

MILIEUX HYPERACIDES—XXIII

ISOMERISATION DIENONE-PHENOL ET PHENOL-PHENOL EN SERIE STEROIDE. MISE EN EVIDENCE D'UN INTERMEDIAIRE REACTIONNEL

R. JACQUES* et H. L. UNG

Laboratoire de Chimie XII, E.R.A. 556, Faculté des Sciences, 40, Avenue du Recteur Pineau, 86022 Poitiers, France

(Received in France 13 January 1977; Received in the UK for publication 27 February 1977)

Résumé—Dans le mélange hyperacide HF-SbF₅, l'androstadiène-1,4 dione-3,17 conduit dans une première étape aux méthyl-1 estrone et hydroxy-1 méthyl-4 estratriène-1,3,5(10) one-3,17 attendus. La méthyl-1 estrone s'isomérisé in situ en méthyl-1 (8 α , 14 β) estrone plus stable. Une étude cinétique permet de mettre en évidence l'influence de la structure de l'anion sur la vitesse de l'étape de migration du groupe méthyle (réaction de type A1). Le piégeage, par un donneur d'hydrogène (ou de deutérium), de l'espèce intermédiaire impliquée dans la réaction d'isomérisation phénol-phénol permet d'en préciser le mécanisme: la formation, dans cette réaction de réduction, de méthyl-1 (5 β H ou D) estrène-1 dione-3,17 nous amène à postuler une diprotonation C-para (position 10) et C-ortho (position 4) du cycle aromatique.

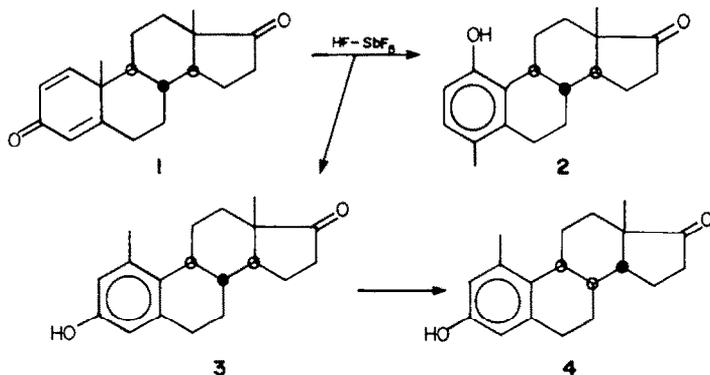
Abstract—In the hyperacid medium HF-SbF₅, 3,17-dione androst-1,4-diene leads first to the expected 1-methyl estrone and 1-hydroxy 4-methyl estra-1,3,5(10)-triene-17-one in a 9:1 ratio. In a second step, 1-methyl estrone isomerises to the more stable 1-methyl(8 α , 14 β)estrone. Kinetic studies show the influence of anion structure on the rate of the A1 step. The mechanism of the phenol-phenol isomerisation is substantiated through trapping the short-lived species involved in the reaction by hydrogen (or deuterium) donor. This reduction gives 1-methyl (5 β H or D) estr-1-en-3,17-dione setting up a mechanism involving C-para (C-10) and C-ortho (C-4) diprotonation of the aromatic ring.

Dans une communication préliminaire récente,¹ nous avons décrit le comportement de quelques diénones stéroïdiques dans le mélange HF-SbF₅. Leur réactivité est en général différente de celle qui est observée en milieu acide usuel, par suite en particulier des polyprotonations spécifiques aux milieux hyperacides. Le présent mémoire décrit tout d'abord le réarrangement, dans HF-SbF₅, de l'androstadiène-1,4 dione-3,17 1. Le mécanisme de la réaction est ensuite étudié.

Le produit le plus abondant de la réaction (75% après 48 h à -30°C) est le phénol 4 identifié à un échantillon authentique préparé de façon non ambiguë par hydrogénéation catalytique de la (14 β H) déhydro-8 estrone.^{4†}

A côté du phénol 4, la réaction fournit les composés 2 et 3, identiques aux phénols "para" et "méta" attendus dans le réarrangement diénone-phénol classique.^{2,3} Le phénol 2 se forme en très faible quantité (au maximum 10%) et conduit lentement dans le milieu réactionnel à des produits de décomposition. Le phénol 3, également peu abondant, est en fait un intermédiaire réactionnel et s'isomérisé, dans le milieu, en phénol 4 plus stable (*vide*

Réarrangement de la dienone 1



†Alors que les divers isomères de l'estrone présentent des spectres de masse caractéristiques des configurations des carbones asymétriques,⁵ il est à noter que toutes les méthyl-1 isoestrones fournissent des spectres identiques.

‡Quelques réarrangements phénol-phénol (faisant intervenir des transformations du squelette carboné) ont été récemment mis en évidence.^{4,33,34}

infra). Il apparaît donc que la première étape de la réaction de l'androstadiène-1,4 dione-3,17 1 en milieu hyperacide est analogue à ce qui est observé dans les acides usuels.

Dans une seconde étape est observée une isomérisation phénol-phénol, dont il n'existe, à notre connaissance, aucun exemple dans la littérature.‡ L'étude

cinétique des deux réactions successives, réarrangement diénone-phénol puis isomérisation phénol-phénol, montre qu'elles sont, à température et acidité données, d'ordre partiel 1 respectivement par rapport à la diénone 1 et au phénol 3. Les constantes de vitesse calculées²⁶ k_1 et k_2 dépendent de l'acidité du milieu (qui augmente avec la quantité relative de SbF_5): pour un rapport volumétrique $\text{HF}/\text{SbF}_5 = 2.5$, $k_2/k_1 = 2.5$ (avec $k_2 = 0.13 \text{ h}^{-1}$) alors que pour un rapport égal à 1, $k_2/k_1 = 1.5$ (avec $k_2 = 1.24 \text{ h}^{-1}$).

La Fig. 1 permet de comparer les courbes expérimentales aux courbes calculées pour ces deux acidités.

Mécanisme du réarrangement diénone-phénol

La première étape, rapide et réversible, est la protonation des deux carbonyles. Dans les milieux utilisés, l'équilibre est totalement déplacé vers le dication A (la fraction protonée est supérieure à 0.999 lorsque $-\text{H}_0$ est supérieur à 8.5).⁶ La cation A précédemment observé dans H_2SO_4 ⁷ est également mis en évidence dans $\text{HF}-\text{SbF}_5$ (Tableau 1). Il est analogue au cation stable que fournit l'estrone par C-protonation en para de l'hydroxyle.⁸

Tableau 1. ¹H-Résonance magnétique nucléaire en milieu hyperacide

Déplacements chimiques (ppm)					
Substrat	Cation	Position 1	Position 2	Position 4	C=OH ⁺
Diénone	A	†	6.84 d J = 9 Hz	6.78 s	14.65
Phénol 3	C	CH ₃ s à 2.25	6.90 s élargis	6.80	14.60

†Ce proton résonne sous le pic du solvant entre 7,7 et 8,9 ppm.

L'étape suivante est l'isomérisation en cation B, correspondant à une protonation en méta, donc d'énergie élevée.⁹ Elle est probablement de vitesse déterminante dans le réarrangement,^{6†} même en milieu hyperacide et à basse température. En effet, le cation B ne peut être observé spectroscopiquement et la déprotonation d'une espèce aussi énergétique peut être rapide, même dans un milieu aussi peu nucléophile que $\text{HF}-\text{SbF}_5$.[‡]

La vitesse de ces réarrangements de type A1 est fonction de la concentration en cation A (nous avons vu précédemment que la diénone 1 est totalement protonée dans le milieu utilisé) et de sa "tendance" à l'isomérisation. Cette "tendance" dépend de la réactivité propre du cation, réactivité essentiellement fonction de la substitution et du milieu utilisé.^{6,11} Cet effet du milieu explique que, bien que la concentration en cation A reste constante, la vitesse k_1 du réarrangement soit multipliée par 10 lorsque le rapport volumétrique HF/SbF_5 passe de 2.5 à 1. La variation de ce rapport correspond à un changement dans la nature du milieu, la quantité d'anions du type SbF_6^- diminuant au profit d'espèces $\text{Sb}_2\text{F}_{11}^-$ dans lesquels la charge est beaucoup plus dispersée.¹² Or Bunton *et al.*¹³ ont montré que les états de transition de type carbocationique des réactions A1 sont stabilisés par

†Ce n'est pas le cas lorsque la position 1 est substituée non par un hydrogène mais par un groupe alkyle.²⁸

‡Nous avons, à diverses reprises, pu montrer que des processus de déprotonation pouvaient intervenir en milieu hyperacide à des températures aussi basses que -50°C et -60°C .¹⁰

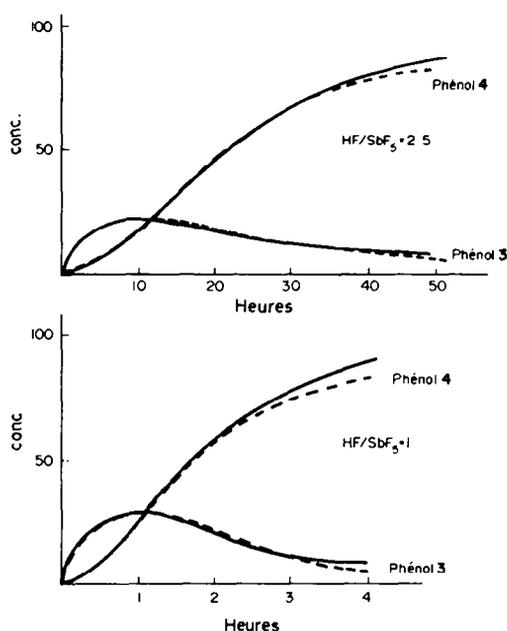
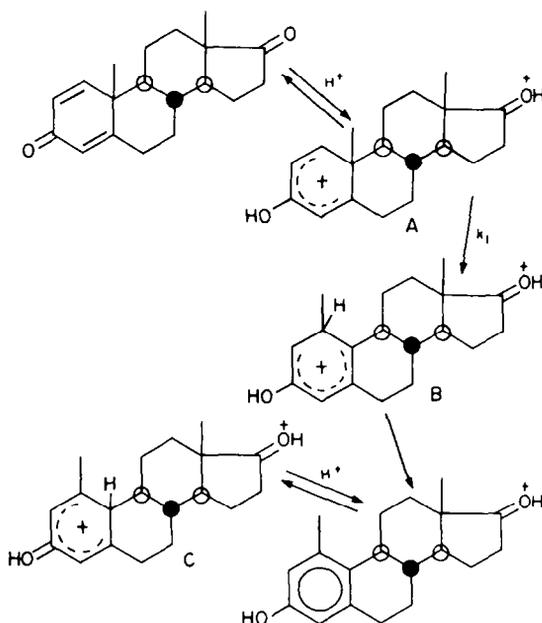


Fig. 1. Vitesse de formation des phénols 3 et 4 en fonction de l'acidité; —, Courbes théoriques; ---, Courbes expérimentales.



les anions dans lesquels la densité de charge est faible.

Enfin, l'obtention préférentielle de phénol "méta" est en accord avec les travaux de Wolff et Dannenberg sur l'influence de la nature du substituant (par exemple le groupe OH en milieu protonant) dans le réarrangement diénone-phénol.¹⁴ Le rapport phénol "méta"/phénol "para" obtenu (environ 90:10) est analogue à celui obtenu (86:14) dans H_2SO_4 sur des modèles bicycliques plus simples.²⁸

Mécanisme de l'isomérisation phénol-phénol

Cette réaction est sensible à l'acidité du milieu (*vide supra*) et n'est pas observée dans HF anhydre seul, contrairement au réarrangement diénone-phénol.

L'étude, par spectroscopie RMN, de l'évolution du phénol 3 dans le milieu n'a pas permis de préciser le mécanisme de l'isomérisation. On n'observe en effet que le phénol de départ puis le phénol isomère 4 mono-protoné sur le cycle aromatique.

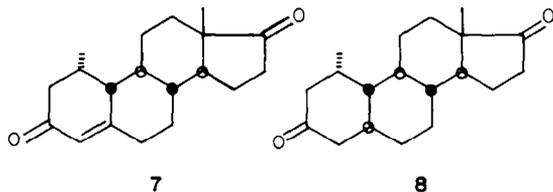
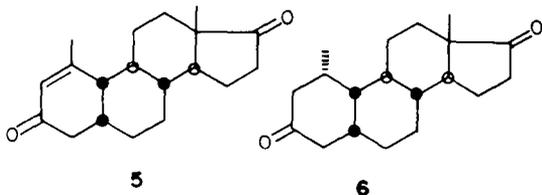
Nous avons alors pensé que la mise en évidence d'espèces intermédiaires de courte durée de vie pouvait être réalisée par leur piégeage par un réactif "nucléophile". A la suite de nos travaux antérieurs en série stéroïde sur les réactions de transfert d'hydrogène en présence de donneur, et plus particulièrement d'hydrocarbures,^{15,16†} nous avons estimé que l'utilisation de cyclohexane perdeutéérié pourrait, en marquant le(s) site(s) réduit(s), nous permettre de préciser la nature des ions carbenium intervenant au cours de l'isomérisation.

Réduction en milieu hyperacide du phénol 3

La réaction a été effectuée à -35°C dans le mélange HF-SbF₅ de rapport volumétrique 2.5 (conditions habituelles d'isomérisation) et en présence de méthylcyclopentane afin d'isoler les produits réduits formés selon $\text{R}^+ + \text{R}'\text{H} \rightarrow \text{RH} + \text{R}'^+$.

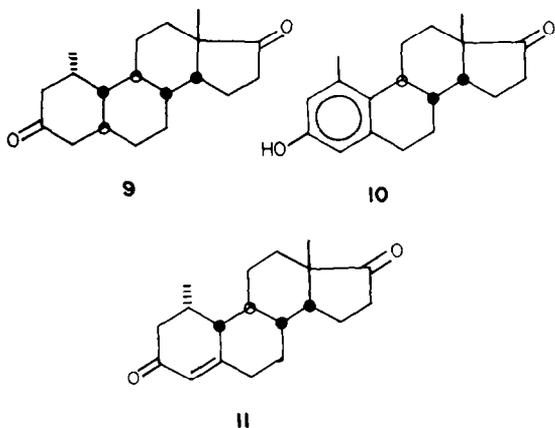
Après 16 h de réaction, un seul composé est isolé du brut réactionnel (77%). Il s'agit de l'énone 5 caractérisée par ses propriétés spectroscopiques (en particulier RMN, un proton singulet résonnant à 5.88 ppm et deux méthyles singulet résonnant à 0.91 et 2.05 ppm) et chimiques. L'hydrogénation catalytique par Pd/C fournit une dicétone saturée 6, qui par bromation suivie d'élimination conduit à l'énone 7 identifiée au composé obtenu par réduction de Birch de l'éther méthylique du phénol 3,^{18,30} nous permettant ainsi de préciser les configurations des atomes de carbone asymétriques en position 8, 9, 10 et 14 de ces divers composés. La réduction de l'énone 7 par le lithium dans l'ammoniac liquide fournit une dicétone saturée 8‡ différente du composé 6 et déjà décrite dans la littérature.¹⁹ Par contre son hydrogénation catalytique (Pd/C) conduit exclusivement à la cétone 6.

La jonction *cis* des cycles A et B dans l'énone 5 et la cétone 6 était ainsi établie. Elle était confirmée par la faible absorption dichroïque du carbonyle en position 3 dans ce dernier composé (cf. Partie Expérimentale).



Réduction en milieu hyperacide de la diénone 1

Dans les conditions où le phénol 3 est réduit en 16 h, il faut 4 jours pour que la diénone 1 soit réduite. A côté de l'énone 5 précédente, on isole en faible quantité (5-10%),§ une dicétone saturée 9 dont la dibromation suivie d'élimination fournit la méthyl-1 (14βH) estrone 10 identifiée à un échantillon authentique synthétisé par ailleurs.¹⁰ Les configurations en position 1, 5, et 10 découlent des considérations suivantes: la monobromation suivie d'élimination de la dicétone 9 fournit une énone 11 dont le spectre RMN présente un proton vinylique résonnant sous forme de singulet à 5.73 ppm et un groupe méthyle résonnant sous forme de doublet à 0.90 ppm ($J = 6.5 \text{ Hz}$).



Cette énone 11 est identique en tout point au composé obtenu par réduction selon la méthode de Birch de l'éther méthylique du phénol 10. Par analogie avec ce qui est connu dans le cas de la méthyl-1 estrone,¹⁹ nous avons attribué au composé 11 la structure de la méthyl-1α (14βH) estrène-4 dione-3,17. La courbe de dichroïsme circulaire de l'énone 11 en solution dans l'éthanol est constituée de deux extremum à 320 nm ($\Delta\epsilon = -3.2$) et 240 nm ($\Delta\epsilon = +16$) en accord avec la structure proposée.²⁹⁻³¹

La réduction par le lithium dans l'éthylène diamine de l'énone 11³⁵ fournit la dicétone 9 qui est donc la méthyl-1α (14βH) estrane-dione-3,17 à jonction trans des cycles A et B. Les configurations en 5 et 10 dans la dicétone 9 sont confirmées par sa courbe d'absorption dichroïque ($\Delta\epsilon = +1.30$ à 293 nm). Enfin, la formation d'une double liaison en position 4, 5 par monobromation suivie d'élimination de méthyl-1α céto-3 stéroïdes à jonction trans des cycles A et B a récemment été confirmée par Takahashi et Satoh.³² La dicétone 9 peut également être obtenue par réduction en milieu hyperacide à -40°C pendant une semaine de l'énone 5. Le rendement n'est encore que d'environ 20%.

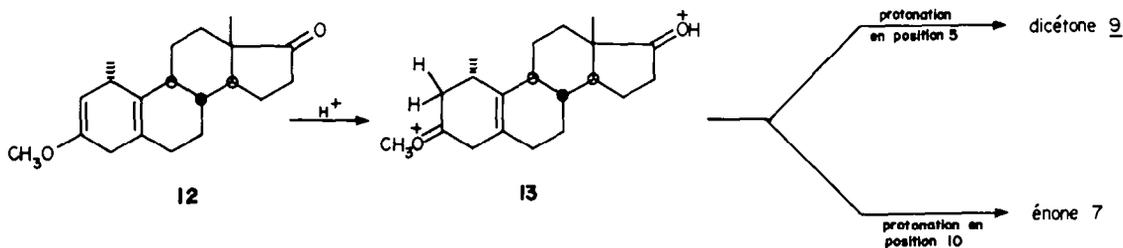
Par contre, à la même température, l'éther d'énol 12 fournit en 30 mn la dicétone 9 avec un rendement de 30%¶ (à côté de 15% environ d'énone 7). On peut supposer que les premières protonations ont lieu en position

† Ces réactions peuvent également être conduites en présence d'hydrogène sous pression, mais dans ce cas, des réarrangements de squelette peuvent être observés.¹⁷

‡ La même cétone 8 est obtenue par traitement de l'acétoxy-17β estrène-1 one-3 par le diméthylcuprolithium, puis hydrolyse et oxydation selon Jones (cf. Partie Expérimentale).

§ A des températures plus élevées, -20 à -15°C , la réaction devient plus complexe et de nombreux autres composés (en particulier des produits de décarbonylation) sont formés à côté de la dicétone 9.

¶ Les rendements sont exprimés par rapport à l'éther d'énol 12 obtenu, sans purification à aucun niveau, par réduction par le lithium dans l'ammoniac liquide de la méthoxy-3 méthyl-1 estrone suivie d'une oxydation selon Jones. Le complément est constitué de produits peu polaires non étudiés.

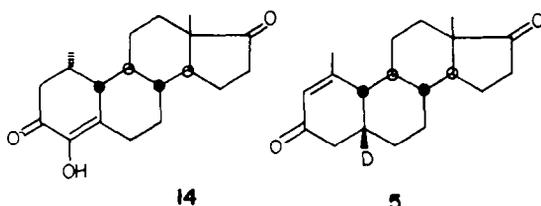


2 et sur l'oxygène du carbonyle en position 17 pour conduire au dication 13 qui subira une troisième protonation, préférentiellement en position 5 (ce qui permet un éloignement maximum des charges). Dans ce cas, la formation de la dicétone 9 serait favorisée par rapport à celle de l'énone 7 et la réaction serait rapide, ce que l'on observe effectivement.

Réduction par C₆D₁₂

La réduction en milieu hyperacide du phénol 3 par un donneur perdeutérieré fournit une énone 5d essentiellement monodeutériée (d₀ = 18%; d₁ = 82%).†

L'oxydation selon Barton²⁰ de la dicétone monodeutériée 6d (d₀ = 20%; d₁ = 80%)† fournit un diosphénol 14‡ ne contenant pratiquement plus de deutérium (d₀ = 95%; d₁ = 5%).‡ Le traitement de l'énone 5d au reflux du méthanol chlorhydrique n'ayant conduit à aucun échange isotopique, l'atome de deutérium introduit au cours de la réduction était donc, pour l'essentiel, situé en position 5.



L'examen des spectres de RMN ¹³C des énonés 5 et 5d confirme l'attribution précédente: la seule différence réside au niveau de l'intensité du signal résonnant à 35.60 ppm (carbones 16 et 5) qui voit son intensité réduite de moitié dans les spectres des énonés 5d (les spectres sont identiques que l'énone 5d provienne de la réduction de la diénone 1 ou du phénol 3).

DISCUSSION

Il a été précédemment montré que, dans les conditions utilisées, les cations stables—cations allyles, hydroxy-allyles, hydroxydiényles—n'étaient pas directement réductibles.^{15,16 et ref. citées} Seuls des ions carbénium non

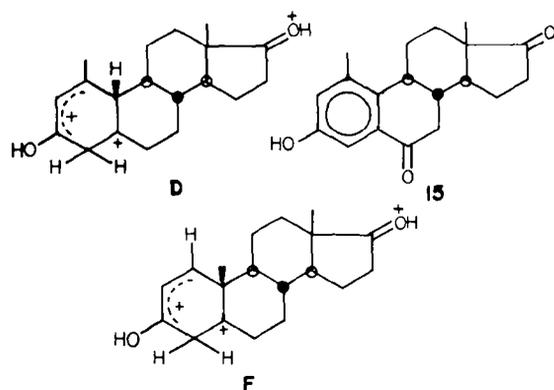
conjugués peuvent en effet jouer le rôle d'électrophiles vis-à-vis des liaisons σ C-H d'un donneur d'hydrogène. La réduction spécifique en position 5 ne peut donc avoir eu lieu sur le cation hydroxyarénium C (ou A) observé en RMN, mais sur une espèce intermédiaire, de courte durée de vie, diprotonée sur le cycle A et présentant une déficience électronique importante sur le carbone 5.

Les diprotonations de phénols en milieu hyperacide sont effectivement connues: la diprotonation sur les carbones en ortho du groupe hydroxyle a été observée à plusieurs reprises;^{21,22} la diprotonation sur l'oxygène phénolique et sur le carbone en méta de cette position, postulée dès 1971,²³ a été ultérieurement observée.²¹ Aucune de ces formes ne permet d'expliquer les résultats obtenus.

Par contre, si nous admettons qu'après la première protonation en para de l'oxygène, conduisant à l'ion C observé en RMN, une seconde protonation a lieu en position 4 (C-ortho), l'espèce triprotonée D ainsi formée peut, suivant le milieu utilisé, conduire soit au phénol isomérisé 4 soit à l'énone 5. L'existence d'un tel intermédiaire est en accord avec le fait que le phénol 15 (obtenu aisément par réarrangement de la diénone correspondante dans HF ou HF-SbF₅) n'est ni isomérisable, ni réductible. En effet, la diprotonation du cycle aromatique conduirait à la formation d'un ion carbénium en α du carbonyle protoné.

En l'absence de donneur d'hydrogène, l'ion carbénium non conjugué en position 5 peut se déplacer le long du squelette carboné par migrations successives 1,2 d'hydrures et équilibre avec des oléfines intermédiaires pour fournir le phénol 4.

On peut en effet considérer que la réaction d'isomérisation est thermodynamiquement contrôlée: dans le phénol 3 existe une interaction de type Van der Waals entre le méthyle en position 1 et l'hydrogène 11α; cette interaction disparaît dans l'isomère 4. Un comportement analogue a été observé dans le cas du méthyl-1 céto-7 cholestatriène-1,3,5¹⁰ qui conduit en milieu acide à l'isomère 8α correspondant.^{24§}



†La distribution du deutérium a été déterminée par analyse isotopique du pic quasi-moléculaire (M+H)⁺ obtenu par ionisation chimique (réactif: isobutane). Nous tenons à remercier très vivement le Docteur P. Longevialle (Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette) qui a accepté d'effectuer ces mesures.

‡La structure de ce diosphénol découle de ses propriétés spectrales, en particulier l'absence, dans son spectre RMN, de méthyle sur double liaison.

§Dans les deux cas, on observe un déblindage de 0.1 ppm pour dans l'isomère le moins stable par rapport à l'isomère le plus stable.

Il est vraisemblable que les premiers transferts d'hydrure font intervenir les positions secondaires 6 et 7 (des ions carbénium en ces positions ont été mis en évidence précédemment.^{15,16} Ceci expliquerait qu'en présence de donneur le transfert d'hydrogène soit plus rapide que l'isomérisation spinale, ce que nous n'avions encore jamais observé.

Lorsque la réduction est effectuée sur la diénone 1, il est clair, d'après les vitesses de réaction, que la première étape est l'isomérisation diénone-phénol. En effet, une protonation en position 4 de l'ion hydroxyarénium A conduirait à l'espèce intermédiaire F dans laquelle l'ion hydroxyallyle n'est plus stabilisé par le groupe méthyle donneur. Un tel processus serait donc relativement peu favorable.†

CONCLUSION

L'isomérisation en milieu hyperacide de la méthyl-1 estrone 3 en l'isomère stable 4 fait intervenir une diprotonation du cycle aromatique. Cette nouvelle diprotonation en para (position 10 β) et en ortho (position 4) fournit un ion carbénium isolé en position 5 et un cation hydroxyallyle stabilisé par substitution. L'ion carbénium peut, soit se déplacer le long du squelette carboné (c'est la réaction d'isomérisation phénol-phénol observée), soit être piégé par un donneur d'hydrogène (méthylcyclopentane ou cyclohexane). Dans ce dernier cas, une monoréduction, par transfert d'hydrogène plus rapide que l'isomérisation et spécifiquement en position 5 β , est observée conduisant à la méthyl-1 (5 β H) estrène-1 dione-3,17 5. Plusieurs dérivés de l'énone 5 ont été préparés, mais se sont révélés dépourvus d'activité pharmacologique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les méthodes et appareillages utilisés sont décrits dans la Réf. 4. Les spectres RMN ¹³C ont été pris sur un appareil JEOL FX 60 dans CDCl₃ en utilisant le TMS comme référence interne ($\delta = 0$). Les spectres RMN ¹H en milieu hyperacide ont été pris sur un appareil JEOL JMN 60 C, le pic H₃O⁺ étant pris comme référence interne à 10.1 ppm (TMS théoriquement $\delta = 0$). Les courbes de dichroïsme circulaire ont été prises, grâce à l'obligeance de Monsieur G. Gil (Laboratoire du Prof. M. Bertrand, Marseille) sur un appareil Jouan 3. Les mesures de pouvoir rotatoire ont été prises à 20°C dans le chloroforme ($c \approx 1$) sur un polarimètre Perkin-Elmer 141. Les études cinétiques ont été effectuées par intégration des pics chromatographiques de prélèvements successivement neutralisés et acétylés. Les colonnes utilisées sont de type OV 225 1.5 ou 3% gas. chrom. Q 100-120, ST 5 2% gas. chrom. Q 80-100 SE 30 et/ou OV 17 5% Chromosorb W.A.W 80-100. Le chromatographe est un appareil Girdel 75-FS. Les composés caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des résultats microanalytiques à $\pm 0.3\%$ de la théorie pour les éléments indiqués.

Action de HF-SbF₅ sur l'androstadiène-1,4 dione-3,17 1

Le mélange hyperacide préparé selon la méthode habituelle,⁴ placé dans un flacon en polyéthylène, est maintenu à -30°C sous agitation magnétique. A ce mélange (~20 g) est ajoutée la diénone 1 (1 g). Après 48 h (pour un rapport volumétrique HF-SbF₅ = 2.5), le mélange réactionnel est versé lentement sur un mélange eau-glace-carbonate de sodium, puis extrait de la manière habituelle et le produit brut obtenu (950 mg) chromatographié sur gel de silice (75 g). Le mélange éther-éther de pétrole-benzène (20-60-20) élue un mélange huileux non autrement étudié (90 mg).

Le mélange éther-éther de pétrole-benzène 40-45-15 élue successivement l'hydroxy-1 méthyl-4 estratriène-1,3,5(10) one-17 2 recristallisé du méthanol (20 mg). F = 245°C F_{Lit.} = 249-253°C;² le méthyl-1 hydroxy-3 (8 β H, 14 β H) estratriène-1,3,5(10) one-17 4 C₁₉H₂₄O₂ (C,H) cristallisé du mélange chloroforme-éther (600 mg). F = 210°C, $[\alpha]_D + 42^\circ$. RMN: 3H (Me 18) s à 1.18 ppm; 3H (Me 1) s à 2.23 ppm; 2H (H₂ et H₄) système AB J = 3 Hz à 6.40 et 6.54 ppm. DC (Dioxan $\Delta\epsilon = +1.22$ à 290 nm (EtOH) $\Delta\epsilon_1 = +1.73$ à 290 nm; $\Delta\epsilon_2 = -4.17$ à 230 nm. Acétate C₂₁H₂₆O₃ (C,H), F = 122°C. Ether méthylique F = 155-156°C, $[\alpha]_D + 41^\circ$. UV (EtOH): λ_{max} 286 nm (ϵ 1660). RMN: 3H (Me 18) s à 1.21 ppm; 3H (Me 1) s à 2.28 ppm; 3H (OCH₃) s à 3.71 ppm; 2H (H₂ et H₄) système AB J = 3 Hz à 6.44 et 6.55 ppm.

Action de HF-SbF₅ sur la méthyl-1 estrone 3

Ce phénol est relativement peu soluble dans le mélange hyperacide. Pour effectuer les réactions, nous avons été amenés à utiliser son acétate (200 mg) qui est hydrolysé *in situ* dans HF anhydre (5 ml) à 0°C. Après environ 10 min, la réaction d'hydrolyse est complète, le mélange est alors refroidi à la température désirée et les réactifs ajoutés.

Réaction en l'absence d'hydrocarbure. A la solution précédente maintenue à -35°C, on ajoute lentement sous agitation magnétique un mélange refroidi de HF anhydre (5 ml) et de SbF₅ (4 ml). L'ensemble est ensuite maintenu 48 h à -30°C, puis neutralisé, extrait et le produit brut (165 mg) acétylé par AC₂O-Py. Après une nuit à température ordinaire, extraction, puis filtration sur gel de silice, le composé obtenu est identifié à un échantillon authentique de l'acétoxy-3 méthyl-1 (8 α , 14 β) estratriène-1,3,5(10) one-17 précédemment décrite.

En présence d'hydrocarbure. Après hydrolyse, la solution de phénol 3 dans HF anhydre est refroidie à -40°C. L'hydrocarbure (méthylcyclopentane, cyclohexane ou cyclohexane perdeutérier 2 ml) puis une solution refroidie de HF anhydre (5 ml) et de SbF₅ (4 ml) sont ajoutés doucement sous agitation magnétique. L'ensemble est maintenu à -35°C pendant environ 16 h, puis neutralisé et extrait de la manière habituelle. La méthyl-1 estrène-1 dione-3,17 5 (ou 5d) C₁₉H₂₆O₂ (C,H) est directement cristallisée de l'éther (146 mg). F = 200-201°C, $[\alpha]_D + 196^\circ$. IR: bandes à 1735 et 1655 cm⁻¹. UV (CHCl₃): λ_{max} 246 nm (ϵ 12,400). RMN: 3H (Me 18) s à 0.92 ppm; 3H (Me 1) s à 2.05 ppm; 1H (H₂) s à 5.88 ppm. MS: M⁺ = 286; pics à m/e 256, 165, 147, 122 (pic base C₈H₁₀O cycle A + C₆) et 109 (C₇H₉O).

Etude chimique de l'énone 5

Hydrogénation catalytique. A une solution de l'énone 5 (100 mg) dans l'acétate d'éthyle (50 ml) maintenue à la température ordinaire est ajouté le Pd/C (50 mg). Après 15 min sous agitation magnétique, le catalyseur est filtré et le solvant évaporé. Dans ces conditions, la réaction fournit quasi quantitativement la méthyl-1 α (5 β H) estranediène-3,17 C₁₉H₂₈O₂ (C,H) 6 cristallisée du mélange chloroforme-éther. F = 177-180°C, $[\alpha]_D + 97.5^\circ$. IR: bandes à 1735 et 1715 cm⁻¹. DC (Dioxan): $\Delta\epsilon = +2.5$ à 302 nm, (EtOH): $\Delta\epsilon = +2.62$ à 296 nm, (EtOH, HCl): $\Delta\epsilon = +2.58$ à 298 nm. RMN: 3H (Me 18) s à 0.92 ppm.

Synthèse de l'énone 7. A la cétone précédente (40 mg) dans l'acide acétique (5 ml) est ajoutée, goutte à goutte, une solution de brome (23 mg) dans AcOH (1 ml). Après 24 h à température ordinaire, on verse dans l'eau glacée puis filtre le précipité qui est ensuite lavé puis séché sous vide. Ce précipité (40 mg) est dissous dans une solution de DMF (4 ml) contenant Li₂CO₃ (40 mg) et LiCl (20 mg). L'ensemble est porté à reflux sous azote pendant 2 h, neutralisé, extrait de la manière habituelle, puis chromatographié sur gel de silice (10 g). Le mélange éther-éther de pétrole 70-30 élue la méthyl-1 α estrène-4 dione-3,17 7 (25 mg) identifiée à un échantillon authentique préparé par réduction de Birch de la méthyl-1 estrone. F = 192°C, F_{Lit.} = 192-195°C.¹⁸ RMN: 3H (Me 18) s à 0.95 ppm; 3H (Me 1) d J = 6 Hz à 0.9 ppm; 1H (H₄) s à 5.86 ppm.

A une solution de Li (10 mg) dans NH₃ (30 ml) maintenue à -45°C, on ajoute en 30 sec une solution de l'énone 7 (150 mg) dans l'éther (3 ml) et le dioxane (2 ml). Après 10 min de contact, le milieu est décoloré par addition de ClNH₄ sec. On évapore NH₃, reprend à l'eau puis extrait à CH₂Cl₂. Le mélange obtenu

†En l'absence de groupe méthyle angulaire, une faible proportion d'énone Δ -1 est cependant isolée au cours de la réduction en milieu hyperacide de l'estrone¹⁶ et du tétrahydronaphtol.²⁵

est chromatographié sur gel de silice (20 g) et la méthyl-1 α estrane dione-3,17 **8** (40 mg) est éluee par le mélange éther-éther de pétrole 50-50. $F = 161^\circ\text{C}$, $F_{\text{Lit}} = 154-6^\circ\text{C}$.¹⁹ $[\alpha]_{\text{D}} + 114^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}} + 115^\circ$.¹⁹ RMN: 3H (Me 18) s à 0.89 ppm; 3H (Me 1) d $J = 7$ Hz à 0.77 ppm.

Synthèse du diosphénol 14

A une solution de cétone **6** (107 mg) dans ¹BuOH (1 ml) purgée par passage d'un courant d'oxygène, on ajoute une solution de ¹BuOK (270 mg) dans ¹BuOH (6 ml). Après consommation de 4.5 ml d'oxygène, le flux gazeux est interrompu, mais le mélange maintenu pendant 5 à 10 min sous agitation magnétique.²⁷

Après extraction de la manière habituelle, le brut réactionnel (120 mg) est chromatographié sur gel de silice (10 g). Le mélange éther-éther de pétrole-éther (68-32) élue la méthyl-1 α estranetrione-3,4,17 **14** (65 mg) cristallisée de l'éther. $F = 195^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}} + 102^\circ$. IR: bandes à 3465 (OH), 1740, 1670 et 1645 cm^{-1} . RMN: 3H (Me 1) d $J = 5$ Hz à 0.87 ppm; 3H (Me 18) s à 0.93 ppm; 1H (OH) s à 4.60 ppm (disparaît par addition de D_2O). MS: $M^+ = 302$, m/e 284 ($M - \text{H}_2\text{O}$); $m^* = 267.1$, m/e 260.

Synthèse de la dicétone 9

A partir de la diénone **1** ou de l'énone **5**. La réaction est effectuée dans les conditions décrites précédemment. Après 5 jours de réaction de l'énone **5** à -35°C , le mélange brut (280 mg) est neutralisé puis filtré sur gel de silice (10 g). Le mélange éther-éther de pétrole 10-90 élue un mélange de composés non identifiés (20 mg). Le mélange éther-éther de pétrole 55-45 élue la méthyl-1 α (14 β H) estradione-3,17 $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (C,H) **9** (60 mg) cristallisé de l'éther. $F = 177^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}} + 109^\circ$. RMN: 3H (Me 1) d $J = 7$ Hz à 0.8 ppm; 3H (Me 18) s à 1.13 ppm. DC (Dioxan): $\Delta\epsilon = +1.30$, $\lambda_{\text{max}} = 293$ nm. Le mélange éther-éther de pétrole 70-30 élue l'énone **5** (160 mg). $F = 201^\circ\text{C}$, $F_{\text{Mel}} = 200^\circ\text{C}$. La diénone **1** (2.1 g) fournit après 4 jours de réaction la dicétone **9** (cristallisée 145 mg) et l'énone **5** (cristallisée 580 mg).

A partir de l'éther d'énol **12**. La méthyl-1 méthoxy-3 estrone (160 mg) en solution dans l'éthanol (12 ml) est versée dans l'ammoniac liquide (100 ml). Le lithium en petits morceaux (400 mg) est ajouté lentement. Après évaporation de l'ammoniac, on extrait de la manière habituelle. Le brut réactionnel (140 mg) est dissous dans l'acétone fraîchement distillée sur permanganate (50 ml). A cette solution, maintenue à 0°C , est ajouté le réactif de Jones jusqu'à l'obtention d'une coloration brune. Après extraction au chlorure de méthylène, le brut réactionnel obtenu (125 mg) est dissous dans du méthylcyclopentane (1 ml) placé dans un flacon en polyéthylène. A cette solution refroidie à -40°C est ajouté le mélange hyperacide (HF: 5 ml; SbF_5 : 2 ml) lui-même maintenu à -40°C . L'ensemble est agité magnétiquement pendant 30 min puis extrait et neutralisé de la manière habituelle. Le mélange obtenu (120 mg) est filtré sur gel de silice ce qui permet de séparer la dicétone **9** (36 mg) et l'énone **7** (20 mg)† identifiées (F , F_{Mel} , RMN) à des échantillons authentiques.

Structure de la dicétone 9

A une solution de la dicétone **9** (28 mg) dans l'acide acétique (3 ml) est ajoutée une solution de brome (32 mg, 2 éq) dans AcOH (0.5 ml). Après 2 h à 20°C , on extrait de la manière habituelle. Après évaporation du solvant sous vide à 20°C , le mélange obtenu est dissous dans le DMF (3 ml). On ajoute alors CO_3Li_2 (30 mg) et LiCl (30 mg) et porte à reflux sous azote pendant 4 h. Après extraction de la manière habituelle et filtration sur gel de silice, la méthyl-1 (14 β H) estrone **10** (12 mg) est cristallisée de l'éther et identifiée à un échantillon authentique.¹⁰ $F = 181^\circ\text{C}$, $F_{\text{Mel}} = 180^\circ\text{C}$. RMN: 3H (Me 18) s à 1.15 ppm; 3H (Me 1) s à 2.31 ppm; 2H (H_2 et H_4) s large à 6.53 ppm; 1H (OH) s à 4.83 ppm. L'utilisation d'un seul équivalent de brome permet, dans des conditions identiques aux précédentes de préparer à partir de la dicétone **9** (42 mg) la méthyl-1 α (14 β H) estrène-4 dione-3,17 $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (C,H) **11** (35 mg) cristallisée de l'éther. $F =$

†Il est vraisemblable qu'une partie de l'énone **7** s'était formée au cours de l'étape d'oxydation et était donc présente avant le traitement en milieu hyperacide.

213°C , $[\alpha]_{\text{D}} + 110^\circ$. RMN: 3H (Me 1) d $J = 6.5$ Hz à 0.90 ppm; 3H (Me 18) s à 1.15 ppm; 1H (H-4) s à 5.73 ppm. DC (EtOH): -3.2 (320 nm); $+0.75$ (279 nm); $+16$ (240 nm). La réduction selon Birch de la méthyl-1 méthoxy-3 (14 β H) estrone (36 mg) fournit après traitement au méthanol chlorhydrique puis filtration sur gel de silice l'énone **11** cristallisée de l'éther (7 mg). $F = 211^\circ\text{C}$, $F_{\text{Mel}} = 210^\circ\text{C}$. A une solution d'énone **11** (20 mg) dans l'éthylène diamine (0.3 ml), le THF anhydre (0.3 ml) et ¹BuOH (43 mg) à 20°C est ajouté du Li jusqu'à persistance pendant 30 min d'une coloration bleue (environ 8 à 10 mg). La solution est alors décolorée par addition de ¹BuOH (quelques gouttes) puis extraite au CH_2Cl_2 . Après traitement habituel et filtration sur gel de silice, le mélange éther-éther de pétrole 55-45 élue la dicétone **9** cristallisée de l'éther (15 mg). $F = 177^\circ\text{C}$, $F_{\text{Mel}} = 177^\circ\text{C}$.

Synthèse de la cétone 8

Une solution d'acétoxy-17 β estrène-1 one-3 (200 mg) dans l'éther anhydre (2 ml) préalablement dégazé par un courant d'azote est ajoutée à une solution dégazée de diméthylcuprolithium dans l'éther préparée selon la méthode de House.³⁶ Le mélange est agité magnétiquement à 0°C pendant 3 h, puis versé sur un mélange ClNH_4 -eau-glacé et extrait de la manière habituelle.

Après hydrolyse par la potasse méthanolique et oxydation selon la méthode de Jones, le mélange réactionnel est filtré sur gel de silice. Le mélange éther-éther de pétrole 1:1 élue la méthyl-1 α estradione-3,17 **8** (70 mg) identique au composé précédemment décrit. $F = 161^\circ\text{C}$, $F_{\text{Mel}} = 159^\circ\text{C}$.

Remerciements—Nous remercions pour l'aide accordée la D.G.R.S.T. (Contrat No. 76.7.0628), le C.N.R.S. (ATP "Inter-médiaires à courte durée de vie et une allocation de recherche à R.J.) et la Société Roussel-Uclaf pour la fourniture généreuse de produits de départ et les essais physiologiques. Ce mémoire constitue une partie des travaux de H. L. Ung en vue de la présentation d'une thèse de Doctorat d'Etat.

BIBLIOGRAPHIE

- J. C. Jacquesy, R. Jacquesy et H. L. Ung, *Tetrahedron Letters* 2199 (1974).
- A. S. Dreiding et A. Voltman, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 537 (1954).
- C. Djerassi, G. Rosenkranz, J. Romo, S. Kaufman et J. Pataki, *Ibid.* **72**, 4534 (1950).
- R. Jacquesy et H. L. Ung, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1889 (1976).
- C. Djerassi, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz et J. W. Chamberlin, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 4544 (1962).
- V. P. Vitullo et N. Grossman, *Ibid.* **94**, 3844 (1972).
- K. L. Cook, M. J. Hughes et A. J. Waring, *J. Chem. Soc. Perkin II* 1506 (1972).
- J. M. Coustard, J. P. Gesson et J. C. Jacquesy, *Tetrahedron Letters* 4929 (1972).
- R. S. Greenberg, M. M. Burse et L. G. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 4061 (1976).
- R. Jacquesy et H. L. Ung, *Tetrahedron* **32**, 1375 (1976).
- K. L. Cook et A. J. Waring, *J. Chem. Soc. Perkin II* 88 (1973).
- H. H. Hyman, L. A. Quaternmann, M. Kilpatrick et J. J. Katz, *J. Phys. Chem.* **65**, 123 (1961); R. J. Gillespie et K. C. Moss, *J. Chem. Soc. A* 1170 (1966).
- C. A. Bunton, J. H. Crabtree et L. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 1258 (1968); C. A. Bunton et L. Robinson *Ibid.* **91**, 6072 (1969).
- T. Wolff et H. Dannenberg, *Tetrahedron* **27**, 3417 (1971).
- J. C. Jacquesy, R. Jacquesy et G. Joly, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2281 (1975).
- J. C. Jacquesy, R. Jacquesy et G. Joly, *Ibid.* 2289 (1975).
- J. C. Jacquesy, R. Jacquesy et G. Joly, *Tetrahedron* **31**, 2237 (1975).
- H. J. Ringold, G. Rosenkranz et F. Sondheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2477 (1956).
- A. Bowers, H. J. Ringold et E. Denot, *Ibid.* **80**, 6115 (1958).
- E. J. Bailey, D. H. R. Barton, J. Elks et J. F. Templeton, *J. Chem. Soc.* 1578 (1962).
- G. A. Olah et Y. K. Mo, *J. Org. Chem.* **38**, 353 (1973).

- ²²J. M. Coustard, Thèse d'Etat, Poitiers (1976).
- ²³J. P. Gesson, J. C. Jacquesy et R. Jacquesy, *Tetrahedron Letters* 4733 (1971).
- ²⁴J. P. Conolly, R. O. Dorchai et J. B. Thomson, *J. Chem. Soc.* 461 (1968).
- ²⁵J. M. Coustard, M. H. Douteau, J. C. Jacquesy, R. Jacquesy et P. Longevialle, *Tetrahedron Letters* 2029 (1975).
- ²⁶G. Pannetier et P. Souchay, *Chimie Générale, Cinétique chimique* Masson Ed. Paris, p. 159 (1964).
- ²⁷J. Levisalles et I. Tkatchenko, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3125 (1967).
- ²⁸J. W. Pilkington et A. J. Waring, *J. Chem. Soc., Perkin II* 1349 (1976).
- ²⁹W. J. Wechter, G. Slomp, F. A. Kellar, R. Wiechert et U. Kerb, *Tetrahedron* 21, 1625 (1965).
- ³⁰C. Djerassi, R. Riniker et B. Riniker, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 6377 (1956).
- ³¹L. L. Smith, T. J. Foell et D. M. Teller, *J. Org. Chem.* 30, 3781 (1965).
- ³²T. T. Takahashi et J. Y. Satoh, *Bull. Chem. Soc. Japan* 49, 1089 (1976).
- ³³W. H. Hopff et A. S. Dreiding, *Angew. Chem. Int. Ed.* 4, 690 (1965).
- ³⁴M. J. Hughes et A. J. Waring, *J. Chem. Soc. Perkin II* 1043 (1974).
- ³⁵L. Jablonski, W. Kotlarek et S. Mejer, *Bull. Acad. Pol. Sc. Série Sci. Chim.* 23, 101 (1975).
- ³⁶H. O. House, W. L. Respass et G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* 31, 3128 (1966).