Rdt : 54%) par rapport à la cétone **3** mise en oeuvre et un rendement de 62% compte tenu de la cétone **3** récupérée inchangée.

Autre préparation du (diméthyl-2,2 propanedioldioxy-1,3)-1,1 méthyl-8a octahydro-1,2,3,4,6,7,8,8a oxo-6 naphthalène **4**

Dans un bicol d'un litre muni d'une agitation magnétique, d'un septum et d'une entrée de gaz, on introduit de la cétone de WIELAND et MIESCHER **3** (55 g, 0,31 mol), du diméthyl-2,2 propanediol-1,3 (42 g, 0,42 mol) et de l'éther anhydre (320 cm³). La solution homogène est refroidie sous argon à l'aide d'un bain de glace fondante et on ajoute avec une seringue, à travers le septum, de l'éthérate de trifluorure de bore (42 cm³, 0,34 mol) préalablement distillé selon la littérature.¹² Après 5 h d'agitation à 0°C, le mélange réactionnel est versé sur une solution saturée glacée de NaHCO₃. La phase organique est lavée avec une solution de NaHCO₃ à 5% (70 cm³ x 2), de l'eau distillée (50 cm³ x 2), séchée (MgSO₄) et évaporée sous PR abandonnant un solide blanc. Après cristallisation dans l'éther, on obtient le monocétal **4** (65 g, 80%) F = 103-105°C. Les spectres IR et RMN sont identiques à ceux décrits ci-dessus.

trans-Décahydro-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a (diméthyl-2,2 propanedioldioxy-1,3)-1,1 méthyl-8aβ oxo-6 naphthalène **6**

Dans un réacteur n°1 placé dans un bain thermostaté n°1 à -45°C, on condense de l'ammoniac (4 l) sous argon, à l'aide d'un réfrigérant refroidi par circulation de méthanol entre -50°C et -60°C. Après avoir ajouté du lithium (environ 2 g), on porte la solution sous agitation au reflux pendant 1 h. Ensuite, à l'aide du bain thermostaté n°1 à -15°C, on condense de l'ammoniac (3 l) dans un réacteur n°2 placé dans un bain thermostaté n°2 à -45°C et communiquant avec le réacteur n°1. Dans le réacteur n°2, qui est muni d'un réfrigérant, d'un agitateur et d'une ampoule à addition, on introduit du lithium (9 g, 1,3 mol) et on additionne goutte à goutte en 1 h 30 min à -45°C une solution de cétone éthylénique **4** (62,5 g, 0,23 mol) dans l'éther anhydre (1,2 l). L'agitation est poursuivie sous argon 2 h 30 min à -45°C et l'excès de lithium est détruit à l'aide d'une solution saturée de NH₄Cl. Après évaporation de l'ammoniac (une nuit), le résidu solide est repris par de l'eau (200 cm³) et de l'éther (300 cm³). La phase aqueuse est extraite à l'éther (300 cm³ x 2), les phases organiques rassemblées sont lavées avec de l'eau distillée (100 cm³ x 10), séchées (MgSO₄) et évaporées sous PR. L'huile obtenue, filtrée sur gel de silice (rapport 3/1) en éluant à l'aide de chlorure de méthylène, fournit une huile épaisse qui cristallise entièrement (63 g, 100%). Cette cétone **6**, qui a été décrite² comme étant une huile (obtenue avec un rendement de 50%), présente les caractéristiques physiques suivantes. F = 91,5-92,5°C (pentane). SM (C₁₆H₂₆O₃) : Calc. 266,18818 ; Tr. 266,1875. IR ν_{max} (nujol) : 1713 (C=O) et 1107 (C-O) cm⁻¹. RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 3,2 à 3,9 (4H, massif) CH₂O ; 1,25 à 2,8 (13H, massif) H des cycles ; 1,2 (6H, s) CH₃-2' ; 0,75 (3H, s) CH₃-8a.

trans-Décahydro-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a (diméthyl-2,2 propanedioldioxy-1,3)-1,1 hydroxy-6β méthyl-8aβ naphthalène **8**

Dans un ballon d'un litre muni d'une agitation magnétique, on introduit de la cétone **6** (15 g, 0,056 mol) et du méthanol sec (400 cm³). Le mélange agité est refroidi à 0°C et on ajoute en 20 min du NaBH₄ (2 g, 0,1 mol) finement broyé. Après 40 min à 0°C, le mélange est agité 1 h à TA et on détruit l'excès de réducteur avec quelques gouttes d'acide acétique, puis on ajoute du NaHCO₃ solide et de l'eau distillée (50 cm³). Le méthanol est évaporé à TA sous PR, le résidu aqueux est extrait à l'éther (100 cm³ x 3). Les phases étherées sont rassemblées, lavées à l'eau distillée (25 cm³ x 3), séchées (MgSO₄) et évaporées abandonnant une huile très visqueuse (15 g, 98%), laquelle par DM fournit l'alcool **8** (14,5 g, 95%). Calc. (C₁₆H₂₈O₃) : C, 71,54 ; H, 10,43 ; Tr. : C, 69,71 ; H, 10,50%. SM (C₁₆H₂₈O₃) : Calc. 268,20383 ; Tr. 268,2046. IR ν_{max} (film) : 3360 (OH) et 1109 (C-O) cm⁻¹. RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 3,1 à 3,9 (5H, massif) CH₂-O et H-6a ; 1,2 à 2,6 (14H, massif) H des cycles et HO- ; 1,15 (3H, s) CH₃-2' ; 0,95 (3H, s) CH₃-2' ; 0,65 (3H, s) CH₃-8a.

trans-Décahydro-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a (diméthyl-2,2 propanedioldioxy-1,3)-1,1 hydroxy-6α méthyl-8aβ naphthalène **7**

Dans un tricol de 2 litres, équipé d'une agitation magnétique, d'une entrée de gaz, d'un thermomètre à basses températures et d'une ampoule à addition lente à rétablissement de pression munie d'un septum, on introduit une solution de cétone **6** (78 g, 0,3 mol) dans du THF anhydre (300 cm³). A la solution refroidie à -78°C à l'aide d'un bain acétone/carboglace, on ajoute goutte à goutte sous argon, une solution commerciale de L-sélectride 1,0 M dans le THF (320 cm³, 0,32 mol). Après 2 h 30 min d'agitation sous argon à -78°C, le mélange réactionnel est réchauffé à TA en 2 h et hydrolysé avec un mélange d'éthanol (170 cm³) et d'eau distillée (50 cm³). Le mélange est ensuite agité 10 min et refroidi à -20°C puis on ajoute avec précautions un mélange de soude aqueuse 6M (120 cm³) et d'eau oxygénée à 30% (170 cm³). La solution revenue à TA est concentrée sous PR et on extrait le résidu aqueux à l'éther (150 cm³ x 3). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau distillée (80 cm³ x 3), séchées (MgSO₄) et évaporées sous PR. Le résidu obtenu (95 g, 120%) est cristallisé dans un mélange éther/pentane fournissant l'alcool **7** (55 g, 70%), F = 57-60°C (pentane). Calc. (C₁₆H₂₈O₃) : C, 71,53 ; H, 10,43 ; Tr. : C, 71,33 ; H, 10,43%. SM (C₁₆H₂₈O₃) : Calc. 268,2038 ; Tr. 268,2033. IR ν_{max} (nujol) : 3300 (OH) et 1092 (C-O) cm⁻¹. RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 3,95 à 4,15 (1H, massif) H-6β ; 3,2 à 3,9 (4H, massif) CH₂O ; 1,0 à 2,75 (17H, massif) H des cycles, HO et CH₃ ; 1,1 (3H, s) CH₃ ; 0,9 (3H, s) CH₃ ; 0,7 (3H, s) CH₃-8a.

trans-Décahydro-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a hydroxy-6α méthyl-8aβ oxo-1 naphthalène **9**

Dans un ballon de 2 litres, muni d'une agitation magnétique, on introduit l'acétal **7** (72 g, 0,27 mol) et un mélange d'acétone distillée (350 cm³) et d'eau distillée (120 cm³). Le

mélange est refroidi à 0°C et on ajoute en une seule fraction de l'acide chlorhydrique concentré (80 cm³). Après 3 h d'agitation à 0°C, le mélange est amené à pH 4-5 à l'aide de NaHCO₃ et l'acétone est évaporée sous PR. Le résidu aqueux est extrait à l'éther (300 cm³ x 3) et les phases organiques rassemblées sont lavées avec de l'eau distillée (150 cm³ x 3), séchées (MgSO₄) et évaporées. Le solide obtenu, par recristallisation dans un mélange éther de pétrole/éther, fournit le céto1 9 (39 g, 80%) F = 112,3-112,5°C. Litt.⁶ F = 112-114°C. IR $\nu_{\max}$ (nujol) : 3300 (OH) et 1702 (C=O) cm⁻¹. RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 4,0 à 4,20 (1H, massif) H-6 β ; 1,25 à 2,9 (13H, massif) H des cycles ; 1,1 (3H, s) CH₃-8a.

trans-Décahydro-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a hydroxy-6 β méthyl-8a β oxo-1 naphthalène 10

On procède de la même façon que précédemment. Ainsi l'acétal 8 (13 g, 0,048 mol), par hydrolyse acide, fournit le céto1 10 (6,4 g, 73%) sous forme d'une huile jaune très visqueuse cristallisable dans un mélange éther de pétrole/éther, F = 35-40°C. Litt.¹ F = 36-38°C. IR $\nu_{\max}$ (nujol) 3320 (OH) et 1708 (C=O) cm⁻¹. RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 3,4 à 3,8 (1H, massif) H-6 α ; 1,3 à 3,00 (13H, massif) H des cycles ; 1,15 (3H, s) CH₃-8a.

trans-Décahydro-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a (méthoxy-2 éthoxyméthoxy)-6 α méthyl-8a β oxo-1 naphthalène 11

Dans un tricol de 500 cm³, muni d'une agitation magnétique, d'un thermomètre, d'une entrée de gaz et d'un septum, on introduit du céto1 9 (35,1 g, 0,2 mol), de la diisopropyl éthylamine (50,6 cm³, 0,28 mol) et du CH₂Cl₂ (220 cm³). A la solution refroidie à 0°C sous azote, on additionne goutte à goutte à l'aide d'une seringue, à travers le septum, du chlorure de (méthoxy-2 éthoxy) méthyle (33,5 cm³, 0,28 mol). Après 2 h d'agitation sous azote à 0°C, le mélange réactionnel est repris par de l'eau distillée (35 cm³). La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl (35 cm³ x 4), séchée (MgSO₄) et évaporée, abandonnant une huile mobile légèrement jaune. Après purification par DM, le composé 11 est obtenu sous forme d'une huile incolore (48 g, 92%). Calc. (C₁₅H₂₆O₄) : C, 65,57 ; H, 9,62 ; Tr. : C, 65,60 ; H, 9,82%. SM (C₁₅H₂₆O₄) : Calc. 270,18310 ; Tr. 270,1832. IR $\nu_{\max}$ (film) : 1706 (C=O), 1102 et 1045 (C-O) cm⁻¹. RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 4,75 (2H, s) O-CH₂-O ; 3,5 à 4,00 (1H, massif) H-6 β ; 3,5 à 3,85 (4H, massif) O-CH₂-CH₂-O ; 3,4 (3H, s) CH₃-O ; 1,20 à 3,00 (13H, massif) H des cycles ; 1,10 (3H, s) CH₃-8a.

trans-Décahydro-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a (méthoxy-2 éthoxyméthoxy)-6 β méthyl-8a β oxo-1 naphthalène 12

La protection de la fonction alcool du composé 10 est effectuée de la même façon que pour le composé 9 précédent. Le céto1 10 (26 g, 0,145 mol) en présence de diisopropyléthylamine (37,5 cm³, 0,21 mol) dans CH₂Cl₂ anhydre (200 cm³) est traité par le chlorure de (méthoxy-2 éthoxy) méthyle (25 cm³, 0,21 mol) pendant 2 h à 0°C. Après purification par DM, on obtient le composé 12 (37,2 g, 96%). Calc. (C₁₅H₂₆O₄) : C, 65,57 ; H, 9,62 ; Tr. : C, 65,49 ; H, 9,87%. SM (C₁₅H₂₆O₄) : Calc. 270,18310 ; Tr. 270,1832. IR $\nu_{\max}$ (film) : 1707 (C=O), 1106 et 1142 (C-O) cm⁻¹. RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 4,82 (2H, s) O-CH₂-O ; 3,50 à 3,95 (5H, massif) O-CH₂-CH₂-O et H-6 α ; 3,40 (3H, s) CH₃-O ; 1,25 à 3,05 (13H, massif) H des cycles ; 1,15 (3H, s) CH₃-8a.

trans-Décahydro-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a N,N-diméthylhydrazono-1 (méthoxy-2 éthoxyméthoxy)-6 α méthyl-8a β naphthalène 13

Dans un ballon de 25 cm³ muni d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant avec une entrée de gaz, on introduit la cétone 11 (10 g, 0,037 mol) et de la N,N-diméthylhydrazine (9 cm³, 0,12 mol) fraîchement distillée. Après avoir purgé le montage à l'argon, on chauffe le mélange à 110°C à l'aide d'un bain d'huile pendant 24 h. Après refroidissement, on évapore les produits volatils sous PR et l'huile résiduelle, par DM, fournit l'hydrazone 13 (10,1 g, 87%). Calc. (C₁₇H₃₂N₂O₃) : C, 65,29 ; H, 10,24 ; O, 15,36 ; Tr. : C, 65,27 ; H, 10,45 ; O, 15,05%. SM (C₁₇H₃₂N₂O₃) : Calc. 312,24128 ; Tr. 312,2411. IR $\nu_{\max}$ (film) : 1624 (C=N), 1108 et 1051 (C-O) cm⁻¹. RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 4,75 (2H, s) OCH₂O ; 3,85 à 4,05 (1H, massif) H-6 β ; 3,5 à 3,85 (4H, massif) OCH₂CH₂O ; 3,4 (3H, s) CH₃-O ; 2,45 (6H, s) (CH₃)₂N ; 1,20 à 2,35 (13H, massif) H des cycles ; 1,00 (3H, s) CH₃-8a.

trans-Décahydro-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a N,N-diméthylhydrazono-1 (méthoxy-2 éthoxyméthoxy)-6 β méthyl-8a β naphthalène 14

On emploie le même mode opératoire que précédemment. La cétone 12 (10 g, 0,037 mol), chauffée en présence de N,N-diméthylhydrazine (9 cm³, 0,12 mol) pendant 24 h à 110°C sous azote, conduit après purification par DM à l'hydrazone 14 (9,8 g, 85%). Calc. C₁₇H₃₂N₂O₃ : C, 65,29 ; H, 10,24 ; Tr. : C, 64,77 ; H, 10,11%. SM (C₁₇H₃₂N₂O₃) : Calc. 312,24128 ; Tr. 312,2416. IR $\nu_{\max}$ (film) : 1624 (C=N), 1106 et 1045 (C-O) cm⁻¹. RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 4,82 (2H, s) OCH₂O ; 3,5 à 3,9 (5H, massif) OCH₂CH₂O et H-6 α ; 3,43 (3H, s) CH₃O ; 2,40 (6H, s) (CH₃)₂N ; 1,2 à 2,25 (13H, massif) H des cycles ; 1,00 (3H, s) CH₃-8a.

trans-Décahydro-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a N,N-diméthylhydrazono-1 méthallyl-2 (méthoxy-2 éthoxy-méthoxy)-6 α méthyl-8a β naphthalène 15

Le mode opératoire s'inspire de la littérature.⁸ Dans un tricol de 250 cm³, équipé d'une agitation magnétique, d'une entrée de gaz, d'un thermomètre à basses températures et d'une ampoule à addition lente à rétablissement de pression munie d'un septum, on introduit avec une seringue une solution de n-BuLi 1,6M dans l'hexane (11,2 cm³, 0,018 mol) et du THF anhydre (40 cm³). A la solution refroidie à -78°C à l'aide d'un bain d'acétone/carboglace, on ajoute goutte à goutte sous argon par l'intermédiaire de l'ampoule, une solution d'hydrazone 13 (5 g, 0,016 mol) dans du THF anhydre (20 cm³). Après 1 h à -78°C, le mélange réactionnel est réchauffé à 0°C en 1 h puis abandonné pendant 1 h. On additionne ensuite goutte à goutte à 0°C une solution de chlorure de méthallyle fraîchement distillé (3,1 cm³, 0,032 mol) dans du THF anhydre (10 cm³). Après 15 min d'agitation à 0°C, le mélange réactionnel est hydrolysé avec une solution saturée de NH₄Cl (10 cm³) et concentré sous PR. Le résidu est repris à l'éther (100 cm³), lavé avec une solution saturée de NaCl (20 cm³ x 3), séché (MgSO₄) et évaporé sous PR. L'huile résiduelle est chromatographiée sur

gel de silice (rapport 40/1) en éluant avec un mélange cyclohexane/AcOEt (9:1), ce qui fournit l' α -méthallyl hydrazone 15 (4,4 g, 75%). Calc. ($C_{21}H_{38}N_2O_3$) : C, 68,75 ; H, 10,37 ; Tr. : C, 68,73 ; H, 10,37%. SM ($C_{21}H_{38}N_2O_3$) : Calc. 366,28822 ; Tr. 366,2888. IR ν_{max} (film) : 3071 (C-H vinyl.), 1652 (C=C), 1622 (C=N), 1108 et 1047 (C-O) cm^{-1} . RMN ($CDCl_3$) (δ ppm) : 4,8 (4H, massif) OCH_2O et $CH_2=$; 3,82 à 4,00 (1H, massif) H-6 β ; 3,5 à 3,82 (4H, massif) OCH_2CH_2O ; 3,43 (3H, s) CH_3O ; 2,35 (6H, s) $(CH_3)_2N$; 1,2 à 2,30 (17H, massif) H des cycles et $CH_2C(CH_3)=$; 1,1 (3H, s) CH_3 -8a.

trans-Décahydro-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a N,N-diméthylhydrazone-1 méthallyl-2 méthyl-8a β vinyloxyméthoxy-6 α naphtalène 17

Si on utilise plus de 1,2 éq. de n-BuLi pour former l'anion de l'hydrazone 13 dans la manipulation précédente, en plus du composé attendu 15, on isole par chromatographie du produit brut, le composé 17, Rf $\sim$ 0,8 cyclohexane/AcOEt (6:4). Calc. ($C_{20}H_{34}N_2O_2$) : C, 71,85 ; H, 10,18 ; Tr. : C, 71,80 ; H, 10,49%. SM ($C_{20}H_{34}N_2O_2$) : Calc. 334,26201 ; Tr. 334,2592. IR ν_{max} (film) : 3072 (C-H vinyl.), 1640 (C=C), 1621 (C=N) et 1040 (C-O) cm^{-1} . RMN ($CDCl_3$) (δ ppm) : 6,50 (1H, dd, $J_{trans} = 13$ Hz et $J_{cis} = 6$ Hz) ; 5,0 (2H, s) OCH_2O ; 4,7 à 4,9 (2H, m) $CH_2=$; 4,45 (1H, d, $J = 13$ Hz) H $_{trans}$ 4,15 (1H, d, $J = 6$ Hz) H $_{cis}$; 3,8 à 4,0 (1H, massif) H-6 β ; 2,35 (6H, s) $(CH_3)_2N$; 1,05 à 2,1 (17H, massif) H des cycles et $CH_2-C(CH_3)=$; 1,00 (3H, s) CH_3 -8a.

trans-Décahydro-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a N,N-diméthylhydrazone-1 méthallyl-2 (méthoxy-2 éthoxyméthoxy)-6 α méthyl-8a β naphtalène 16

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour préparer le composé épimère 15 précédent. L'hydrazone 14 (8,5 g, 0,027 mol) dans le THF anhydre (25 cm^3) est traitée avec du n-BuLi 1,6 M dans l'hexane (19 cm^3 , 0,0304 mol), suivi par du chlorure de méthallyle (5,3 cm^3 , 0,054 mol), ce qui donne après chromatographie, la méthallyl hydrazone 16 (7,8 g, 78%). Calc. ($C_{21}H_{38}N_2O_3$) : C, 68,75 ; H, 10,37 ; N, 7,64 ; Tr. : C, 68,53 ; H, 10,55 ; N, 7,22%. SM ($C_{21}H_{38}N_2O_3$) : Calc. 366,28822 ; Tr. 366,2888. IR ν_{max} (film) : 3070 (C-H vinyl.), 1650 (C=C), 1615 (C=N), 1110 et 1049 (C-O) cm^{-1} . RMN ($CDCl_3$) (δ ppm) : 4,85 (4H, massif) OCH_2O et $CH_2=$; 3,5 à 3,9 (5H, massif) OCH_2-CH_2O et H-6 α ; 3,45 (3H, s) CH_3O ; 2,35 (6H, s) $(CH_3)_2N$; 1,15 à 2,35 (17H, massif) H des cycles et $CH_2C(CH_3)=$; 1,12 (3H, s) CH_3 -8a.

trans-Acétonyl-2 décahydro-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a (méthoxy-2 éthoxy méthoxy)-6 α méthyl-8a β naphtalène 18

Dans un réacteur à ozonolyse, on place une solution de la méthallyl hydrazone 15 (6 g, 0,016 mol) dans du chlorure de méthylène anhydre (300 cm^3). Le mélange ozoné pendant environ 3 h 30 min à $-70 \pm 10^\circ C$ devient jaune orange. L'ozonolyse est poursuivie 15 min après l'apparition d'une coloration bleue violette dans le piège situé après le réacteur, puis l'ozone en excès est chassé par un courant d'azote. Le mélange est versé sur du zinc en poudre (6 g) puis on ajoute lentement de l'acide acétique (15 cm^3). La solution agitée magnétiquement est abandonnée à TA pendant 2 h. Après avoir vérifié que le test des peroxydes est négatif, on filtre les solides, et la solution diluée avec du CH_2Cl_2 (150 cm^3) est lavée avec une solution de $NaHCO_3$ à 5% (20 $cm^3 \times 2$) et avec de l'eau distillée (100 $cm^3 \times 4$). La phase organique est séchée ($MgSO_4$) et évaporée sous PR, abandonnant une huile brune très visqueuse, laquelle par filtration sur gel de silice, fournit la γ -dicétone 18 (3,1 g, 58%). Du fait de l'instabilité de la γ -dicétone 18, il n'a pas été possible d'en faire une analyse élémentaire (C,H), SM ($C_{18}H_{30}O_5$) : Calc. 326,20931 ; Tr. 326,2100. IR ν_{max} (film) : 1704 (C=O), 1104 et 1047 (C-O) cm^{-1} . RMN ($CDCl_3$) (δ ppm) : 4,80 (2H, s) OCH_2O ; 3,85 à 4,05 (1H, massif) H-6 β ; 3,5 à 3,85 (4H, massif) OCH_2CH_2O ; 3,45 (3H, s) CH_3O ; 2,20 (3H, s) CH_3CO ; 1,2 à 2,20 (14H, massif) H des cycles et CH_2CO ; 1,15 (3H, s) CH_3 -8a.

trans-Acétonyl-2 décahydro-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a (méthoxy-2 éthoxyméthoxy)-6 β méthyl-8a β naphtalène 19

L'ozonolyse de la méthallyl hydrazone 16 est effectuée de la même façon que pour le composé épimère 15 précédent. Ainsi, par ozonolyse de l'hydrazone 16 (6,1 g, 0,017 mol), et après destruction de l'ozonide intermédiaire avec du zinc (6 g) et de l'acide acétique (15 cm^3), on obtient après filtration sur gel de silice la γ -dicétone 19 (4,1 g, 74%) qui n'a pas été soumise à l'analyse élémentaire étant donné son instabilité. SM ($C_{18}H_{30}O_5$) : L'ion moléculaire très faible n'a pu être mesuré, par contre, la mesure du fragment $M-C_4H_9O_3$ a été possible. Calc. 237,14906 ; Tr. 237,1494. IR ν_{max} (film) : 1706 (C=O), 1112 et 1044 (C-O) cm^{-1} . RMN ($CDCl_3$) (δ ppm) : 4,80 (2H, s) OCH_2O ; 3,5 à 3,9 (5H, massif) OCH_2CH_2O et H-6 α ; 2,25 (3H, s) CH_3CO ; 1,2 à 2,20 (14H, massif) H des cycles et CH_2CO ; 1,2 (3H, s) CH_3 -8a.

2H-Décahydro-3,3a,4,5,5a,6,7,8,9,9a (méthoxy-2 éthoxyméthoxy)-7 α méthyl-9a β A,B-trans benz(e)indénone-2 20 et 2H-décahydro-1,4,5,5a,6,7,8,9,9a,9b (méthoxy-2 éthoxyméthoxy)-7 α méthyl-9a β A,B-trans benz(e)indénone-2 21

Le mode opératoire s'inspire de la littérature.¹ Dans un bicol de 100 cm^3 muni d'une agitation magnétique, d'une entrée de gaz et d'un septum, on introduit du tertio-butylate de sodium préalablement sublimé (710 mg, 7,36 mmol) et du benzène anhydre (30 cm^3). Après avoir purgé le montage à l'argon, on additionne à la suspension une solution de γ -dicétone 18 (600 mg, 1,84 mmol) dans du benzène anhydre (10 cm^3). Après 4 h d'agitation sous argon à TA, le mélange est hydrolysé avec une solution saturée de NH_4Cl (10 cm^3), lavé avec de l'eau distillée (10 $cm^3 \times 4$), séché ($MgSO_4$) et évaporé sous PR. Le mélange brut est chromatographié sur gel de silice (rapport 40/1) en éluant à l'aide d'un mélange toluène/AcOEt (9:1). L'huile obtenue (410 mg, 72%) est un mélange d'isomères, d'après la RMN. Ce mélange (120 mg) est déposé sur une plaque préparative à zone de concentration. Après 5 éluations (cyclohexane/AcOEt 9:1), les deux bandes observées à la lumière ultraviolette sont grattées, broyées, extraites (AcOEt), filtrées et évaporées sous PR. La fraction la moins polaire est constituée du composé 21 (22 mg, 17%). Calc. ($C_{19}H_{28}O_4$) : C, 70,03 ; H, 9,07 ; Tr. : C, 70,25 ; H, 9,48%. SM ($C_{19}H_{28}O_4$) : Calc. 308,19875 ; Tr. 308,1984. IR ν_{max} (film) : 1706 (C=O), 1610 (C=C),

1110 et 1043 (C=O) cm^{-1} . RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 5,85 (1H, m) H vinyl. ; 4,75 (2H, s) OCH_2O ; 3,85 à 4,05 (1H, massif) H-7 β ; 3,45 à 4,85 (4H, massif) $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$; 3,35 (3H, s) CH_3O ; 1,00 à 3,1 (14H, massif) H des cycles ; 0,55 (3H, s) CH_3 -9a. De la deuxième fraction de chromatographie, on isole le composé 20 (71 mg, 60%). Calc. ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4$) : C, 70,03 ; H, 9,07 ; Tr. : C, 69,48 ; H, 9,18%. SM ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4$) : Calc. 308,19875 ; Tr. 308,1975. IR ν_{max} (film) : 1705 (C=O), 1610 (C=C), 1112 et 1045 (C=O) cm^{-1} . RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 5,8 (1H, s) H vinyl. ; 4,75 (2H, s) OCH_2O ; 3,85 à 4,00 (1H, massif) H-7 β ; 3,45 à 3,80 (4H, massif) $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$; 3,35 (3H, s) CH_3O ; 1,15 à 3,20 (14H, massif) H des cycles ; 1,05 (3H, s) CH_3 -9a.

Synthèse sélective de la 2H-décahydro-1,4,5,5a,6,7,8,9,9a,9b (méthoxy-2 éthoxyméthoxy)-7 α méthyl-9a β A,B-trans benz(e)indénone-2 21

Le mode opératoire s'inspire de la littérature.⁹ Dans un bicol de 250 cm^3 muni d'une agitation magnétique, d'un septum et d'un réfrigérant avec une entrée de gaz, on introduit du benzène (130 cm^3) fraîchement distillé sur sodium, de l'hydruure de sodium à 60% dans l'huile (800 mg, 20 mmol) et de l'alcool tertio-amylique (0,3 cm^3 , 3 mmol) distillé sur tertio-amylate de sodium. Après 30 min d'agitation sous argon à TA, on additionne à l'aide d'une seringue à travers le septum une solution de γ -dicétone 18 (2 g, 6,1 mmol) dans du benzène anhydre (25 cm^3). Le mélange est porté 2 h au reflux sous argon à l'aide d'un bain d'huile. Après refroidissement dans un bain de glace fondante, on hydrolyse avec une solution saturée glacée de NH_4Cl (20 cm^3) et on reprend à l'éther (100 cm^3). La phase organique est lavée avec de l'eau distillée (40 $\text{cm}^3 \times 2$) et avec une solution saturée de NaCl (50 $\text{cm}^3 \times 2$) puis est séchée (MgSO_4). Après évaporation du solvant, on obtient une huile colorée, qui est filtrée sur gel de silice. Le composé 21 ainsi obtenu (1,48 g, 78%) est homogène en CCM (Rf $\sim$ 0,25, cyclohexane/ AcOEt 6:4). Les spectres IR et RMN sont identiques à ceux décrits ci-dessus.

2H-Décahydro-1,4,5,5a,6,7,8,9,9a,9b (méthoxy-2 éthoxyméthoxy)-7 β méthyl-9a β A,B-trans benz(e)indénone-2 22

Le mode opératoire est identique au précédent. La γ -dicétone 19 (4 g, 0,012 mol) traitée par un mélange d'hydruure de sodium (1,8 g, 0,045 mol), d'alcool tertio-amylique (0,6 cm^3 , 0,006 mol) et de benzène anhydre (250 cm^3) conduit après filtration sur silice à la cétone 22 (2,6 g, 70%). Calc. ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4$) : C, 70,03 ; H, 9,07 ; tr. : C, 69,00 ; H, 9,95%. SM ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4$) : Calc. 308,19875 ; Tr. 308,1964. IR ν_{max} (film) : 1704 (C=O), 1622 (C=C), 1098 et 1046 (C=O) cm^{-1} . RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 5,95 (1H, m) H vinyl. ; 4,82 (2H, s) OCH_2O ; 3,5 à 3,9 (5H, massif) $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ et H-7 α ; 3,45 (3H, s) CH_3 -O ; 1,0 à 3,0 (14H, massif) H des cycles ; 0,65 (3H, s) CH_3 -9a.

2H-Décahydro-1,4,5,5a,6,7,8,9,9a,9b hydroxy-7 β méthyl-9a β A,B trans benz(e)indénone-2 23

Dans un ballon de 25 cm^3 muni d'une agitation magnétique, on introduit l'alcool protégé 22 (100 mg, 0,3 mmol) et un mélange d'acétone distillée (6 cm^3) et d'eau distillée (2 cm^3). Au mélange refroidi à 0°C, on ajoute en une seule fraction de l'acide chlorhydrique concentré (1 cm^3). Après 30 min d'agitation à 0°C, le mélange est abandonné à TA pendant 1 h, puis amené à pH 4-5 à l'aide de NaHCO_3 solide. Après évaporation de l'acétone sous PR, le résidu aqueux est extrait à l'éther (15 $\text{cm}^3 \times 4$) et les phases organiques rassemblées sont lavées avec de l'eau distillée (5 $\text{cm}^3 \times 2$), séchées (MgSO_4) et évaporées. Le composé solide 23 ainsi obtenu est recristallisé, F = 142-143°C (AcOEt) (37 mg, 52%). Litt.¹ F = 138-141°C. IR ν_{max} (KBr) : 3400 (HO), 1700 (C=O) et 1621 (C=C) cm^{-1} . RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 5,9 (1H, m) H vinyl. ; 3,4 (1H, m) H-3 β ; 1,0 à 2,9 (14H, massif) H des cycles et OH ; 0,7 (3H, s) CH_3 -9a.

trans-Décahydro-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a N,N-diméthylhydrazono-1 méthyl-8a β trityloxy-6 β naphtalène 25

Dans un ballon de 25 cm^3 muni d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant avec une entrée de gaz, on introduit de la trityloxycétone 24¹ (5 g, 0,011 mol) et de la N,N-diméthylhydrazine fraîchement distillée (10 cm^3 , 0,13 mol). Le mélange est chauffé sous argon à 110°C pendant 24 h. Après refroidissement et évaporation des produits volatils sous PR, le résidu est recristallisé dans un mélange éther de pétrole/éther (9/1), ce qui fournit l'hydrazone 25 (3,5 g, 67%), F = 155,5-156,5°C. Calc. ($\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}$) : C, 82,40 ; H, 8,15 ; N, 6,00 ; O, 3,43 ; Tr. : C, 82,23 ; H, 8,17 ; N, 5,74 ; O, 3,69%. SM ($\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}$) : Calc. 466,29840 ; Tr. 466,2990. IR ν_{max} (KBr) : 1625 (C=N) et 709 (H arom.) cm^{-1} . RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 7,2 à 7,9 (15H, massif) H arom. ; 1,0 à 3,6 (20H, massif) H des cycles et $(\text{CH}_3)_2\text{N}$; 2,4 (6H, s) $(\text{CH}_3)_2\text{N}$; 0,95 (3H, s) CH_3 -8a.

trans-Décahydro-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a N,N-diméthylhydrazono-1 méthallyl-2 trityloxy-6 β naphtalène 26

L'alkylation de l'hydrazone 25 est effectuée de la même façon que pour le composé analogue 13. Ainsi, l'hydrazone 25 (1 g, 2,2 mmol), dans du THF anhydre (15 cm^3) est traitée par du n-BuLi 1,6 M dans l'hexane (1,7 cm^3 , 2,7 mmol), puis par du chlorure de méthallyle (0,5 cm^3 , 5,2 mmol), ce qui donne après chromatographie la méthallyl hydrazone 26 (710 mg, 62%), F = 142-148°C (éther de pétrole). Calc. ($\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}$) : C, 83,08 ; H, 8,46 ; Tr. : C, 82,60 ; H, 8,88%. SM ($\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}$) : Calc. 520,34534 ; Tr. 520,3464. IR ν_{max} (KBr) : 2058 (C-H vinyl.), 1644 (C=C), 1619 (C=N) et 707 (H arom.) cm^{-1} . RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 7,1 à 7,8 (15H, massif) H arom. ; 4,65 à 4,95 (2H, massif) $\text{CH}_2=$; 3,2 à 3,65 (1H, massif) H-6 α ; 2,3 (6H, s) $(\text{CH}_3)_2\text{N}$; 1,05 à 2,25 (17H, massif) H des cycles et $\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)=$; 1,02 (3H, s) CH_3 -8a.

trans-Acétonyl-2 décahydro-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a méthyl-8a β trityloxy-6 β naphtalène 27

Le produit de départ est la méthallyl hydrazone 26 qui est traitée de la même façon que le composé 15 analogue. Ainsi, par ozonolyse du composé 26 (2 g, 3,8 mmol) et après destruction de l'ozonide intermédiaire avec du zinc (2 g) et de l'acide acétique (4 cm^3), on obtient après cristallisation dans l'éther, la trityloxy γ -dicétone 27 (1 g, 54%), F = 156-157°C. Litt.¹ F = 158-159°C. IR ν_{max} (KBr) : 1717 (C=O acyclique), 1702 (C=O cyclique) et 708 (C-H arom.) cm^{-1} . RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 7,2 à 7,75 (15H, massif) H arom. ; 1,20 à 3,5 (18H, massif) H des cycles et CH_3COCH_2 ; 2,20 (3H, s)

CH₃CO ; 1,15 (3H, s) CH₃-8a.

2H-Décahydro-1,4,5,5a,6,7,8,9,9a,9b méthyl-9aβ trityloxy-7β A,B trans benz(e)indénone-2 29

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour crotoniser le composé 18. Ainsi, la trityloxy γ-dicétone 27 (2,2 g, 4,58 mmol), traitée par un mélange d'hydruure de sodium (400 mg, 10 mmol), d'alcool tertio-amylique (0,22 cm³, 2 mmol) et de benzène (100 cm³), conduit, après cristallisation dans le pentane, à la benz(e)indénone 29 (980 mg, 46%), F = 206-208°C. Litt.¹ F = 208-210°C. IR ν_{max} (KBr) : 1702 (C=O), 1623 (C=C) et 708 (C-H arom.) cm⁻¹. RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 7,0 à 7,8 (15H, massif) H arom. ; 5,85 (1H, s) H vinyl. ; 3,25 à 3,75 (1H, massif) H-7α ; 0,8 à 3,0 (14H, massif) H des cycles ; 0,55 (3H, s) CH₃-9a.

2H-Décahydro-1,4,5,5a,6,7,8,9,9a,9b (méthyl-2 éthoxyméthoxy)-7α méthyl-9aβ (oxo-3 n-pentyl)-1 A,B-trans benz(e)indénone-2 31

Le mode opératoire s'inspire de la littérature.¹ Dans un bicol de 10 cm³, muni d'une agitation magnétique, d'une entrée de gaz et d'un septum, on prépare une solution de LDA (0,65 mmol) selon le mode opératoire utilisé dans le mémoire précédent. A la solution refroidie à -78°C, on additionne la cétone 21 (157 mg, 0,51 mmol) dans du THF anhydre (1 cm³). Après 20 min d'agitation sous argon à -78°C, on ajoute une solution d'éthyl(α-triméthylsilyl) vinyl cétone 30¹³ (0,15 cm³, 0,9 mmol) dans du THF anhydre (0,8 cm³). Le mélange agité sous argon est réchauffé à -30°C en 20 min, puis hydrolysé avec une solution saturée de NH₄Cl (1 cm³) et dilué avec de l'éther (10 cm³). Après traitement habituel des phases organiques, le mélange brut est chromatographié sur gel de silice (rapport 50/1) en éluant avec un mélange cyclohexane/AcOEt (9:1). Le composé 31 obtenu sous forme d'huile (156 mg, 78%) est homogène en CCM (Rf ~ 0,35, cyclohexane/AcOEt 6:4). Un échantillon de 31 est purifié par DM en vue de l'analyse. Calc. (C₂₃H₃₆O₅) : C, 70,41 ; H, 9,18 ; O, 20,41 ; Tr. : C, 70,14 ; H, 9,46 ; O, 20,48%. SM (C₂₃H₃₆O₅) : Calc. 392,25626 ; Tr. 392,2579. IR ν_{max} (film) : 1712 (C=O), 1694 (C=O conjugué), 1625 (C=C), 1045 et 1107 (C-O) cm⁻¹. RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 5,85 (1H, m) H vinyl. ; 3,8 (2H, s) OCH₂O ; 3,9 à 4,1 (1H, massif) H-7β ; 3,5 à 3,9 (4H, massif) OCH₂CH₂O ; 3,45 (3H, s) CH₃O ; 1,15 à 3,05 (19H, massif) H des cycles et CH₂CH₂COCH₂ ; 1,05 (3H, t) CH₂CH₃ ; 0,65 (3H, s) CH₃-9a.

1H-Dodécahydro-2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9,9a,9b (méthoxy-2 éthoxyméthoxy)-7α méthyl-9aβ trans-anti-trans benz(e)indénone-2 32

Dans un tricol de 500 cm³, équipé d'une agitation magnétique, d'une entrée de gaz et d'une ampoule à addition à rétablissement de pression munie d'un septum, on distille de l'ammoniac (200 cm³). Après avoir ajouté du lithium (100 mg, 14 mmol), on additionne à -45°C en 5 min à l'aide de l'ampoule, une solution de cétone 21 (690 mg, 2,2 mmol) dans de l'éther anhydre (50 cm³). A la solution agitée pendant 30 min à -45°C sous argon, on ajoute une solution saturée de NH₄Cl pour détruire l'excès de lithium. Après évaporation de l'ammoniac, le résidu est repris à l'éther (100 cm³) lavé avec de l'eau distillée (10 cm³ x 3), séché (MgSO₄) et évaporé sous PR. Après chromatographie sur gel de silice (rapport 30/1) en éluant à l'aide d'un mélange cyclohexane/AcOEt (9:1), on obtient la cétone 32 (420 mg, 60%). SM (C₁₈H₂₀O₄) : Calc. 310,21439 ; Tr. 310,2156. IR ν_{max} (film) : 1743 (C=O), 1105 et 1048 (C-O) cm⁻¹. RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 4,80 (2H, s) OCH₂O ; 3,85 à 4,05 (1H, massif) H-7β ; 3,5 à 3,85 (4H, massif) OCH₂CH₂O ; 3,45 (3H, s) CH₃O ; 1,0 à 2,7 (17H, massif) H des cycles ; 0,85 (3H, s) CH₃-9a.

9H-Diméthyl-10,11bβ (méthoxy-2 éthoxyméthoxy)-3α tétradécahydro-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,11, 11a,11b A,B,C-trans-anti-trans chrysofluorénone-9 35

La benz(e)indénone 21 (152 mg, 0,49 mmol) est réduite en 35 min par du lithium (environ 20 mg, 3,5 mmol) dans un mélange d'ammoniac (60 cm³), d'éther (40 cm³) et d'alcool tertio-butylque (0,033 cm³, 0,34 mmol) entre -60°C et -40°C. Après avoir détruit l'excès de lithium à l'aide d'isoprène et évaporé l'ammoniac, on alkyle l'énolate formé avec l'éthyl (α-triméthylsilyl) vinyl cétone 30¹³ (0,08 cm³, 0,55 mmol). Ensuite, le mélange réactionnel est hydrolysé puis extrait. Après traitement habituel des phases organiques, on obtient une huile, qui reprise par un mélange de MeOH (10 cm³) et de potasse aqueuse à 5% (1 cm³) est portée à reflux pendant 2 h. Après évaporation du solvant, le résidu repris à l'éther est soumis au traitement habituel et fournit le composé tétracyclique 35 (107 mg, 57%). SM (C₂₃H₃₆O₄) : Calc. 376,26134 ; Tr. 376,2615. IR ν_{max} (film) : 1662 (C=O), 1104 et 1045 (C-O) cm⁻¹. RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 4,85 (2H, s) OCH₂O ; 3,9 à 4,1 (1H, massif) H-3β ; 3,5 à 3,9 (4H, massif) OCH₂CH₂O ; 3,45 (3H, s) CH₃O ; 1,0 à 2,8 (23H, massif) H des cycles et CH₃-10 ; 1,7 (3H, s) CH₃-10 ; 0,70 (3H, s) CH₃-11b.

9H-Diméthyl-10,11bβ (méthoxy-2 éthoxyméthoxy)-3β tétradécahydro-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,11, 11a,11b chrysofluorénone-9 36

La benz(e)indénone 22 (160 mg, 0,52 mmol) est réduite par du lithium (environ 30 mg, 4,3 mmol) en 40 min dans un mélange d'ammoniac (70 cm³), d'éther (35 cm³) et d'alcool tertio-butylque (0,035 cm³, 0,36 mmol) entre -60°C et -40°C. Après avoir détruit l'excès de lithium à l'aide d'isoprène et évaporé l'ammoniac, on alkyle l'énolate formé avec l'éthyl (α-triméthylsilyl) vinyl cétone 30 (0,1 cm³, 0,6 mmol). Ensuite, le mélange réactionnel est hydrolysé, extrait et après traitement habituel des phases organiques, on obtient une huile qui, reprise par un mélange de MeOH (10 cm³) et de potasse aqueuse à 5% (1 cm³) est portée à reflux pendant 2 h. Après évaporation du solvant, le résidu est repris à l'éther et soumis au traitement habituel, ce qui fournit après filtration sur gel de silice, le composé tétracyclique 36 (96 mg, 50%). SM (C₂₃H₃₆O₄) : Calc. 376,26134 ; Tr. 376,2619. IR ν_{max} (film) : 1662 (C=O), 1100 et 1047 (C-O) cm⁻¹. RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 4,80 (2H, s) OCH₂O ; 3,45 à 3,85 (5H, massif) OCH₂CH₂O et H-3α ; 3,40 (3H, s) CH₃O ; 0,9 à 2,75 (23H, massif) H des cycles et CH₃-10 ; 1,65 (3H, s) CH₃-10 ; 0,75 (3H, s) CH₃-11b.

9H-Diméthyl-10,11b β hydroxy-3 α tétradécahydro-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,11,11a,11b chrysofluorénone-9 1

Dans un ballon de 25 cm³, muni d'une agitation magnétique, on introduit de l'alcool protégé 35 brut (100 mg, 0,27 mmol) et un mélange d'acétone distillée (4 cm³) et d'eau distillée (2 cm³). Au mélange refroidi à 0°C on ajoute en une seule fraction de l'acide chlorhydrique concentré (1,5 cm³). Après 1 h 15 min d'agitation à 0°C, le mélange est amené à pH 4-5 à l'aide de NaHCO₃ solide et dilué avec de l'eau distillée (3 cm³). Après évaporation de l'acétone sous PR, le résidu aqueux est extrait à l'éther (10 cm³ x 5) et les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaCl (5 cm³ x 2), séchées (MgSO₄) et évaporées sous PR. Le solide obtenu est chromatographié sur gel de silice (rapport 40/1) en éluant à l'aide d'un mélange toluène/AcOEt (9:1). De la fraction R_f $\sim$ 0,38 (cyclohexane/AcOEt), on isole le composé tétracyclique 1 (52 mg, 68%), F = 154-155°C (éther). Calc. (C₁₉H₂₈O₂): C, 79,16; H, 9,72; O, 11,11; Tr.: C, 79,06; H, 9,84; O, 11,45%. SM (C₁₉H₂₈O₂): Calc. 288,20892; Tr. 288,2093. IR $\nu_{\max}$ (KBr): 3450 (HO-) et 1646 (C=O) cm⁻¹. RMN (CDCl₃) (δ ppm): 3,9 (1H, m) H-3 α ; 1,1 à 2,6 (23H, massif) H des cycles et CH₃-10; 1,70 (3H, s) CH₃-10; 0,75 (3H, s) CH₃-11b. De la fraction de R_f $\sim$ 0,3, on isole le composé 38 (7 mg).

1H-Dodécahydro-2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9,9a,9b méthyl-9a β trans-anti-trans benz(e)indenediol-2,7 α 38
F = 178-178,5°C (AcOEt). SM (C₁₄H₂₄O₂): Calc. 224,17762; Tr. 224,1772. IR $\nu_{\max}$ (KBr): 3360 (OH) cm⁻¹.

9H-Diméthyl-10,11b β hydroxy-3 β tétradécahydro-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,11,11a,11b chrysofluorénone-9 2

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour préparer le composé épigène 1. L'alcool protégé 36 (72 mg, 0,19 mmol), traité par un mélange d'acétone distillée (2 cm³), d'eau distillée (0,5 cm³) et d'acide chlorhydrique concentré (1 cm³) à 0°C pendant 2 h, conduit après chromatographie au composé tétracyclique 2 (36 mg, 65%), F = 165,5-166,5°C (éther). Calc. (C₁₉H₂₈O₂): C, 79,16; H, 9,72; O, 11,11; Tr.: C, 79,08; H, 9,83; O, 11,01%. SM (C₁₉H₂₈O₂): Calc. 288,20892 Tr. 288,2068. IR $\nu_{\max}$ (KBr): 3440 (OH) et 1643 (C=O) cm⁻¹. RMN (CDCl₃) (δ ppm): 3,45 à 3,6 (1H, massif) H-3 α ; 1,05 à 2,75 (14H, massif) H des cycles, H-0-3 β et CH₃-10; 1,70 (3H, s) CH₃-10; 0,82 (3H, s) CH₃-11b.

9H-Acétoxy-38 diméthyl-10,11b β tétradécahydro-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,11,11a,11b chrysofluorénone-9 37

Dans un bicol de 5 cm³, muni d'une agitation magnétique, d'une entrée de gaz et d'un septum, on introduit l'alcool 2 (13 mg, 0,045 mmol), de la diméthylamino-4 pyridine (environ 2 mg) et du THF anhydre (1 cm³). La solution est agitée sous argon à TA et on additionne à l'aide d'une microseringue à travers le septum, de l'anhydride acétique (0,09 cm³, 1 mmol) fraîchement distillé. Après 6 h d'agitation à TA sous argon, le solvant est évaporé et on filtre le résidu sur gel de silice avec un mélange cyclohexane/AcOEt (4:1). On obtient ainsi l'acétate 37 (14 mg, 94%), F = 157,5-158°C (MeOH). SM (C₂₁H₃₀O₃): Calc. 330,21948; Tr. 330,2197. IR $\nu_{\max}$ (KBr): 1732 (C=O ester) et 1704 (C=O cétone) cm⁻¹. RMN (CDCl₃) (δ ppm): 4,5 à 5,0 (1H, massif) H-3 α ; 1,0 à 2,8 (26H, massif) H des cycles, CH₃-CO et CH₃-10; 2,05 (3H, s) CH₃CO; 1,72 (3H, s) CH₃-10; 0,83 (3H, s) CH₃-11b.

REFERENCES

- 1 E. BROWN et M. RAGAUT, *Tetrahedron*, **37** suppl. 1, 61 (1981).
- 2 G. GOPALAKRISHNAN, S. JAYARAMAN, K. RAJAGOPALAN et S. SWAMINATHAN, *Synthesis*, 797 (1983).
- 3 S. SWAMINATHAN et M.S. NEWMAN, *Tetrahedron*, **2**, 88 (1958).
- 4 S. KRISHNAMURTHY et H.C. BROWN, *J. Amer. Chem. Soc.*, **98**, 3383 (1976).
- 5 a) J.A. MARSHALL et R.D. CARROL, *J. Org. Chem.*, **30**, 2748 (1965); b) D.C. WIGFIELD, *Tetrahedron*, **35**, 449 (1979); c) B. CARO, B. BOYER, G. LAMATY et G. JAOUEN, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 281 (1983); d) L. FOURNIER, G. LAMATY et J.P. ROQUE, *Tetrahedron*, **34**, 2901 (1978).
- 6 R.E. IRELAND et J.A. MARSHALL, *J. Org. Chem.*, **27**, 1620 (1962).
- 7 E.J. COREY, J.L. GRAS et P. ULRICH, *Tetrahedron Letters*, 809 (1976).
- 8 A. HOSOMI, Y. ARAKI et H. SAKURAI, *J. Amer. Chem. Soc.*, **104**, 2081 (1982).
- 9 J.E. Mc MURRY, A. ANDRUS, G. M. KSANDER, J.H. MUSSER et M.A. JOHNSON, *Tetrahedron*, **37**, suppl. n°1, 319 (1981).
- 10 E. BROWN et J. LEBRETON, Travaux non publiés.
- 11 J.P. KUTNEY, R.W. BROOKES, C.C. FORTES, Y. MURAKAMI, A. PRESTON et Y. UEDA, *J. Amer. Chem. Soc.*, **99**, 963 (1977).
- 12 G.L. WEIFEL et H.C. BROWN, *Organic Reactions*, **13**, 28 (1963).
- 13 R.K. BOECMAN, D.M. BLUM, B. GANEM et N. HALVEY, *Organic Syntheses*, **58**, 152 (1978).