



HAL
open science

Anion oxalyle équivalent : alkylation fonctionnalisante stéréospécifique en série stéroïde

Jacques Amos

► **To cite this version:**

Jacques Amos. Anion oxalyle équivalent : alkylation fonctionnalisante stéréospécifique en série stéroïde. Matière Condensée [cond-mat]. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 1990. Français. NNT : 1990NAN10493 . tel-01747179

HAL Id: tel-01747179

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01747179v1>

Submitted on 29 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

présentée à

l'Université de Nancy I

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR ès SCIENCES PHYSIQUES

par

Jacques AMOS

Docteur de Spécialité

Sujet :

ANION OXALYLE EQUIVALENT

Alkylation fonctionnalisante stéréospécifique en série stéroïde

Soutenue publiquement le 18 décembre 1990 devant la commission d'examen

Membres du jury

Rapporteurs : MM G. COUDERT Professeur à l'Université d'Orléans
Y. CHAPLEUR Directeur de Recherche à l'Université de Nancy I

Examineurs : MM B. CASTRO Directeur de Recherche-Développement SANOFI
B. GROSS Professeur à l'Université de Nancy I
D. NICOLE Professeur à l'Université de Nancy I
C. SELVE Professeur à l'Université de Nancy I

Ce travail a été effectué à l'Université de Nancy I sous la direction de Mr le Professeur B. CASTRO.

Je tiens à lui exprimer ma profonde gratitude pour le sujet de cette thèse, ses conseils précieux et l'intérêt renouvelé jusqu'à l'aboutissement de ce travail. Je suis extrêmement sensible, à l'occasion de la soutenance, à sa présence au Jury.

Je remercie vivement Mr le Professeur B. GROSS d'accepter de juger ce travail après que j'aie trouvé auprès de lui le soutien nécessaire pour "la rédaction finale de ma thèse d'Etat".

J'associe à ma gratitude Mr le Professeur E. WEISLINGER pour l'accueil qu'il m'a réservé dans son service et les signes constants de sympathie qu'il m'a prodigué au cours de cette rédaction.

Je prie Mr le Professeur J.J. DELPUECH de trouver ici le témoignage de ma reconnaissance pour son accueil bienveillant dans son laboratoire.

Je suis très reconnaissant à Gérard COUDERT, Professeur à l'université d'Orléans de participer au Jury de thèse et d'avoir accepté de rapporter ce manuscrit.

Je remercie chaleureusement Claude SELVE, Professeur, pour ses encouragements incessants tout le long de cette rédaction et les fructueuses discussions.

Je suis heureux de compter parmi les membres du Jury, Yves CHAPLEUR Maître de Recherche au CNRS et le remercie d'avoir rapporté ce travail.

Je dois exprimer à Daniel Nicole professeur, ma reconnaissance pour l'ordinateur mis à ma disposition lors de la réalisation de ce manuscrit et pour sa présence au Jury de thèse. Je lui suis gré également pour l'heureuse collaboration dans l'enseignement de la thermodynamique.

J'adresse mes remerciements et ma sympathie à tous mes collègues d'enseignement de la Chimie-Physique.

J'aimerais également exprimer mon amitié aux chercheurs des premiers jours qu'il fait toujours bon croiser au détour d'un dédale de la faculté ou entendre de leurs nouvelles depuis les quatre points cardinaux. Je remercie tout simplement les chercheurs et techniciens du LESOC que je cotoie habituellement et dont je ressents l'aide ou le soutien amical.

TABLE DES MATIERES

	PAGES
SOMMAIRE DE LA PARTIE THEORIQUE	2 - 6
SCHEMA GENERAL DES REACTIONS	I
REPERTOIRES DES STRUCTURES	II-VIII
 PREMIERE PARTIE	
INTRODUCTION GENERALE	1
 DEUXIEME PARTIE	
STÉRÉOCHIMIE ET MÉCANISME DE LA FORMATION DES ESTERS GLYCIDIQUES α -CHLORÉS EN SERIE STÉROIDE	18
 TROISIEME PARTIE	
STÉRÉOCHIMIE ET MÉCANISME DES RÉACTIONS DE TRANSPOSITION ET DE SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE DES ESTERS GLYCIDIQUES α -CHLORÉS	70
 QUATRIEME PARTIE	
CHLORO- ET OXY-ALKYLATION DE L'ANION OXALYLE	102
 CINQUIEME PARTIE	
AMINOALKYLATION DE L'ANION OXALYLE	119
 CONCLUSION GENERALE	137
 PARTIE EXPERIMENTALE	
généralités	141
de la deuxième partie	142
de la troisième partie	163
de la quatrième partie	176
de la cinquième partie	191
 BIBLIOGRAPHIE	201

SOMMAIRE DE LA PARTIE THEORIQUE

	PAGES
PREMIERE PARTIE	
INTRODUCTION GENERALE	1
I. OBJET ET PERSPECTIVES DE CETTE ÉTUDE	1
1. Objectif général	2
2. Situation des travaux antérieurs	2
3. Objet de ce sujet de recherche	3
A) PROBLEME STÉRÉOCHIMIQUE	3
B) PROBLEME DE L'EXTENSION DE LA RÉACTION	3
II. BIBLIOGRAPHIE DES TRAVAUX EFFECTUÉS SUR CE SUJET	4
1. Synthèse des hydroxyesters α, α halogénés C et des esters glycidiques α halogénés D	4
A. REACTIONS DE BRETSCHNEIDER, SPORIDI	4
B. REACTION DE MARTINOV, TITOV	5
C. REACTIONS DE VILLIERAS ET CASTRO ; LAVIELLE, CÔMBRET	6
1. SCHEMA GENERAL	6
2. SCHEMAS DES TECHNIQUES DE SYNTHÈSE DES HYDROXYESTERS α, α DICHLORES C ET DES ESTERS GLYCIDIQUES α -CHLORES D	7
3. RENDEMENTS COMPARATIFS ET CHOIX DES DIFFÉRENTES MÉTHODES	
a) Synthèse des halohydrines C	8
b) Synthèse des esters glycidiques D	9
4. PRÉPARATION DES ANALOGUES BROMÉS DE TYPE D	10
D. REACTION D'ELKIK ET LEBLANC : SYNTHÈSE D'HOMOLOGUES FLUORES D	10
2. Stéréochimie des esters glycidiques α -chlorés D	11
A. STEREOCHIMIE DES COMPOSES D FORMES SELON "DARZENS"	11
B. STEREOCHIMIE DES COMPOSES D OBTENUS PAR METHODE D'EPOXYDATION	13
3. Synthèse d'esters pyruviques α substitués E	14
A. COMPOSES CARBONYLES α -SUBSTITUES	14
B. CETOESTERS α HALOGENES : Y = COOR, X = Cl, Br, F, I	15
C. LES CETOESTERS α -AMINES	17
III. CONCLUSION	17

DEUXIEME PARTIE

STÉRÉOCHIMIE ET MÉCANISME DE LA FORMATION DES ESTERS
GLYCIDIQUES α -CHLORÉS EN SERIE STÉROÏDE

18

I.	INTRODUCTION	19
1.	Travaux antérieurs	19
2.	Objectif de cette étude	19
3.	Le choix d'un substrat stéroïde	20
II.	RESUME	21
III.	FORMATION ET STÉRÉOCHIMIE DES HYDROXY-DICHLOROESTERS 2	23
1.	Méthodes préparatives des halohydrines 2 et résultats	23
	- Méthode de "Darzens" (a)	
	- Méthode magnésienne (b)	
	- Méthode de Réformatsky (c)	
	- Résultats comparés des trois méthodes	
2.	Mécanisme de la déshalogénéation de 2c en 4c en cours de réaction	27
3.	Effet de dilution sur l'équilibre de "DARZENS"	30
A.	RESULTATS EXPERIMENTAUX	30
B.	INTERPRETATION DES RESULTATS	32
	a) L'existence d'une constante d'équilibre	
	b) Les effets importants de concentration sur le rendement	
C.	CONCLUSION	33
IV.	COMPORTEMENT DU DICHLORO-HYDROXYESTER 2b EN MILIEUX BASIQUES ET ACIDES ET ESSAIS DE RÉDUCTION DU GROUPE GEM-DICHLORE	34
1.	Comportement du dichloro-hydroxyester en milieu basique	34
A.	ACTION DU COUPLE iPrOK/iPrOH	34
B.	ACTION DE HNa dans le THF	36
C.	ACTION DES BASES SAPONIFIANTES	36
D.	MECANISMES DES REACTIONS DE RETROALDOLISATION EN MILIEU SAPONIFIANT	37
	<i>Cas général</i>	
	<i>Effet de "surface positive du solide" et action de la baryte.</i>	

2.	Saponification du dérivé acétylé 5b de l'halohydrine 2b	41
	A. PRÉPARATION DE L'ACÉTATE 5b	41
	B. BUT DES ESSAIS EN MILIEU BASIQUE	41
	C. ACTION D'UNE SOLUTION DE SOUDE	41
	D. ACTION D'UNE SOLUTION HETEROGENE DE BARYTE	42
	E. CONCLUSION	42
3.	Comportement de 2b en milieu acide	43
4.	Réduction de l'halohydrine 2b	45
	A. REDUCTION EN VUE DE L'ACCÈS AU DERIVÉ MONOCHLORÉ	45
	B. CONCLUSION	47
V.	FORMATION DES ESTERS GLYCIDIQUES α -CHLORÉS 3	50
	1. Etude de la formation de 3b selon la réaction de "Darzens"	50
	2. Structure de 3b et stabilité dans les conditions d'isolement	53
	3. Réactions préparatives des esters 3 selon "Darzens"	54
	4. Préparation de 3b par réaction sur 1 du carbéthoxy dichlorométhyl phosphonium	55
	5. Préparation de 3c dans les conditions de transfert de phase catalysé par le TEBA	56
	6. Conclusion	56
VI.	REACTION DE L'ANION $(CCl_2COOR)^-$ SUR 1 DANS DES SOLVANTS	
	A CARACTERE BASIQUE	57
	A. <i>Introduction</i>	
	B. <i>La réaction de $CHCl_2COOiPr$ dans HMPT/ THF/ HNa ou $iPrOK$ à $-30^\circ C$</i>	
	C. <i>La réaction de Réformatsky de $CCl_3COOiPr$ dans C_6H_6 - DMSO</i>	
VII.	DISCUSSION DU MECANISME DE LA REACTION REACTIF $(CCl_2COOR)^-$ SUR LA CHOLESTANONE 1	61
	1) Schéma de formation des premiers intermédiaires de la réaction selon les méthodes de Darzens et magnésienne	61
	2) Stéréochimie et mécanisme de la réaction de "Darzens"	62
	3) Stéréochimie et mécanisme de la réaction magnésienne	64
	A) EFFETS CONFORMATIONNELS DE LA CHOLESTANONE	64
	B) LA NATURE DU REACTIF NUCLEOPHILE	65
	C) CONCLUSION	66
VIII.	CONCLUSION	68

TROISIEME PARTIE

STÉRÉOCHIMIE ET MÉCANISME DES RÉACTIONS DE TRANSPOSITION ET DE
SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE DES ESTERS GLYCIDIQUES α -CHLORÉS 70

INTRODUCTION 71

RÉSUMÉ 72

DESCRIPTION DES RÉSULTATS 73

1. Etude préalable de la décomposition des esters glycidiques 3
 - A. DÉCOMPOSITION DU PRODUIT BRUT DE LA RÉACTION DE DARZENS 73
 - B. LES RÉACTIONS DE TRANSPOSITION DES ESTERS 3 74
 - C. STRUCTURE DES PRODUITS DE DÉCOMPOSITION 6, 7 et 8 + 9 75
 - D. STÉRÉOCHIMIE DES CÉTOESTERS α -CHLORÉS 6 et 7 76
2. Transposition thermique de 3 78
3. Transposition dans l'acide trifluoroacétique pur 78
4. Transposition en présence de nucléophiles oxygénés 79
 - A. ACTION DU MÉTHANOL 79
 - B. TRANSPOSITION EN PRÉSENCE D'EAU. 80
 - C. ACTION DU 1-HYDROXYBENZOTRIAZOLE MONOHYDRATE (HBT) 80
5. Conclusion 81
6. Mécanismes types envisageables 82
 - A. FORMATION D'UNE PAIRE D'IONS PAR INTERMÉDIAIRE
D'UN CARBOCATION-OXANION (MECANISME I) 82
 - a) Carbocation - oxanion \longrightarrow carbocation - chlorure
 - b) Intermédiaire ion chloronium
 - B. FORMATION D'UNE PAIRE D'IONS INTIMES SANS RUPTURE
DU CYCLE EPOXYDIQUE (MECANISME II) 86
 - C. MECANISME DE NATURE CONCERTÉE (III) 89
7. Résultats et discussion 91
 - A. ETUDE DE LA TRANSPOSITION THERMIQUE DE 3b,
EFFETS DE LA POLARITE DU CRISTAL OU DU SOLVANT 91
 - B. ESSAIS EFFECTUES DANS DES SOLVANTS NON NUCLEOPHILES
EN PRESENCE DE BASES, D'ACIDES ET D'ACIDES DE LEWIS 93
 - C. ESSAIS EFFECTUES DANS DES SOLVANTS A CARACTERE NUCLEOPHILE 98

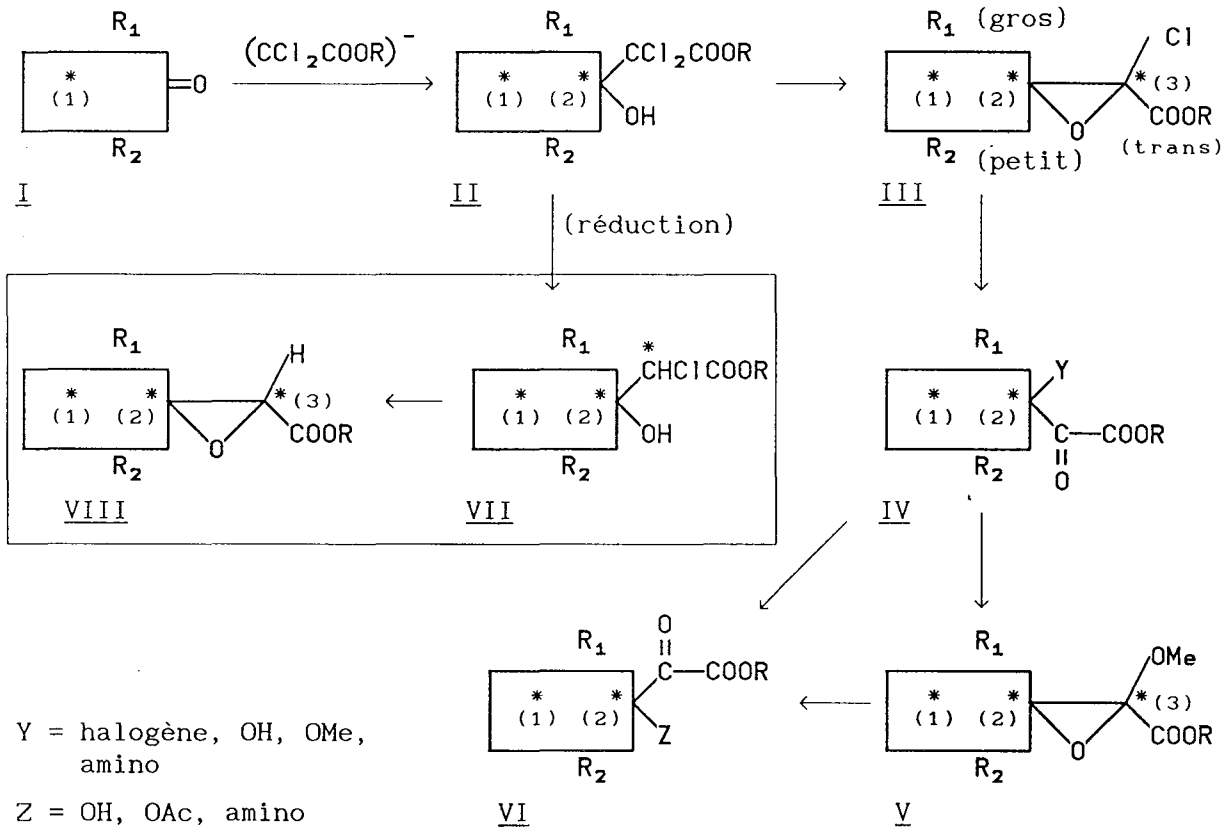
CONCLUSION 101

QUATRIEME PARTIE	
CHLORO- ET OXY-ALKYLATION DE L'ANION OXALYLE	102
I. RÉSUMÉ	102
II. INTRODUCTION	103
<i>A. Les réaction de $(\text{CCl}_2\text{COOR})^-$ sur la cholestanone-3</i>	104
<i>B. Transposition des esters glycidiques α-chlorés 3</i>	106
<i>C. Objectifs</i>	
III. RESULTATS ET DISCUSSION	107
1. Action des MeO^- et CN^- sur les chloropyruvates 6	107
2. Série des composés affiliés à 6 : réactions de 20	107
3. Réactions du dérivé acétalique 23a	109
4. Réactions de SOCl_2 et COCl_2 / pyridine sur le dérivé 21a	110
<i>a) L'action de SOCl_2 dans la pyridine</i>	110
<i>b) L'action du phosgène</i>	111
5. Série des composés affiliés à 7	112
6. Structure des produits obtenus	113
<i>a) Données spectrographiques</i>	113
<i>b) Corrélacion RMN / σ_1 de Hammet</i>	115
IV. CONCLUSION	118

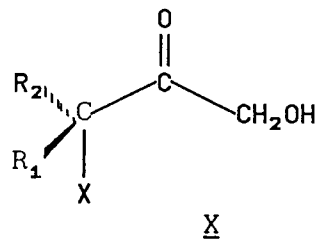
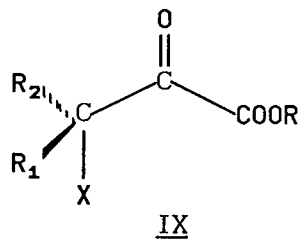
CINQUIEME PARTIE	
AMINOALKYLATION DE L'ANION OXALYLE	119
I. RÉSUMÉ	120
II. INTRODUCTION	120
III. RÉSULTATS ET DISCUSSION	122
1) Action d'une amine secondaire : la morpholine.	122
A) RÉSULTATS	122
B) STRUCTURES	123
a) Mesures des pKa des amines épimères	
b) Comparaison des polarités en CCM	
c) Corrélation RMN / σ_i de Hammet	
C) MÉCANISMES DE RÉACTION :	124
a) Réaction du chloroglycidate	
b) Réaction du chloropyruvate	
2) Action des amines primaires	125
A) RÉACTIONS SUR LE CHLOROGLYCIDATE 3b	125
a) Les réactions de $iPrNH_2$ et $MeNH_2$	
b) La réaction de NH_2NH_2 pur	
B) RÉACTIONS SUR LE CHLOROPYRUVATE 6b	126
a) Action de $iPrNH_2$ sur 6b :	
b) Action de $MeNH_2$ en solution dans l'hexane :	
c) Action de $MeNH_2$ liquide :	
d) Action de NH_2NH_2	
C) MECANISMES DES REACTIONS DU CHLOROPYRUVATE 6b	131
3) Action de la phénylhydrazine	134
A) SUR L'ESTER GLYCIDIQUE 3b :	134
B) SUR LE CHLOROPYRUVATE 6b :	134
V. CONCLUSION	136
CONCLUSION GENERALE	137

SCHEMA GENERAL DES REACTIONS
ET REPERTOIRE DES STRUCTURES

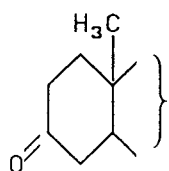
Schéma général des réactions



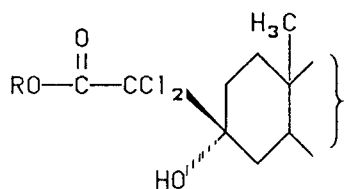
Structures IX et X de structures définies recherchées



Répertoire des structures

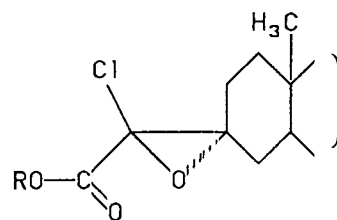


1



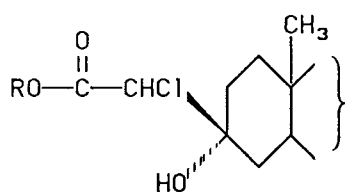
2

a : R = Me
b : R = iPr
c : R = tBu



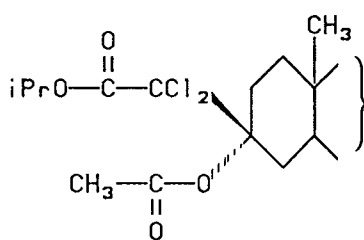
3

a : R = Me
b : R = iPr
c : R = tBu



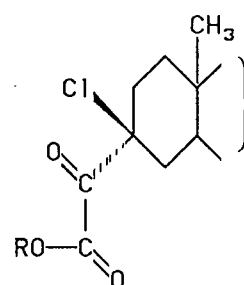
4

a : R = Me
b : R = iPr



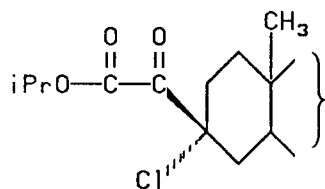
5

a : R = Me
b : R = iPr



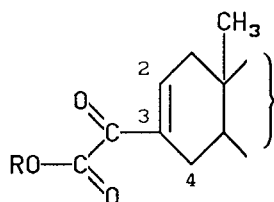
6

a : R = Me
b : R = iPr



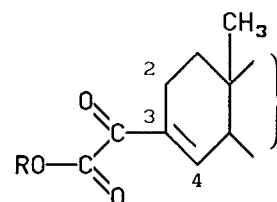
7

a : R = Me
b : R = iPr



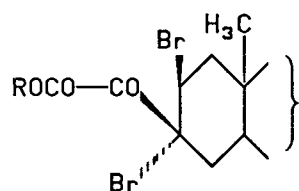
8 (Δ₂)

a : R = Me
b : R = iPr



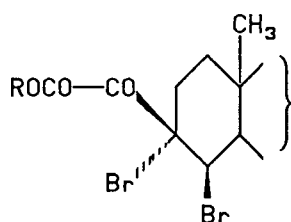
9 (Δ₃)

a : R = Me
b : R = iPr



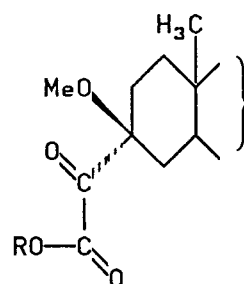
10

a : R = Me
b : R = iPr



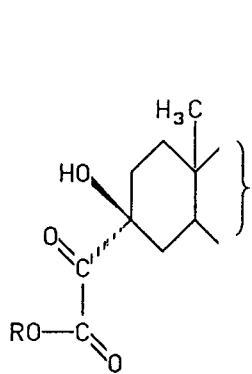
11

a : R = Me
b : R = iPr



12

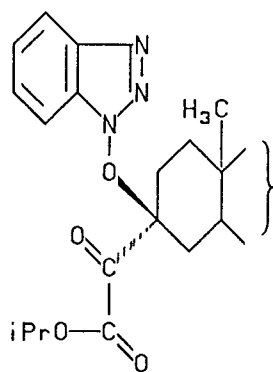
a : R = Me
b : R = iPr



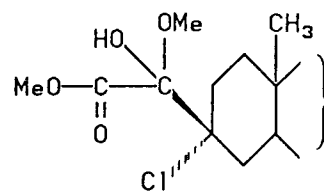
13

a : R = Me

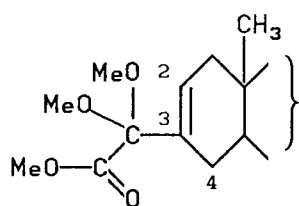
b : R = iPr



14 b



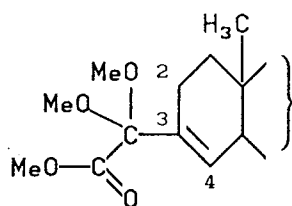
15a



16 (Δ₂)

a : R = Me

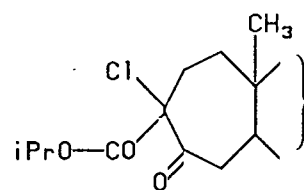
b : R = Me



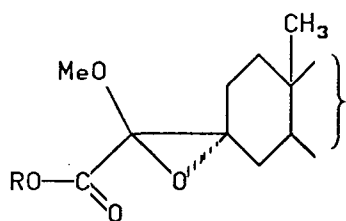
17 (Δ₃)

a : R = Me

b : R = Me



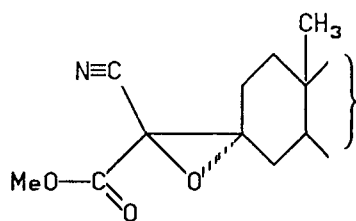
18b



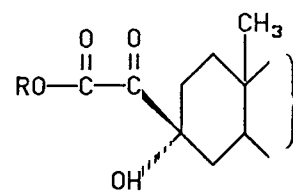
19

a : R = Me

b : R = iPr



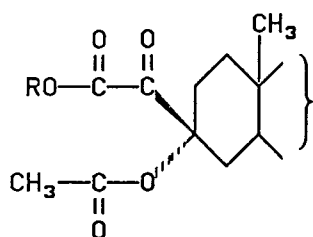
20a



21

a : R = Me

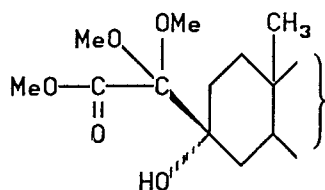
b : R = iPr



22

a : R = Me

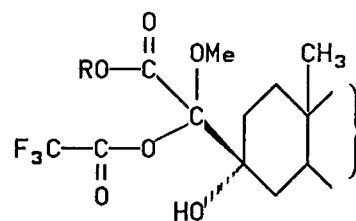
b : R = iPr



23

a : R = Me

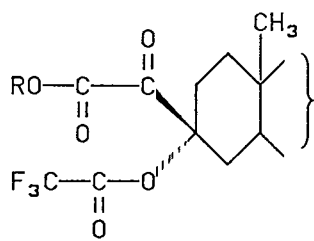
b : R = iPr



24

a : R = Me

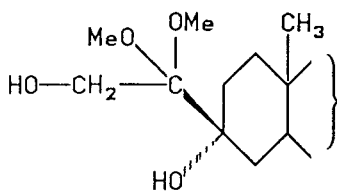
b : R = iPr



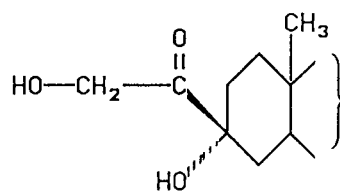
25

a : R = Me

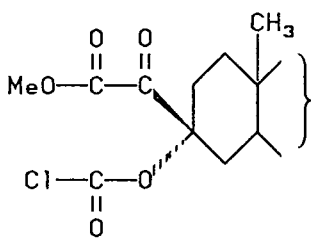
b : R = iPr



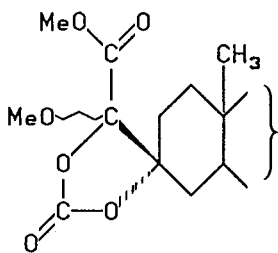
26



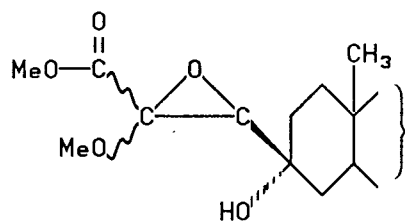
27



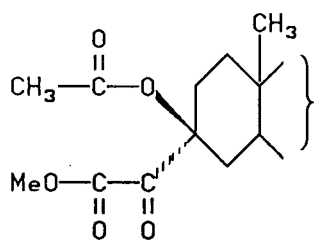
28a



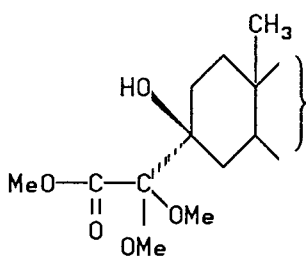
29



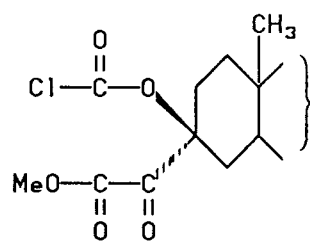
30a



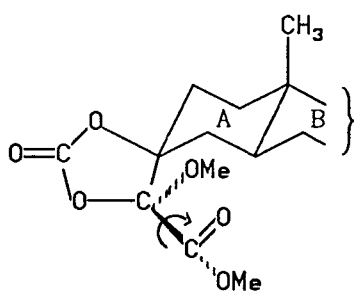
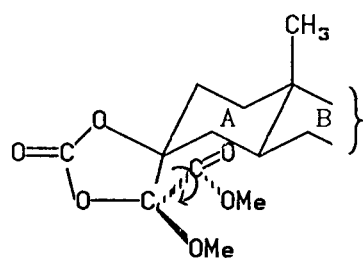
31 a (R=Me) ; b (R=iPr)



32a



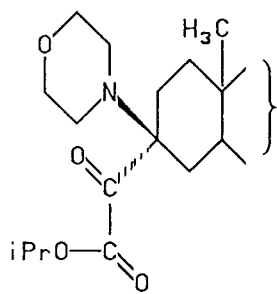
33a



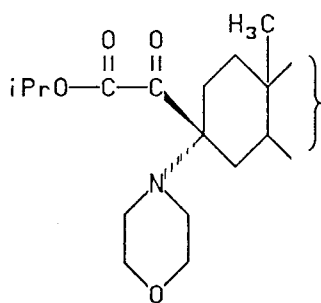
R (cis + trans)

S (cis + trans)

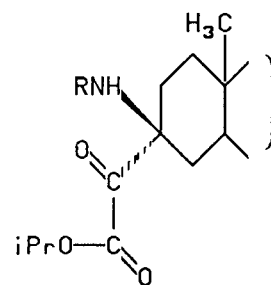
34



35

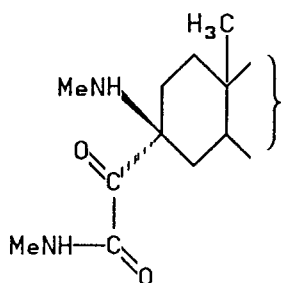


36

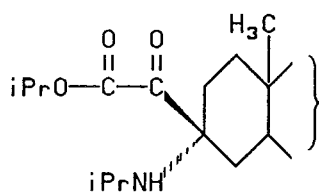


37 : R = iPr

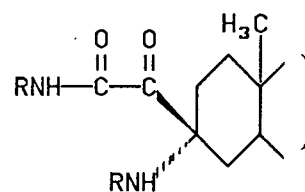
38 : R = Me



39

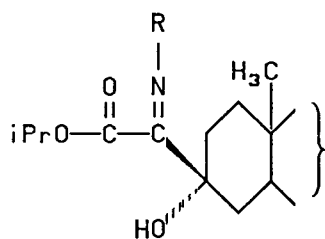


40



41 : R = iPr

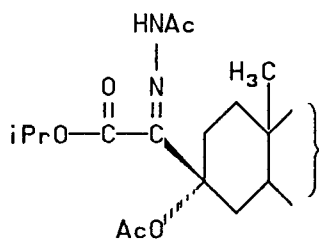
42 : R = Me



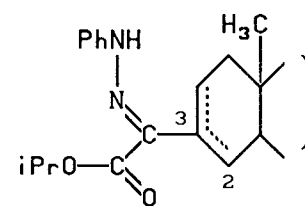
43 : R = NH₂

45 : R = iPr (non isolé)

46 : R = Me (non isolé)

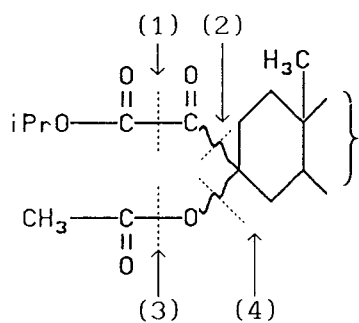


44

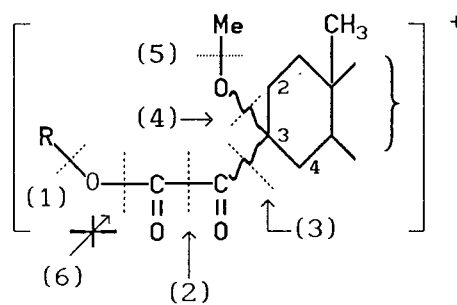
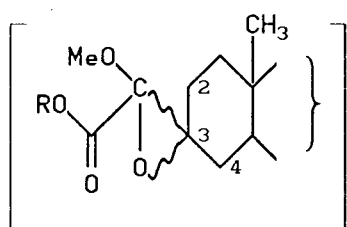


47

fragmentations observées en spectrographie de masse



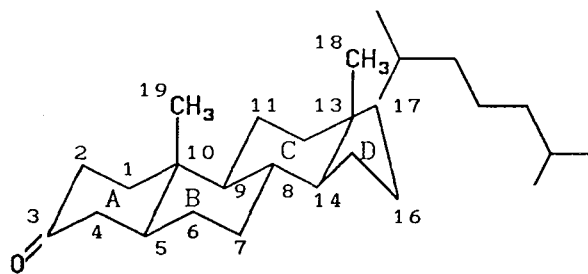
5b et 22b



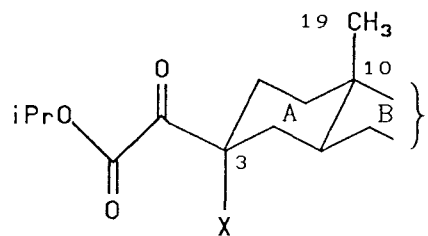
a : R = Me { 19a⁺ et 3a⁺
 b : R = iPr { 19b⁺

12a⁺
 12b⁺

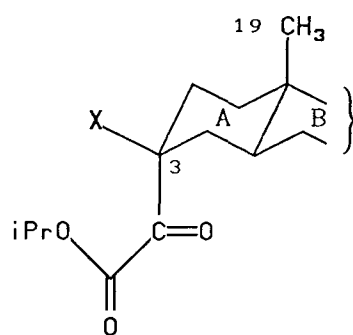
Représentations du stéroïde en perspective



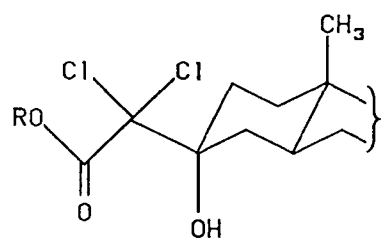
1



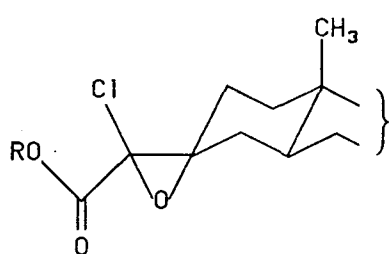
X - α



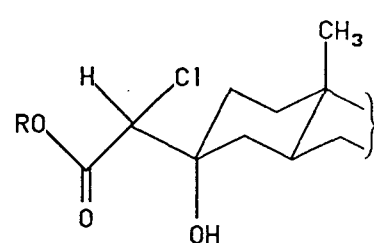
X - β



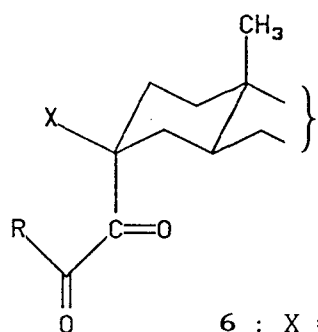
2



3



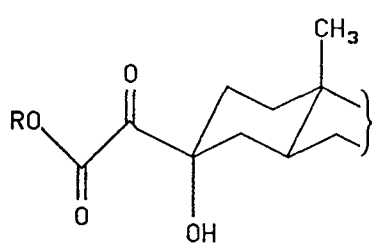
4



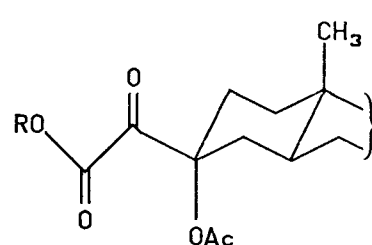
6 : X = Cl

12 : X = OMe

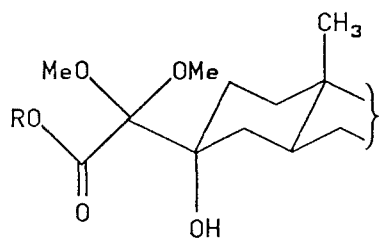
13 : X = OH



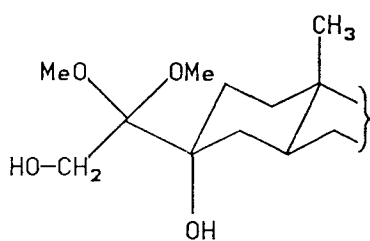
21



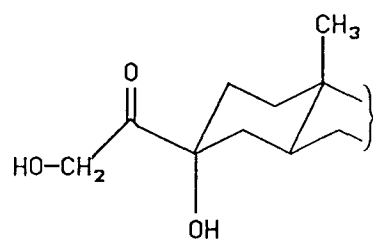
22



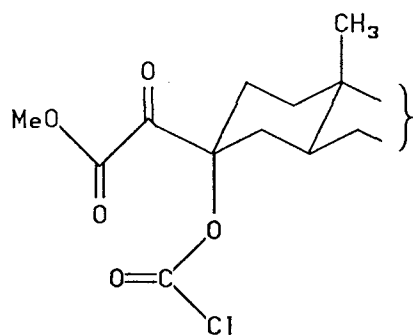
23



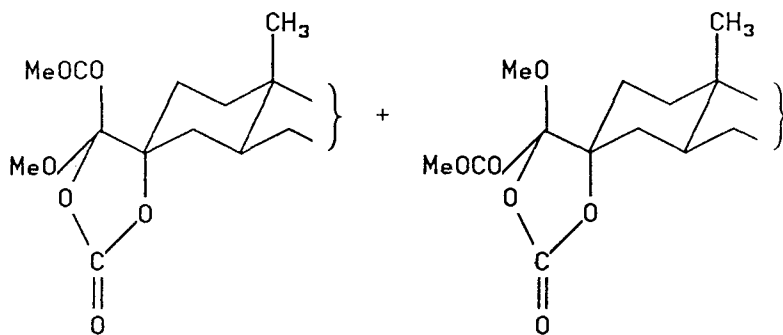
26



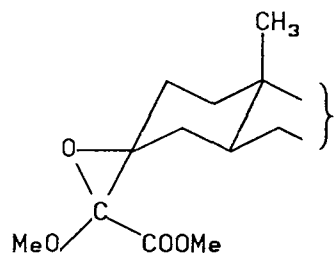
27



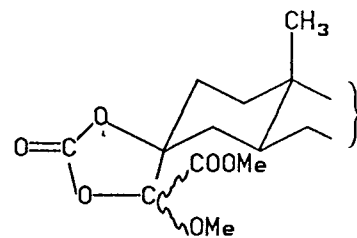
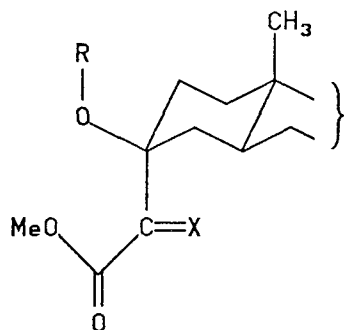
28



29



30a



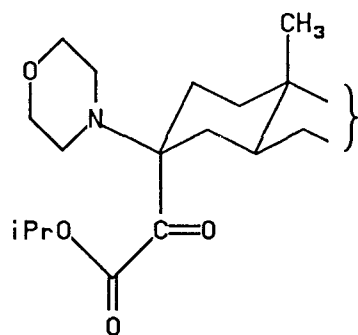
34

R = H ; X = O 13a

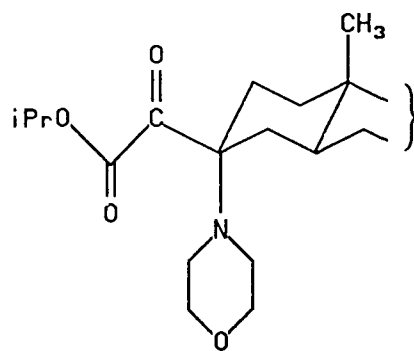
R = AcO ; X = O 31a

R = H ; X = (OMe)₂ 32a

R = COCl ; X = O 28a



35



36

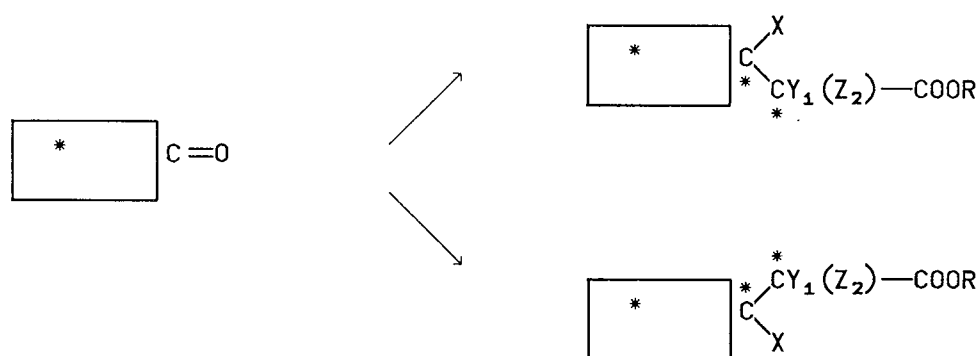
PREMIERE PARTIE

INTRODUCTION GENERALE

I. OBJET ET PERSPECTIVES DE CETTE ÉTUDE

1. Objectif général :

L'objectif général consiste en la mise au point d'un outil de synthèse qui permettrait, en deux ou trois étapes de haut rendement de greffer deux atomes de carbone fonctionnalisés sur un dérivé carbonyle (figure 1), tout en gardant le contrôle de trois centres assymétriques potentiels.

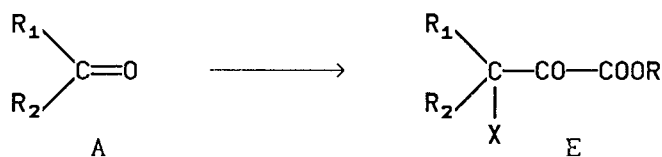


*Motif comportant deux centres assymétriques greffé sur
un composé carbonyle achiral*

figure 1

2. Situation des travaux antérieurs :

Nous avons à notre disposition une méthode d'oxaloylation des dérivés carbonyles s'effectuant selon le schéma :



où X est un atome d'halogène ou un groupement azoté.

Le principe de la transformation ressort des travaux effectués par VILLIERAS et CASTRO publiés en 1970, sur la réaction de Darzens

effectuée à partir du dichloroacétate d'isopropyle ou la réaction de type Réformatsky à partir du trichloroacétate correspondant. Ces réactions donnent accès aux esters glycidiques α -chlorés qui sont les intermédiaires synthétiques prometteurs, auxquels fait appel la méthode proposée. On trouvera dans l'étude bibliographique qui suit, les principaux résultats de ces travaux.

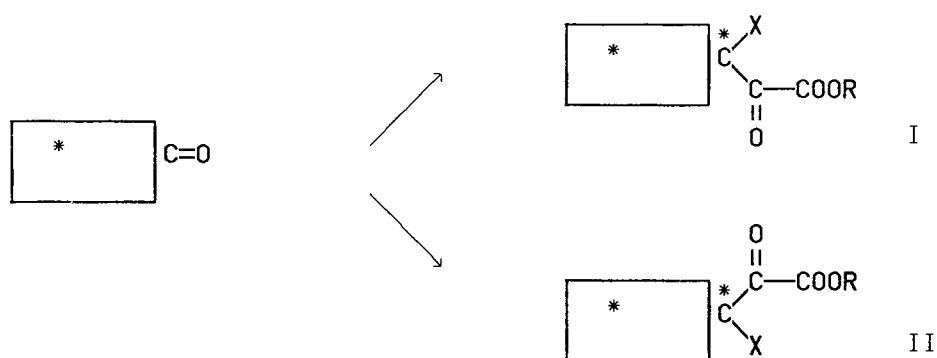
Parallèlement, de nombreuses études ont été effectuées sur les simples époxydes α chlorés, avec un intérêt particulier accordé à l'aspect mécanistique de leurs réactions ¹⁻¹¹.

3. Objet de ce sujet de recherche :

L'objet de notre étude est la réalisation d'une méthode d'oxalylolation spécifique des dérivés carbonylés, selon le schéma de la figure 2.

A) PROBLEME STÉRÉOCHIMIQUE : dans la situation des travaux antérieurs, il n'existe aucun procédé simple pour fixer un motif de deux carbones fonctionnalisés, tout en créant un carbone asymétrique de configuration désirée. Notre étude est axée sur la recherche d'enchaînements de réactions, permettant de choisir à volonté la configuration I ou II du carbone asymétrique créé.

B) PROBLEME DE L'EXTENSION DE LA RÉACTION : il était important de préciser les modes d'introduction de nouveaux groupes X dans les structures I et II.



Oxalylolation stéréospécifique de dérivés carbonylés

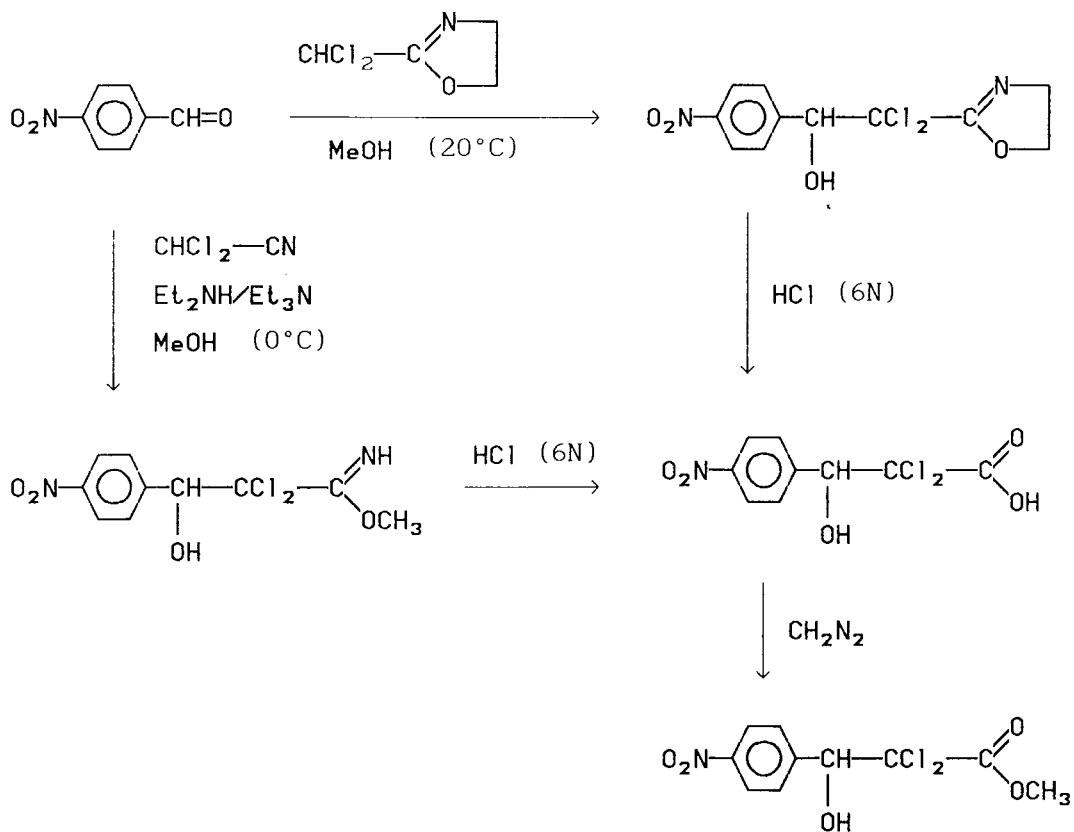
figure 2

II. BIBLIOGRAPHIE DES TRAVAUX EFFECTUÉS SUR CE SUJET

1. Synthèse des hydroxyesters α,α halogénés et des esters glycidiques α halogénés

A. REACTIONS DE BRETSCHNEIDER, SPORIDI

La 2-dichlorométhyl-oxazoline et le dichloro-acétonitrile (en présence d'amines) se condensent sur le paranitro-benzaldéhyde pour donner des α,α -dichloro alcools β -fonctionnels ²⁵. Ceux-ci peuvent être convertis en esters correspondants ²⁵ :



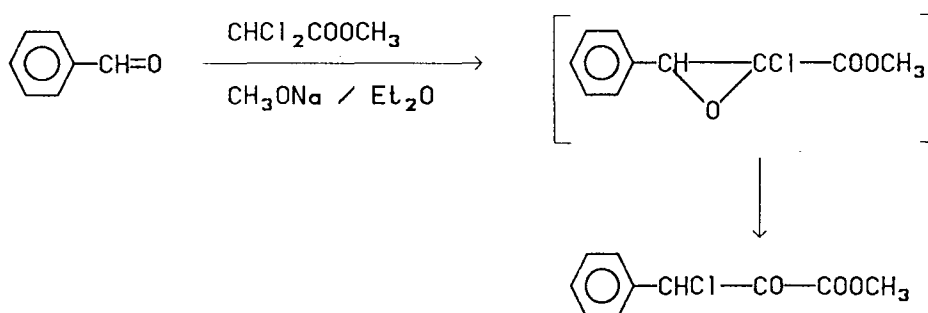
*Synthèses de l'hydroxyester de méthyle α,α dichloré
dérivé du paranitro-benzaldéhyde*

figure 3

La préparation directe de l'hydroxy-ester à partir du dichloroacétate de méthyle est inopérante dans les conditions décrites ci-dessus.

B. REACTION DE MARTINOV, TITOV

La réaction de "Darzens" du dichloroacétate de méthyle effectuée sur le benzaldéhyde par MARTINOV et TITOV ²², conduit à l'ester pyruvique α -chloré via l'ester glycidique α -chloré correspondant ⁹ :



Synthèse d'un ester pyruvique α -chloré par l'intermédiaire de l'ester glycidique α -chloré correspondant

figure 4

MACDONALD et SCHWAB ⁹ en ont déduit que ce type d'époxyde fonctionnalisé, était un intermédiaire trop réactif pour être isolé. Les résultats obtenus ultérieurement ¹⁷, montrent que ce caractère d'instabilité est un effet particulier du groupe phényl, celui-ci favorisant l'ouverture du cycle. Cependant la sélectivité de la transposition observée fut notée avec intérêt : elle contraste avec le comportement des simples époxydes α -chlorés ^{21,26} qui conduisent généralement à des isomères.

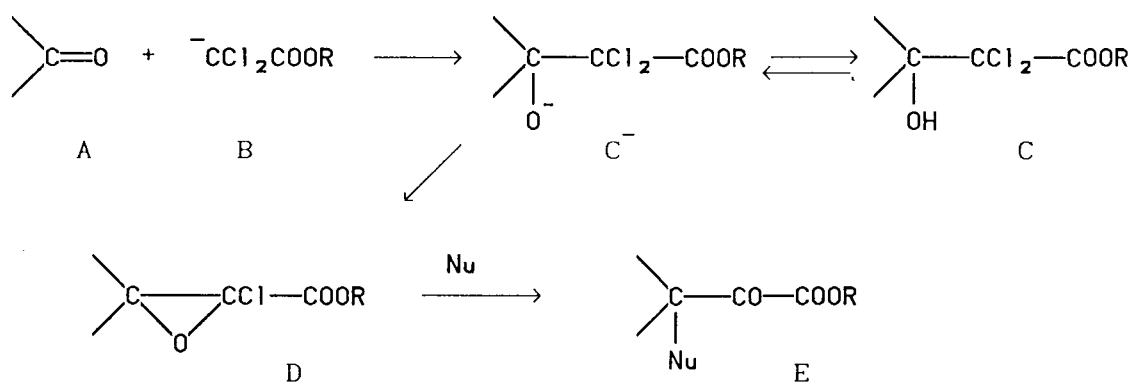
VILLIERAS et CASTRO ont étudié les organométalliques *gem*-fonctionnalisés ^{27,28} et en particulier, la condensation des énolates polyhalogénés sur les dérivés carbonyles ¹²⁻¹⁵. Celle-ci conduit aux hydroxy esters α,α dihalogénés qui sont les précurseurs des esters glycidiques α -halogénés. Les homologues glycidiques fluorés ont été rendus accessibles par l'époxydation des esters fluoro-

acryliques réalisée par ELKIK et LEBLANC ^{29,30}.

C. REACTIONS DE VILLIERAS ET CASTRO ; BURGADA, LAVIELLE, COMBRET

1. SCHEMA GENERAL

Les aldéhydes et les cétones réagissent à basse température sur les dérivés métalliques des esters trichloroacétiques pour donner des β -hydroxyesters α,α -dichlorés C. Ces hydroxyesters peuvent être cyclisés dans un deuxième temps, en milieu basique, pour donner des esters glycidiques α -chlorés D (deuxième réaction de Darzens). Ces composés D peuvent être également obtenus en un seul temps, par cyclisation in situ de l'halohydrate C⁻, formé selon la première réaction de Darzens ou une méthode utilisant un cation tris(diméthylamino)-phosphonium. Les esters pyruviques α -substitués E sont formés à partir des réactions de transposition ou nucléophiles des composés D.



Nu = halogène, amine

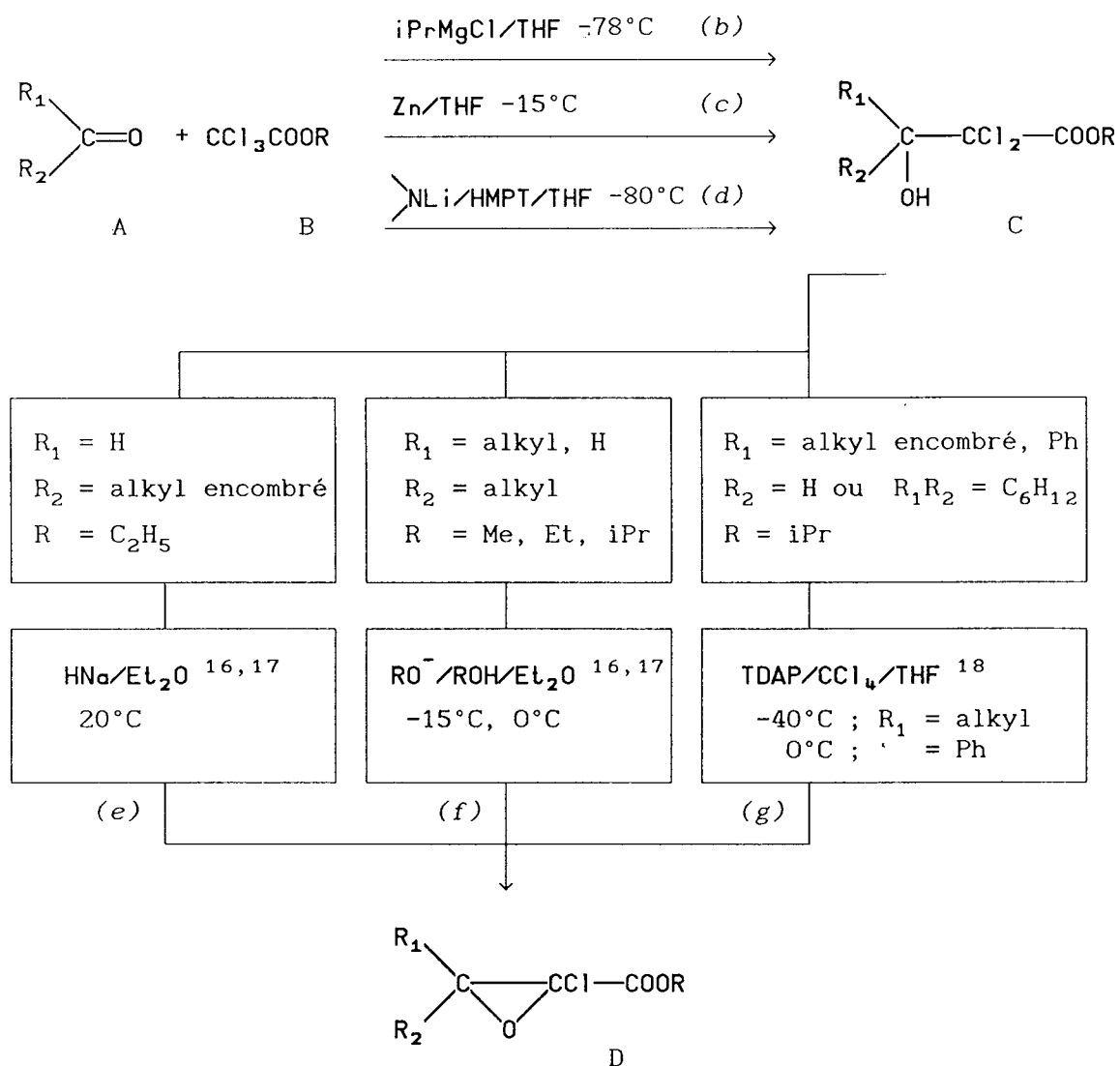
Schéma général des réactions de VILLIERAS, CASTRO et COMBRET

figure 5

Nous exposons ci-après les schémas des principaux résultats de VILLIERAS, CASTRO, COMBRET et col. qui ont précédé notre travail.

2. SCHEMAS DES MODES OPERATOIRES ET RENDEMENTS EN C et D.

a) Synthèse des halohydrines C et dans une deuxième étape, des ester glycidiques α chlorés D ("deuxième réaction de Darzens").



(b) : méthode magnésienne ^{13,14} (R = Me, Et, iPr)

(c) : méthode de Reformatsky ^{12a,b} (R = Et)

(d) : méthode lithienne ^{14,15} (R = Et)

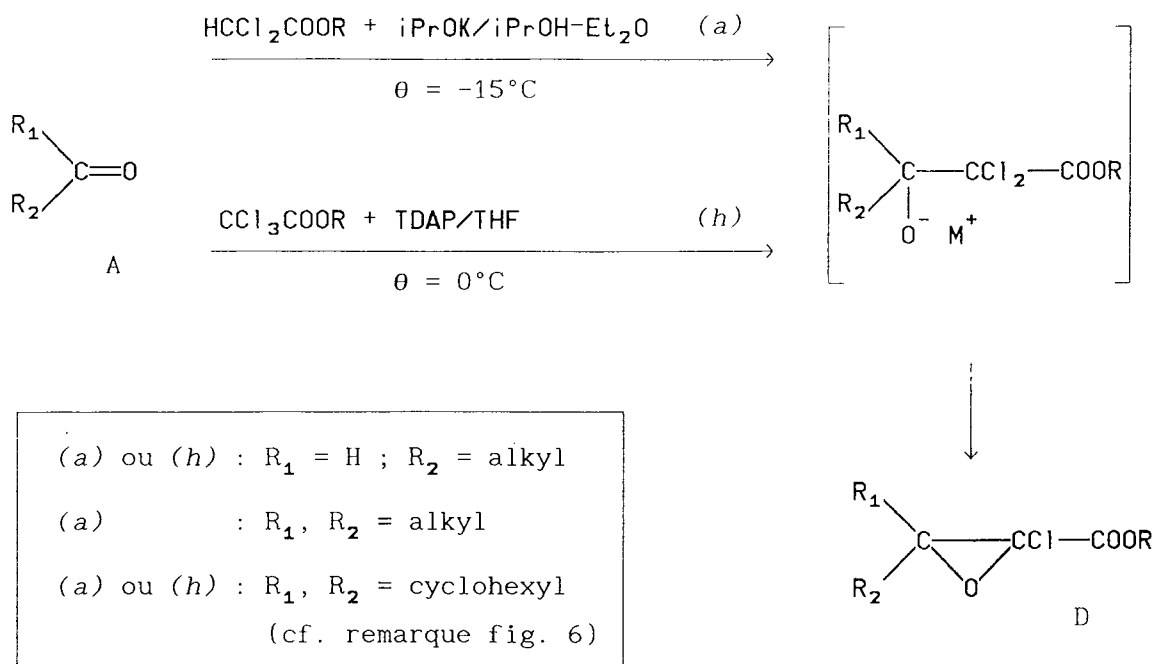
(e) ^{16,17} ; (f) ^{16,17} ; (g) ¹⁸ : différentes méthodes de cyclisation.

Remarque : si $R_1, R_2 = \text{cyclohexyl}$, D s'isomérise dans les conditions de la réaction et seul l'ester pyruvique E correspondant est isolé.

Méthodes de synthèse des composés D en deux temps

figure 6

b) Préparation directe des esters glycidiques α -chlorés D



- (a) ^{17,19} : "première réaction de Darzens" ; $M^+ = K^+$
 (h) ^{18,20} : méthode utilisant la TDAP ; $M^+ = Cl-P^+(N(CH_3)_2)_3$
 TDAP : tris(diméthylamino)phosphine

Méthode de synthèse des dérivés D en 1 temps

figure 7

3. RENDEMENTS COMPARATIFS ET CHOIX DES DIFFÉRENTES MÉTHODES

Les résultats types (en fonction de la structure du carbonyle de départ) sont rassemblés dans le tableau 1.

a) Synthèse des halohydrines C : méthode magnésienne (b) et de Reformatsky (c) :

Une absence de réactivité est constatée dans le cas de dérivés carbonylés encombrés comme le tertyraldéhyde : de ce fait les composés C et D (en deux temps) n'ont pu être préparés. Par contre, le même ester glycidique α -chloré D est isolé directement et avec un excellent rendement, lorsque le réactif potassique est utilisé

selon la méthode (a). Les auteurs en désuient que la réactivité du magnésien ou du zincique préparé dans le THF est très inférieure à celle de l'énolate potassique (bien que très solvaté en milieu alcoolique). Les résultats obtenus sur un modèle stéroïde nous permettront de proposer une autre explication ; en effet l'empêchement à la solvatation de l'halohydrate met en évidence l'importance d'un autre facteur sur la réussite de la méthode (a) : la réactivité nucléophile de l'oxanion dans la réaction de type SN_2i , lors de la cyclisation de cet intermédiaire présent en faible concentration.

rendements		C ex A		D ex C		D ex A		
méthode		(b)	(c)	(f)	(g)	(f)	(a)	(h)
R ₁	R ₂	R = R ₃	R = R ₄	R = R ₃	R = R ₃	R = R ₃	R = R ₃	R = R ₃
H	Me	70		71	0	49	48	0
H	Et	72	59	82	74* (R ₄)	59	52	61**
H	iPr	65	51	100	75	65	91	80 (R ₅)
H	tBu	0				0	83	85 (R ₄)
H	Ph							100** (R ₅)
Me	Me	60	81	87	0	32	56	faible
Me	Et	48	51	66				"
	cyclohexyl	69		64*				100*
méthode (e) : Rdt en D dérivé de l'isopropanal, R = Et : 80 %								

R = R₃ = iPr sauf indications contraires : R₄ = Et ; R₅ = Me

* : composé E isolé ; ** : composé C isolé

*Synthèse des halohydrines C et esters glycidiques D
récapitulatif des rendements comparés
(références : cf. figures 6 et 7)*

tableau 1

b) Synthèse des esters glycidiques D. Méthode en deux temps et choix de l'agent cyclisant :

Les solutions basiques de KIRRMANN (soude ou potasse alcoolique) utilisées pour la cyclisation d'halohydrines non fonctionnalisées ^{8,21} :



ne conviennent pas à la cyclisation de chlorohydroxy-esters qui sont instantanément saponifiés.

Les agents basiques en milieu aprotique : HNa/THF (méthode (e)) et TDAP-CCl₄/THF (méthode (g)) cyclisent les halohydrines secondaires d'autant mieux qu'elles sont plus encombrées. La méthode (g) fournit un oxanion C⁻ amétallique dont la nucléophilie vis à vis du carbone dichloré est manifeste ²⁰. Elle permet également de convertir l'halohydrine substituée par un groupe aromatique, mais à une température supérieure à 0°C qui dénote la stabilité de ce type de composé. Rappelons pour mémoire la réaction de MARTINOV et TITOV effectuée dans l'éther en présence de MeONa ²².

Les couples ROM/ROH : Le méthylate et l'éthylate de sodium permettent la cyclisation des halohydrines secondaires. Cependant c'est le milieu iPrOK/iPrOH qui donne les meilleurs résultats pour les réactions en un ou deux temps, respectivement : (a) et (f). L'explication donnée, sur laquelle nous reviendrons également, est l'effet d'acidité du solvant sur la protonation (maximum dans le cas du méthanol) de l'halohydrate C⁻.

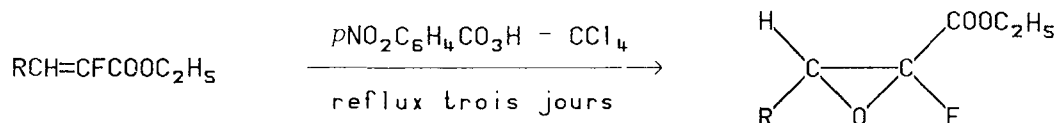
4. PRÉPARATION DES ANALOGUES BROMÉS DE TYPE D

VILLIERAS, COUTROT et COMBRET ²³ ont effectué les réactions "en un temps" des esters di- et tri-chloroacétiques sur les aldéhydes et les cétones. Les méthodes (a) et (h) ont été utilisées à des températures respectives de -40°C et de -80°C. Les rendements sont de l'ordre de 80 %.. Cependant, seuls les esters glycidiques α-bromés dérivés d'aldéhydes sont suffisamment stables pour être isolés purs. Dans les autres cas, ils sont systématiquement transposés en leurs isomères pyruviques de type E.

D. REACTION D'ELKIK ET LEBLANC : SYNTHÈSE D'HOMOLOGUES FLUORÉS D

Le traitement d'esters fluoroacryliques par les peracides conduit aux ester glycidiques α-fluorés correspondants. Notons les

rendements quantitatifs obtenus en série aliphatique et par contre, l'inhibition de la réaction observée dans le cas de substitutions par des groupes aromatiques. Celle-ci est due à la désactivation de la double liaison par effet mésomère attracteur.



Rdt = 100 % : R = C₃H₇ ; iso C₃H₇

0 % : R = C₆H₅ ; p CH₃OC₆H₄

*Synthèse d'esters glycidiques α-fluorés par époxydation
de structures acryliques*

figure 8

2. Stéréochimie des esters glycidiques α-chlorés D

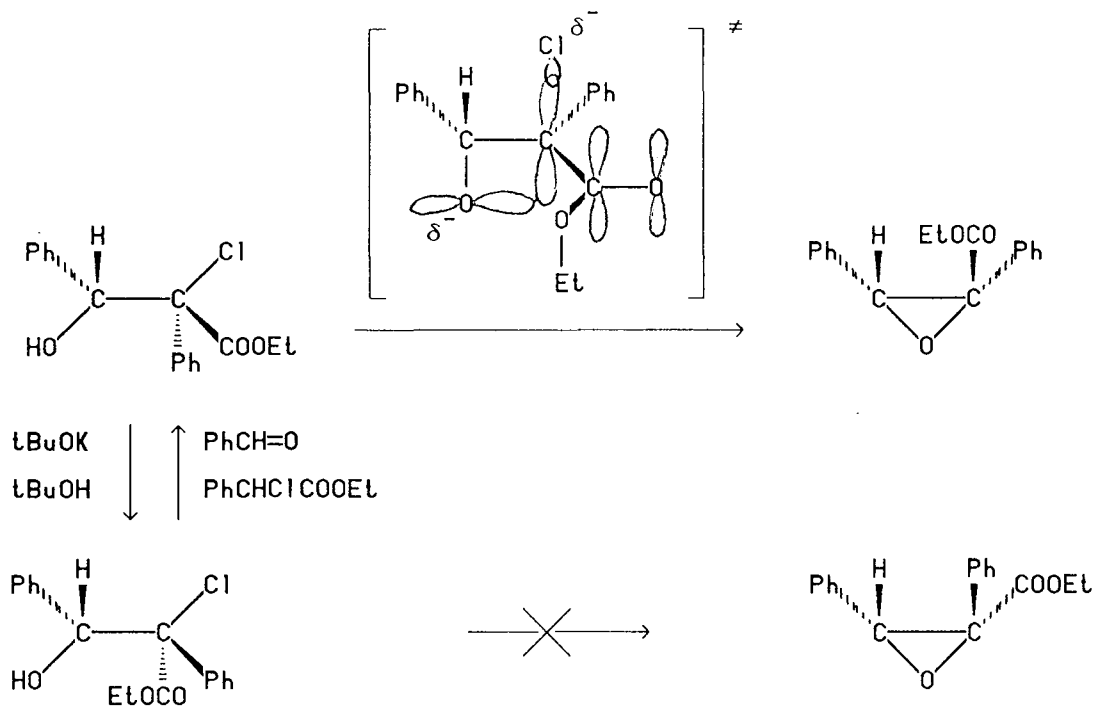
A. STEREOCHIMIE DES COMPOSES D FORMES SELON "DARZENS"

1 RÉACTION DE DARZENS CLASSIQUE D'ESTERS MONOCHLORES : d'un point de vue chimique, la monohalohydrine intermédiaire se présente sous deux formes diastéréoisomères, pouvant conduire chacune à un ester glycidique par une seule de leurs conformations. La stéréosélectivité de la réaction est interprétée par l'équilibre rapide entre les deux halohydrines via les produits de départ. La cyclisation est l'étape déterminante et l'état de transition préféré, tel qu'il est proposé par ZIMMERMAN³¹, est représenté dans la figure 9. Sa géométrie est contrôlée par le recouvrement maximum des orbitales du carbone porteur du chlore nucléophile et des orbitales p du carbonyle ester dont le "volume effectif" se trouve ainsi augmenté. Les interactions stériques sont minimisées dans la configuration trans des deux groupes les plus volumineux Ph et COOR.

2. RÉACTIONS DE TYPE DARZENS (a) ET (h) DE DICHLOROENOLATES

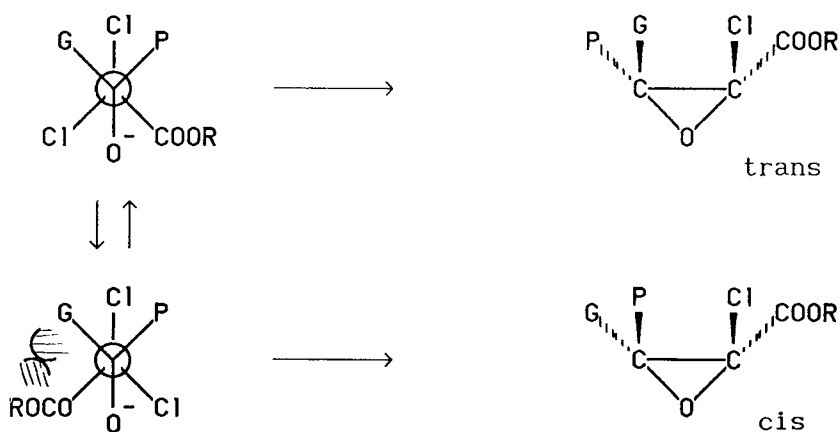
Le β-hydroxyester intermédiaire est unique et peut conduire aux deux isomères de l'ester glycidique par deux de ces conformations

(cf. figure 10). L'équilibre conformationnel entre les formes T et E est considéré comme rapide et déplacé vers la forme T minimisant les interactions entre les gros groupes G et COOR, comme le montre la figure 10 :



Mécanisme et stéréochimie de la réaction de Darzens du phénylchloroacétate d'éthyle sur le benzaldéhyde

figure 9



conformations de l'halohydrate dichloré permettant la cyclisation en esters glycidiques α chlorés cis et trans

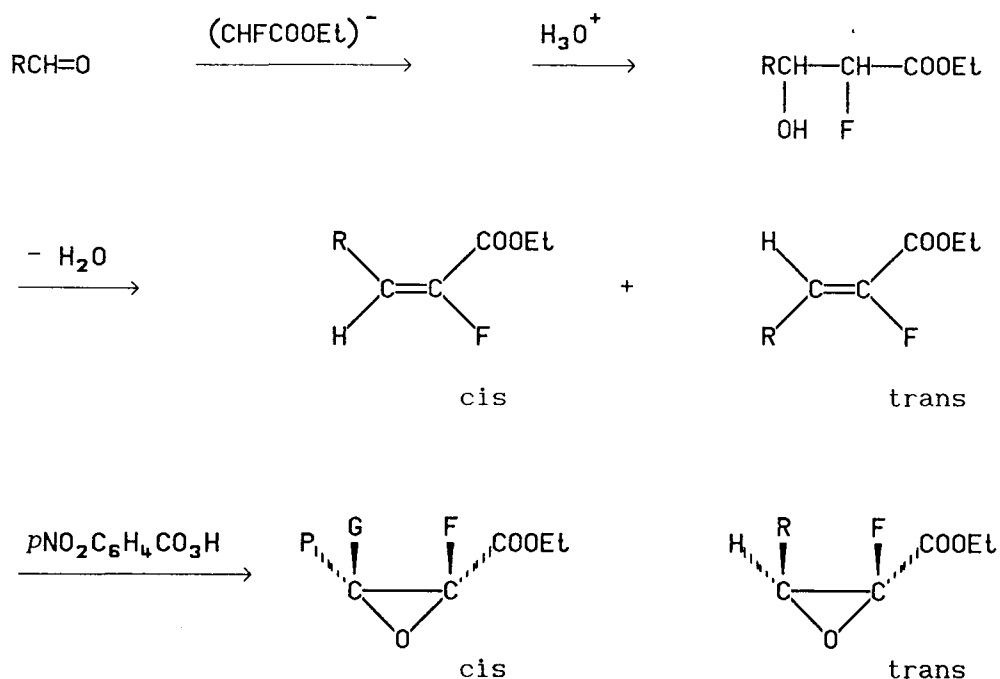
figure 10

Les auteurs remarquent que la constante de vitesse de formation de l'isomère trans doit être plus grande que celle de l'isomère cis d'où un deuxième facteur possible en faveur de la première configuration ¹⁷. Observons que l'importance relative de ces deux facteurs dépend de la position de l'état de transition entre l'halohydrine et l'époxyde.

Les résultats stéréochimiques obtenus sont en accord avec ces effets stériques ; en particulier lorsque P = Hydrogène (figure 10), seul l'isomère trans est obtenu, indépendamment de la méthode (a) ¹⁷ ou (h) ¹⁸ utilisée. Lorsque G = alkyl, le rapport trans / cis entre les deux esters est compris entre 75/25 et 95/5 ¹⁷.

B. STEREOCHIMIE DES COMPOSES D OBTENUS PAR METHODE D'EPOXYDATION

La réaction de DARZENS du fluoroacétate d'éthyle conduit à un mélange d' α -fluoroacrylate cis-trans riche en isomère trans (80 à 95 % suivant R). La réaction d'époxydation étant une cis-addition, le fluoroglycidate de structure trans est obtenu majoritairement :

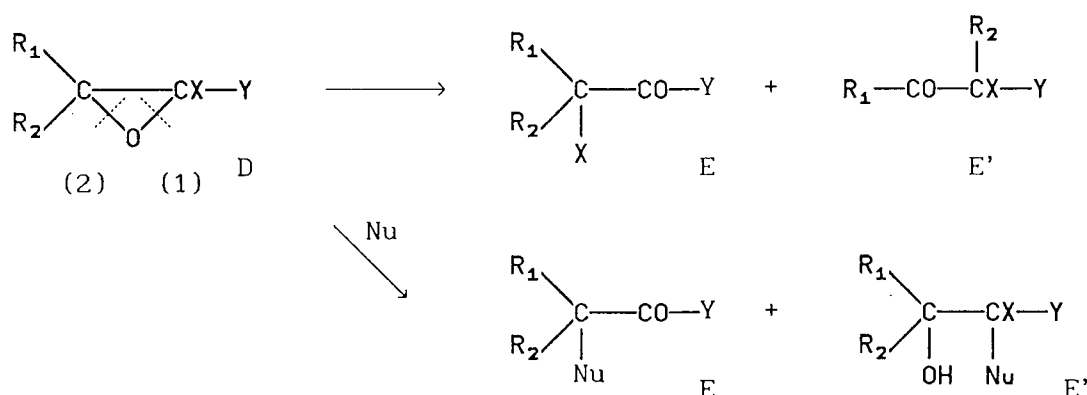


Synthèse d'esters glycidiques α -fluorés par réaction d'époxydation

figure 11

3. Synthèse d'esters pyruviques α substitués E

L'ouverture des époxydes α -halogénés, par réaction thermique ou catalytique, fournissent les cétones α -halogénées et par réaction avec les nucléophiles, conduisent aux cétones α -substituées correspondantes :



(E' peut être observé si l'addition est électrophile ou acido-catalysée)

$X = F, Cl, Br$

Y : a) = H, alkyl, substituant aromatique

b) = fonction électroattractrice : $COOR, COON$, GN etc..

Nu : a) = $MeOH, H_2O, AcOH$

b) = amine

Schéma général des réactions d'ouverture des époxydes α -chlorés

figure 12

A. COMPOSES CARBONYLES α -HALOGENES ET α -SUBSTITUES, NON FONCTIONNALISES (rappels : $Y = a$; cf figure 12)

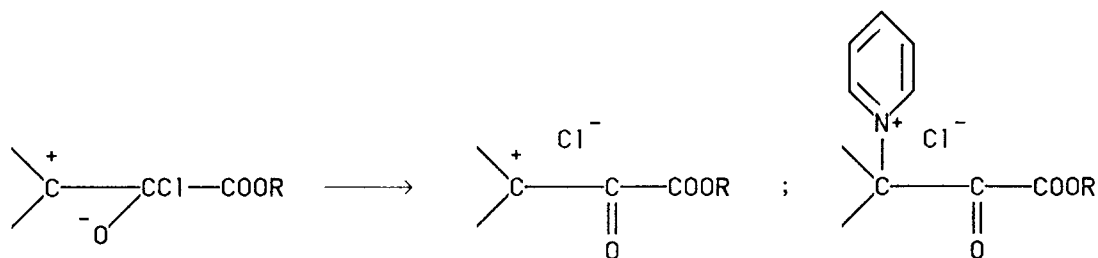
L'étude de ces époxydes a fait l'objet d'une étude importante par KIRRMANN, NOURI-BIMORGUI^{8,21} ; DUHAMEL et GRALAK^{2,26} ; HASSNER et CATSOULACOS en série stéroïde⁵⁻⁷. Deux ouvertures du cycle sont distinguées : l'une (1) en α de l'halogène dite "normale" correspond à l'effet mésomère donneur de l'halogène et l'autre (2) en β dite "anormale" correspond à l'effet électroattracteur de ce substituant. Le sens de l'ouverture dépend de la nature du nucléophile et de celle du substituant Y . Les amines secondaires provoquent toujours la coupure anormale (1) selon un mécanisme SN'_2 et seuls les composés de

type E sont obtenus. Le même sens de l'ouverture est observé lors d'additions électrophiles indiquées sur la figure 12 (mécanisme SN_1) : la seule exception est constatée dans le cas de structures à halogène benzylique (effet mésomère donneur du groupe aromatique). Des isomérisations consécutives aux réactions de transposition sont également décrites. Les principaux facteurs de réactivité sont : 1° le caractère électronégatif de l'halogène qui influe sur la facilité de la rupture de la liaison C—X ^{2,26}, par exemple lors de l'attaque par les amines ² ; 2° les effets stériques et électroniques des autres substituants : ils favorisent l'un ou l'autre des deux carbocations, formés par ouverture du cycle selon les voies (1) et (2) ². La stabilité des époxydes α -halogénés ², leur réactivité vis à vis des amines, l'intervention de réactions d'élimination sont interprétés par différents mécanismes qui tiennent compte de ces facteurs.

B. CETOESTERS α HALOGENES : Y = COOR, X = Cl, Br, F, I

1) X = Cl, Br

A l'opposé des chlorés benzyliques, l'ouverture "anormale" (caractérisant l'effet inductif du chlore) est spécifique dans le cas d'époxy-halogéno ester. La sélectivité de leurs réactions conduisant exclusivement aux composés de type E a été mise en évidence par VILLIERAS, CASTRO, COMBRET et COUTROT et généralisée à la fonction Y = amide ou nitrile ^{23,32,33}. Les chloro et bromo cétoesters E sont obtenus par transposition des isomères glycidiques correspondants. Les premiers sont formés aisément à 90°C en présence de pyridine, avec un rendement moyen de 94 % et les seconds sont fournis par simple chauffage ou interaction avec le sel de chlorophosphonium de la réaction (h) : le rendement moyen est de 80 %. Le mécanisme proposé (figure 13), met en jeu l'intervention d'un intermédiaire de type oxanion-carbocation, évoluant en une paire d'ions chlorure-cétocarbonium ³². L'activation observée en présence de pyridine est interprétée par une assistance nucléophile aboutissant à la formation d'un sel de pyridinium au lieu de celle du carbocation. Nous reviendrons sur ce mécanisme dans la 3ème partie de notre étude.



Intermédiaires proposés pour la transposition d'esters glycidiques C

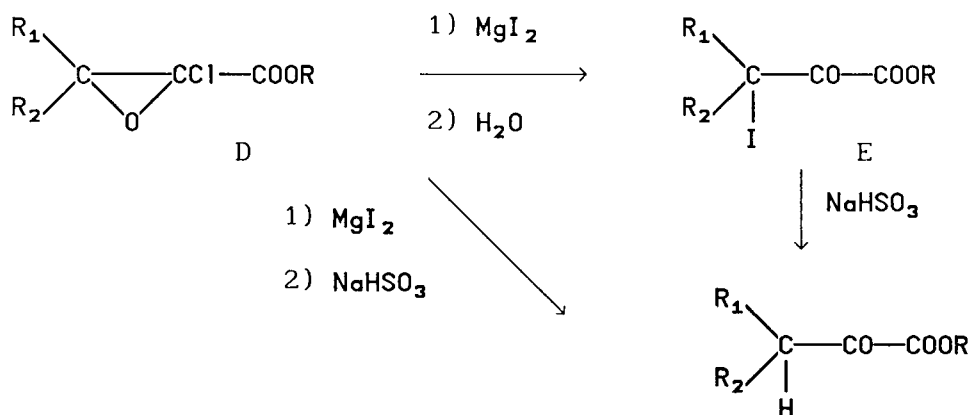
figure 13

2) X = F

L'obtention des cétoesters α -fluorés E est décrite par ELKIK et LE BLANC ²⁹ : les esters glycidiques correspondants sont transposés avec un rendement quantitatif par BF_3 gazeux dans CCl_4 ou C_6H_6 .

c) X = I

COUTROT et LEGRIS ³⁴, ont préparés les cétoesters α -iodés E par transformation des isomères glycidiques α -chlorés en présence de MgI_2 . Ces composés offrent la possibilité d'être réduit aisément en cétoesters correspondant :

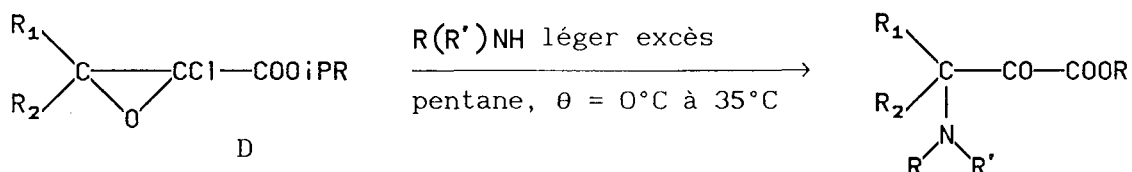


Préparations de iodocétoesters et réduction en cétoesters

figure 14

C. LES CETOESTERS α -AMINES :

Ils sont obtenus par action des amines tertiaires sur les esters glycidiques α chlorés. La réaction est d'autant plus aisée que l'encombrement des réactifs est faible ³³ :



Rendements : $NRR' = N(C_2H_5)_2$; $R_1, R_2 = H, C_2H_5$: 65 %
 = " ; = H, CH_3 : 65 %
 = $N(CH_3)_2$; = H, $isoC_3H_7$: 73 %
 = " ; = CH_3, CH_3 : 74 %

Préparation des aminocétoesters

figure 15

III CONCLUSION

Cette mise au point bibliographique montre que nous disposions d'acquis extrêmement précieux, concernant la réalisation d'une méthode d'oxalylation fonctionnalisante spécifique de substrats carbonylés.

Un problème stéréochimique résolu est illustré par les résultats ayant trait à la stéréochimie relative des deux carbones asymétriques des esters glycidiques α -chlorés. Le problème de l'induction asymétrique en provenance du substrat, sur la création du premier carbone asymétrique et celui de sa conservation au niveau des dérivés oxalylés fonctionnels n'avaient jamais été abordés. C'est l'objectif stéréochimique de ce travail.

DEUXIEME PARTIE

STÉRÉOCHIMIE ET MÉCANISME DE LA FORMATION

DES ESTERS GLYCIDIQUES α -CHLORÉS

EN SERIE STÉROÏDE

I. INTRODUCTION

1. Travaux anterieurs

La synthèse et l'étude des esters glycidiques α -chlorés ont été abordées par VILLIERAS, CASTRO et FERRACUTTI ^{1a,b}. L'accès aux acides du même type, via le dianion lithien de l'acide dichloroacétique, à été décrit par COUTROT ². Les réactions effectuées peuvent être schématisées par la séquence réactionnelle suivante :

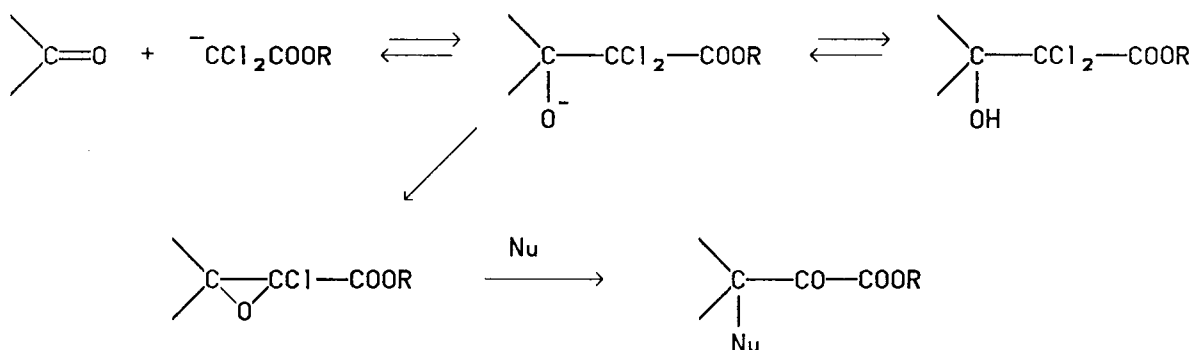


Schéma de la réaction de Villieras, Castro, Ferracutti.

figure 1

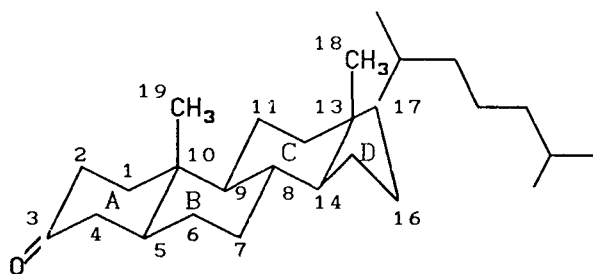
2. Objectif de cette étude

On dispose ainsi en deux étapes de l'anion formel oxalyle $^-\text{CO}-\text{COOR}$,

initialement protégé sous la forme de l'anion dichloro-carbalcoxyméthyle : $\text{CCl}_2\text{-COOR}$. La possibilité offerte de brancher le groupe oxalyle sur une fonction carbonyle, conduisant à un enchaînement trifonctionnel laisse entrevoir de nombreuses possibilités synthétiques notamment en série des sucres et des sucres branchés. Cependant, une connaissance plus approfondie du mécanisme de formation et des réactions des esters glycidiques α -chlorés était nécessaire avant leur utilisation comme intermédiaires dans des projets synthétiques élaborés. Nous présentons dans cette deuxième partie, l'étude de la formation de l'ester glycidique α -chloré spiranique obtenu à partir de la (5 α)cholestanone-3.

3. Le choix d'un substrat stéroïde

La (5 α)cholestanone-3 (figure 2), offre l'avantage de pouvoir caractériser des dérivés habituellement cristallisables et aisément isolables. C'est aussi un modèle stéréochimique pour l'addition nucléophile et pour la suite de la réaction : dans le cadre de l'étude du mécanisme et de la stéréochimie de l'étape d'addition nucléophile sur un carbonyle, c'est une cétone de référence peu encombrée ^{3a,4c}, comparable à la tertbutyl-4-cyclohexanone ^{3b} ou à la trans-décalone-2 ^{3c}. Lors de l'extension de la réaction au composés α -oxalylés, α -substitués, ce substrat offre des relations physico-chimiques particulièrement intéressantes pour la détermination des configurations et la distinction de certaines conformations ^{3d,e}.

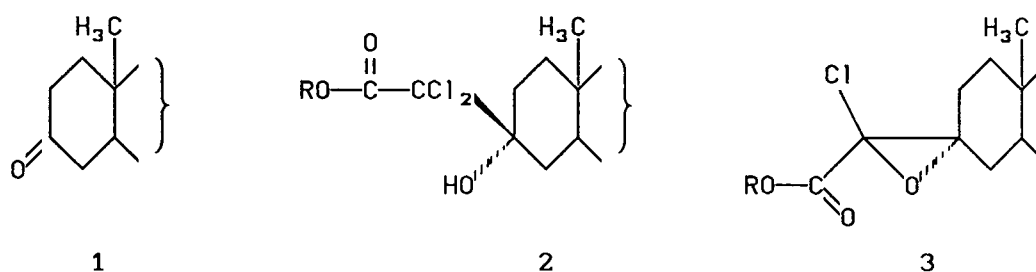


Le substrat carbonylé modèle 1 : la (5 α)cholestanone-3.

figure 2

II. RESUME

La réaction d'un anion dichlorocarbalcoxyméthyle $(\text{CCl}_2\text{COOR})^-$ sur la (5 α)cholestanone-3 conduit selon les conditions expérimentales, soit à un hydroxyester dichloré unique 2 à hydroxyle équatorial, soit au dérivé cyclisé : l'ester glycidique α -chloré spirannique à oxygène époxydique axial 3 (cf. figure 1). Les conditions cinétiques et thermodynamiques d'accès à l'halohydrine 2 ont été définies. La cyclisation en 3 a lieu sous régulation thermodynamique de l'étape de condensation. L'ester glycidique est le premier intermédiaire clé de la réaction d'alkylation fonctionnalisante de l'anion oxalyle " $(\text{CO}-\text{COOR})^-$ " qui sera décrite dans les parties suivantes.

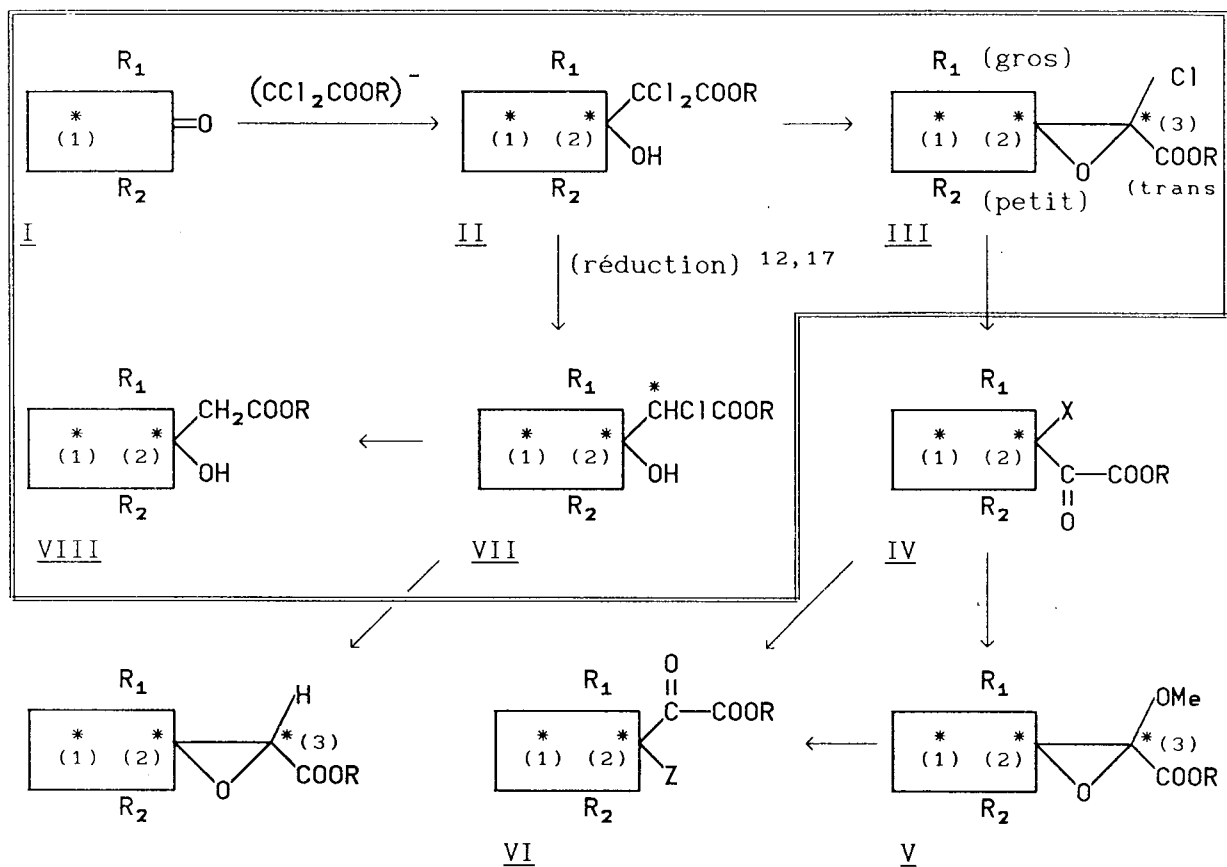


*Composés 2 et 3 obtenus sélectivement par action
de l'anion $(\text{CCl}_2-\text{COOR})^-$ sur 1*

figure 3

Nous décrivons respectivement dans les paragraphes III et V, les

conditions permettant l'arrêt de la réaction à l'étape de formation de l'hydroxyester α,α -dichloré 2 et les modes opératoires pour la synthèse de l'ester glycidique α -chloré correspondant 3. Les mécanismes de ces réactions sont discutées au paragraphe VII. La description du comportement chimique des composés 2 est faite dans le paragraphe IV. Les réactions étudiées et certaines de leurs applications sont schématisées dans l'encadré de la figure ci-dessous.



Y = halogène, OH, OMe,
amino ^{1f}

Z = OH, OAc, amino ^{1f}

*Schéma général de la réaction d'alkylation
fonctionnalisante de "l'anion oxalyle masqué sous
forme de dichloroacétate"*

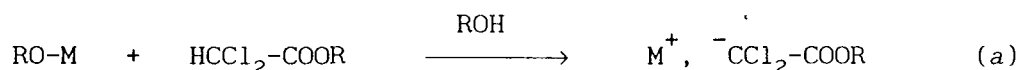
III . FORMATION ET STÉRÉOCHIMIE

DES HYDROXY-DICHLOROESTERS 2

1. Méthodes préparatives des halohydrines 2 et résultats

Trois méthodes précédemment décrites pour la préparation d'énolates dichlorés dérivés de l'acide acétique ont permis de réaliser l'arrêt de la réaction de la figure 1 au stade de la condensation :

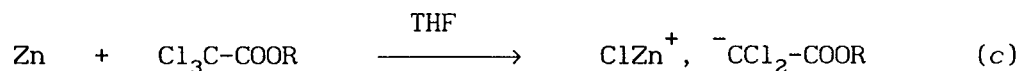
- *Méthode de "Darzens"* (a) : formation d'un énolate alcalin de l'ester dichloroacétique, par action du couple alcool-alcoolate approprié pour éviter la transestérification ^{1a,g}.



- *Méthode magnésienne* (b) : formation d'un énolate magnésien dans le tétrahydrofurane (THF) par échange halogène-métal à -78°C entre un magnésien et un ester trichloroacétique ^{1e,h}.

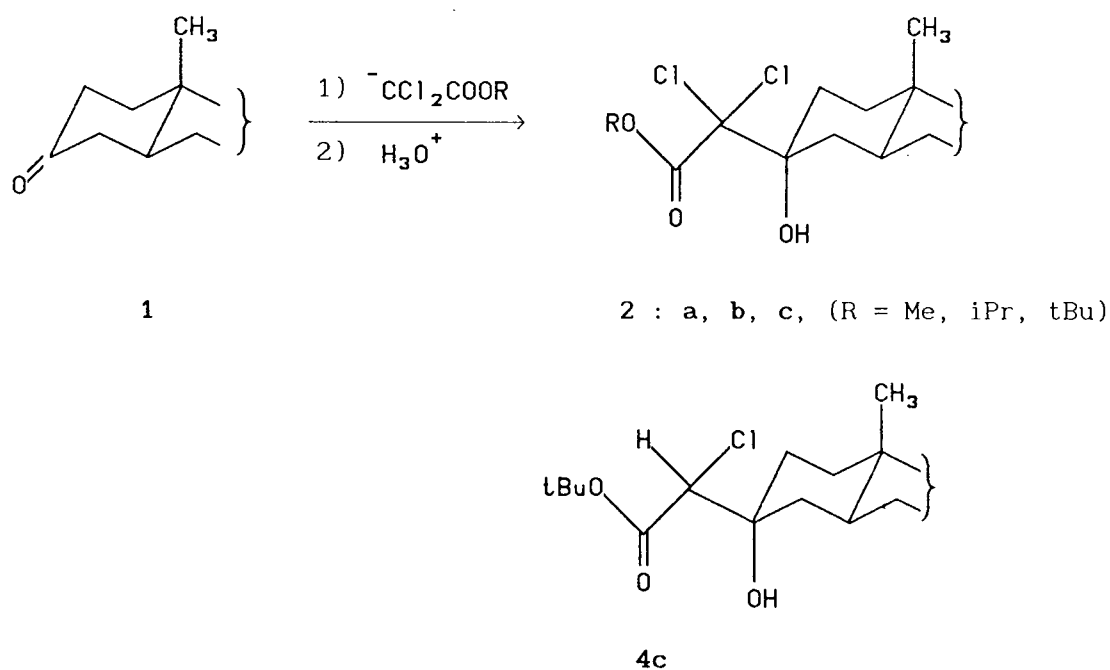


- *Méthode de Reformatsky* (c) : formation d'un énolate zincique dans le tétrahydrofurane par attaque directe du zinc à -15°C sur un ester trichloroacétique ^{11,j}



La nature énolate des réactifs a été montrée par Villieras et Castro ^{1e} et nous confirmerons lors de la discussion que cette forme est bien l'entité nucléophile réagissante.

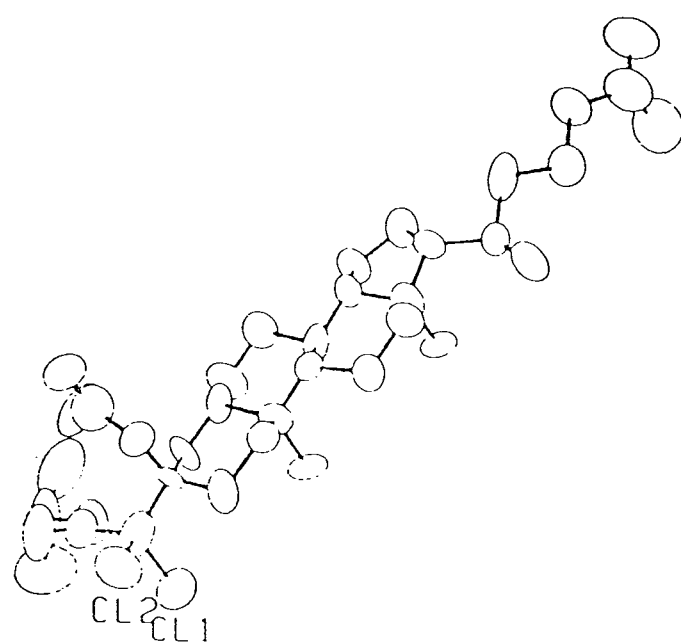
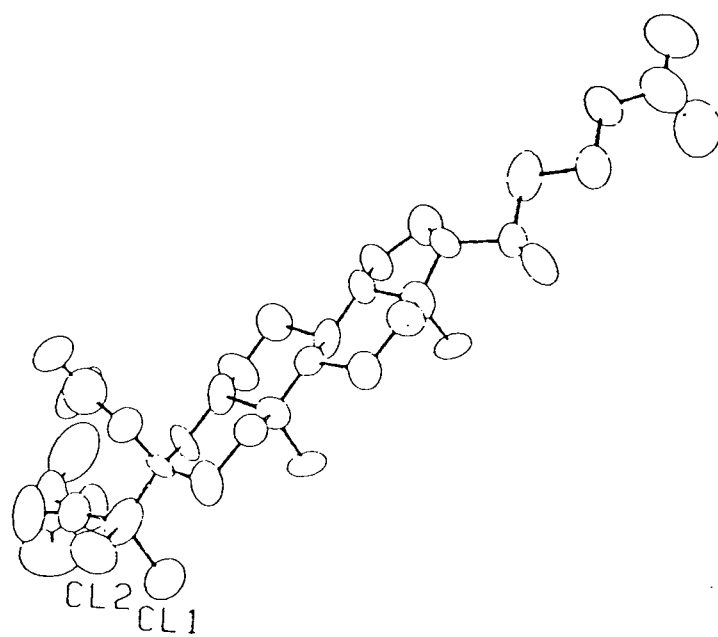
Les solutions de ces dichloroénolates obtenues par l'une quelconque de ces trois méthodes, réagissent sur la cholestanone selon le schéma de la figure 4 ; les conditions de réactions sont indiquées dans le tableau 1 : elles donnent lieu à la formation d'un produit unique de structure 2. La seule exception est la formation concurrente du dérivé monohalogéné 4b dans le cas de la méthode magnésienne appliquée au trichloroacétate de tertbutyle. La question du processus de réduction qui intervient dans cette réaction sera examinée au § II-2. Notons que l'arrêt de la réaction de "Darzens" au stade de l'halohydrine a lieu à basse température.



*formation des dichlorohydroxyesters 2 à hydroxyl axial
 (et du dérivé monochloré 4c, observé dans le cas
 de la réaction de $\text{CCl}_2\text{COOtBu-MgCl}$)*

figure 4

Chaque β -hydroxyester α, α -dichloré de type 2 obtenu est caractérisé par l'analyse élémentaire, les spectres IR et RMN ainsi que les fragmentations en spectrographie de masse des acétates correspondants. L'attribution de la configuration β axiale de l'hydroxyle de 2b a été déterminée par radiocristallographie ^{1d} (figure 5).



Structure radiocristallographique de l'acétate de 2b

figure 5

produit & méthode	ester et milieu émolisant	[1] mol/l	rappports [réactifs] 1/ester/agent émolisant	temp. °C	Rdt %
2a	(a) CHCl ₂ COOMe MeONa/MeOH/Et ₂ O	0,1	1/10/10	-60	59
	(b) CCl ₃ COOMe iPrMgCl/THF	0,265	1/4/4,6	-60 → 0	86
	(c) CCl ₃ COOMe/Zn/THF	0,2	1/2,5/1 équiv. de Zn	-15 → 25	85
2b	(a) CHCl ₂ COOiPr iPrOK/iPrOH/Et ₂ O	0,096	1/10/10	-60	50
	(b) CCl ₃ COOiPr iPrMgCl/THF	0,265	1/2/2,4	-60 → 0	87
	(c) CCl ₃ COOiPr/Zn/THF	0,27	1/2/1 équival. de Zn	-15 → 25	68
2c	(a) CHCl ₂ COOtBu tBuOK/tBuOH/Et ₂ O	0,096	1/10/10	-50	46
	(b) CCl ₃ COOtBu iPrMgCl/THF	0,265	1/2/2,4	-60	75

*Conditions utilisées dans les méthodes préparatives
des dichlorohydroxyesters et rendements obtenus*

tableau 1

-Résultats comparés des trois méthodes :

Les rendements indiqués dans le tableau 1 correspondent aux conditions optimales des concentrations étudiées pour la préparation des hydroxycétoesters 2. Si on prend comme référence l'ester isopropylique, on observe que celui-ci est isolé avec un rendement satisfaisant qui atteint 87 % dans le cas de la réaction magnésienne, 50 % dans le cas de la réaction de "Darzens".

L'examen des conditions de réaction et des rendements correspondants permet de noter quelques remarques :

- la réaction de "Darzens" (a)

Un excès d'énolate et une forte concentration en réactifs sont nécessaires à l'obtention du produit avec un rendement maximum de 46 à 59 %. Cette observation est en accord avec les résultats (décrits plus loin) de l'étude sur le caractère équilibré de la réaction de Darzens. Cette méthode est d'une mise en oeuvre rapide mais entraîne une perte relativement importante de dichloroacétate de départ et contraint à un fractionnement du produit brut par chromatographie sur colonne de gel de silice.

- la réaction magnésienne (b)

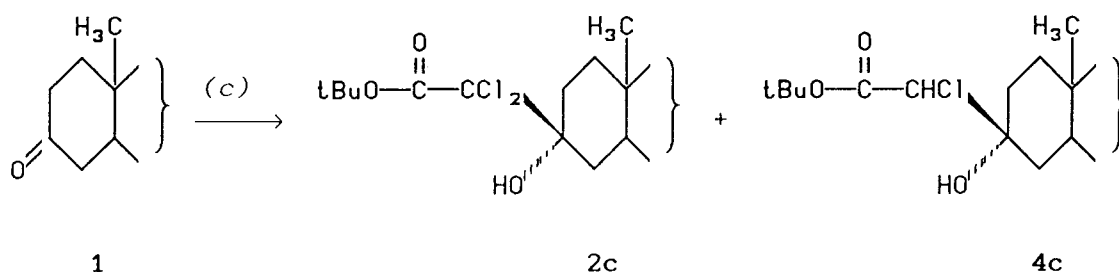
Elle est avec des rendements de 75 à 87 % d'excellente valeur préparative et ne nécessite pas dans le cas des esters de méthyle et d'isopropyle une séparation sur colonne chromatographique : la recristallisation du produit brut fournit directement les halohydrines pures avec des rendements respectifs de 50 et 80 %. Dans le cas de l'ester de terbutyle, nous verrons que la formation du coproduit monohalogéné **4c** est limitée à 11% à condition d'effectuer l'hydrolyse du produit réactionnel à la même température que la condensation soit -60°C . La préparation de l'énolate magnésien est relativement longue et la méthode (b) est choisie si les besoins quantitatifs en produit sont importants ou si l'on dispose déjà au laboratoire du magnésien $i\text{PrMgCl}$.

- la réaction de Réformatsky (c)

Moins usuelle que les méthodes (a) et (b), elle nécessite une qualité spéciale du métal (zinc d'imprimerie) pour la réussite de la réaction. Celle-ci est conduite de manière aisée à une température évoluant de -15°C à 25°C .

2. Mécanisme de la déshalogénéation de **2c** en **4c** en cours de réaction

La formation du dérivé monochloré **4c** n'est observée que dans le cas de la réaction magnésienne. La figure 6 et le tableau 2 montrent l'influence des conditions de réaction sur l'importance de la réduction de **2c**.



Réaction (c) du magnésien du trichloroacétate de t-butyle sur 1

figure 6

conditions de température	concentration en réactifs	rdts : 2c	4c
1) 2 heures à -60°C hydrolyse à -60°C	conditions du tableau 1	70 %	16 %
2) idem essai 1)	dilution x 5 /essai 1)	69 %	14 %
3) 2 heures à -60°C 1 heure : -60°C → 0°C hydrolyse à -60°C	conditions de l'essai 1)	11 %	75 %

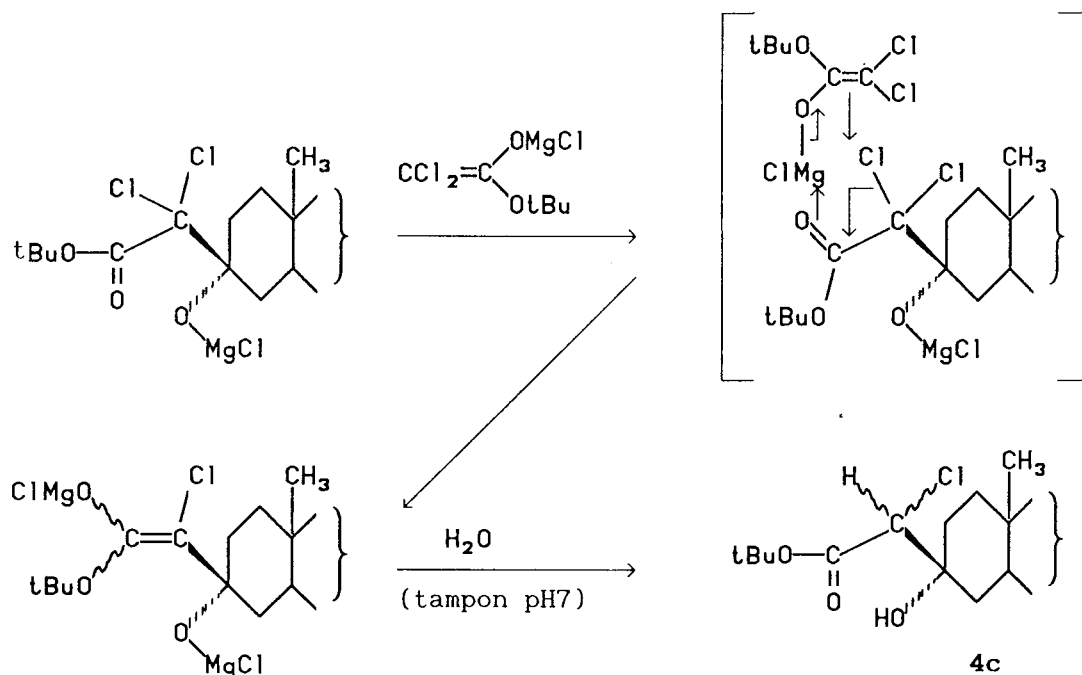
Réaction (c) : modes opératoires et résultats

tableau 2

Le seul effet constaté est le renversement de la proportion relative monohalogéné **4c** / dihalogéné **2c**, en fonction de la température θ d'hydrolyse : ce rapport varie de 16/75 en faveur de **2c** pour $\theta = -60^\circ\text{C}$ à 75/11 en faveur de **4c** pour $\theta = 0^\circ\text{C}$. Contrairement au cas des autres esters, il faut donc hydrolyser à basse température pour obtenir le rendement satisfaisant en dichlorohydroxy-ester indiqué dans le tableau 1. L'alternative à 0°C permet l'accès stéréospécifique à l'analogue monochloré dont nous soulignons plus loin l'intérêt synthétique. L'absence d'effet significatif de la dilution du milieu sur le rendement global de la réaction contraste

avec les résultats constatés pour la réaction de "Darzens" (cf. § I.3) : c'est une première indication en faveur d'un mécanisme plutôt irréversible de la condensation magnésienne.

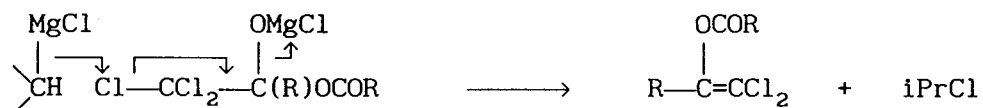
L'effet de température observé peut être rapproché des conclusions de Villieras et Castro ^{1e} concernant la stabilité thermique de l'énolate gém-dihalogéné dans les conditions de sa formation et entre -70°C et 25°C ainsi que sa réactivité croissante dans cet intervalle de température. Compte tenu de ces observations, nous avons envisagé pour la réduction de 2c, un mécanisme d'échange halogène-métal avec l'excès de réactif dichloroénolate qui régénérerait le trichloroacétate de tertibutyle selon le schéma présenté figure 7.



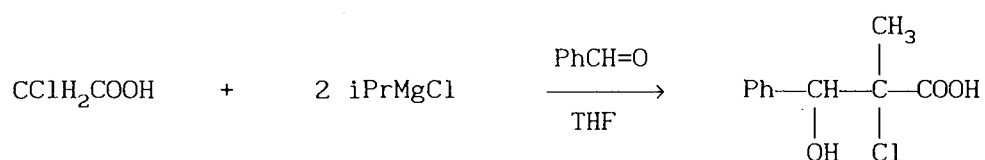
Mécanisme envisagé pour la formation du chlorohydroxyester 4c

figure 7

Pendant la même réaction pouvait être écrite à partir de $i\text{PrMgCl}$ n'ayant pas réagi. L'intervention de ce magnésien a déjà été proposé dans l'exemple suivant ^{1h} :



Nous avons donc repris l'halohydrine 2c dans une solution de THF contenant deux équivalents de chlorure d'isopropyle magnésium et avons laissé le mélange réagir 2 heures à -60°C avant de le ramener à 0°C , température à laquelle l'hydrolyse a été effectuée. La recristallisation du produit brut fournit 95 % du produit de départ. L'hypothèse impliquant $i\text{PrMgCl}$ est donc rejetée. D'autre part on remarque dans cet essai que 2c, placé dans les conditions basiques de sa formation selon (c), ne subit pas de rétrocondensation. Ce résultat ajouté à celui obtenu lors de l'essai en milieu dilué cité plus haut, est un argument en faveur du caractère irréversible de l'addition de $(\text{CCl}_2\text{COO})\text{MgCl}$ sur 1. Ce type de résultat avait permis de conclure de la même façon à l'irréversibilité de la réaction d'IVANOFF ³¹ :



Nous verrons que les halohydrines 2 placées dans le milieu basique RO^-/ROH de la réaction de "DARZENS" (a) sont coupées en cholestanone et dichloroacétate de départ. Le caractère covalent de la liaison $\text{O}-\text{MgCl}$ de l'halohydrate magnésien dans le THF est un facteur de stabilité qui explique la différence de comportement avec l'alcoolate alcalin en milieu alcool dissociant (voir référence ³² et bibliographie citée). Le fait que l'hydroxyester épimère de 2 ne soit jamais isolé lors de ces expériences, ne constitue pas un argument supplémentaire du caractère non équilibré (ou lentement équilibré) de la condensation puisque comme nous le montrerons, 2 est l'épimère thermodynamiquement le plus stable. Une étude approfondie de la réversibilité de la réaction, testée par exemple en présence d'un composé carbonyle plus réactif que la cholestanone (méthode des cétones compétitives), permettrait de préciser le degré réel de contrôle cinétique de l'addition nucléophile.

3. Effet de dilution sur l'équilibre de "DARZENS"

A. RESULTATS EXPERIMENTAUX

Nous avons indiqué précédemment que l'élaboration d'une méthode préparative des halohydrines 2 selon la technique (a) de "DARZENS"

avait conduit à utiliser d'une part une concentration maximum de cholestanone (à la limite de la solubilité dans le milieu) et d'autre part un excès important de dichloroacétate (de l'ordre de 10 équivalents) comme précisé dans le tableau 1. Au cours de nos essais, il s'est avéré que le rendement diminuait de façon spectaculaire lors de l'utilisation de conditions stoechiométriques et de concentrations plus usuelles. Nous avons reporté dans le tableau 3 les résultats les plus significatifs de ces essais et avons indiqués les valeurs K de la loi d'action de masse appliquée à l'équilibre :

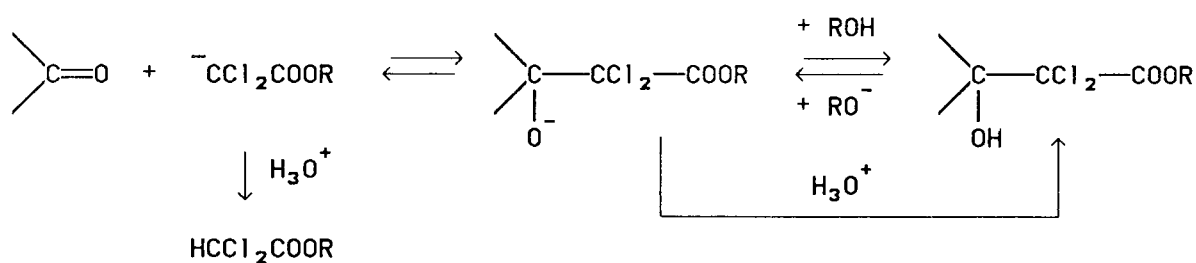


$$\text{soit : } K = \frac{[\text{halohydrate } 2^-]}{[1] [(\text{CCl}_2\text{COOR})^-]}$$

En pratique, nous avons calculé à partir des bilans de la méthode (a) :

$$K' = \frac{[\text{halohydrine } 2]}{[1] [\text{HCl}_2\text{COOR}]}$$

L'approximation $K' \approx K$ est justifiée si l'on considère comme DUBOIS³³ que dans ce type de réaction, effectuée en milieu protique (figure 8)^{1a,c}, les équilibres acido-basiques sont des étapes rapides :



Réaction de "Darzens" (a) en milieu protique

figure 8

Hydroxyester	[1] mol/l	[1]/CHCl ₂ COOR/RO ⁻	θ°C	Rdt %	K _{éq.}
R = Me : 2a	0,1	1/10/10	-60	59	1,5
	0,1	1/2,5/2,5	-60	30	2
R = iPr : 2b	≈ 0,1	1/10/10	-60	50	1,1
	≈ 0,1	1/2,5/2,5	-60	23	1,2
	0,01	1/1/2	-60	1,2	1
R = tBu : 2c	0,1	1/10/10	-50	46	0,9
	0,1	1/2/2,4	-50	19	1
	0,01	1/1/2	-50	< 1	< 1

*Rendement et constante d'équilibre de la réaction de "Darzens"
en fonction des concentrations des réactifs*

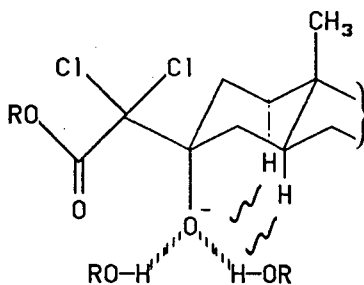
tableau 3

B. INTERPRETATION DES RESULTATS

L'examen du tableau fait apparaître les faits suivants :

a) l'existence d'une constante d'équilibre

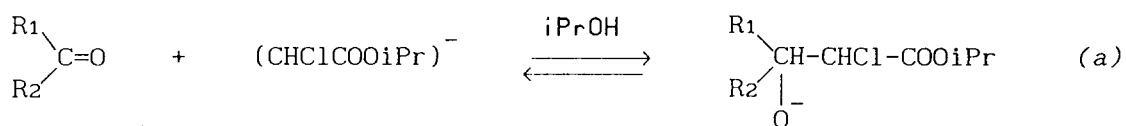
Sa valeur relativement faible est en accord avec l'encombrement important de l'halohydrate 2⁻ solvatoé tel qu'il est schématisé figure 9 :



*l'halohydrate 2⁻ solvatoé en milieu alcoolique
et les effets stériques 1-3 diaxiaux*

figure 9

CASTRO, VILLIERAS et FERRACUTTI ^{1a,k} ont proposé un effet de solvatation spécifique pour expliquer le déplacement de l'équilibre :



vers la droite en milieu protique : la charge localisée de l'halohydrate est mieux stabilisée par liaison hydrogène que celle de l'énolate de départ. Le phénomène inverse est observé en milieu aprotique. Cette explication est en accord avec les observations de Zimmerman concernant les déplacements de ce type de réaction ^{40b}.

Or l'empêchement à la solvatation des hydroxylates axiaux en série C-3 stéroïde est bien connu ^{3d} : d'où une moyenne faible de la valeur de K qui décroît régulièrement avec la taille croissante des molécules de solvant : $\bar{K}_{\text{MeOH}} (1,7) > \bar{K}_{i\text{PrOH}} (1,1) > \bar{K}_{t\text{BuOH}} (0,9)$. A côté de cet effet de solvatation spécifique - encombrement il faut certainement tenir compte du rôle de l'acidité de l'alcool utilisé qui joue d'ailleurs dans le même sens que l'effet de volume. Nous verrons cependant que la plus grande concentration de de la forme protonée de l'halohydrate tertiaire de type 2 en milieu méthanol/méthylate, n'est pas un obstacle à sa cyclisation, contrairement à ce qui a été observé en série aliphatique. ^{1a,k}. Nous pourrions en déduire que la vitesse de cette étape dépend plus du degré de solvatation de l'halohydrate que de l'effet acido-basique.

b) les effets importants de concentration sur le rendement

Les effets constatés répondent à la loi de dilution d'Oswald pour les réactions du type :



C. CONCLUSION

1) L'halohydrine de type 2 est le produit thermodynamique de la réaction équilibrée de "Darzens" (a). 2 est probablement le produit thermodynamique de la réaction magnésienne (b) qui est formé sous régulation cinétique.

2) Les essais de cyclisation de l'halohydrine 2 par divers

agents basiques constituait une deuxième étape logique de notre projet de synthèse des esters glycidiques α -chlorés.

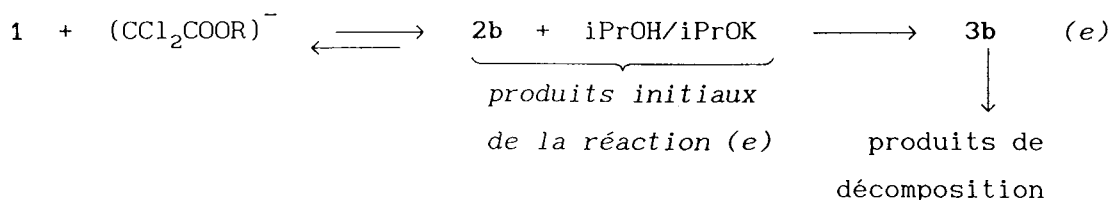
IV. COMPORTEMENT DU DICHLORO-HYDROXYESTER 2b EN MILIEUX BASIQUES ET ACIDES ET ESSAIS DE RÉDUCTION DU GROUPE GEM-DICHLORÉ

1. Comportement du dichloro-hydroxyester en milieu basique

A. ACTION DU COUPLE $i\text{PrOK}/i\text{PrOH}$

résultats :

Les hydroxyesters dichlorés précédemment étudiés ^{1g} étaient aisément cyclisés à 0°C par l'isopropylate de potassium dans l'isopropanol ^{1k} (deuxième réaction de "Darzens") ; la réaction de coupure (rétro-Darzens) régénérant le carbonyle de départ n'était pas observée. Cependant 2b placé dans les mêmes conditions est instantanément coupé en 1 et dichloroacétate : une fraction inférieure à 4% du produit de départ n'a pas réagi. Au delà d'un quart d'heure de contact des réactifs, l'analyse chromatographique du produit brut sur plaque préparative permet de mettre en évidence la formation de composés très minoritaires dont deux d'entre eux sont des produits de décomposition de l'ester glycidique α -chloré 3b : leurs structures ont été identifiées et seront décrites plus loin. On en déduit la formation lente de l'intermédiaire 3b au cours de la réaction (e) :



Nous avons répété les essais à -60°C et à -15°C avec une concentration en produit de départ de $0,05 \text{ mol/l}$ pour étudier une éventuelle influence de la température sur la position de l'équilibre : les résultats rassemblés dans le tableau 3 montrent que la température n'est pas un facteur d'équilibre. Nous avons joint à titre de comparaison quelques données obtenues lors des essais de la réaction de "Darzens" directe (a) .

Réaction	température	réactifs (mol/l) :			K	
		concentrations initiales		rapports finaux :		
		réaction (a)	(e)			
[1] _i	[dichloro acétate] _i	[2b] _i	[2b] _f /[1] _f			
(a)	-60°C	10^{-2}	10^{-2}	-	$\approx 1/99$	≈ 1
(a)	-60°C	$\approx 10^{-1}$	10^{-1}	-	9/91	1,1
(a)	-60°C	$\approx 10^{-1}$	1	-	50/50	1,1
(e)	-60°C	-	-	$5 \cdot 10^{-2}$	6/94	1,2
(e)	-15°C	-	-	$5 \cdot 10^{-2}$	4/96	1

Equilibre de "Darzens" réalisé selon (a) et selon (e)

tableau 4

Conclusions :

1) Compte tenu de l'approximation dans le calcul de la constante d'action de masse K, en particulier dans le cas de milieux dilués, on vérifie que la valeur trouvée est indépendante des conditions initiales (a) ou (e) de l'équilibre. On constate d'autre part que K ne varie pas dans le domaine de températures comprises entre -60°C et 0°C , lors des essais de la réaction (e).

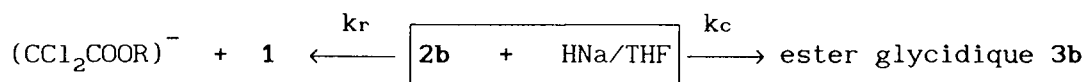
2) Le comportement de **2b** au cours de la réaction (e) est en accord avec l'observation faite plus haut concernant la formation de le dichloro-hydroxyester dans les conditions de "Darzens" : il manque en particulier l'excès de dichloroacétate pour déplacer vers la droite l'équilibre (e). La méthode (e) (deuxième réaction de "Darzens") s'avère donc inopérante pour la cyclisation de l'halohydrine **2b**. Il est alors évident que la direction de l'investigation en vue de la synthèse de l'ester glycidique **3** est celle de la "première réaction de Darzens" c'est à dire la voie (a), explorée dans un domaine de température favorable à l'intervention de l'étape de cyclisation. Cette étude fait l'objet du paragraphe V.

B. ACTION DE HNa dans le THF

Cet agent basique cyclise les halohydrines aliphatiques secondaires et encombrées ^{1a}. La structure cyclohexanique de **2b**, d'une part encombrée, d'autre part plus réactive que les homologues aliphatiques, pouvait à priori favoriser la cyclisation ^{1a,1,m}. Cependant une rétroaldolisation totale est observée après 3 heures de contact des réactifs. Ce résultat montre que l'on a l'inégalité des constantes de vitesses :

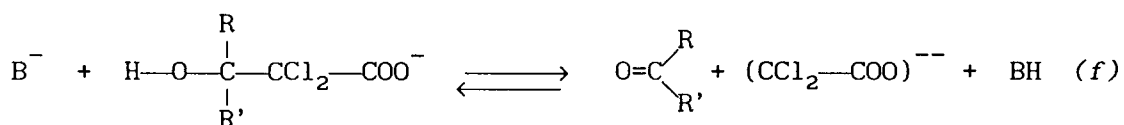
$$k_r \gg k_c$$

pour la réaction de suivante :

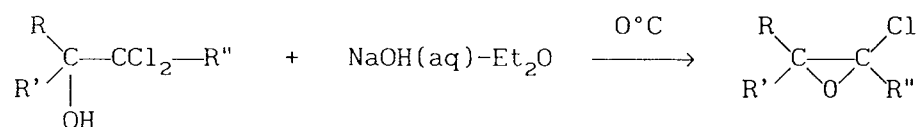


C. ACTION DES BASES SAPONIFIANTES

Divers essais ont été tentés pour obtenir la cyclisation de **2** en milieu basique ; en particulier le passage par l'hydroxyacide aurait pu permettre d'éviter la réaction de coupure (f) conduisant à un dianion d'énergie élevée :



Les hydroxyesters α,α dichlorés sont en série aliphatique, instantanément saponifiés par les solutions de soude ^{1a}. Par ailleurs ces mêmes solutions utilisées par KIRRMANN, DUHAMEL et NOURI-BIMORGHY ^{34a,b,35} cyclisent les alcools α,α dichlorés en chloro-époxydes correspondants :



En fait de nombreux essais de conditions saponifiantes ont régulièrement provoqué la coupure de **2b**, montrant qu'elle était plus rapide que la saponification. Parmi les réactions effectuées nous citerons l'action de la soude en milieu homogène eau + dioxane à température ambiante qui conduit en 3 heures à un seul produit isolé identifié à la cholestanone. La comparaison avec l'action de la baryte en milieu hétérogène est intéressante : le mélange de Ba(OH)_2 avec **2b** dans l'isopropanol et quelques gouttes d'eau conduit en 10 minutes seulement, à la réaction observée précédemment.

D. MECANISMES DES REACTIONS DE RETROALDOLISATION EN MILIEU SAPONIFIANT

Cas général

La figure 10 montre les deux possibilités envisageables :

- voie (1), la rétroaldolisation est plus rapide que la saponification ($k_r > k_s$) et régénère directement la cholestanone et le dichloroacétate d'isopropyle.

- voie (2), la saponification l'emporte sur la rétroaldolisation ($k_s > k_r$) mais la formation du dianion ne ralentit pas suffisamment l'étape de coupure de l'hydroxy dichloroacide toujours plus rapide que la cyclisation ($k'_r > k'_c$).

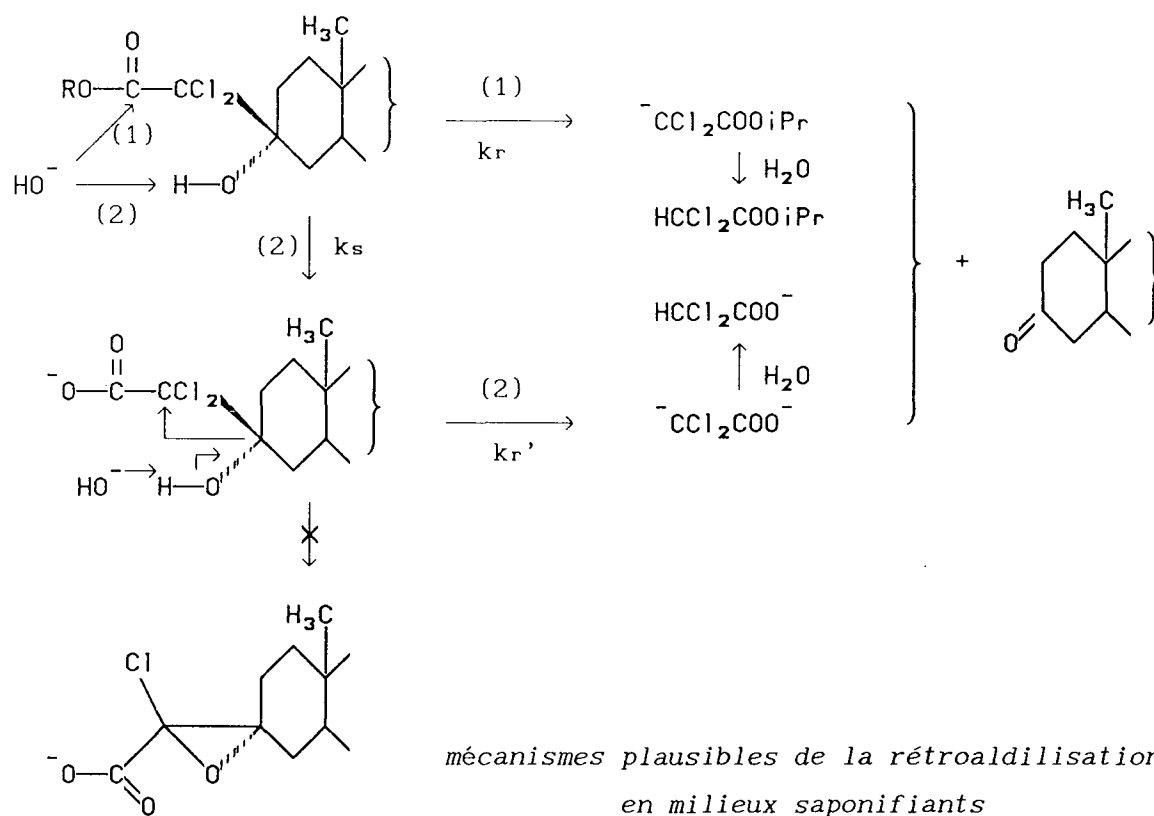
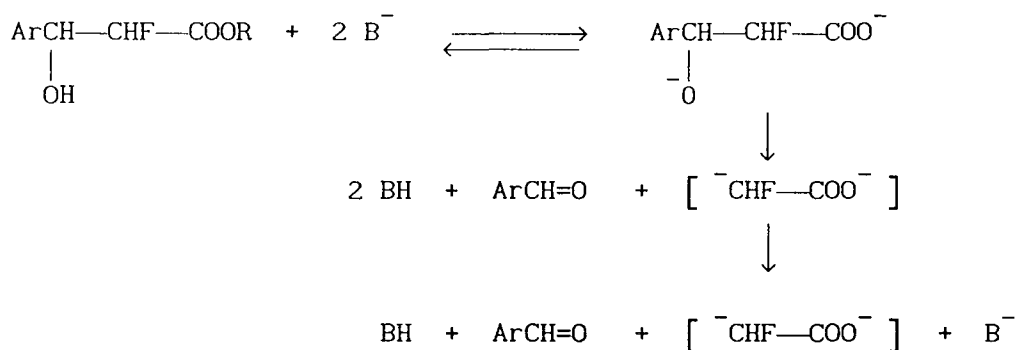


figure 10

Le passage par un dianion a déjà été proposé dans le cas de la rétrocondensation d'hydroxyesters α fluorés en présence des bases OH^- et EtO^- dans l'éther ³⁶ :

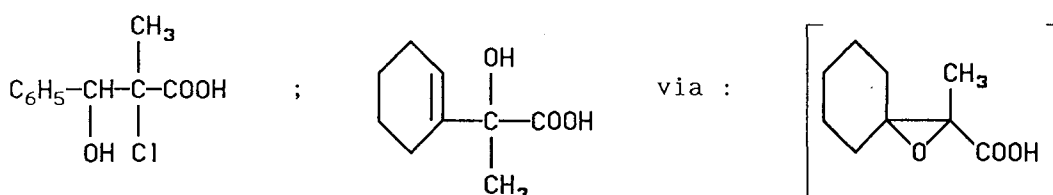


L'observation d'un déplacement total de la réaction vers les produits de coupure est en accord avec le caractère irréversible dans

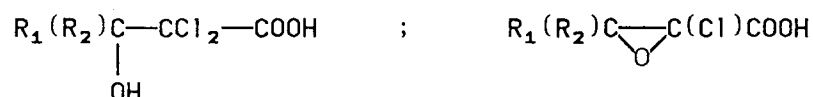
l'eau de ce type de réaction. Notons pour mémoire que les réactions inverses ont été décrites en milieu aprotique dans le cas de réactifs mono et dihalogés. Citons :



obtenu par action de $i\text{PrMgCl}$ sur ArCH_2COOH dans l'éther à 25°C et dont la condensation sur différents composés carbonylés conduit selon la structure de ces substrats à :



- le dianion de COUTROT et ELGADI ^{2a} : $(\text{CCl}_2\text{COO})^{--}$, 2Li^+ obtenu par action de $\text{LiN}(i\text{-C}_3\text{H}_7)_2$ dans le THF sur l'acide dichloroacétique : sa condensation sur les aldéhydes et cétones conduit à l'hydroxy dichloro acide ou au dérivé glycidique α chloré :

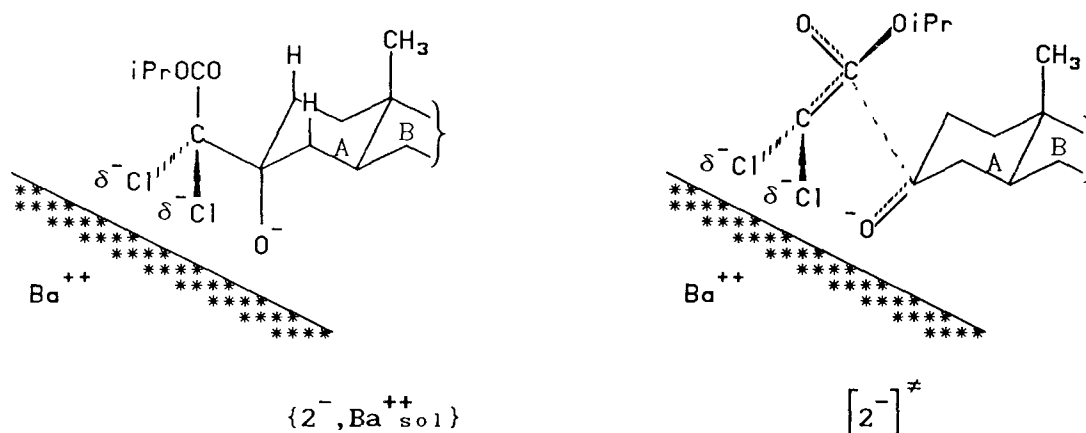


Le cours de la réaction dépend de la structure du substrat carbonyle choisi et des conditions opératoires utilisées.

Effet de "surface positive du solide" et action de la baryte.

L'accélération de la rétroaldolisation constatée avec la baryte en solution alcoolique hétérogène (10 minutes contre 3 heures avec une solution homogène de soude), correspond à l'effet de surface positive du solide Ba^{++} , 2OH^- décrit par MARQUET et col ³⁸, BAUDRY, BEGUE, et CHARPENTIER-MORIZE ³⁹, ainsi que par TCHOUBAR ⁴⁰. L'interaction électrostatique qui maintient, comme indiqué sur la figure 11, les deux liaisons C-Cl et C-O⁻ de l'halohydrate $\{2^-, \text{Ba}^{++}_{sol}\}$ en conformation cis doit aussi abaisser l'énergie de l'état de transition privilégié de la réaction de "Darzens" et défavoriser au contraire le mécanisme de la cyclisation. Notons que cette conformation ne

rencontre aucune gêne stérique.



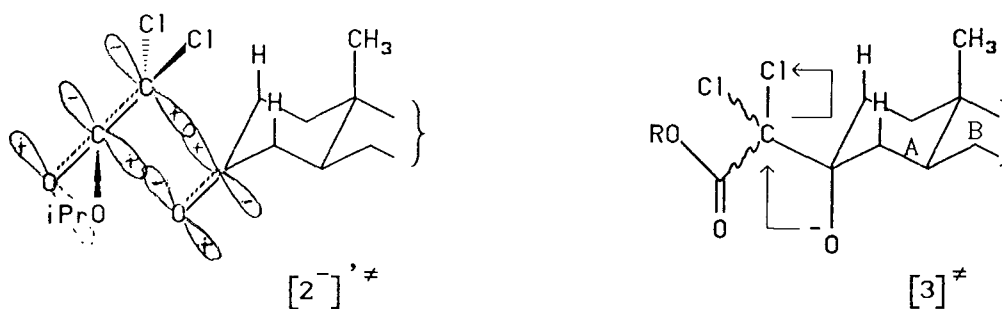
Effet de "surface positive du solide"

figure 11

1) L'état de transition préféré de la (rétro)condensation de "Darzens" est contrôlé selon ZIMMERMAN ^{40b} par le recouvrement orbitalaire maximum entre les liaisons nucléophile - cétone en cours de rupture et de formation et les deux orbitales du carbonyle ester. L'état de transition $[2^-]^\ddagger$ (figure 11), satisfait à la fois aux effets stabilisants de surface du solide et du recouvrement maximum des orbitales. Les interactions stériques avec la face β du carbonyle sont minimisées par la situation en exo du stéroïde des deux chlores volumineux et également par les géométries parallèles des plans de l'énolate et du cycle A. On remarque que $[2^-]^\ddagger$ ne met pas en jeu d'interactions défavorables entre l'orbitale la plus basse vacante (B.V.) de la cétone et l'orbitale la plus haute occupée (H.O.) de l'énolate ^{40c} comme ce serait le cas dans l'autre état de transition possible $[2^-]'^\ddagger$ de Zimmerman (figure 12). Notons également à titre de comparaison que dans cette dernière conformation, l'énolate se présente d'une manière encombrante par rapport à la face β du stéroïde protégée par les hydrogènes axiaux en C-2, C-4 ^{40d,e} et par le méthyle-19 ^{40f}.

2) L'état de transition $[3]^\ddagger$ de la réaction de cyclisation de 2 en ester glycidique 3 est caractérisé par l'antipériplanéité des liaisons de l'hydroxylate et du chlore partant (figure 12) et il ne

bénéficie pas de l'effet de surface positive du solide.



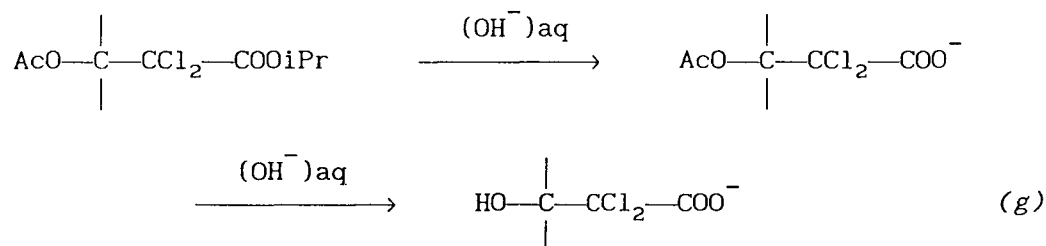
Etats de transitions défavorables

figure 12

2. Saponification du dérivé acétylé 5b de l'halohydrine 2b

A. PRÉPARATION DE L'ACÉTATE **5b** : L'acétylation du dichloro-hydroxyester d'isopropyle a été effectuée par action du chlorure d'acétyle dans la N,N-diméthylaniline qui fournit **5b** avec 82 % de rendement après recristallisation du produit brut dans le méthanol.

B. BUT DES ESSAIS EN MILIEU BASIQUE : L'utilisation du dérivé acétylé **5b** laissait espérer une saponification du groupe ester α,α -dichloré plus rapide que celle de l'acétate conduisant à l'hydroxy-acide selon le schéma (g) :



En effet, en série linéaire, la saponification des esters α,α -dichlorés est très rapide ^{1a}.

C. ACTION D'UNE SOLUTION DE SOUDE : 24 heures de traitement par une solution de soude à reflux dans le mélange dioxane-eau conduit à la cholestanone isolée avec un rendement de 80 % par cristallisation du

produit brut dans le méthanol. La chromatographie sur couche mince de la liqueur mère révèle un mélange composé uniquement de **1** et de **5b**.

D. ACTION D'UNE SOLUTION HETEROGENE DE BARYTE : 72 heures de traitement sont nécessaires, dans le mélange dioxanne-eau à reflux, pour convertir 70 % de **5b** en cholestanone isolée par chromatographie sur colonne.

E. CONCLUSION : La réaction de l'acétate **5b** en milieu basique conduit quoique plus difficilement que l'halohydrine **2b** à la réaction de décomposition en cholestanone. La saponification du groupe dichloroester de configuration équatoriale dégagée ne devrait pas être ralentie par rapport à celle rapide des homologues en série linéaire. La lenteur de l'hydrolyse en milieu basique de l'hydroxyle acétylé de configuration axiale, relativement à celle de son épimère équatorial est connue ^{3d,41} : la raison est la résistance stérique des hydrogènes axiaux en C₁, C₅ à la formation de l'intermédiaire tétrahédrique solvaté ⁴² (figure 13).

L'intermédiaire de l'étape lente de la réaction de saponification

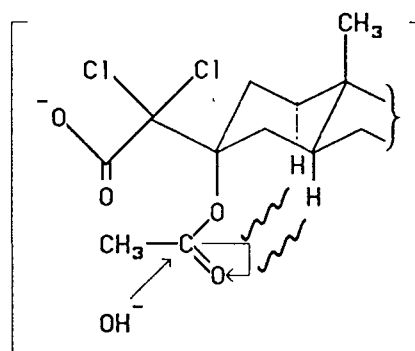


figure 13

Nous pouvons donc considérer dans le schéma de cette réaction (figure 14) que l'hydrolyse basique de l'ester dichloré de **2b** (constante de vitesse : k_h) est plus rapide que la saponification de l'acétate (cte k_s) soit : $k_h > k_s$. Cette réaction étant irréversible en milieu aqueux, elle est exclusive. L'étape suivante de déaldolisation en **1** avec formation du dianion $(CCl_2COO)^{--}$ rend plausible le processus déjà envisagé pour le schéma réactionnel (2), figure 10.

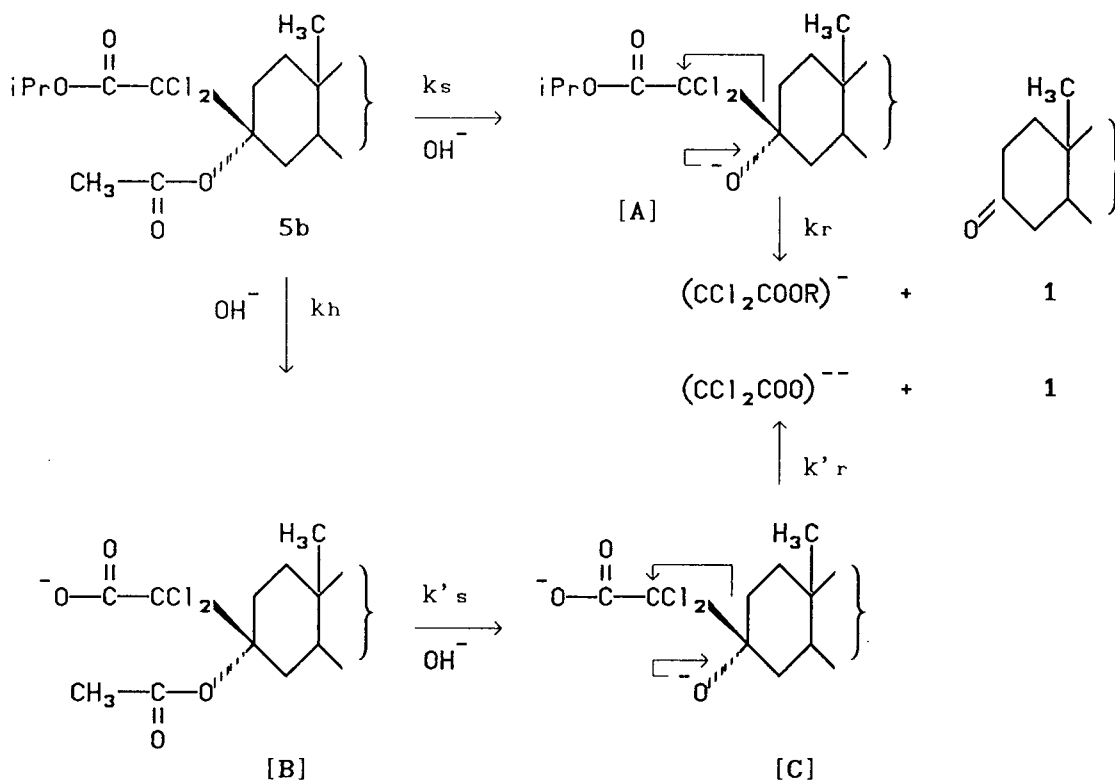


figure 14

dans le cas du traitement de 5b effectué dans la solution hétérogène de baryte, nous remarquons que le dianion [C], comportant le groupe carboxylate, ne peut pas bénéficier de l'effet de surface positive du solide ; effectivement, c'est une réaction plus lente qu'avec la solution homogène de soude qui est observée. Ce ralentissement est en accord avec l'inégalité des constantes de vitesses : $k'_r < k'_s$, reflétant le contrôle cinétique de l'étape de rétrocondensation.

3. Comportement de 2b en milieu acide

Le traitement de l'halohydrine 2b dans diverses conditions acides ont été effectuées dans l'espoir d'aboutir à l'une des trois éventualités suivantes :

- l'hydrolyse acide du groupe ester et l'accès à l'hydroxyacide correspondant qui n'a pu être isolé en milieu basique.

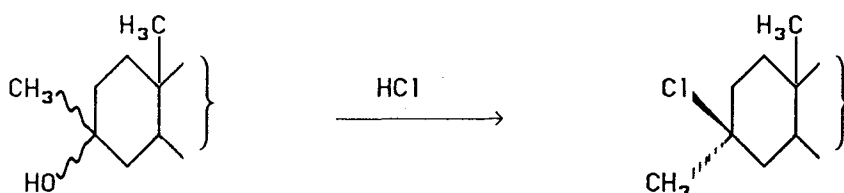
- l'épimérisation de l'halohydrine axiale par réaction de solvolyse.

- la transformation directe du groupe *gem*-dichloré en fonction carbonyle par des réactions en milieu très acide (principe de l'anion oxalyle de SCHLESSINGER ²³ masqué sous la forme $[C(SET)_2-COOMe]^-$).

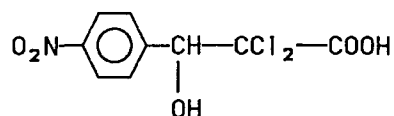
Cependant nous n'avons constaté aucune réaction dans les conditions suivantes relevées parmi de nombreux essais effectués sur 2b :

- Acide formique - acide sulfurique, 14 heures à reflux.
- Acide formique - dioxanne - eau -, 14 heures à reflux.
- Acide chlorhydrique 4N - dioxanne - eau-, 14 heures à reflux.
- Acide sulfurique - éthanol - eau, 14 heures à reflux.
- Acide polyphosphorique sans solvant, 12 heures à 120°C.
- Acide sulfurique dans l'acétonitrile, 12 heures à 120°C.
- Acide trifluoroacétique sans solvant, 12 heures à reflux.

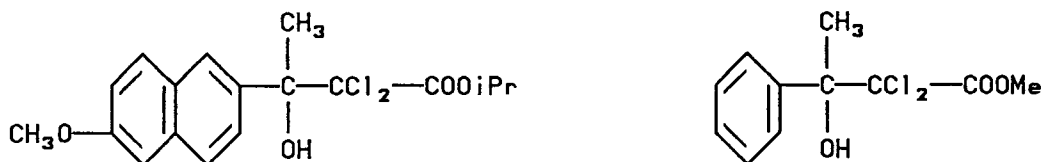
Ce comportement diffère évidemment de la réactivité observée pour de simples alcools tertiaires en position C-3 cholestane. Citons BARTON et col. ^{3d} qui ont obtenu avec HCl dans les conditions décrites ci-dessus :



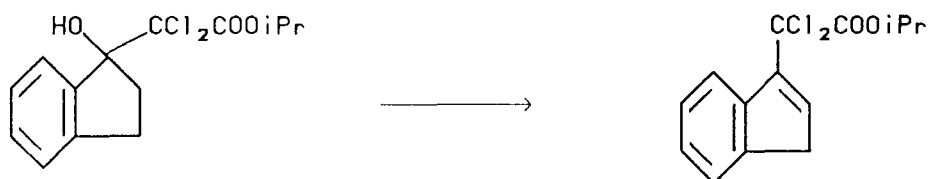
Par contre BRETSCHNEIDER et col. ⁴⁴ avaient déjà observé dans l'acide chlorhydrique en solution aqueuse à reflux l'inertie de :



De même il a été constaté dans le cadre des applications de la méthode d'oxaloylation fonctionnalisante, la résistance analogue des halohydrines ⁴⁵:



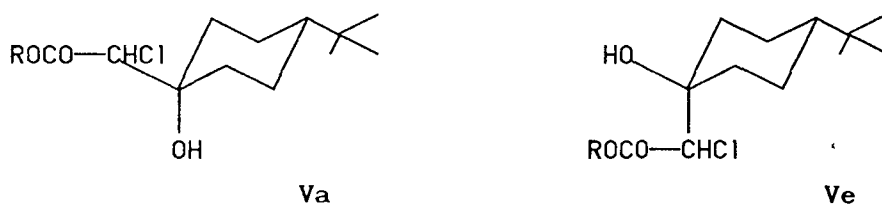
et la réaction de déshydratation suivante :



4. Réduction de l'halohydrine 2b

A. REDUCTION EN VUE DE L'ACCÈS AU DERIVÉ MONOCHLORÉ

Comme nous le verrons plus loin, la réaction de condensation de l'anion $(\text{CHClCOOR})^-$ sur la tertiobutylcyclohexanone fournit dans diverses conditions le mélange des monohalohydrines ^{5e} axiale et équatoriale dans le rapport 50/50 :



L'absence totale de stéréosélectivité de la réaction rendait attractive l'idée de l'obtention de ce type de dérivés monochlorés par réduction des analogues dihalogénés obtenus stéréospécifiquement.

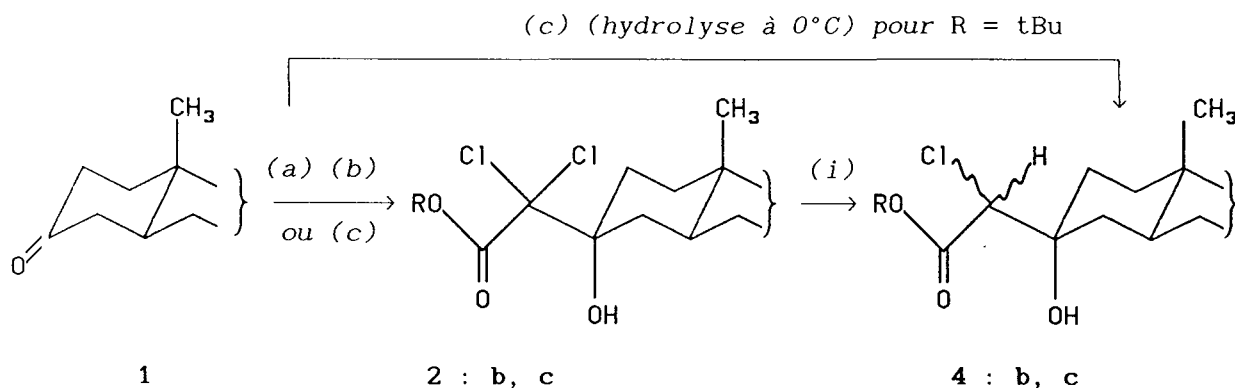
Nous avons effectué les traitements suivants :

1) L'hydrogénation catalytique en présence d'oxyde de platine

a) Essais sous une pression d'hydrogène normale et à une température de 25°C : **2b** ou **2c** traités dans l'acide acétique, sont retrouvés intacts après 24 heures de contact des réactifs.

b) Essais sous une pression d'hydrogène de 200 bars à une température de 90°C : on obtient respectivement à partir de **2b** et **2c**, les dérivés **4b** et **4c** avec un rendement identique de 50%. Les structures des composés **4** sont conformes aux données des spectres IR

et RMN et aux résultats des analyses centésimales. **4c** est par ailleurs identifié par comparaison avec le produit monohalogéné de la réaction magnésienne (c) du trichloroacétate de t-terbutyle. L'intérêt stéréochimique de la séquence de la figure 15 mérite d'être souligné et justifiera la recherche de rendements optima pour l'étape de réduction au cours d'applications. Nous avons rappelé dans cette figure la méthode directe (c), utilisable pour l'ester terbutylique et qui fournit en une seule étape, le produit **4c** avec un rendement de 75 %.



b : R = iPr ; c : R = tBu

(a), (b), (c) : voir méthodes au § II. 1

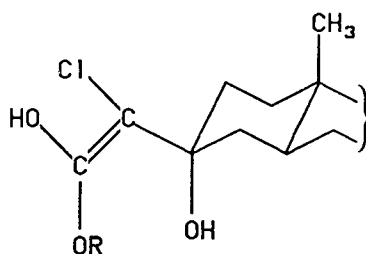
(i) : $\text{2} \longrightarrow \text{4}$: H_2 (200 bars) / Pt-AcOH (90°C) ; rendements : 50%

(c) : $\text{1c} \longrightarrow \text{4c}$: hydrolyse à 0°C ; rendement : 75%

Synthèse stéréospécifique de dérivés de type 4

figure 15

c) Essai dans l'acétate de t-terbutyle : l'arrêt de la réduction à la monodéshalogénéation de **2** peut s'expliquer en milieu acide acétique par l'intervention du dérivé énolisé de **4** :

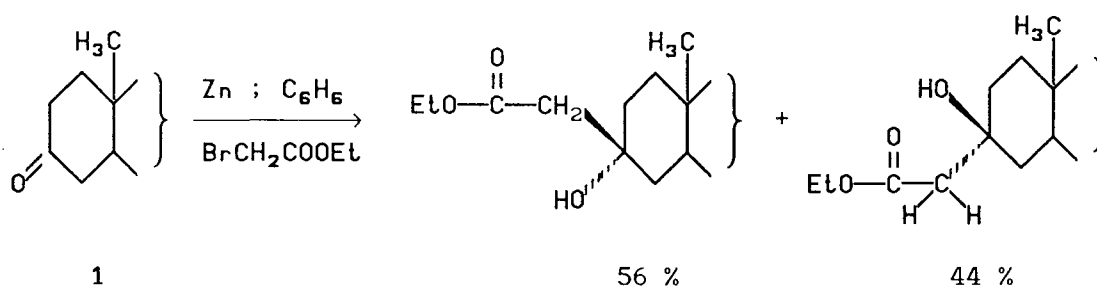


comportant un halogène vinylique peu réactif. Pour tenter une déshalogénéation totale et contourner cette difficulté, nous avons repris le mode opératoire précédent avec le dérivé **4b** en solution dans l'acétate d'éthyle : cependant l'essai conduit au produit de départ récupéré intact.

2) *Le traitement par $AlLiH_4$* : Le produit brut obtenu est très complexe et les fractions obtenues par chromatographie sur colonne de gel de silice contiennent essentiellement des composés résultant de réactions de coupure de la chaîne fonctionnalisée.

B. CONCLUSION

La possibilité de la réduction des deux halogènes des dichloro hydroxyesters **2** doit être étudiée à l'occasion des applications. En effet la méthode de Réformatsky fournit stéréospécifiquement les halohydrines **2**. La comparaison avec la stéréochimie de la réaction de Réformatsky du bromoacétate d'éthyle décrite par CAMPOS NEVES ⁴⁷ (figure 16), est un exemple en série stéroïde qui illustre l'intérêt offert par la déshalogénéation des composés **2**.

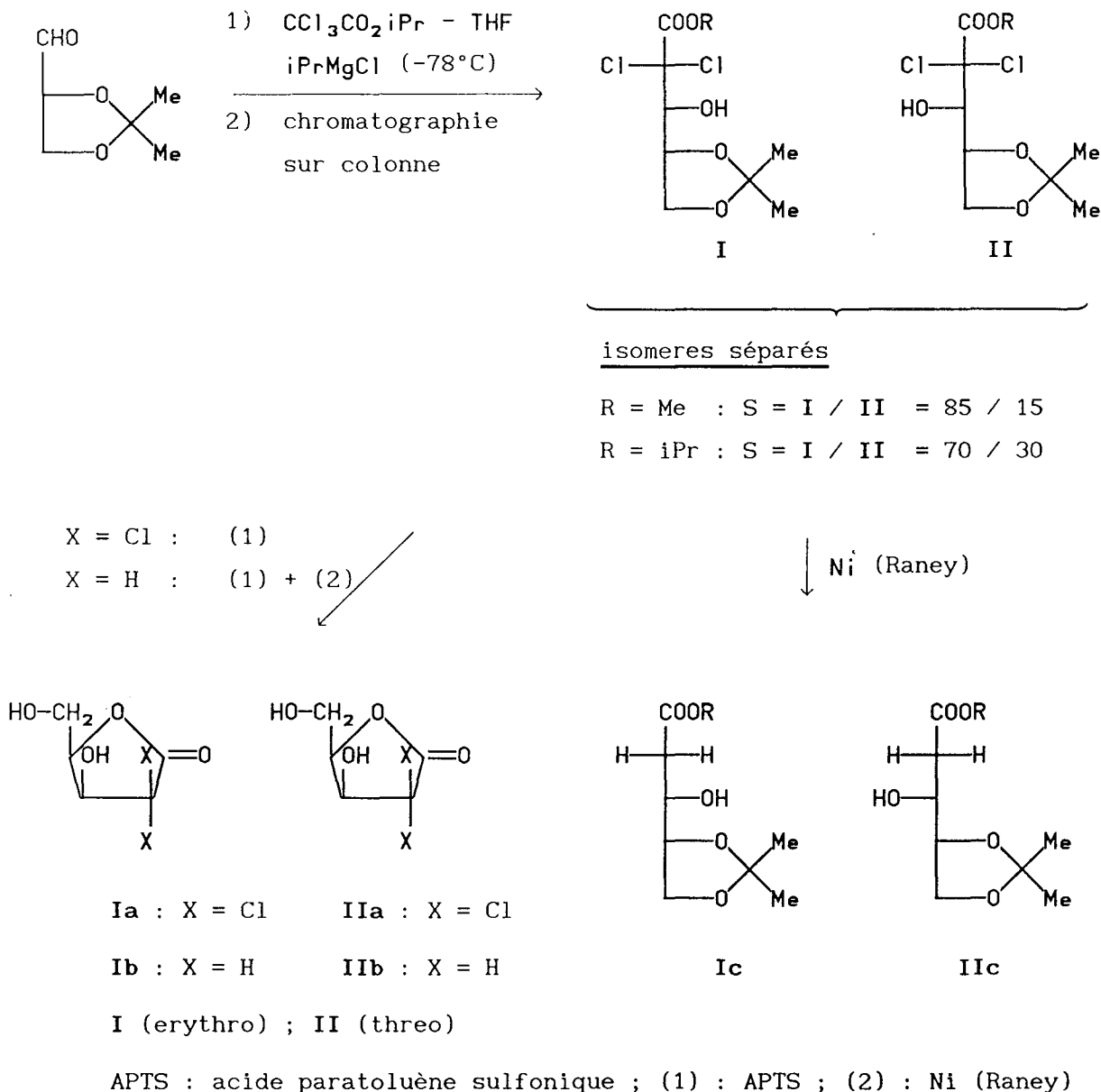


Réaction de Réformatsky du bromoacétate d'éthyle sur **1**

figure 16

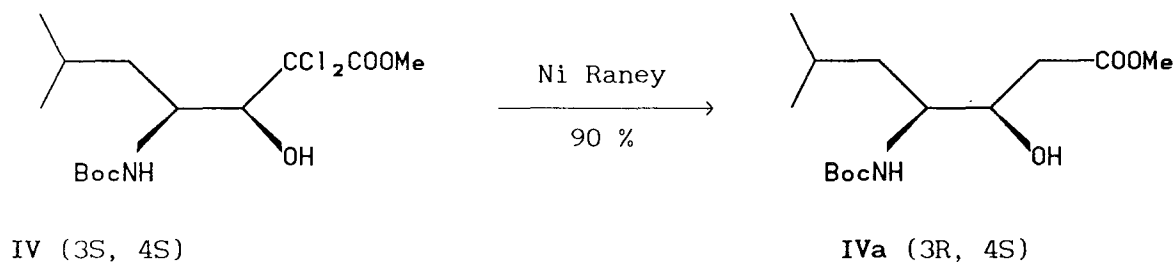
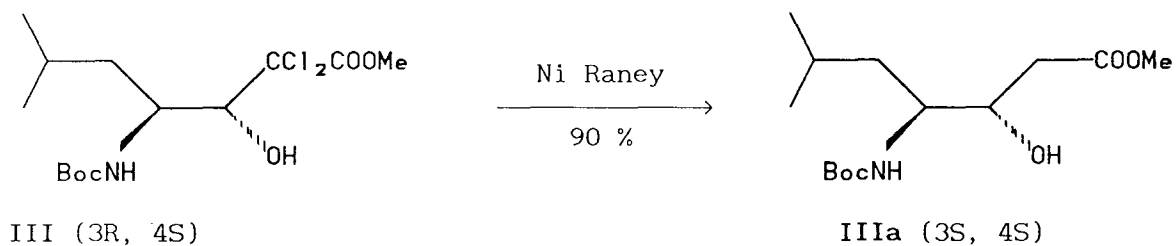
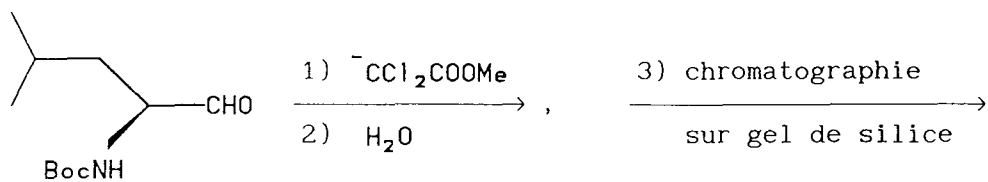
L'hydrure de tributylétain ou mieux le nickel de Raney ont été utilisé avec succès par RAGUE au laboratoire pour réduire les composés **I** dérivés du 2,3-O-isopropylidène D-glycéraldéhyde ^{12a} (figure 17). Cette méthode a été appliquée par RAGUE, CHAPLEUR, CASTRO pour préparer stéréoselectivement les 2-déoxypentoses **Ia** et **Ib**

(erythro) ^{12b} et réaliser la synthèse pratique de la (3S, 4S) statine ^{12c} (figure 18). Dans le cadre d'une réaction de tritiation, le nickel de Raney peut être remplacé par une quantité catalytique de palladium sur charbon sous surpression d'hydrogène. Les auteurs ont noté l'avantage offert par la séparation chromatographique aisée des diastéréoisomères au stade des dérivés chlorés.



synthèse de 2-déoxypentose dérivés du D-Glyceraldehyde

figure 17



isomères séparés III et IV

Rdt global 55 %

S = IV/III = 70/30

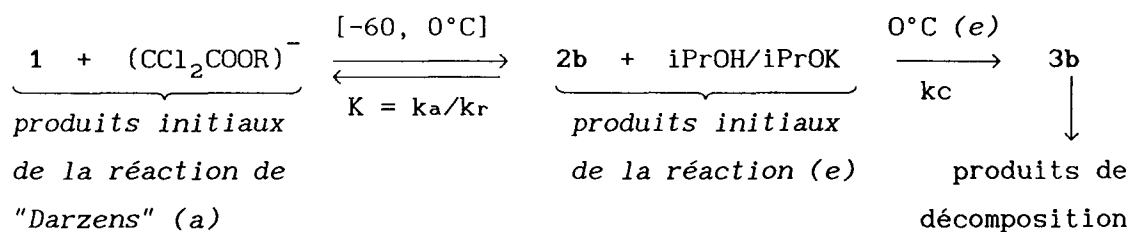
Synthèse de la (3R, 4S) statine IVa

figure 18

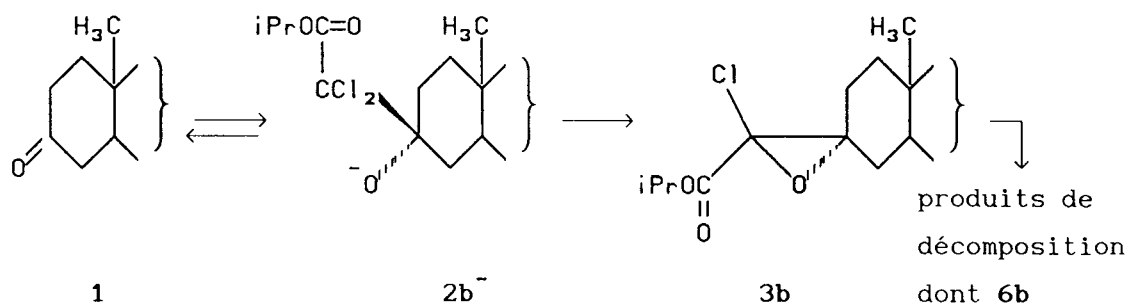
V . FORMATION DES ESTERS GLYCIDIQUES α -CHLORÉS 3

1. Etude de la formation de 3b selon la réaction de "Darzens"

Le couple $iPrOK/iPrOH$ est considéré comme le meilleur agent cyclisant des halohydrines aliphatiques 1^a : c'est pourquoi nous avons choisi d'étudier la réaction de "Darzens" de l'ester d'isopropyle correspondant. Les résultats du § III. 1 ont montré que l'exposition de l'halohydrine **2b** en milieu basique $iPrOH/iPrOK$, provoque la réaction de coupure en cholestanone et dichloroacétate au lieu de la cyclisation observée en série linéaire. Nous en déduisons que la constante de vitesse k_c de la cyclisation est très inférieure à la contante k_r de la rétroaldolisation. Cependant la réaction réalisée entre $-60^\circ C$ et $0^\circ C$ a permis de constater au voisinage de $0^\circ C$ la formation lente de produits secondaires provenant de la décomposition de l'ester glycidique **3b** selon la réaction (e) schématisée ci-dessous :



Cette observation confirme que **2b** se trouve bien en équilibre avec les produits initiaux de la réaction de "Darzens" et que la cyclisation intervient à partir d'une température critique située entre -60° et 0°C . La valeur relativement faible de la constante d'équilibre K est responsable dans le cas des conditions initiales (e) d'une très faible concentration à l'équilibre de l'halohydrate intermédiaire **2b⁻**, ce qui ralentit considérablement l'étape de cyclisation en chloroglycidate **3b**. Pour résoudre ce problème nous avons repris à 0°C la technique de la première réaction de "Darzens" (a) décrite au § II. 1 : en utilisant notamment un excès de dichloroacétate par rapport au substrat carbonylé, la réaction observée en CCM, conduit rapidement à la disparition presque totale de la cholestanone de départ et à la formation de plusieurs composés. L'un d'entre eux initialement majoritaire est partiellement décomposé après les opérations d'isolement du produit brut. La chromatographie du mélange sur colonne ne permet la séparation d'aucune fraction pure, excepté un composé de structure pyruvique **6b** qui sera décrit plus loin : cette observation laissant espérer la formation de l'intermédiaire **3b** (figure 19), la réaction a été effectuée à diverses températures comprises entre -60°C et 0°C . Les résultats sont rassemblés dans le tableau 5.



*Réaction de "Darzens" à 0°C et formation de produits de décomposition de **3b***

figure 19

essai N°	temp. θ °C	concentr. init. réactifs : mol/l		résultats (4 heures) en % produits			
		[1] ₁	[CHCl ₂ COOR] ₁	1	2	3	autres
(1)	-60	0,1	1	50	50	-	
(2)	-45	0,1	1	48	46	≈ 8 *	
(3)	-25	0,1	1	41	38	≈ 21 *	
(4)	-15,-10	0,18	0,54	≈ 1	-	98 *	
(5)	-15,-10	0,18	0,36	≈ 3	-	94 *	
(6)	0	0,18	0,54	≈ 1	-	-	≈ 89

* rendements calculés : ester glycidique 3b

+ produits de décomposition de 3b.

*réaction de l'énolate (CCl₂COOR)⁻ et de 1
à diverses températures et concentrations initiales de réactifs*

tableau 5

- réaction (1) à -45°C : les conditions de concentrations sont celles de la méthode préparative des halohydrines 2b. On note en CCM l'apparition d'un nouveau produit 3b à côté de 2b formé et de 1 restant. La réaction évolue dans le temps en faveur de 3b. L'hydrolyse est effectuée par un mélange tampon (pH7) - glace après 4 heures de contact des réactifs. Le produit brut, préalablement chauffé 2 heures à l'étuve à 70°C, est chromatographié sur colonne de silice et l'on élue 1, 2b, et les produits de décomposition de 3b. On en déduit (cf. partie III, § 1. A) la composition du mélange avant hydrolyse indiquée dans le tableau 5.

- réaction (2) à -25°C : on constate que la vitesse de cyclisation augmente avec la température.

- réactions (3) (4) et (5) à -15°C : la solubilité de la cholestane de départ augmente avec la température ce qui permet pratiquement de doubler sa concentration initiale et de réduire l'excès de

dichloroacétate correspondant. Dans ces conditions, un contrôle en CCM montre la formation rapide et exclusive de **3b** : il subsiste seulement une légère trace de cholestanone de départ après 4 heures de réaction. Le produit réactionnel est hydrolysé comme précédemment et la phase organique est traitée rapidement à 0°C. Le produit brut est mis en solution dans le mélange éther-méthanol qui est évaporé partiellement sous pression réduite et on cristallise à froid **3b** avec un rendement de 95 %. La chromatographie de la liqueur mère fournit 3 % de produits de décomposition de **3b** ce qui indique une proportion de 98 % en ester glycidique avant fractionnement du produit brut. On remarque que cette proportion est ramenée à 94 % quand on limite à un équivalent, l'excès de dichloroacétate par rapport à 1 (essai 5)

- réaction (6) à 0°C : nous n'avons pas isolé de produit pur par cristallisation dans le méthanol. On récupère après chromatographie du produit brut, moins de 1 % de cholestanone de départ et 89 % environ d'autres produits comprenant les composés de décomposition de **3b**.

2. Structure de **3b** et stabilité dans les conditions d'isolement

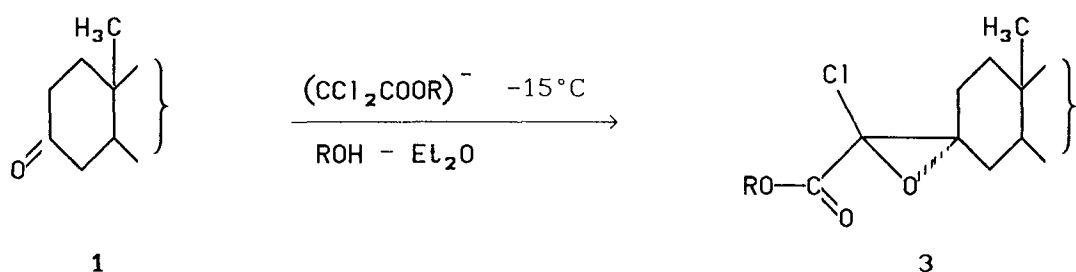
La structure époxyester α -chloré de **3b** est confirmée par une bande IR fine ester à 1750 cm^{-1} (qui le distingue de son isomère chlorocéto-ester : 1740 et 1720 cm^{-1}) et les bandes à 1105, 1040 et 730 cm^{-1} (C-O-C époxyde) ^{1a,9}. La stéréochimie de **3b** sera examinée lors de la discussion. Le spectre RMN montre par l'unicité du pic attribué au méthyle-19, l'unicité de la configuration en C-3. Cependant la présence des 2 configurations Z et E sur le carbone époxydique de la chaîne est possible et vraisemblable.

Contrairement aux chloroépoxy-ester et chloroépoxy-nitrile correspondant ^{2b} dérivés de la cyclohexanone ^{1b} et qui n'ont pu être isolés, **3b** est relativement stable. Cristallisé à froid dans le méthanol il peut être conservé plusieurs semaines à -20°C. Cependant sa chromatographie sur colonne de gel de silice est impossible et l'on élue des produits de décomposition. L'analyse en CCM est possible à condition que l'élution soit effectuée rapidement. Si on attend quelque temps après le dépôt de l'échantillon sur la plaque avant de procéder à l'élution, on note la décomposition et l'apparition de

nouvelles taches. Lorsque une pastille dans KBr est observée en IR après passage de quelques minutes à l'étuve à 70°C, la bande fine et unique à 1750 cm⁻¹ fait place à plusieurs nouvelles bandes.

3. Réactions préparatives des esters glycidiques 3 selon "Darzens"

Les réactions des dichloroacétate de méthyle et de terbutyle dans des conditions analogues à celles que nous avons établies dans l'essai (4) précédent, conduisent aux esters glycidiques α -chlorés correspondants, isolés par *cristallisation* avec d'excellents rendements indiqués figure 20.



agent cyclisant :		ester	rdt %
R = Me	MeOH / MeONa	3a	96
R = iPr	iPrOH / iPrOK	3b	94
R = tBu	tBuOH / tBuOK	3c	97

réactions préparatives des esters glycidiques 3

figure 20

Notons le résultat très satisfaisant obtenu avec le couple MeOH / MeONa. Or cet agent basique, ainsi que EtOH / EtONa, ne conviennent pas en série linéaire à la préparation d'esters glycidiques α -chlorés disubstitués ; l'utilisation de iPrOK / iPrOH qui donne de meilleurs résultats permet l'accès aux seuls esters isopropyliques ^{1a}. Une explication à cette remarque sera donnée lors de la discussion sur le mécanisme général de la réaction.

Les méthodes d'isolement des trois esters sont identiques ainsi que leur degré de stabilité dans les conditions décrites précédemment pour 3b.

4. Préparation de 3b par réaction sur 1 du carbéthoxy dichlorométhyl phosphonium

L'usage courant au laboratoire de la trisdiméthyl amino phosphine (TDAP) invitait à examiner la réactivité sur 1 d'énolates de (trisdiméthylamino) phosphonium décrits par CASTRO, VILLIERAS, BURGADA, LAVIELLE et COMBRET ^{11,n}. Ces nucléophiles préparés par addition de la TDAP sur les esters trichloroacétiques réagissent en présence de dérivés carbonylés selon le schéma suivant :

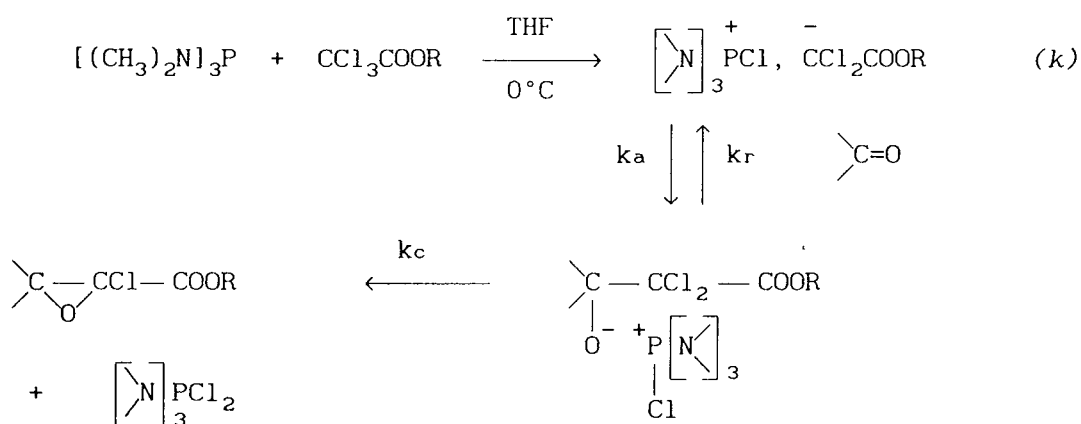


figure 21

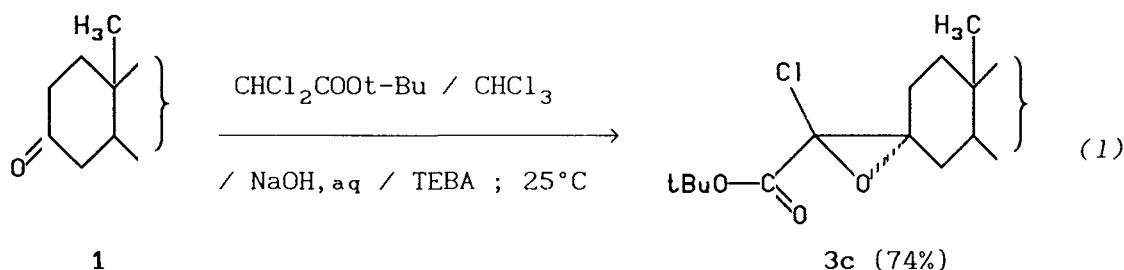
Les résultats sont très bons excepté pour les aldéhydes aromatiques et les cétones. Cependant le cyclohexanone conduit à l'ester pyruvique α -chloré.

Nous avons effectué la réaction (k) à -15°C et avec des quantités stoechiométriques de réactifs. Le produit réactionnel est traité comme dans le cas de la méthode préparative de "Darzens" et 3c est isolé recristallisé à froid dans le méthanol avec un rendement de 94 %.

5. Préparation de 3c dans les conditions de transfert de phase catalysé par le TEBA

L'interêt d'une méthode préparative en présence d'eau, nous a incité à tenter la synthèse de 3c dans les conditions décrites par MAKOSZA ⁴⁶ pour l'obtention d'époxy-nitriles.

Une solution dans le chlorure de méthylène de cholestanone et de cinq équivalents de dichloroacétate de terbutyle est mise à réagir sous agitation vigoureuse avec une solution aqueuse de soude en présence de triéthylbenzyl ammonium (TEBA). On obtient avec 74 % de rendement 3c, isolé par cristallisation dans les conditions que nous avons précédemment définies. La simplicité de la réaction (1) :



qui a lieu à température ambiante, (seul le traitement du produit brut est effectué à 0°C), et le rendement satisfaisant obtenu en font une méthode préparative des composés 3 particulièrement attractive.

6. Conclusion

La préparation d'esters glycidiques en deux temps avec passage par le dichloro hydroxyester isolé et cyclisation de celui-ci en milieu isopropanol - isopropylate est une méthode efficace en série linéaire et inopérante dans notre cas. Nous avons par contre indiqué les conditions précises de la réaction de "Darzens" directe pour la préparation aisée des chloroglycidate de méthyle, éthyle et terbutyle (ce dernier avec un rendement quantitatif). Paradoxalement, seul les esters isopropyliques ont été obtenu en série aliphatique. Les difficultés de synthèse des esters de méthyle et d'éthyle ont été attribué à l'acidité trop importante des solvants alcooliques correspondants. L'analyse des contraintes stériques caractérisant la face α

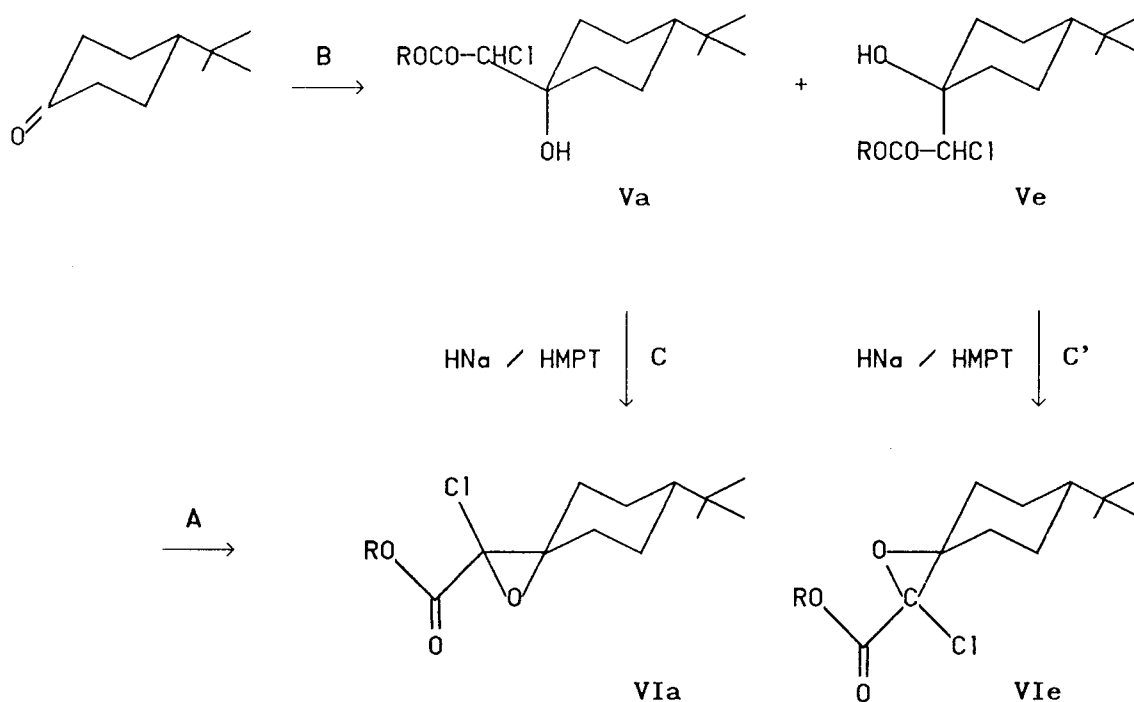
du stéroïde utilisé et les résultats de l'étude des deux étapes de la réaction de "Darzens" nous permettront de revenir sur cette explication lors de la discussion. Nous évoquerons à la lumière de l'interprétation proposée, le comportement particulier de composés carbonylés aliphatiques encombrés. Nous avons également exposé d'autres méthodes moins classiques mais très satisfaisantes pour la synthèse des esters glycidiques α -chlorés dont la réaction baso-catalysée par transfert de phase qui retient notre attention, par exemple pour des projets d'applications à caractère pharmacologique.

VI. REACTION DE L'ANION $(\text{CCl}_2\text{COOR})^-$ SUR 1 DANS DES SOLVANTS A CARACTERE BASIQUE

A. Introduction

Nous avons indiqué dans le § II. 1 la structure énoate de l'anion $(\text{CCl}_2\text{COOR})^-$ formé dans les conditions (b) magnésiennes et (c) de Réformatsky. La condensation de cet énoate sur 1 conduit à une halohydrine unique 2, ce qui confirme que l'énoate est aussi l'entité réagissante (voir le § discussion). L'addition sur les cyclohexanones conformationnellement bloquées des formes C-métallées sont très peu stéréosélectives : c'est le cas des réactifs A et B décrits par MARONI-BARNAUD, ROUX-SCHMITT et SEYDEN-PENNE ^{5e} :

- réactif A : $\text{R}'\text{CHCl}-\text{COOR}$ ($\text{R}' = \text{H}$ et $\text{R} = \text{tBu}$ ou Me) + HNa dans le HMPT à 0°C .
- réactif B : $\text{CH}_2\text{Cl}-\text{COOtBu}$ + $i\text{PrMgCl}$ dans Et_2O , THF ou HMPT à -50°C



Stéréosélectivité :

A : Va/Ve = 60/40

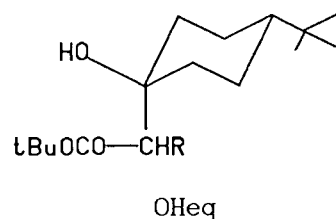
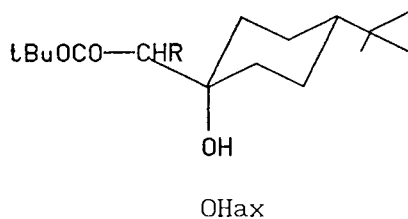
B : VIa/VIe = 50/50

C et C' : stéréospécifique

Condensation des réactifs A et B sur la tertbutylcyclohexanone

figure 22

Le cas des bromozinciques ^{5j} ou des chloromagnésiens ^{5g} dérivés des esters tertiaires CHR'XCOOtBu (X = Br ; Cl) est différent : la sélectivité de l'addition équatoriale sur la tertbutyl-cyclohexanone varie avec la nature du solvant utilisé comme l'indique le tableau 6 extrait de l'étude de MARONI-BARNAUD ^{5g} :



[(tBuOCOCH(R)) ZnBr				[tBuOCOCH(R)) MgCl			
solvant	R	OH _{ax} /OH _{eq}	Rdt %	solvant	R	OH _{ax} /OH _{eq}	Rdt %
C ₆ H ₆	H	60/40	16	C ₆ H ₆ /Et ₂ O	H	85/15	60
	Me	90/10	55		90/10	Me	92/8
DMM	H	47/53	65	DMM	H	90/10	50
	Me	85/15	70		Me	73/27	50
				THF	H	75/25	40
					Me	72/28	25
DMM/HMPT	H	-	-	Et ₂ O/HMPT	H	38/62	55
	Me	75/25	80		50/50	Me	67/33
DMM + DMSO	H	18/82	74	HMPT	H	19/81	40
	Me	70/30	90		Me	50/50	10

*Stéréochimie de la condensation dans divers solvants de
[(tBuOCOCH(R)) ZnBr et de [tBuOCOCH(R)) MgCl*

tableau 6

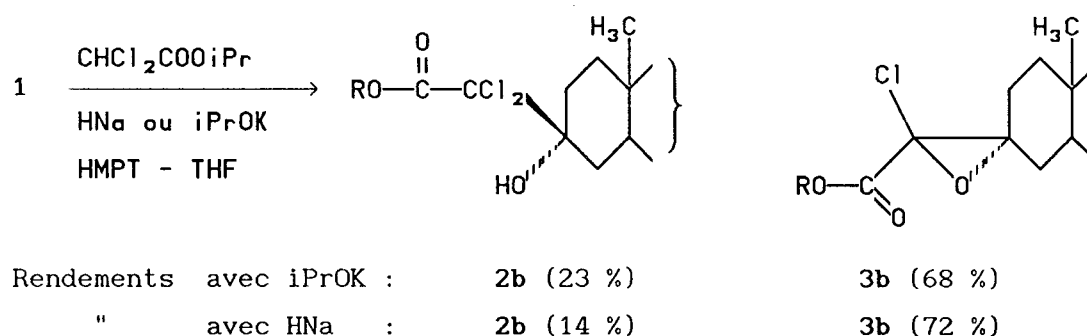
L'examen du tableau 6 montre que lorsque le caractère "basique" du milieu augmente, l'attaque axiale peut devenir très importante. Cette stéréosélectivité est inversée dans le cas de solvants moins "basiques" où l'on observe une attaque équatoriale très prédominante. Le terme de basicité est indiqué entre guillemets pour tenir compte des remarques prudentes de GAUDEMAR, GROSS, PRÉVOST à ce sujet ⁴⁸. On considérera, dans le cadre de la théorie des perturbations à la réactivité ⁴⁹, une propriété du solvant qui ionise et "durcit" la liaison C-Métal et donc augmente la réactivité sous contrôle de charge favorable à l'attaque axiale du nucléophile ^{5b}.

Pour connaître le comportement de l'anion ⁻(CCl₂COOR) en milieu

"basique" nous avons effectué les réactions sur la cholestanone dans des mélanges de solvants contenant 50 % de HMPT ou de DMSO.

B. la réaction de $\text{CHCl}_2\text{COO}i\text{Pr}$ dans le mélange HMPT / THF (40/50), en présence de HNa ou $i\text{PrOK}$ à -30°C .

le mode opératoire est le même que celui de la méthode de "Darzens" en ce qui concerne l'ordre d'addition des réactifs. Au mélange d' $i\text{PrOK}$ ou HNa dans le HMPT, on additionne lentement à -30°C la solution de cholestanone et de dichloroacétate d'isopropyle dans le THF-HMPT. En effet celle-ci est accompagnée d'un phénomène exothermique en particulier lorsque la base utilisée est HNa. La concentration de cholestanone (peu soluble en présence de HMPT) est de 0,05 mol/l et l'excès de dichloroacétate est de 4 équivalents. Après 24 heures de réaction et traitement du mélange réactionnel à 0°C , le produit brut isolé est observé en IR : il présente une bande fine à 1750 (accompagnée d'une bande moins intense à 1730) : on en déduit la présence majoritaire d'un ester glycidique α -chloré dans le mélange. Ce constituant est décomposé en ester pyruvique α -chloré stable, par chauffage du produit en solution dans l'octane à reflux. On évite ainsi que cette décomposition intervienne au cours de la chromatographie sur colonne de gel de silice et conduit à des mélanges complexes. L'élution du produit brut ainsi traité, fournit le chloropyruvate **6b** et le dichlorohydroxyester **2b**. **6b** provenant exclusivement de la décomposition thermique de **3b**, on en déduit que la réaction du dichloroacétate sur **1** fournit un mélange de **2b** et du dérivé cyclisé : l'ester glycidique **3b**.



Réaction de $(\text{CHCl}_2\text{COO}i\text{Pr})^-$ sur **1** dans le HMPT

figure 23

Il apparaît donc une constance de la stéréochimie de l'addition de l'anion $(\text{CHCl}_2\text{COO}i\text{Pr})^-$ sur **1** en présence ou pas du solvant "basique" HMPT. Nous remarquons que la réaction est largement déplacée vers la droite par rapport à l'équilibre de "Darzens" (a) observé en solvant protique : la cholestanone résiduelle est respectivement de 6 % et 11 % seulement dans les réactions avec *i*PrOK et HNa. Par contre la cyclisation n'est pas particulièrement accélérée. Le problème de solubilité de la cholestanone n'a pas permis de réaliser les essais envisagés dans des solutions plus riches en HMPT. Ces essais pourraient être effectués sur un substrat comme la *tert*-butyl-4-cyclohexanone.

C. la réaction de Réformatsky du trichloroacétate sur **1**, effectuée dans le mélange C_6H_6 - DMSO conduit à la cholestanone de départ après 4 heures de contact des réactifs à température ambiante.

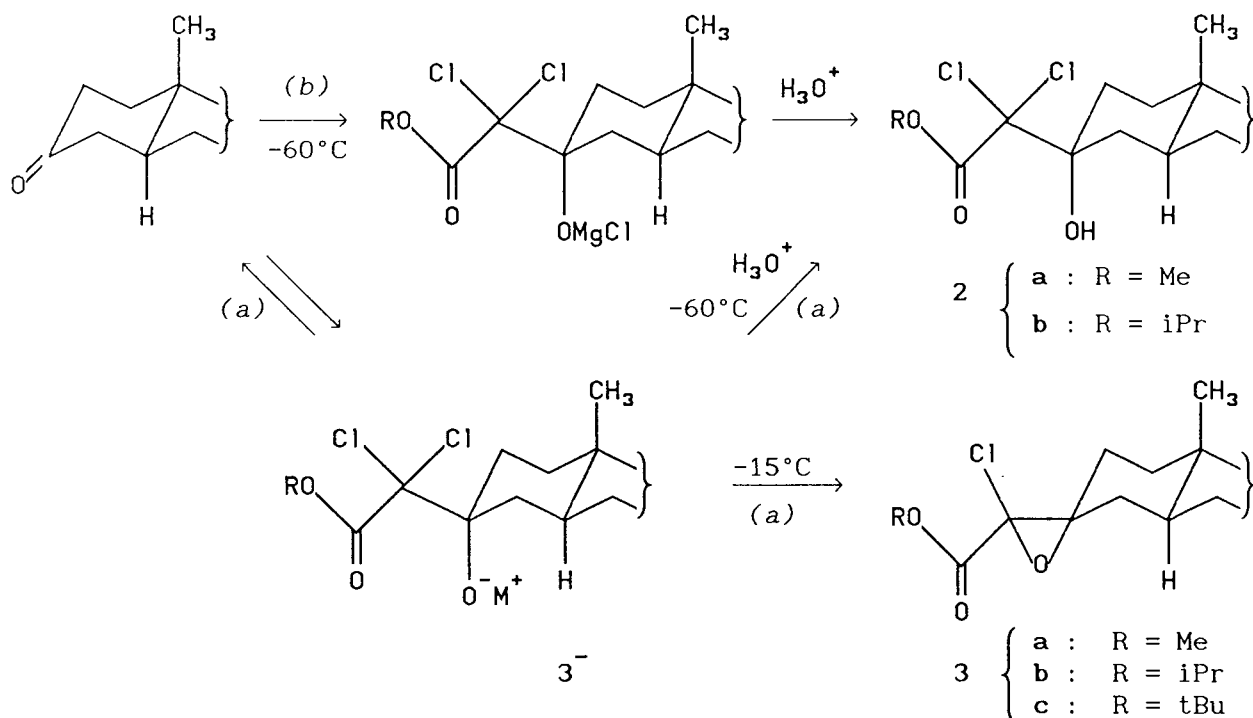
VII. DISCUSSION

MECANISME DE LA REACTION DU REACTIF $(\text{CCl}_2\text{COOR})^-$ SUR LA CHOLESTANONE **1**

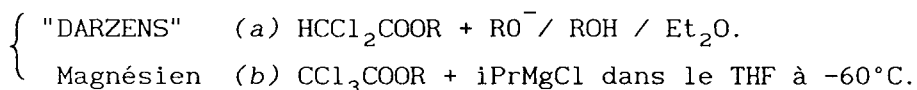
1) Schéma des étapes de formation des premiers intermédiaires de la réaction selon les méthodes de Darzens et magnésienne

Une halohydrine unique **2** est obtenue soit selon les conditions réversibles de la condensation de "DARZENS" (a) à basse température, soit sous régulation cinétique de la condensation magnésienne (b). L'ester glycidique α -chloré **3** est formé selon la "deuxième réaction de

"DARZENS" (a) à -15°C , stéréochimiquement contrôlée par l'étape de cyclisation.



Réactifs utilisés :



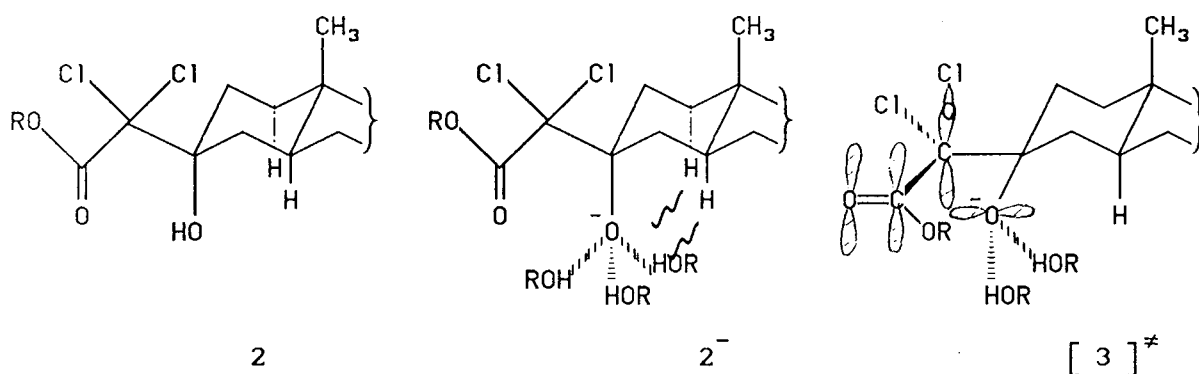
*Réactions de "DARZENS" et magnésienne de l'anion
 $(\text{CCl}_2\text{COOR})^-$ sur la (5 α)cholestanone-3.*

figure 3

2) Stéréochimie et mécanisme de la réaction de "Darzens"

En cas d'arrêt de la réaction à la formation réversible de l'hydroxyester α,α -dichloré 2, les interactions stériques 1-3 diaxiales avec les hydrogènes axiaux en C_1 et C_5 expliquent la formation exclusive de l'isomère à hydroxyle axial 3^{d} . Ce bilan thermodynamique met en évidence le fort effet d'encombrement du groupe dichlorocarbalcoxyméthyle : $-\text{CCl}_2\text{COOR}$ en position axiale.

En cas de cyclisation consécutive conduisant à l'ester glycidique α -chloré, la formation exclusive de l'isomère 3 est contrôlée par le même type d'interactions. Les oxanions solvatés axiaux des intermédiaires 2^- et $[3]^\ddagger$ subissent néanmoins des compressions 1-3 diaxiales non négligeables :



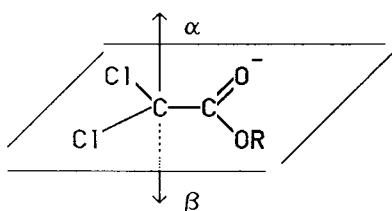
Nous avons déjà noté que l'empêchement stérique à la solvataion expliquait la faible concentration de 2^- à l'équilibre avec les produits initiaux de la réaction de Darzens. Nous avons également constaté à -15°C que la formation de l'ester glycidique 3 était rapide quelque soit le solvant alcoolique utilisé. En particulier, l'utilisation du méthanol donne d'aussi bons résultats que l'isopropanol ou le tertbutanol. Ce n'est pas le cas en série aliphatique où le couple MeOH/MeONa ne convient pas pour ce type de synthèse. Les auteurs ont remarqué que la trop grande acidité du méthanol pouvait entraîner une protonation excessive des homologues de l'alcoolate 2^- ^{1k}. Cette explication n'est pas confirmée par les résultats obtenus en série stéroïde où rien ne s'oppose à cette protonation. Par contre l'effet de solvataion spécifique qui devrait jouer favorablement sur la concentration de l'alcoolate 2^- par déplacement de l'équilibre de Darzens ^{1k} serait également susceptible de ralentir sa réactivité vis à vis de l'étape de cyclisation. Nous observons que l'empêchement à la solvataion de 2^- accélère la constante de vitesse de la cyclisation et que c'est l'effet prédominant. Notons qu'il en est de même avec la formation aisée de l'ester glycidique α chloré dérivé de l'aldéhyde pyvalique (encombré), alors que celui-ci ne réagit pas avec $(\text{CCl}_2\text{COOR})\text{MgCl}$ ou $(\text{CCl}_2\text{COOR})\text{ZnCl}$ pour fournir l'halohydrine intermédiaire.

3) Stéréochimie et mécanisme de la réaction magnésienne

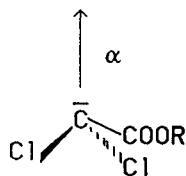
A) EFFETS CONFORMATIONNELS DE LA CHOLESTANONE

Deux effets "substrat", parmi un grand nombre connu ^{3c}, sont susceptibles d'orienter l'attaque anisotrope du réactif volumineux sur les faces β et α du carbonyle (figure 4) : ce sont respectivement la dissymétrie stérique et la flexibilité conformationnelle du cycle A.

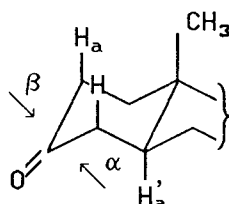
réactif énolate "mou"
plan et encombrant



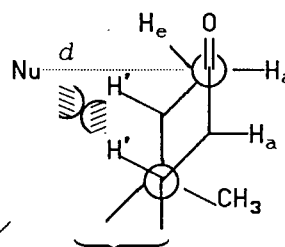
réactif C-métallé "dur"
pyramidal



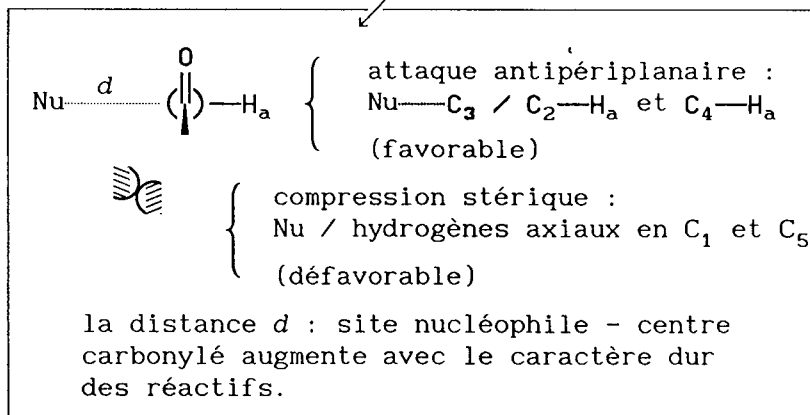
substrat carbonylé



substrat aplati + Nu



attaque
 α



*Effets stéréochimiques : réactif nucléophile / substrat
carbonylé.*

figure 4

a) Le facteur purement stérique ^{4a} défavorise l'attaque α "axiale" perpendiculaire ⁴ (ou antipériplanaire ^{5b}) des réactifs de "volume effectif" important ^{4b}. Cet effet stérique est nuancé par

l'absence de substituants axiaux en C₁, C₅ et par l'aplatissement de la chaise des cétones hexacycliques^{3f}. Cependant un nucléophile volumineux est susceptible de provoquer des effets stériques à longue distance^{4e}. C'est le cas de l'entrée axiale d'un énolate plan encombrant.

b) *La flexibilité du cycle A* au niveau du carbonyle est le résultat de l'aplatissement initial du dièdre cyclohexanique, accentué par deux autres éléments géométriques favorables : la position en β de la jonction trans, siège d'une mobilité du système plus grande qu'en α ^{5a} et l'existence d'un seul cycle voisin^{5b}. Il est considéré depuis longtemps que le carbone C-3 occupe la position la plus sujette à déformation du squelette cholestanique^{3g}. Cependant le passage à la forme flexible est justifié en raison de facteurs non pas stériques mais orbitales : c'est la "règle de l'aplatissement" selon laquelle la flexibilité doit favoriser uniquement l'attaque "axiale", anti-périplanaire^{5a,b}. Cette règle est illustrée par la réduction à ALH qui fournit 90 % à 95 % d'attaque "axiale" sur les céto-3-stéroïdes contre 45 % en position C-7, alors que les deux sites sont sujets aux même type d'interactions 1-3 diaxiales. En ce qui concerne le mécanisme de l'addition d'un nucléophile relativement volumineux, on sait que les effets d'encombrement diminuent plus vite que les effets orbitales avec le caractère lâche croissant de la liaison C—C en cours de formation^{5c}. Ceci signifie que l'effet anti-périplanaire peut l'emporter avec une forme pyramidale et un état de transition précoce.

B) LA NATURE DU REACTIF NUCLEOPHILE

l'existence du réactif $(\text{CCl}_2=\text{COOR})\text{MgCl}$ sous la forme énolate et l'exclusion de tout équilibre avec une entité C-métallée ont été montrées par VILLIERAS ET CASTRO^{1e}.

Il en est de même de l'anion $(\text{PhCClCOOR})^-$, décrit par SEYDEN-PENNE^{5d} comme "aplani" par mésomérie avec le groupe phényle : la stéréochimie de la condensation avec $\text{PhCH}=\text{O}$, irréversible en milieu peu polaire, été étudiée en fonction de la nature du cation ; les effets observés sont caractéristiques d'un réactif énolate.

Le comportement de ces nucléophiles est de même nature que celui, constaté dans l'éther, d'homologues halogénomagnésiens issus d'esters^{5f,g} ou de cétones^{5f,h}, étudiés par MARONI-BARNAUD et col.

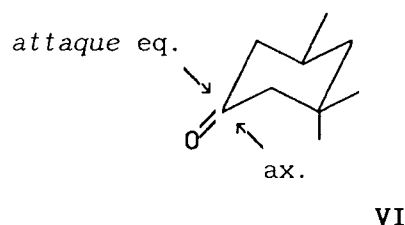
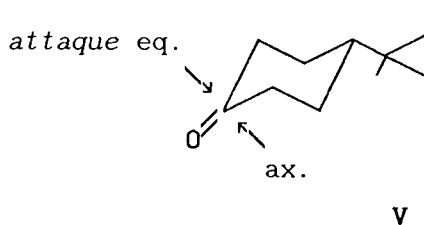
Or les auteurs considèrent ces énolates plans à charge

délocalisée comme des espèces molles qui induisent des états de transition covalents. Par ailleurs, SEYFERTH a montré que la régioselectivité remarquable de l'addition de l'anion allylique $(\text{CH}_2\text{CHCCl}_2)^-$ sur les composés carbonylés était liée, indépendamment de l'encombrement relatif des deux terminaisons nucléophiles, au caractère mou du carbone *gem*-dichloré, dû aux substituants électro-attracteurs, à l'opposé du caractère dur de l'extrémité CH_2 ⁵ⁱ.

C) CONCLUSION

La forme réagissante de $(\text{CCl}_2\text{COOR})^-$ est donc l'énolate dichloré dont l'addition sur la cholestanone est sous contrôle orbitalaire, ce qui signifie que l'état de transition est rigide et encombré : il en résulte l'exigence stérique importante du réactif et la stéréospécificité de l'attaque "équatoriale" observée.

Le comportement de l'énolate $(\text{Cl}_2\text{C}=\text{COOR})^-$ contraste avec l'absence de stéréosélectivité obtenue avec l'homologue monochloré $(\text{CHCl}-\text{COOR})^-$ vis à vis de la *terbutyl-4-cyclohexanone V* : 50 % d'attaque équatoriale dans le cas de l'arrêt de la réaction au stade de l'halohydrine (à -60°C dans divers solvants) et 60 % dans le cas de la cyclisation consécutive en ester glycidique (à 0°C dans le HMPT). L'orientation équatoriale (95 %) est néanmoins observée lors de l'addition sur une cétone encombrée : la *triméthyl-3,3,5-cyclohexanone VI* ^{5e}.



Nous avons déjà souligné l'intérêt en synthèse asymétrique de l'utilisation du réactif dichloré au lieu du monochloré.

Du point de vue mécanistique, bilan est à comparer avec la stéréosélectivité équatoriale / axiale de l'addition des espèces C-métallées $\text{ClMg}(\text{CHR}-\text{COOtBu})$ dans le HMPT ^{5f,9} qui varie sur *V* de

19/81 (R = H)) à 50/50 (R = Me) et sur VI de 64/36 (R = H) à 100/0 (R = Me). D'autre part les nucléophiles doubles $YMgY$ avec $Y = (RR')C(tBu)CO$, en solution dans l'éther, se distinguent par un rapport de 50/50 invariant quelque soit le volume du nucléophile (R, R' = H ou Me) et la structure encombrée ou non de la cétone ^{5f,h}. Les auteurs attribuent le manque de stéréosélectivité de ces entités pyramidales à charge localisée, à leur caractère "dur" qui induit un état de transition lâche, plutôt contrôlé par des interactions coulombiennes.

Il ressort de ces données :

1) L'effet de la basicité du solvant sur le passage de la forme énolate (dans l'éther) à la forme C-métallée (dans le HMPT) des dérivés halogénomagnésiens d'esters. Observons la différence avec le cas des homologues bromozinciques de GAUDEMAR ^{5j,g} : l'influence du solvant sur l'inversion de stéréosélectivité axiale/équatoriale y est bien moins marquée et pourrait être un effet localisé sur le caractère ionique du réactif C-métallé, c'est à dire sur son degré de dureté et non sur la nature du mécanisme de réaction.

2) Le rôle de l'agent métallant sur la nature des nucléophiles dérivés de cétones : l'énolisation par $iPrMgBr$ fournit l'énolate bromomagnésien pur tandis que l'utilisation de iPr_2Mg conduit à un mélange d'espèces O- et C-métallées ^{5h}.

3) Un effet de cation et de solvant sur l'importance du caractère covalent (ou ionique) des liaisons O-Métal dans l'état de transition de l'énolate $(PhClCOOR)^-$ avec $PhCHO$ et sur les contraintes géométriques qui en découlent.

4) L'absence d'influence des conditions réactionnelles sur la nature C-métallée des dérivés $(R'CClCOOR)^-$.

En ce qui concerne l'énolate $(CCl_2COOR)^-$ utilisé en présence ou non de HMPT, nous n'avons constaté aucune altération de la stéréosélectivité de l'addition sur la (5 α)cholestanone-3. Une étude stéréochimique effectuée à basse température avec des énoles dichlorés préparés dans le HMPT permettrait de conclure plus précisément sur les effets du milieu. Nous pensons en particulier à l'utilisation du lithien $(CCl_2=COOR)Li$ déjà condensé à $-78^\circ C$ sur $C_2H_5CH=O$ ^{1e}.

Par ailleurs nous avons effectué sur la cholestanone les essais préliminaires à 0°C de la réaction de Darzens du fluoro-chloroacétate d'isopropyle. Plusieurs taches sont observées en CCM et les conditions d'une réaction sélective devraient être recherchées tant pour l'intérêt de l'aspect synthétique que mécanistique. Notons que d'une part, le caractère désactivant du fluor par rapport au chlore sur la vitesse de formation de l'homologue monofluoré a été établi et que d'autre part, la présence d'un fluor défavorise la transformation du carbone auquel il est lié, d'une hybridation sp_2 à une hybridation sp_3 ³⁶ et réf.citées.

VIII CONCLUSION

Applications et développement de la réaction :

Nous avons décrit la mise en place des réactions préliminaires pour la réalisation de synthèses stéréospécifiques, présentées dans le plan de cette étude (voir la partie "plan et structures").

Les résultats obtenus sur la (5 α)cholestanone-3 ont permis, sous l'éclairage de la "stratégie nouvelle du contrôle stéréochimique en synthèse organique" ⁶, de mettre en valeur la forte induction asymétrique en provenance de l'énolate $(CCl_2=COOR)^-$ sur le carbone tétraédrique créé à la place du carbonyle. Le problème de la stéréochimie relative des deux carbones asymétriques C(2*) et C(3*) nouvellement créés, a déjà été résolu dans les cas des esters glycidiques α -chloré III ^{1a} ou discuté dans le cas d'esters glycidiques VIII ⁷ et d'époxyéthers analogues à V ^{8,9}.

Le problème général de l'induction asymétrique en provenance de la chiralité du substrat sur les deux carbones asymétriques créés, doit

être étudié à l'occasion de synthèses de produits biologiquement actifs ou de précurseurs de tels produits. Des applications en série acyclique ont été effectuées dans notre laboratoire ^{10,12} sur un substrat modèle pour une étude stéréochimique : le 2,3-O-isopropylidène-D-glycéraldéhyde. Des résultats encourageants ont été obtenus concernant l'addition stéréosélective de l'anion dihalogéno-acétate. La "méthode de Darzens" constitue le chemin d'accès aux dérivés α -chloropyruviques de type IV, décrits dans la partie suivante de cette étude. Ce sont des intermédiaires clé pour la synthèse totale de cétopentoses réalisée par ALSAIDI ¹⁰. Ces composés ont d'autre part soulevé l'attention TAKEDA et col. pour la préparation de molécules hétérocycliques et la synthèse assymétrique de β -époxyesters ¹¹. La *méthode magnésienne* conduit au β -hydroxy α,α -dihalogénoesters de type II, précurseurs de dérivés du 2-déoxypentose synthétisés par RAGUE et CHAPLEUR ¹². L'intérêt de l'intermédiaire II est par ailleurs illustré en synthèse de dérivés du même type par KISE et col. ¹³ qui ont effectué la condensation asymétrique du 2,3-O-isopropylidène-D-glycéraldéhyde avec l'anion dichloré, préparé in situ par réduction électrochimique du trichloroacétate de méthyle en présence de dichloroacétate.

La séquence I, II, III, IV, V, VI, schéma général p. I, montre comment nous avons poursuivi nos investigations, sur le modèle de la (5 α)cholestanone-3, en vue d'exploration de nouvelles voies d'accès stéréospécifiques à des structures de type IX et X où X = OH. Leur utilité apparaît dans des synthèses de sucres mais aussi d'analogues corticoïdes comme nous le verrons dans la partie suivante.

TROISIEME PARTIE

STÉRÉOCHIMIE ET MÉCANISME DES RÉACTIONS DE TRANSPOSITION
ET DE SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE
DES ESTERS GLYCIDIQUES α -CHLORÉS

INTRODUCTION

Nous avons décrit le mécanisme de formation et la synthèse stéréospécifique d'esters glycidiques α -chlorés **3** à partir de la (5 α)cholestanone-3 **1**. Les réactions de cet intermédiaire constituent la deuxième étape de l'alkylation fonctionnalisante de l'anion oxalyle : " $^-\text{COCOOR}$ " et le déroulement stéréochimique de cette étape est déterminant pour l'intérêt de la méthode en synthèse asymétrique.

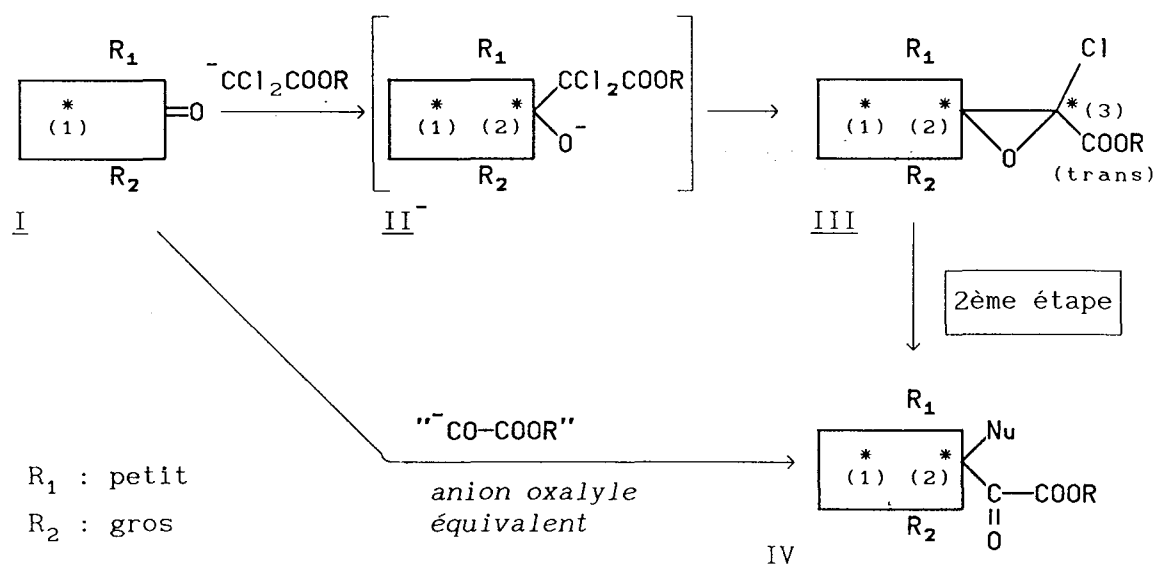


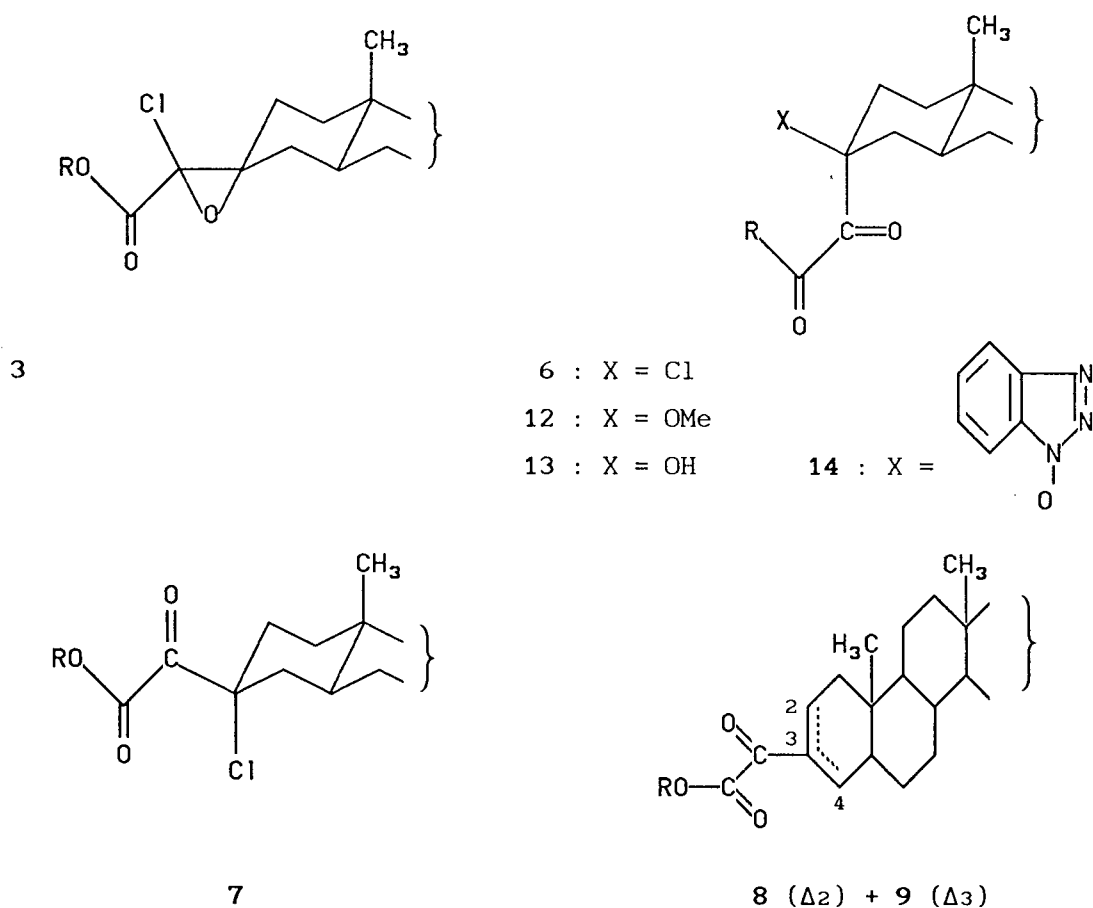
Schéma des deux premières étapes de l'alkylation fonctionnalisante de l'anion oxalyle masqué sous forme d'anion dihalogénoacétate

figure 1

L'étude de la formation de ces esters glycidiques α -chlorés spiraniques en C-3 a montré leur relative instabilité ce qui impose des conditions précises pour leur isolement. Les premières observations, concernant l'apparition de produits de décomposition, ont été notées dans la partie précédente ; elles nous ont incité à un examen approfondi du comportement des composés **3**, exposés à des conditions variées. Le but recherché est autant d'amorcer l'étude mécanistique de la transposition des esters glycidiques α -chlorés, qui contrairement à celles des époxydes α -chlorés ^{1,2} n'ont pas fait l'objet d'investigations stérochimiques, que de présenter sur le modèle stéroïde le principe de l'oxalyltion fonctionnalisante stéréocontrôlée des dérivés carbonylés.

RÉSUMÉ

Nous présentons dans cette partie l'étude de quelques réactions de transposition accompagnées ou non de substitutions nucléophiles réalisées sur 3. Les résultats obtenus montrent que d'une façon générale ces réactions ne sont pas spécifiques. Plusieurs mécanismes sont en compétition et conduisent à des mélanges où apparaissent principalement les deux cétoesters α -chlorés épimères 6 et 7, les cétoesters α, β éthyléniques isomères 8 et 9 et éventuellement les produits de participation d'un solvant nucléophile. Nous avons établi les conditions de stéréospécificité pour la transposition de 3 en 7 ainsi que pour les réactions de nucléophiles oxygénés. Le cas de la réaction des amines est examiné dans la cinquième partie.



3 et les principaux produits de réaction observés

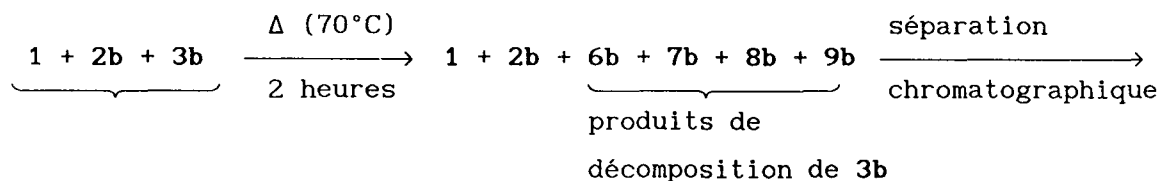
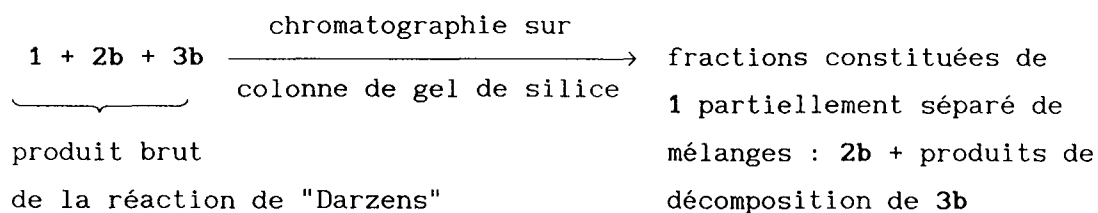
figure 2

DESCRIPTION DES RÉSULTATS

1. Etude préalable des produits de décomposition des composés 3

A. DÉCOMPOSITION DU PRODUIT BRUT DE LA RÉACTION DE DARZENS

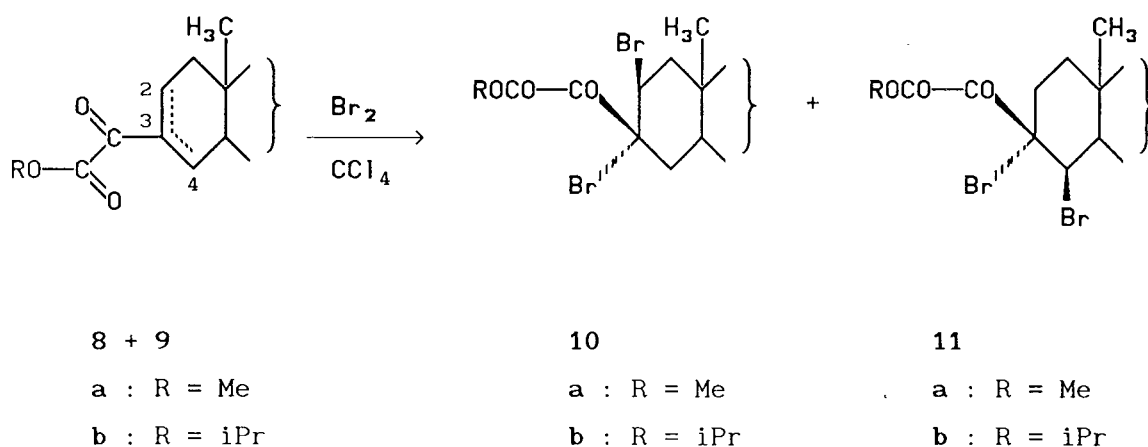
Nous avons évoqué précédemment les problèmes rencontrés pour la séparation par chromatographie sur gel de silice du produit de la réaction de "Darzens" étudiée à différentes températures. Nous avons conclu à la décomposition pendant l'élution d'une fraction de l'ester glycidique α -chloré présent dans le mélange. Le passage sur colonne réfrigérée à 0°C ne s'est pas révélé plus satisfaisant. Pour mettre en évidence le phénomène de décomposition, nous avons traité le produit brut à reflux d'hexane en présence de 10 g de silice. L'analyse en CCM montre que **3b** s'est totalement décomposé en moins de 5 minutes en cinq produits nouveaux visibles sur plaque. Nous avons soumis le produit brut à une température de 70°C - 80°C durant 2 heures dans l'espoir d'obtenir un mélange stable et moins complexe à analyser en chromatographie quantitative. Les produits de décomposition thermique de l'ester glycidique (**6b**, **7b** et **8b** + **9b**) et les autres constituants éventuels du mélange (la cholestanone **1** et l'halohydrine **2b**) sont alors séparés par chromatographie (figure 3) et identifiés. On en déduit la composition 3 / 2 / 1 du mélange initial.



Analyse quantitative du produit brut de la réaction de "Darzens"

figure 3

Parmi les produits dérivés de 3b, 6b est élué en premier et séparé sans difficulté, suivi par 7b d'abord fractionné pur puis en raison de la proximité des Rf, élué avec la tête de fraction du mélange 8b + 9b ; ce mélange est isolé en fin de colonne mais n'est pas séparé en ces deux constituants isomères. Une deuxième chromatographie est nécessaire pour isoler 7b. Le traitement du produit brut par le brome dans CCl₄ transforme le mélange d'éthyléniques 8 et 9 en composés dibromés, respectivement 10 et 11 dont la configuration correspond d'après BARTON à l'addition diaxiale²⁷. Cette réaction préalable permet la séparation de la totalité du chloro-glycidate 7 par un seul passage sur colonne de gel de silice.



Bromation du mélange d'éthyléniques 8 + 9

figure 3b

B. GÉNÉRALITÉS SUR LES RÉACTIONS DE TRANSPOSITION DES ESTERS 3

La décomposition de 3 à l'état solide, en solution dans des solvants polaires, ou catalysée par la silice ou divers sels minéraux conduit, à côté d'éventuels autres composés minoritaires, à trois produits toujours présents : 6, 7 et 8 + 9 ; 6 est en général largement majoritaire (50 à 70 %), le mélange 8 + 9 constitue une forte fraction (10 à 40 %) ; 7 est généralement très minoritaire (≈ 3 %). Les proportions des divers produits sont très liés aux conditions de transposition, leur discussion permettra d'apporter des précisions sur le mécanisme de la réaction de transposition et fait l'objet de l'étude exposée au paragraphe 3. Les conditions de la formation spécifique des chloropyruvates 6 ont également été établies.

C. STRUCTURE DES PRODUITS DE DÉCOMPOSITION 6, 7 et 8 + 9

Les résultats décrits ici pour les esters isopropyliques **b** sont semblables à ceux obtenus avec homologues méthyliques **a**.

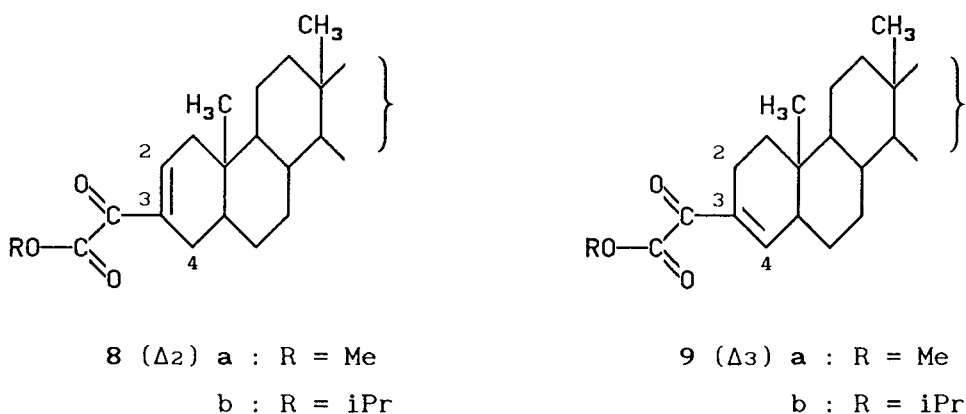
a) Le cétoester α -chloré 6b :

Observé en IR présente à la place de la bande unique à 1750 cm^{-1} des composés **3**, deux bandes fines se situant à 1740 (ester) et 1720 (cétone), et une bande fine relativement intense à 720 (fréquence d'allongement de la liaison C-Cl). La structure de **6b** est en accord avec les résultats de l'analyse et des spectres RMN ainsi qu'avec l'observation des fragmentations en spectrographie de masse. Nous avons attribué la configuration Cl-3 β qui est justifiée dans le § 1.D. Les homologues méthyliques **6a** présentent des caractéristiques similaires.

b) Le cétoester 7b :

Ce dérivé à chlore axial présente en particulier la même fragmentation que son épimère **6b** en spectrographie de masse.

c) Le mélange des cétoesters éthyléniques en Δ^2 et Δ^3 8 + 9 :



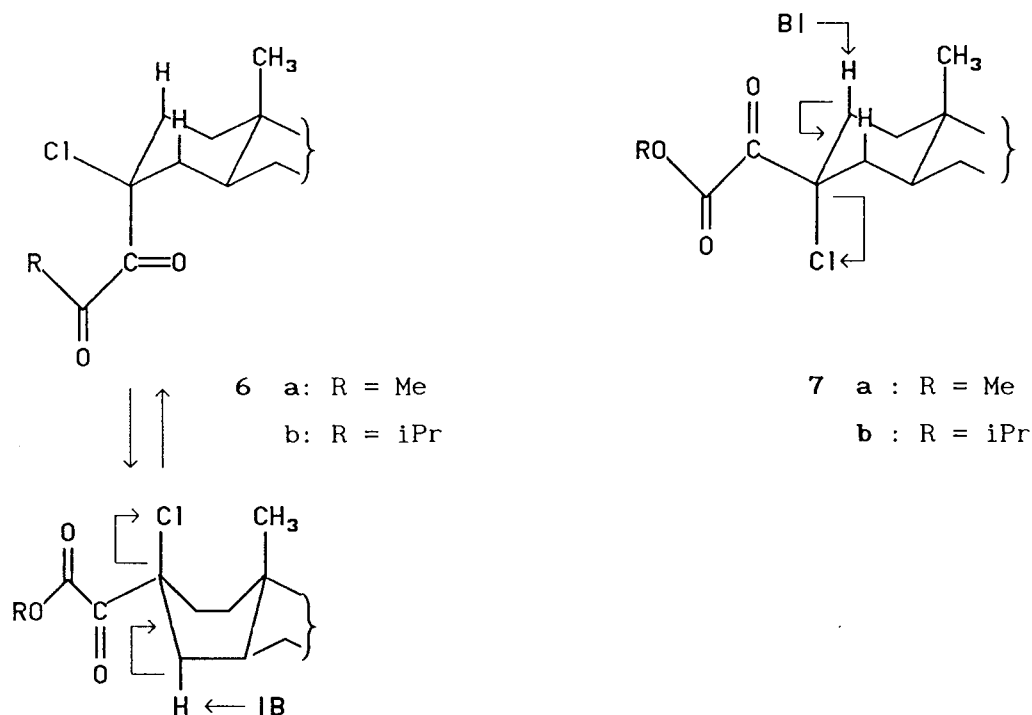
*structures pyruvates α - β éthyléniques 8 et 9
discernables en RMN*

figure 3

Les dérivés isomères **8** et **9** sont révélés en chromatographie sur couche mince par deux taches contigües. La structure proposée est conforme à l'analyse, et elle est caractérisé en IR par les bandes 1735 cm^{-1} avec épaulement à 1725 , 1670 intense (carbonyle conjugué à la liaison éthylénique), 1635 . Ces bandes sont identiques à $\pm 3\text{ cm}^{-1}$ pour les homologues à esters méthyliques **a** et isopropyliques **b**. L'examen des spectres RMN permet de distinguer les deux protons vinyliques en C-2 et C-4 des deux isomères Δ^2 et Δ^3 pyruvates : respectivement **8** et **9**. Dans le cas des esters d'isopropyle, l'isomère **9b** présente un singulet élargi à $6,43\text{ ppm}$ correspondant au proton vnylique H-C4 couplé allyliquement avec les protons en C-2. A l'isomère **8b**, majoritaire, est attribué le multiplet à $6,71\text{ ppm}$ (largeur à mi-hauteur : 9 Hz) correspondant au proton éthylénique en C-4. Le rapport des intégrations calculé sur un agrandissement, est de 1 à 3 en faveur de **8**. Ce résultat est en accord avec la règle générale selon laquelle l'élimination en C-2 est favorisée par rapport à celle observée en C-1 ³.

D. STÉRÉOCHIMIE DES CÉTOESTERS α -CHLORÉS **6** et **7**

Les configurations de **6b** et **7b** sont principalement indiquées par leur déshydrohalogénéation dans le HMPT ⁴. A 120°C , seul **7** a réagi au bout de deux heures pour donner le mélange **8b** + **9b** tandis que **6b** reste inaltéré à cette température et ne conduit à **8b** + **9b** qu'à 180°C . Cette observation est conforme à la règle connue de la facilité de l'élimination E₂ 1-2 diaxiale ⁵. Levisalles a envisagé pour des substituants initialement trans-équatoriaux le passage par la forme bateau pour satisfaire à la règle. D'après l'auteur, cette conversion ne présente pas de difficulté spéciale lorsque l'élimination a lieu dans le cycle A du stéroïde (figure 6) ; elle explique néanmoins le surcroît d'énergie nécessaire ⁶.



Mécanismes possibles des réaction d'élimination de HCl de 6 et 7

figure 4

BAUDRY, BÉGUÉ et CHARPENTIER-MORIZE ont attribué, selon le même critère, les stéréochimies des composés I et II (figure 5), déhydrohalogénés à chaud par CO_3Na_2 dans le DMSO.

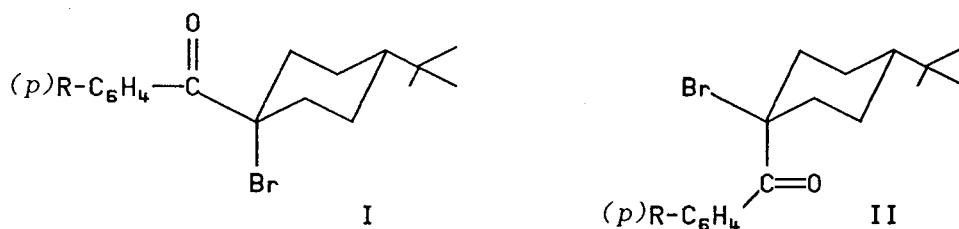


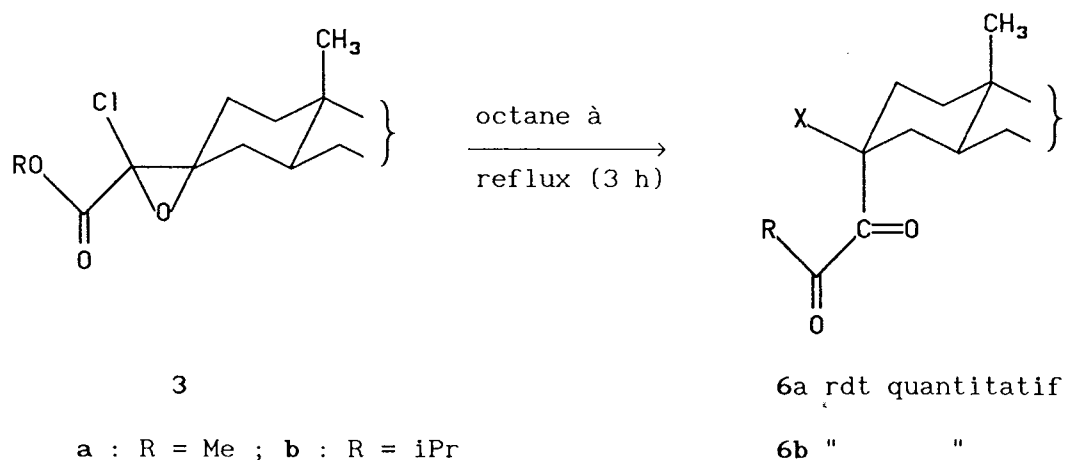
figure 5 : bromocétones de BAUDRY et col.

Signalons une confirmation supplémentaire apportée par la corrélation stéréochimique en RMN, entre le déplacement chimique $\delta^1 \text{H}(\text{Me}-19)$ et σ_1 de Hammet pour les substituants axiaux et équatoriaux en α du groupe oxalyle. Cette corrélation est décrite dans la quatrième partie.

Nous verrons également que l'attribution des configurations est en accord avec la stéréochimie des réactions des composés 6.

2. Transposition thermique de 3

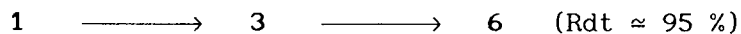
Dans le dioxane à reflux et l'acétone à reflux, la transposition de 3 en 6 est quantitative et sélective à plus de 90 % dans des temps d'1 heure et 3 heures 1/2 respectivement. La transposition est spécifique dans l'hexane et l'octane à reflux : elle est totale après 3 semaines et 3 heures respectivement. La stéréospécificité de la réaction contraste avec les résultats obtenus dans de nombreuses autres conditions (dont la pyrolyse déjà décrite), où l'on obtient des mélanges.



Réaction préparative stéréospécifique des chloropyruvates 6

figure 6

Cette étape concrétise la première réaction stéréospécifique d'oxalylolation fonctionnalisante de la cholestanone selon le schéma :



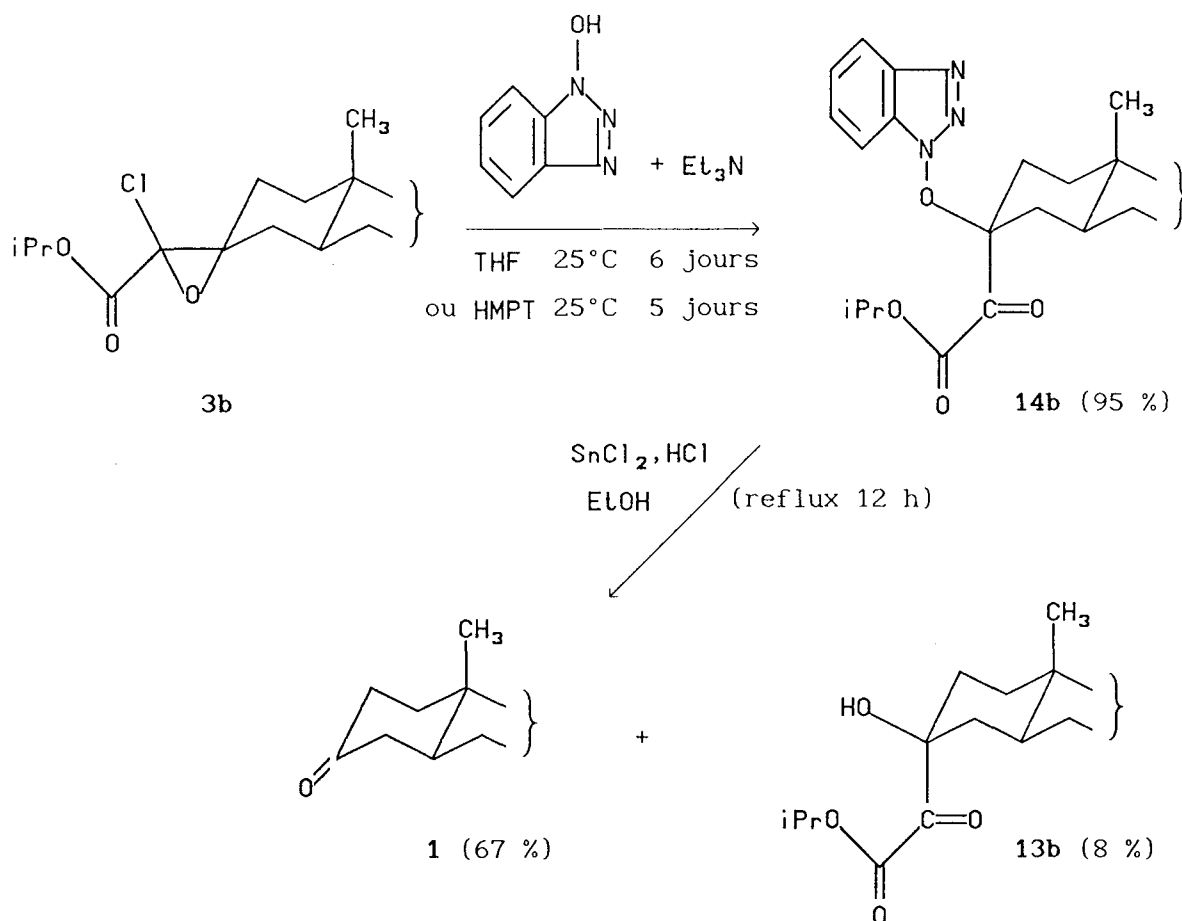
L'extension de la réaction stéréospécifique à des dérivés du même type, via de nouveaux intermédiaires, fait l'objet de l'exposé des quatrième et cinquième parties.

3. Transposition dans l'acide trifluoroacétique pur

Cette réaction est rapide et conduit à 6 (30 %), 7 (30 %), 8 + 9 (35 %). Les rendements indiqués entre parenthèse sont identiques à $\pm 1,5$ % pour les esters de méthyle et d'isopropyle. L'intérêt de cette

THESE Jacques AMOS

Les pages 79 et 80 n'existent pas
dans l'original.



réaction du HBT à 25°C sur **3b** et essai de réduction du dérivé **14b**

figure 9

La structure de **14b** est en accord avec l'analyse centésimale et les spectres RMN et IR. Des essais de réduction par le réactif de Fieser⁹ ($\text{SnCl}_2, \text{HCl}$ dans l'éthanol) ou la méthode au palladium sur charbon dans l'acétate d'éthyle fournissent **13b**, respectivement avec des rendements de 8 et 3 % malheureusement très faibles. La formation de 67 % de cholestanone observée lors de l'utilisation du réactif de Fieser suggère que **13b** formé, se décompose dans les conditions de la réaction. Ces résultats sont néanmoins une indication en faveur de l'attribution stéréochimique de **14b**.

5. conclusion

Les réactions présentées ci-dessus fournissent un accès direct à des dérivés oxalyl α alcoylés, α fonctionnalisés de stéréochimie

définie. Les esters glycidiques α chlorés 3 sont également d'excellents intermédiaires pour la réalisation, décrite dans la cinquième partie de cet exposé, de la réaction d'alkylation fonctionnalisante stéréospécifique de "l'anion oxalyle" par les amines. L'obtention du chloro cétoester de type 6 fournit d'autre part un nouvel intermédiaire clé pour l'extension de la méthode à d'autres dérivés du même type. La diversité des premières observations concernant la sélectivité des réactions des composés 3, nous a amené à préciser dans le paragraphe suivant, l'influence des milieux utilisés sur la composition des produits obtenus, afin d'aborder la question des mécanismes impliqués.

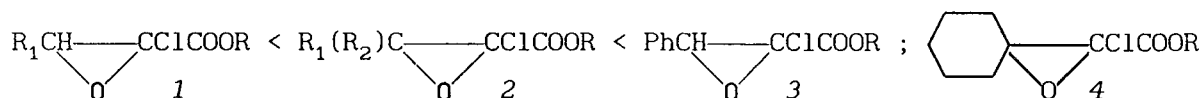
6. Mécanismes types envisageables

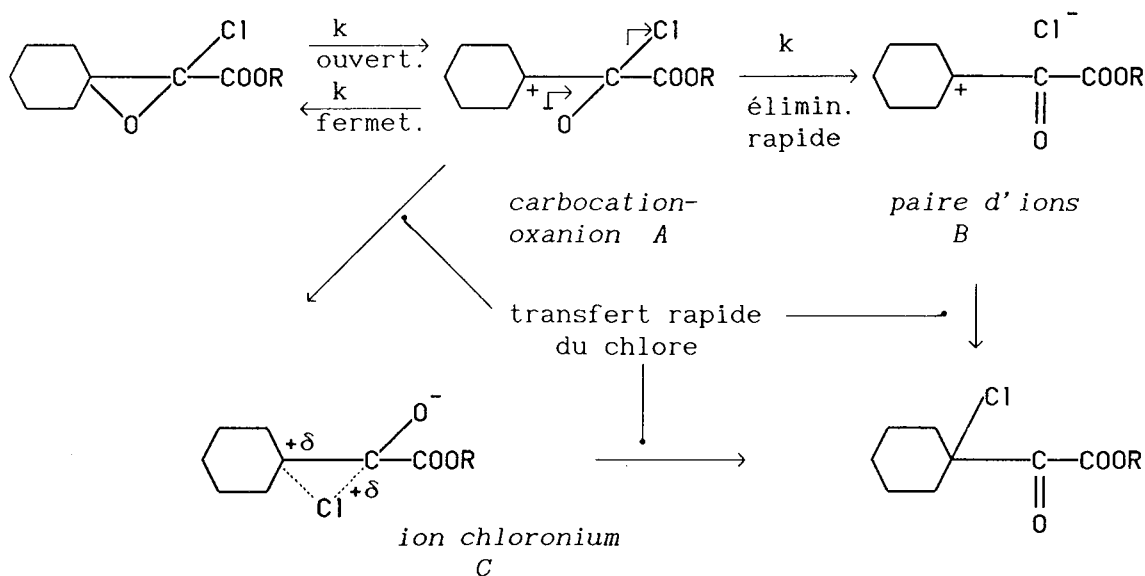
Comme nous venons de l'indiquer, les réactions de transposition dans l'octane à reflux et les réactions nucléophiles de 3b avec le méthanol à -20°C , le HBT et les amines à température ambiante se distinguent par leur stéréospécificité. Le contraste avec le manque de sélectivité obtenue dans d'autres conditions reflète la compétition de plusieurs mécanismes que nous avons cherché à préciser par des essais complémentaires.

Les observations précédentes nous ont incité à examiner les schémas réactionnels suivants :

A. FORMATION D'UNE PAIRE D'IONS PAR INTERMÉDIAIRE D'UN CARBOCATION-OXANION (MECANISME I).

a) *Carbocation - oxanion* \longrightarrow *carbocation - chlorure* : Un chemin réactionnel en deux étapes a été proposé par VILLIERAS et FERRACUTTI ⁹ (voir figure 10) pour rendre compte des vitesses relatives d'isomérisation en cétoesters α -chlorés de :





Mécanisme I ionique de transposition avec passage
 par les intermédiaires A et B ou A et C

figure 10

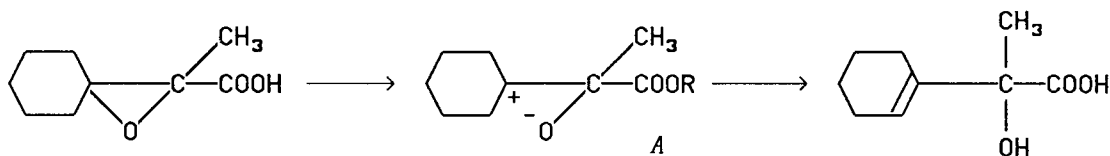
Le premier stade est la formation d'un *carbocation-oxanion A*, résultant de la rupture de la liaison C₁-O, il est suivi de la phase de formation d'un *motif cétoester B* par élimination, en β de l'oxanion, de l'ion chlorure. L'instabilité de l'ester glycidique α-chloré devrait être fonction du rapport des constantes de vitesses k (élimination) / k (fermeture). Ce rapport reflète la stabilité du carbocation intermédiaire *A* : dans le cas de composés de type 3 le carbocation est stabilisé par effet mésomère avec le substituant phényle ; ainsi le chloroglycidate de méthyle dérivé de l'aldéhyde benzoïque, est bien trop instable pour être isolé. Mc DONALD et SCHWAB¹⁰ ont en effet montré que MARTYNOV et TITOV¹¹ n'avait pas synthétisé ce composé comme ils le pensaient, mais l'isomère pyruvique correspondant (cf. figure § B). L'intermédiaire *A* peut être stabilisé pour des raisons stériques : dans le cas (qui nous intéresse) d'un composé de type 4, le relâchement de fortes tensions du carbone spiranique accompagne l'ouverture du cycle époxydique, ce qu'exprime la relation : k (élimination) \gg k (fermeture). Comme nous l'avons signalé, les chloroépoxyesters ou chloroépoxytrinitriles dérivés d'une cétone hexacyclique n'avaient jamais pu être isolés quelle que soit la méthode utilisée (ce qui donne une importance supplémentaire à l'étude du comportement chimique des esters glycidiques α-chlorés 3.

b) L'intermédiaire ion chloronium C est une alternative qui a déjà été envisagée pour le transfert de l'halogène sur le carbone initialement porteur de l'oxygène ¹².

Le mécanisme I pourrait à priori interpréter les réactions de décomposition de 3 à caractère non spécifique. En effet l'existence de l'intermédiaire carbocationique A est susceptible de favoriser les processus suivants :

1° la transposition non stéréosélective du substituant chlore, observée dans certaines réactions de décomposition.

2° la formation de composés pyruviques α , β éthyléniques de type 8 : la réaction de déshydrohalogénéation a déjà été observée par KIRRMANN ¹³, avec des chloroépoxydes de structure trisubstituée favorisant la stabilité du carbocation. L'intervention de A stabilisé, est également en accord avec l'évolution de l'intermédiaire glycidique spiranique de la réaction d'Ivanoff ¹⁴ (figure 11) : d'une part celui-ci est trop instable pour être isolé en raison de $k(\text{ouverture}) > k(\text{fermeture})$, d'autre part la migration difficile du groupe CH_3 sous forme de carbanion (voie B) ou même d'ion carbonium (équivalent à l'ion chloronium de la voie C), privilégie la réaction d'élimination d'un hydrogène du cycle en α du carbocation A. Il est intéressant de noter la conséquence d'une moindre mobilité du substituant en β de l'oxanion, sur le caractère compétitif de la réaction de formation du composé éthylénique.



Evolution de l'intermédiaire glycidique obtenu à partir de l'anion $(\text{ClCH-COO})^{--}$, 2^+MgCl et de la cyclohexanone.

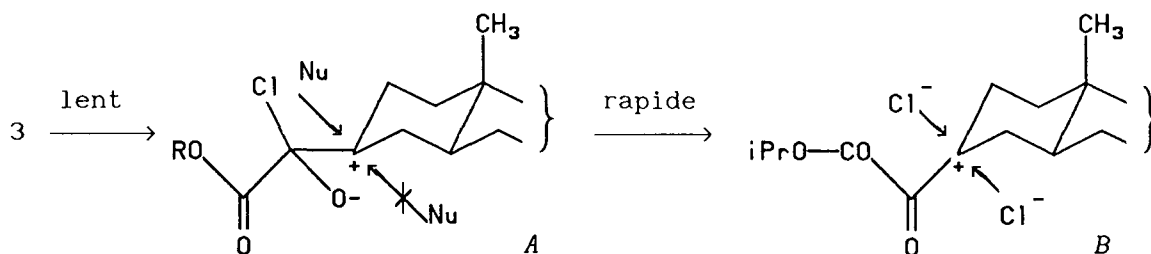
figure 11

En effet lorsque ce substituant est un halogène, sa mobilité peut être diminuée par la fixation d'un proton sur l'oxygène de l'époxyde ou de l'oxanion. Les formations de composés éthyléniques sont ainsi observées, lors de l'ouverture d'époxydes par les acides chlorhydrique

ou sulfurique ou par des acides de LEWIS ¹⁶. Des essais en milieu acide décrits dans le paragraphe 7, confirment cette tendance pour les composés 3b : nous avons vérifié que les cétoesters isomères ne subissaient pas de déshydrohalogénéation dans les milieux utilisés et que c'était une réaction directe de l'ester glycidique α -chloré.

Le mécanisme I est cité dans la littérature à propos de réactions des époxydes multifonctionnels ^{16a} ou simples ^{16b} : le carbocation A stabilisé est invoqué dans le cas de structures spiraniques, ramifiées ou benzyliques ; les structures benzyliques en α de l'halogène favorise son ionisation et la formation rapide d'intermédiaire du type B ²² : l'ionisation directe à partir de l'époxyde halogéné est également envisagée selon le mécanisme II (cf. § B.)

Cependant, le mécanisme I interprète mal la stéréochimie exclusivement équatoriale de la fixation des nucléophiles. Le rôle des intermédiaires A et B est en effet invoqué dans des réactions non stéréosélectives. En jouant sur le caractère rapide de l'étape consécutive à l'ouverture du cycle ^{9,22} (figure 12), on peut expliquer le transfert prioritaire et peu stéréosélectif de l'ion Cl^- ², mais pas la concurrence simultanée de la substitution stéréospécifique des nucléophiles MeOH ou H₂O. Notons que la non fixation d'ion acétate présent dans le milieu de la réaction de transposition a retenu l'attention de McDONALD ¹² ainsi que de CATSOULACOS ² : cette observation constitue pour ces auteurs un argument en faveur de deux aspects du mécanisme : 1) la nature intramoléculaire du transfert du chlore, 2) le caractère rapide de l'étape consécutive à la formation de A. Nous avons inclu ce test dans les essais décrits dans la paragraphe 7 et c'est surtout l'inertie générale de 3b vis à vis de nucléophiles à caractère ionique (AcO^- , MeO^- , N_3^-) qui nous a paru significative.



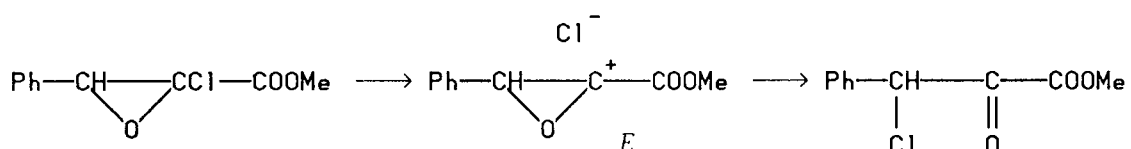
Intermédiaires A et B et les observations stéréochimiques

figure 12

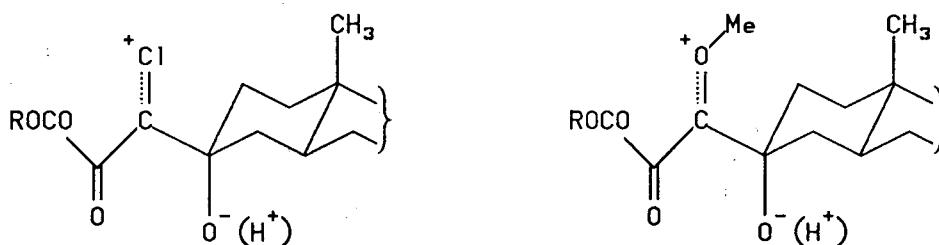
Nous pouvons dès maintenant prévoir que des mécanismes de nature différentes, interviennent dans deux groupes de réactions des esters glycidiques α -chlorés 3 : les réactions nucléophiles à attaque exclusivement équatoriale et la réaction concurrente éventuelle de transposition non stéréosélective.

B. FORMATION D'UNE PAIRE D'IONS INTIMES SANS RUPTURE DU CYCLE EPOXYDIQUE (MECANISME II).

Ce mécanisme consiste en la formation d'une paire d'ions intimes carbonium, chlorure *E*, sans intervention de l'intermédiaire A. Ce processus souvent invoqué dans le cas d'époxydes α -chlorés non fonctionnalisés 1,2,12,15,21, a été également envisagé (le mécanisme de type I lui étant cependant préféré) dans le cas de la transposition de l'ester glycidique non isolé ¹⁰ :



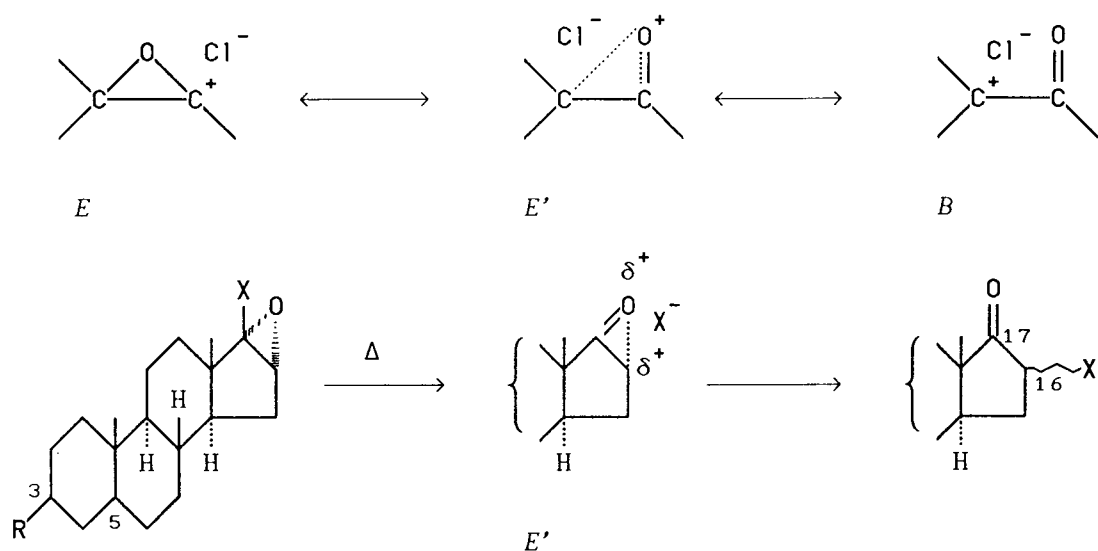
Cette ionisation initiale du chlore est proposée ¹² pour expliquer la sélectivité de l'ouverture du cycle dite "anormale". Ce sens de l'ouverture correspond à l'absence de l'effet mésomère du chlore (déjà ionisé), à l'opposé de l'assistance du groupe O-Me qui dirige l'ouverture "normale" des époxyéthers de STEVENS ²³ ou du méthoxyglycidate de type 19 (cf la quatrième partie) :



ouverture jamais observée de 3

ouverture toujours observée de 19

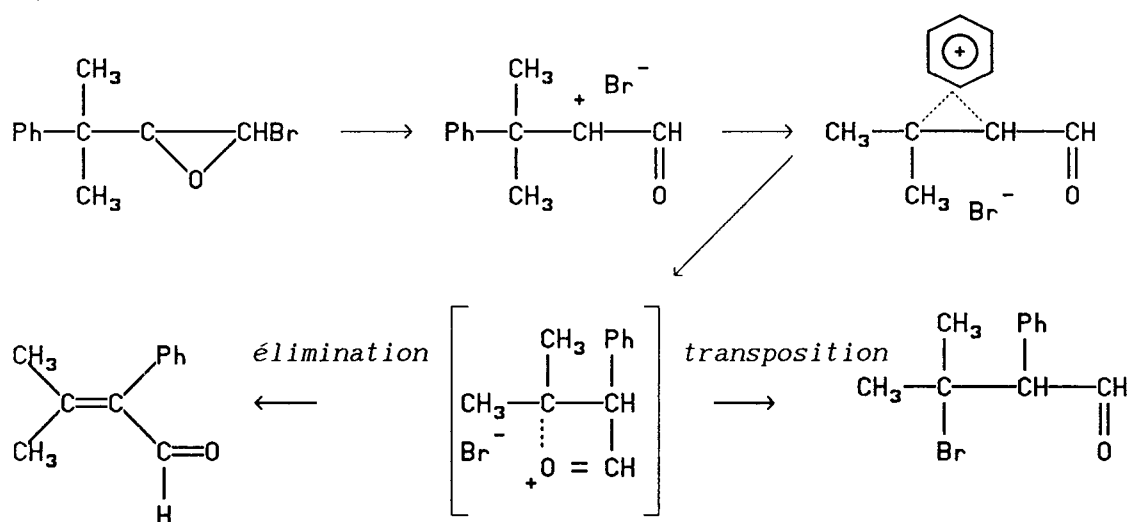
Nous avons représenté sur la figure 13 les formes limites de la paire d'ions, invoquées par différents auteurs. Le mécanisme *E'* est illustré par une intervention dans le réarrangement d'un halo-époxyde stéroïdique décrit par HASSNER et CATSALOUROS ^{2,15}, ainsi que par DENNY et MEAKINS ¹.



Mécanisme II de la transposition thermique
par l'intermédiaire d'une paire d'ions intimes

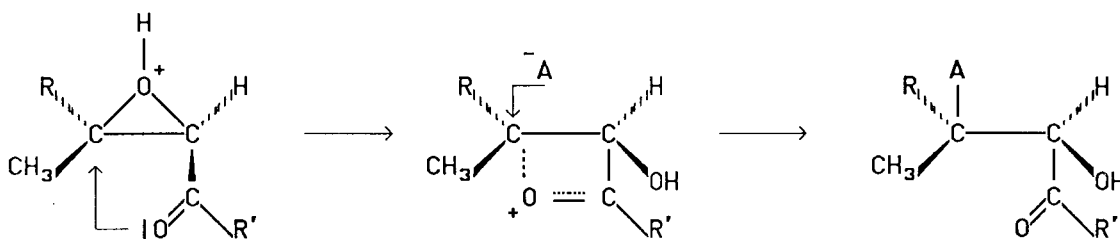
figure 13

Duhamel et Gralak²² envisage des évolutions différentes de l'ion céto-carbonium en fonction de la structure époxydique. En particulier la compétition entre la migration d'un brome et la formation d'aldéhyde éthylénique s'expliquerait à un certain stade de la réaction ci-dessous par l'intervention d'un ion phénonium puis oxonium :



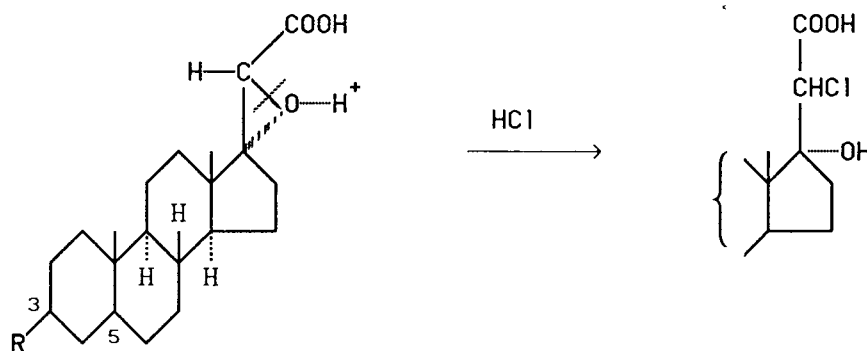
Lorsque le groupe phényle est remplacé par un méthyle, sa vitesse de migration est trop faible pour concurrencer le réarrangement classique de l'halogène. Dans le cas de la décomposition

des composés 3, le substituant carbonyl ester est en β de la liaison C-O en cours de rupture. Nous retiendrons donc de ce mécanisme, la stabilisation possible d'un carbocation par l'ion oxonium comme l'on par ailleurs invoquée WASSERMAN et AUBREY ²⁶ pour expliquer la rétention de configuration caractérisant la réaction :



Les ions cétocarboxoniums, leur stabilité relative, leur mode d'obtention, leur structure et leur réactivité ont fait l'objet d'études approfondies par CHARPENTIER-MORIZE ²⁴.

Signalons que la rupture d'une liaison C-O époxydique en α d'une fonction acide ¹⁷ (figure 14) ou ester ¹⁸ ont déjà été observées.



Coupage d'un époxyacide

figure 14

On observe donc des coupures de liaisons C—halogène ou C—O (époxydique) en α d'un carbonyle. Par contre la rupture du pont époxydique a toujours lieu en β d'un carbone disubstitué par un carbonyle et un halogène. Le carbocation formé en β des groupes carbonyle et chlore peut être stabilisé par divers facteurs y compris par l'intervention d'ions oxonium et chloronium.

Dans le cas de la coupure d'une liaison carbone-halogène, il a été souligné que celle-ci est particulièrement aisée lorsque l'halogène est un brome en position benzylique ²².

Dans notre cas l'intervention d'une paire d'ions intimes formés directement, est conforme à l'absence de substitution par un nucléophile extérieur, durant le processus de transposition non stéréospécifique du chlore. Cette hypothèse doit satisfaire à une condition : l'ionisation relativement aisée de l'halogène ¹⁵. Nous avons donc exposé dans différents milieux, le chloroglycidate **3b** à l'action de sels d'argent. Ceux-ci sont en effet connus pour faciliter cette ionisation et éventuellement piéger l'halogénure ^{7,19}. Les résultats des essais sont décrits dans le paragraphe 7.

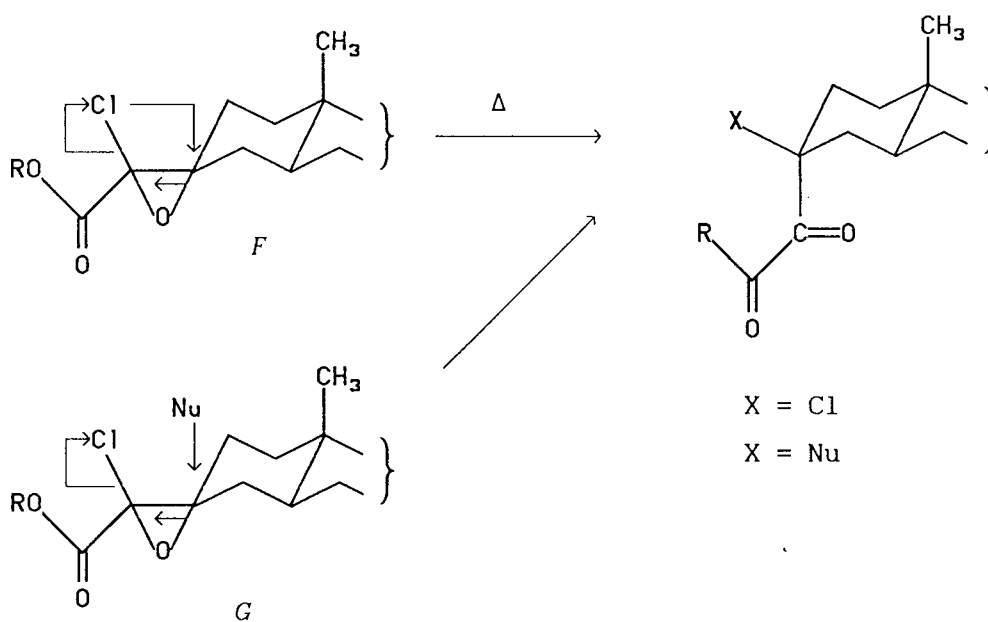
C. MECANISME DE NATURE CONCERTÉE (III).

Une telle hypothèse a été envisagée par McDonald et Schwab ¹² qui ont cependant émis des réserves, à cause des tensions importantes impliquées dans l'état de transition *F* de la figure ci-dessous :



D'autre part la participation du chlore à la coupure de la liaison carbone oxygène est vue par les auteurs sous l'angle d'une "solvolyse modifiée", phénomène dans lequel le chlore est connu comme peu actif. Le schéma de droite correspond à un état de transition *F'* où le chlore occupe la position plus classique d'un nucléophile par rapport à l'oxygène nucléofuge. La géométrie de cette "SN₂ époxyde" ²¹ est considérée par les auteurs, comme proche de celle envisagée dans la première hypothèse (cf. mécanisme I, figure 10). Les idées plus récentes concernant les mécanismes concertés, sont fondées sur des règles de recouvrement orbitalaire qui lorsqu'elles sont satisfaites ²⁰, justifient la récupération de l'énergie de tension des

intermédiaires évoqués ci-dessus. Nous verrons plus loin que c'est le cas d'un type de mécanisme, sommairement schématisé dans la figure 15, faisant intervenir les intermédiaires de type *F* ou *G*. Un mécanisme concerté permet d'expliquer les réactions stéréospécifiques de **3b** étudiées dans le paragraphe suivant.



Hypothèse d'un mécanisme concerté III des réactions de 3

figure 15

7. Résultats et discussions

A. ETUDE DE LA TRANSPOSITION THERMIQUE DE **3b** CRISTALLISE OU EN SOLUTION DANS DES SOLVANTS NON NUCLEOPHILES. EFFETS DE LA POLARITE DU CRISTAL OU DU SOLVANT.

N° essai	Conditions de réaction		Temps de réaction	% 6b	% 8b + 9b	% 7b et coproduits indiqués
(1)	hexane	25°C	2 semaines	-	-	-
(2)	hexane à reflux	68°C	3 semaines	98	-	-
(3)	octane à reflux	120°C	2 heures	98	-	-
(4)	acétone à reflux	58°C	3 h 30 mn	94	traces	
(5)	dioxane θ amb.	25°C	2 semaines	96	traces	
(6)	dioxane à reflux	100°C	1 h	92	5	
(7)	pyrolise à sec sous vide	80°C	1 h	80	10	6

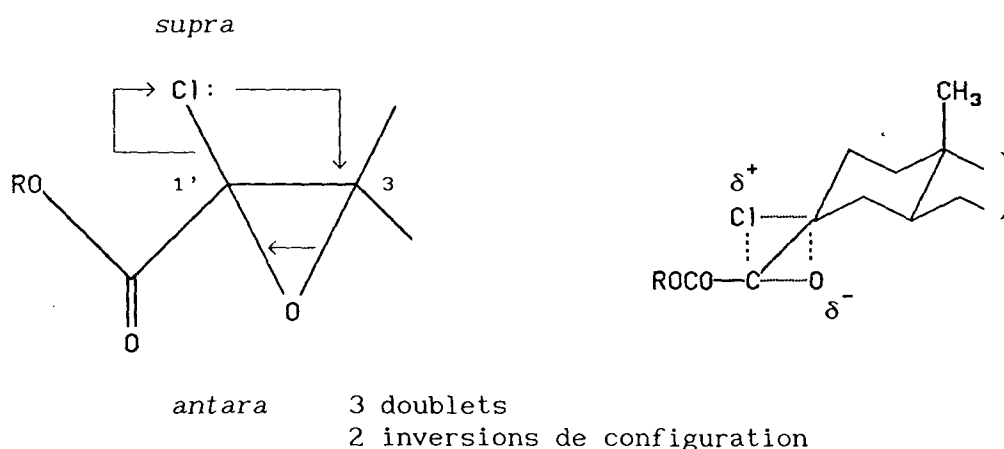
tableau 1

A l'état cristallisé l'ester glycidique **3b**, relativement instable à température ambiante, et totalement décomposé par pyrolyse en une heure à 80°C. Au contraire **3b** en solution dans l'hexane peut être conservé intact pendant plusieurs jours à température ambiante. **3b** dans l'hexane à reflux conduit très lentement (3 semaines) à la formation stéréospécifique et pratiquement quantitative de l'ester pyruvique α -chloré isomère **6b**. Cette transposition purement thermique est accélérée par l'effet de température : en solution à reflux d'octane (essai 3), **6b** est obtenu quantitativement en moins de 3 heures.

Nous avons d'autre part constaté une accélération de la transposition dans les solvants polaires (4) et (5) : dans le dioxane

($\epsilon_{25^\circ\text{C}} = 2,2$), la réaction a lieu en 2 semaines à température ambiante et en 1 heure à reflux de solvant (100°C) ; dans l'acétone ($\epsilon_{25^\circ\text{C}} = 20,07$; $\mu = 2,7 \text{ D}$) la transposition est terminée en moins de 4 heures à température de reflux : 58°C . **6b** est formé dans ces conditions à côté de quelques traces de produits de décomposition.

Nous pouvons conclure à un mécanisme purement thermique, stéréospécifique, de nature concertée. La réaction procède alors sans intermédiaire ionique avec un état de transition dipolaire stabilisé dans les solvants présentant une constante diélectrique suffisamment élevée. Ce mécanisme schématisé dans la figure 16, fait intervenir 3 doublets et deux inversions de configuration sur les carbones 3 et 1' : il est en accord avec les règles de priorité des réactions thermiques²⁰. Les polarisations indiquées sur l'oxygène et sur le chlore reflètent le degré plus important de la rupture de la liaison $\text{C}_3\text{-O}$ par rapport au degré de formation de la nouvelle liaison Cl-C_3 .



Règles de sélection pour la transposition thermique

figure 16

B. ESSAIS EFFECTUES DANS DES SOLVANTS NON NUCLEOPHILES EN PRESENCE DE BASES, D'ACIDES ET D'ACIDES DE LEWIS.

a) Résultats :

N° essai	Conditions	Temps de réaction	% 6b	% 8b + 9b	% 7b (et coproduits indiqués)
(8)	dioxane + CO_3Na_2 100°C	1 heure	92	5	-
(9)*	HCl anhydre dans l'éther 25°C	15 jours	13	20	3b : 62
(10)	H_2SO_4 4N dans l'éther 25°C	30 mn	10	81	-
(11)	CF_3COOH sans solvant 25°C	5 mn	30	36	29
(12)	Hexane + silice 68°C	5 mn	55	30	4
(13a)	AgBF_4 (1,25 équ.) dans l'éther -10°C	5 mn	42	33	18b : 15
(13b)*	AgBF_4 (0,5 équ.) dans l'éther 25°C	5 mn ou 24 h	25	30	3b : 42

* séparation des produits effectuée sur plaque préparative

tableau 2

En présence de CO_3Na_2 dans le dioxane à reflux, destiné à neutraliser la formation de HCl éventuel (essai 8), on observe seulement la formation à côté de 6b de 4 % de pyruvate éthylénique 8b + 9b.

Les effets des acides sont par contre importants :

1°) L'augmentation de la proportion des Δ_2 et Δ_3 pyruvates 8a + 9b est observée lors de la réaction (9) de HCl anhydre dans l'éther, ce qui dénote une déviation par rapport au mécanisme thermique. Cependant celle-ci reste très lente : cette observation est conforme aux résultats de Lamaty²⁵ concernant la faible basicité des époxydes cyclohexaniques spiraniques axiaux. Il est probable que celle de 3b soit inférieure à celle du solvant éther.

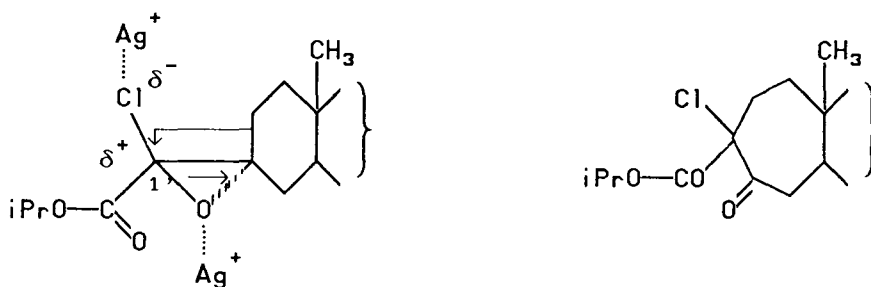
2°) la présence de silice l'hexane à reflux produit le même phénomène mais surtout, augmente considérablement la vitesse de

réaction par rapport à l'hexane pur.

3°) On constate également une accélération et d'autre part la formation très importante (82 %) des Δ_2 et Δ_3 pyruvates dans la solution acide sulfurique 4N /éther (1/5 en volumes) (essai 10). Cet effet correspond à la constante K_a relativement grande caractérisant cet acide en milieu partiellement aqueux.

4°) Nous rappelons la décomposition de **3b** dans l'acide trifluoroacétique pur (essai 11) qui fournit majoritairement les deux chloropyruvates isomères **6b** (30 %) et **7b** (30 %).

5°) $AgBF_4$ dans l'éther (13a) décompose **3b** après 5 minutes de contact à $-10^\circ C$, en produits de décomposition dont 55 % de chloropyruvate **6b** (majoritaire), 33 % d'éthyléniques **8b** + **9b** ainsi que 15 % d'un composé nouveau **18b** est isolé au cours de l'essai. Nous n'avons pas déterminé sa structure avec précision, cependant les résultats de l'analyse et les données des spectres IR et RMN montrent qu'il s'agit d'un isomère des chloropyruvates **6b** et **7b**. Cet isomère pourrait être le résultat d'une expansion du cycle A selon le schéma représenté dans la figure 17. Nous avons vérifié que l'action de $AgBF_4$ n'était pas catalytique (essai 13b).



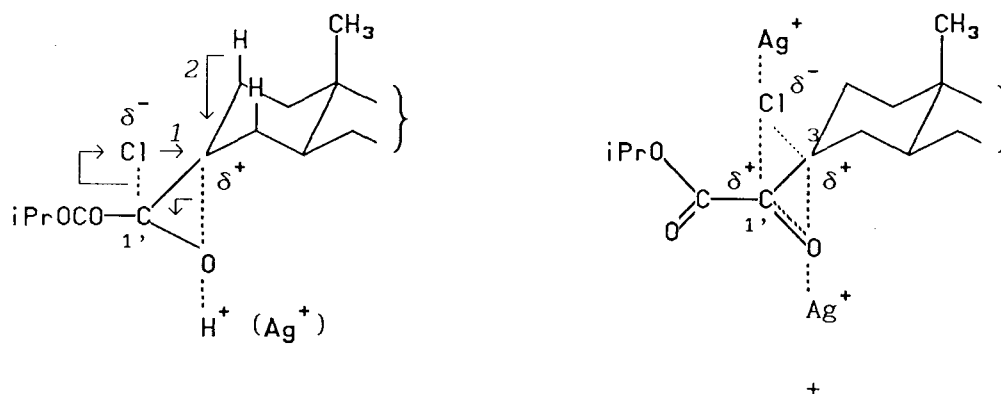
structure et schéma de formation possibles de 18b

figure 17

En résumé les acides forts accélèrent considérablement la réaction de décomposition de **3b**. Les pyruvates α , β éthyléniques sont presque toujours formés en proportion importantes, révélant un caractère carbocationique relativement développé du carbone C-3 et c'est là, la différence essentielle avec le mécanisme purement

thermique. Cependant, les proportions des produits de décomposition varient de façon importante avec les différentes conditions acides utilisées.

On peut distinguer sur la figure 18 les schémas *H* et *J* faisant intervenir ou non une coordination supplémentaire avec l'atome de chlore.



H : catalyse acide et
coordination de O

J : effet de Ag en excès,
coordination de O et Cl

1 : transposition ; 2 : élimination

Mécanisme en milieu acide

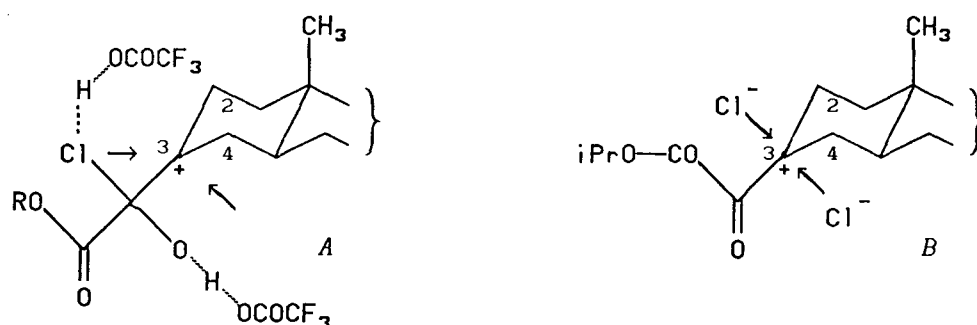
figure 18

Ces deux schémas ont en commun un appauvrissement du carbone C-3 en électrons, accompagnant un affaiblissement et un allongement de la liaison époxydique correspondante ²¹. Le caractère d'orbitale *p* vide, du carbone déficitaire ²¹ entraîne un effet d'assistance des liaisons C-H axiales en β et la formation des composés éthyléniques **8b** + **9b**. La force relative de la coordination de l'oxygène époxydique avec les cations acides utilisés, est reflétée par la proportion d'éthyléniques obtenue au cours des essais. Ces deux schémas se différencient par les conséquences de la coordination sur la mobilité du chlore.

1°) Dans l'état de transition *H*, la compétitivité de la réaction d'élimination de HCl est d'autant plus marquée que l'halogène subit uniquement l'effet attracteur $\text{Cl} \rightarrow \text{C}_1, \rightarrow \text{O} \rightarrow [\text{cation acide}]$

2°) Dans l'état de transition *G*, un excès stoechiométrique d' Ag^+ ionise partiellement le chlore, ce qui lui permet de retrouver un pouvoir nucléophile et une situation géométrique beaucoup plus favorable vis à vis de la SN_2i conduisant à **6b**. Le développement simultané d'une charge positive δ^+ sur le carbone C'_1 expliquerait la formation de **18b** représenté figure 17.

3°) Le résultat obtenu dans l'acide trifluoroacétique est particulier puisque c'est le seul essai qui fournit une quantité importante des deux isomères de l'ester pyruvique α -chloré. Nous proposons un état de transition caractérisé par un effet électrophile sur l'oxygène époxydique, provoquant la rupture très avancée de la liaison $\text{C}_3\text{—O}$. Il en résulte le caractère *p* prononcé et la symétrie de l'orbitale en C_3 par rapport au plan contenant les carbones C_2 , C_3 et C_4 du cycle ; la participation du doublet du chlore peut être alors envisagée sur les faces β et α de ce plan. La formation des composés chlorés **6b** et **7b** suppose une activité nucléophile de l'halogène qui différencie les actions de l'ATF et de l'acide sulfurique. L'état de transition envisagé est une forme limite du schéma *J* précédent et on peut le représenter par l'un ou l'autre des intermédiaires de type *A* (protonné) ou *B* du mécanisme I de VILLIERAS et FERRACUTI :

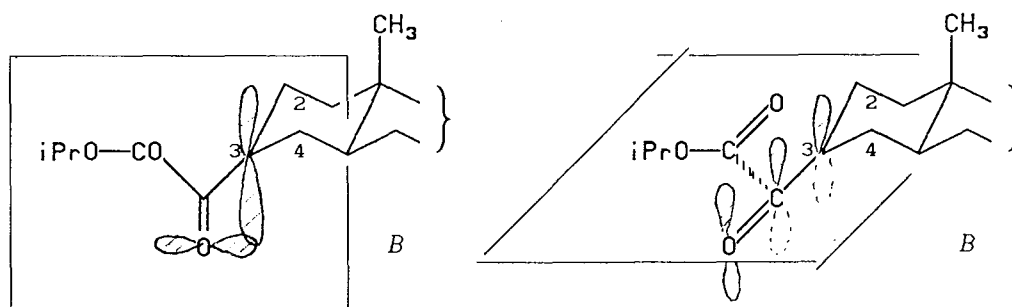


Mécanisme proposé pour la transposition non stéréosélective dans l'acide trifluoroacétique

figure 19

Notons que d'après CHARPENTIER-MORIZE ²⁴, deux structures de *B* stabilisées sont possibles : l'une où les orbitales π du

carbonyle (et éventuellement du carbonyle-ester) sont parallèles à l'orbitale vacante p du carbone C3 et dans ce cas la structure de l'ion α -cétocarbenium est entièrement plane ; l'autre où les électrons p de l'oxygène du carbonyle voisin (ou du carbonyle-ester) assureraient un recouvrement maximal de l'orbitale vacante du carbone C3. Le plan de la fonction carbonyle serait alors perpendiculaire au plan C2, C3, C4.



b) Conclusion :

Un mécanisme voisin d'un mécanisme concerté est probable excepté dans le cas des acides forts (H_2SO_4 et CF_3COOH). L'assistance électrophile du cation acide provoque une accélération de la rupture de la liaison C_3-O et des participations concurrentes des réaction d'élimination et de substitution nucléophile $SN2i$. Dans le seul cas de l'ATF il faut envisager les intermédiaires *A* ou *B* modifiés, pour expliquer la non stéréosélectivité de la formation des chloropyruvates. Les résultats des essais (13) montrent que l'ion Ag^+ peut ioniser partiellement l'halogène, mais que ce dernier reste étroitement lié à la molécule. Nous pensons donc que la formation évoquée ci-dessus de l'état de transition *B* n'a pas lieu directement à partir de **3b** mais par l'intermédiaire de *A* comme l'ont proposé VILLIERAS et FERRACUTI.

C. ESSAIS EFFECTUES DANS DES SOLVANTS A CARACTERE NUCLEOPHILE.

N° essai	Conditions	temps de réaction	% 6b	% 8b + 9b	% 7b (et coproduits indiqués)
(14)	pyrolyse en présence de MeOH de cristall.	100°C 15 mn	69	5	12b : 18 7b : 4
(15)	MeOH / éther : 1/10	25°C 48 h	44	15	12b : 28 7b traces
(16)	MeOH / éther ≈ 4/10 (limite précipitation)	25°C 36 h	32	19	12b : 45 7b : trace 16b+17b : 6
(17)	MeOH / éther : 3/10	-20°C 30 j			12b : 95
(18)	MeOH / éther ≈ 4/10	55°C 65 mn	48	10	12b : 35 7b traces
(19)	MeOH sans solvant (solution hétérogène)	55°C 75 mn	47	6	31
(20)	MeOH / éther HClO ₄ quant. catalyt.	55°C 75 mn	42	10	12b : 38 7b traces
(21)	MeOH / éther AgBF ₄ 2 équiv / 3b	55°C 5 mn	41	38	10b : 11
(22)	MeOH / éther MeONa 1 équiv / 3b	25°C 24 h	-	22	produits de réaction de 6b
(23)	H ₂ O / dioxane	80-85°C 45 mn	70	8	13b : 18
(24)*	H ₂ O / dioxane + Ag ₂ O frais	70°C 15 mn	en CCM : produits de décomposition : 6b, 8b + 9b		
(25)*	idem	25°C 72 h	en CCM : légère décomposition de 3b		

* essais qualitatifs
suivis en CCM

tableau 3

a) Le méthanol

On constate en général la formation des produits de décomposition accompagnée d'une proportion variable de méthoxy pyruvate 12b. La vitesse relativement importante de la réaction (36 heures à température ambiante) résulte du caractère polaire du solvant. Nous avons également observé dans le méthanol dilué avec du dioxane ou de l'éther, l'apparition de traces des acétals 16b et 17b, dérivés

respectifs des pyruvates éthyléniques **8b** et **9b**.

- *effet de dilution* : lorsque le méthanol est dilué par une quantité croissante de dioxane ou d'éther, le temps de réaction augmente et le taux de substitution nucléophile diminue. Cette dernière observation est en accord avec le caractère SN2 de la substitution.

- *effet de la température* : la diminution de la température affecte d'avantage la décomposition de **3b** que la réaction de substitution. Entre -15°C et -20°C, cette dernière devient exclusive. Cette observation montre que la substitution nucléophile a lieu selon un mécanisme indépendant.

- *effet des acides* : la présence d'un acide fort (HClO₄) en quantité catalytique ne produit pas d'effet sensible. L'addition de deux équivalents d'AgBF₄ dans une solution méthanol-éther ramène le temps de réaction à 55°C de 75 minutes à 5 minutes. On constate que la réaction d'élimination est favorisée au détriment de la réaction nucléophile. Le pourcentage du chloropyruvate **6b** est de 40 % et son épimère **7b** n'est pas isolé ce qui généralise l'observation faite précédemment en milieu éther.

b) Le mélange eau - dioxane : la réaction effectuée à une température de 80 - 85°C conduit à 10 % d'hydroxycétoester **13b** (accompagné des produits de décomposition **6b** et **8b + 9b**). L'addition d'acides accélère la réaction à 25°C mais la proportion de **13b** devient négligeable. Il en est de même de l'addition de sels d'argent ou d'oxyde "frais".

c) conclusion :

Les effets de dilution et de basse température confirment l'existence d'un mécanisme SN₂ de l'addition des nucléophiles MeOH et H₂O. Ces additions sont défavorisées par l'addition d'un acide qui provoque la concurrence des réactions de décomposition de **3b** examinées précédemment. Les résultats des essais suivants (tableau 4) effectués en présence de nucléophiles chargés fournissent des renseignements supplémentaires sur la parenté de la SN2' décrite ci-dessus et la SN2i

de la transposition thermique du chlore.

N° essai	conditions	temps de réaction	% 6b	% 8b + 9b	% 7b (et coproduits indiqués)
(26)	AcOH / éther 80-85°C	20 mn	74	22	
(27)	AcOH / éther AcONa en excès / 3b 80-85°C	< 20 mn	75	17	
(28)	AcOH / éther ≈ 4/10 AcOAg 2 équiv. / 3b 25°C	< 10 h	58	34	7b : 6
(29)	AcO ⁻ [Na ⁺ Kriptofix 222] C ₆ H ₆ / éther 1/1 25°C	48 h	pas de réaction		
(30)	NaN ₃ / DMF + qqes gouttes H ₂ O 25°C	8 h	traces en CCM de 6b et 8b + 9b		

tableau 4

Cette dernière série de résultats montrent d'une part une accélération déjà observée en milieu protique polaire, et d'autre part qu'aucun des trois anions nucléophiles utilisés n'est incorporé dans la molécule. Comme nous avons déjà indiqué au paragraphe 6, cette observation constitue un test de l'aspect intramoléculaire et rapide de la réaction de transposition^{2,12}. Etant donné que cette dernière demeure stéréosélective dans les conditions de ces essais, il ne s'agit pas d'un transfert sous forme d'une paire d'ions intimes mettant en jeu l'anion Cl⁻, mais bien d'un mécanisme concerté compétitif avec la réaction d'élimination. Nous observons bien un mécanisme analogue pour les substitutions nucléophiles de type SN2' (MeOH, HBT, H₂O), ou SN2_i (Cl) de nature non ionique et concertée. Un schéma de ces réactions a été proposé dans la figure 15 § 6. Ce mécanisme concerté peut subir des variations dans les conditions acides : l'assistance électrophile y est manifeste ; elle accentue le caractère non synchrone de la rupture et de la formation des liaisons et entraîne l'intervention d'autres processus de décomposition de **3b**.

CONCLUSION

Nous avons pu mettre en évidence les réactions de transposition et nucléophiles à caractère concerté de l'ester glycidique α -chloré **3b**. L'action des amines décrite dans la cinquième partie viendra confirmer nos observations. Les résultats concernant les réactions des céto-esters α -halogénés **6** sont exposés dans les quatrième et cinquième partie. Il en ressort que contrairement à leurs isomères glycidiques **3**, ces composés réagissent préférentiellement avec les nucléophiles ioniques.

Le mécanisme concerté est un facteur clé de l'outil de synthèse stéréospécifique que nous étudions ici. Cet aspect des résultats est particulièrement appréciable en comparaison des bilans stéréochimiques rapportés dans la littérature, concernant les réactions des structures époxydiques fonctionnalisées. Notons que l'obtention des composés pyruvates α,β éthyléniques offre un intérêt dans la synthèse pharmaceutique (composés de type céphalosporines).

QUATRIEME PARTIE

CHLORO- ET OXY-ALKYLATION DE L'ANION OXALYLE

I. RÉSUMÉ

Chloroalkylation et hydroxyalkylation stéréospécifique de l'anion oxalyle formel " $\bar{\text{C}}\text{O}-\text{COOR}$ " par l'intermédiaire d'esters glycidiques α chlorés et α méthoxylés.

L'ester glycidique α chloré dérivé de la (5 α)cholestanone-3 se transpose thermiquement pour conduire stéréospécifiquement à un cétoester chloré à halogène équatorial. Celui-ci peut être transformé de façon exclusive en α -hydroxycétoester à hydroxyle axial par passage par un époxyester.

II. INTRODUCTION

L'alkylation fonctionnalisante stéréospécifique d'un anion oxalyle " $\bar{\text{C}}\text{O}-\text{COOR}$ " masqué sous forme d'un dihalogénoacétate a été définie dans la partie précédente de cette étude ainsi que dans un mémoire ^{1c}. Elle peut être représentée par la séquence I, II, III, IV, du schéma général (figure 1).

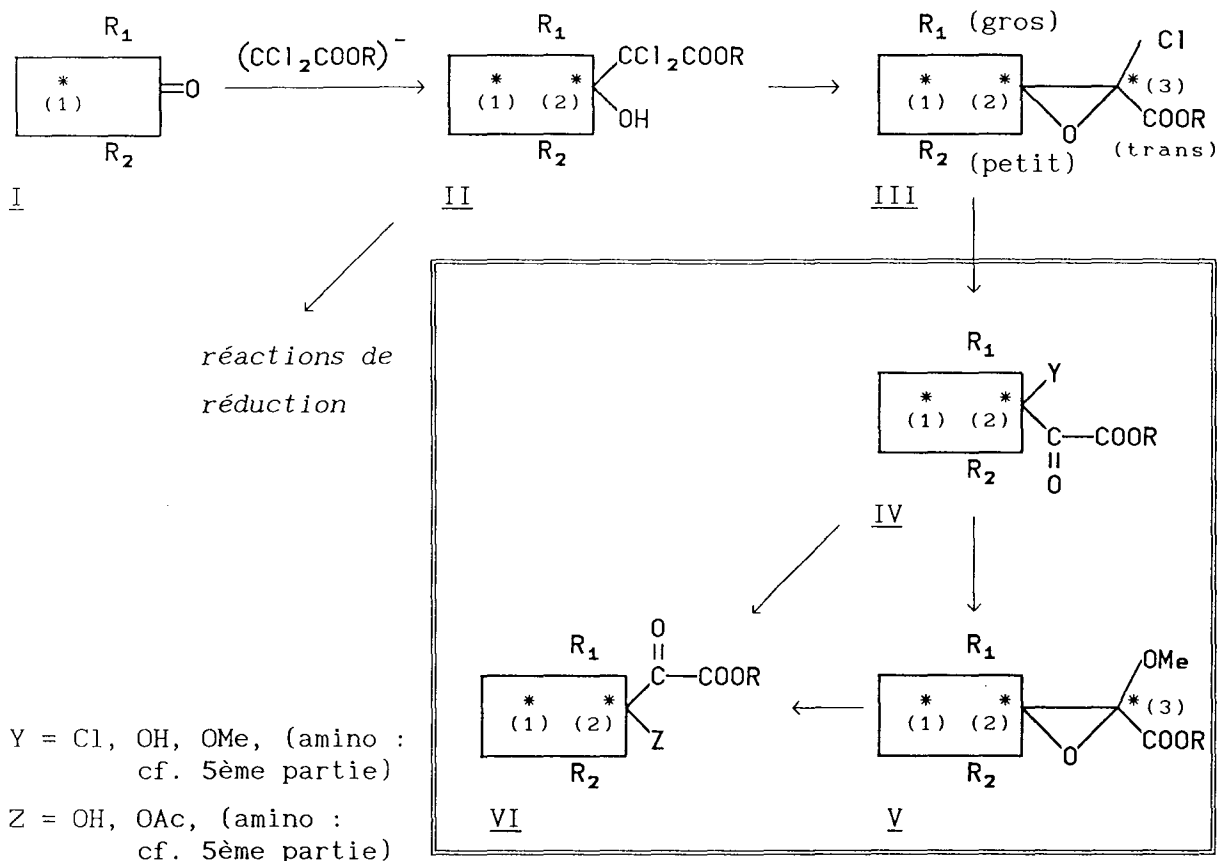
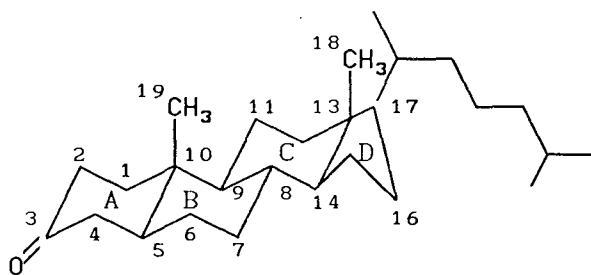


Schéma général de la réaction et en encadré, l'alkylation fonctionnalisante de l'anion oxalyle étudiée dans la quatrième partie.

figure 1



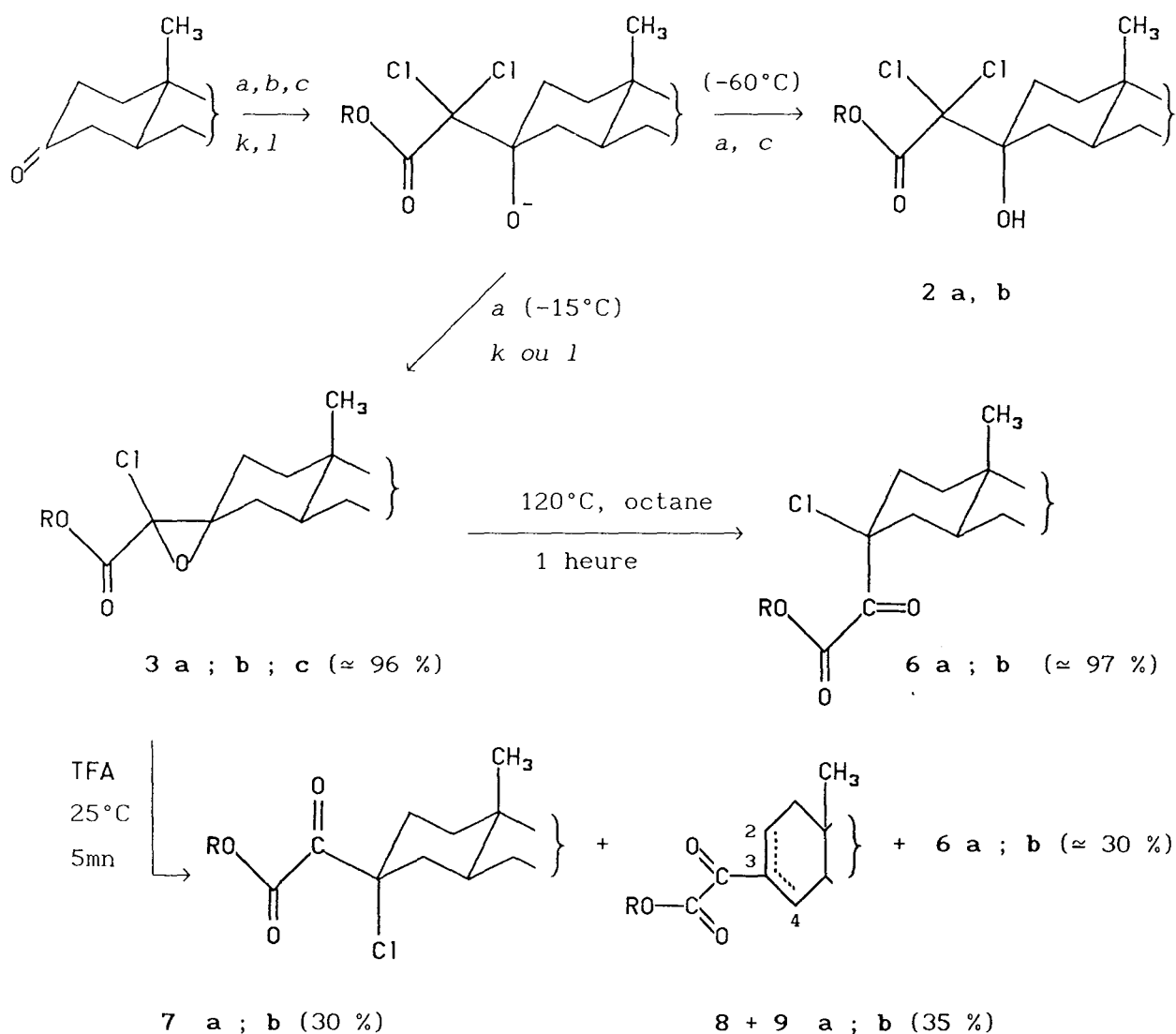
Le substrat carbonylé modèle : la (5α)cholestanone-3.

figure 2

A. Les réaction de l'anion $(\text{CCl}_2\text{COOR})^-$ sur la cholestanone 1 :

Elles sont rappelées dans la figure 3. Une halohydrine unique 2 est obtenue soit selon les conditions réversibles de la condensation

de "DARZENS" à basse température (a), soit sous régulation cinétique lors de la condensation des réactifs magnésiens (b) ou zinciques (c) ; L'ester glycidique α -chloré 3 est formé selon la réaction de "DARZENS" (a) à -15°C , stéréochimiquement contrôlée par l'étape de cyclisation ou selon d'autres méthodes utilisant la TDAP (tris-diméthylamino phosphine) (k) ou la technique de transfert de phase (l).



a : R = Me ; b : R = iPr ; c : R = tBu

TFA = $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$

méthodes (v. partie 2) a : Darzens ; b : magnésienne ; c : Reformatsky

k : technique TDAP ; l : transfert de phase

*Schéma des réactions préparatives des chloropyruvates 6 et 7
et des intermédiaires 2 et 3.*

figure 3

B. Transposition des esters glycidiques α -chlorés 3 :

Nous avons indiqué précédemment la spécificité de la transposition thermique conduisant aux cétoesters α chlorés 6. Cette réaction est lente dans l'hexane à reflux ; effectuée à reflux d'octane, elle est d'excellente valeur préparative. L'obtention de l'autre épimère n'est pour l'instant pas acquise de façon quantitative. Les meilleures conditions recherchées au cours d'une cinquantaine d'essais variés, consistent à transposer 3 dans l'acide trifluoroacétique.

C. Objectifs :

La séquence I, II, III, IV, V, VI, schématisée figure 1, montre comment nous avons poursuivi nos investigations sur le modèle de la (5 α)cholestanone-3 en vue d'exploration de nouvelles voies d'accès stéréospécifiques à des structures de type IX et X où X = OH (figure 4). Leur utilité apparaît dans des synthèses de sucres mais aussi d'analogues corticoïdes. Nous présentons dans la quatrième partie quelques réactions des chloropyruvates 6, 7 et de leurs dérivés : les méthoxyglycidates 19 et 30 correspondants, avec divers nucléophiles oxygénés. L'obtention de composés IX où X est un groupe aminé, est étudiée dans la cinquième partie.



Structures stéréochimiquement définies recherchées.

figure 4

III. RESULTATS ET DISCUSSION

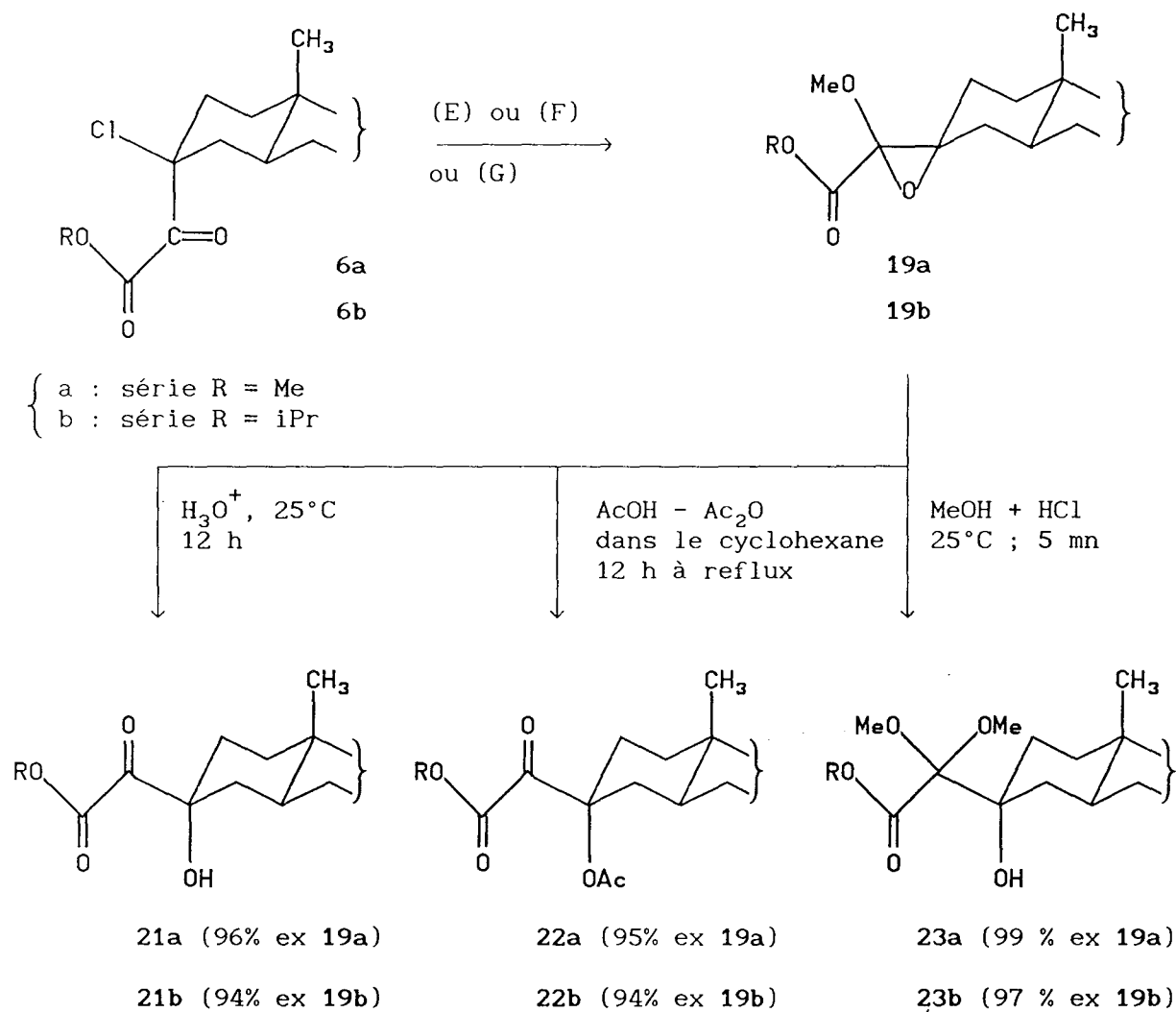
1. Action des nucléophiles MeO^- et CN^- sur les chloropyruvates 6

Les composés de type 6 réagissent à 25°C avec le méthylate de sodium pour donner, d'après STEVENS ¹⁵, COMBRET ¹⁶, AMOS ¹⁷, les esters glycidiques α méthoxylé stables 19a. Le dérivé 19b est obtenu à partir de 6a ou de 6b en utilisant dans ce dernier cas un excès de méthylate dans le méthanol - éther pour assurer la transestérification isopropyle / méthyle en cours de réaction. L'homologue isopropylique 19b peut être isolé à condition de traiter 6b à température plus basse (-15°C) par une quantité stoechiométrique de méthylate dans l'éther. Nous n'observons jamais en milieu basique, la formation d'acétal, comme c'est le cas pour les exemples d'époxyéthers cités par STEVENS ^{15,19} ou par HASSNER en position C-17 androstane ¹⁸.

Notons également l'action d'un autre nucléophile sur 6 : l'anion cyanure. Il conduit au composé 20a analogue au méthoxyglycidate de type 19 mais comportant, à la place du groupement méthoxy, le groupe CN (voir partie expérimentale). La chimie de ce dérivé n'a pas été étudiée plus en profondeur. Il offre cependant une structure qui en fait un candidat attractif pour l'étude des époxynitrile-esters spiraniques peu connus.

2. Série des composés affiliés à 6 : réactions du métoxyglycidate 20.

Les esters glycidiques α -métoxylés peuvent être ouverts dans diverses conditions acides (figure 5).

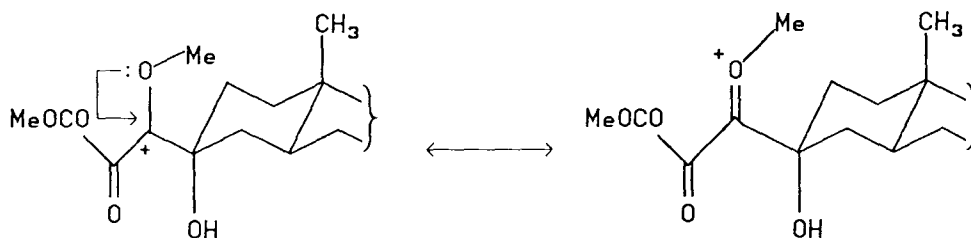


réaction	substrat	conditions de la réaction		résultat
(E)	6a	MeONa/MeOH/Et ₂ O	25°C ; 2 h	19a (90%)
(F)	6b	MeONa (en excès)/MeOH/Et ₂ O	" "	19a (88%)
(G)	6b	MeONa (q.stéchiom.) / Et ₂ O	-15°C ; 3 h	19b (65%)

Formation et ouverture des composés de type 19

figure 5

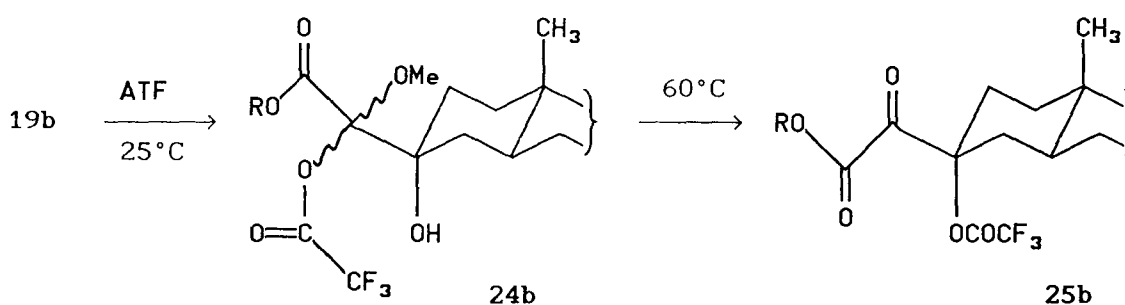
Le mécanisme et la stéréochimie des réactions des époxydes α -méthoxylés simples ont été discutés par STEVENS^{20,21}, HITE²² et HASSNER en série stéroïde¹⁸. La formation des époxyesters α méthoxylé **19** a lieu avec inversion de configuration du carbone porteur du chlore expulsé. Par contre l'ouverture de **19** en milieu acide a lieu avec rétention de la configuration de l'oxygène grâce à l'intervention de l'intermédiaire cationique stabilisé (figure 6).



Stabilisation du cation intermédiaire dans la réaction d'ouverture de 19.

figure 6

Nous avons d'autre part utilisé l'acide trifluoroacétique pour ouvrir l'époxyde **19b** en solution dans le minimum d'éther anhydre. La réaction effectuée à température ambiante permet d'isoler l'intermédiaire **24b** tandis qu'à 60°C c'est le trifluoroacétate **25b** homologue de **22b** qui est obtenu. Les composés **24b** et **25b** sont facilement hydrolysables en hydroxycétoste **21b**. La formation de **24b** et sa transformation en **25b** ont lieu selon un mécanisme de trans-acylation décrit par STEVENS^{20,26} dans le cas des époxyéthers traités par l'acide acétique ou trinitrobenzoïque. Ce mécanisme est vraisemblablement identique à celui de l'ouverture de **19b** par l'acide acétique où l'on observe directement la formation du produit trans-acylé **22b**.



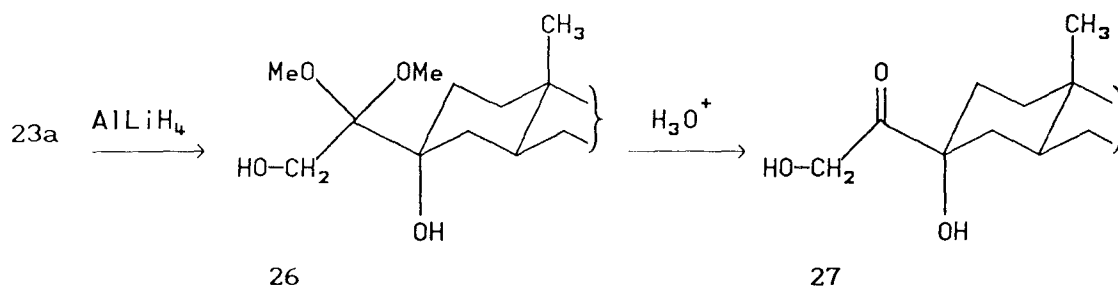
Action de l'acide trifluoroacétique sur 19b

figure 6b

3. Réactions du dérivé 23a

Le composé **23a** à fonction cétone protégée offre un intérêt évident pour l'accès à la chaîne latérale des corticoïdes, la réduction de

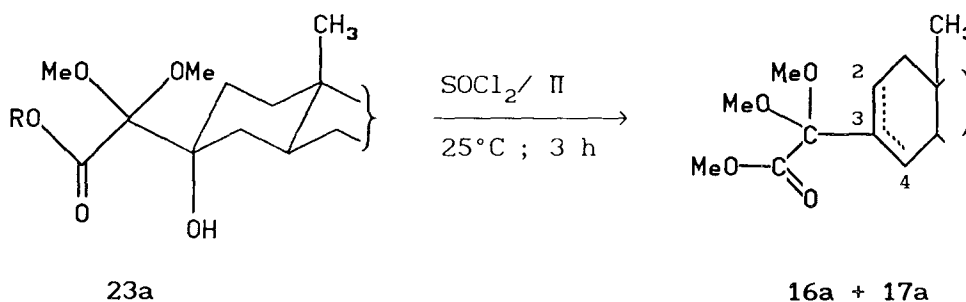
l'ester terminal pouvant être effectuée directement (figure 7).



Réduction de l'ester terminal de 23a

figure 7

L'action de $SOCl_2$ dans la pyridine sur l'acétal 23a conduit aux dérivés Δ_2 , Δ_3 éthyléniques 16a et 17a correspondants. Aucun des épimères chlorés 6a ou 7a n'est recueilli au cours de cette réaction ou d'autres essais effectués dans le toluène et le dioxane.

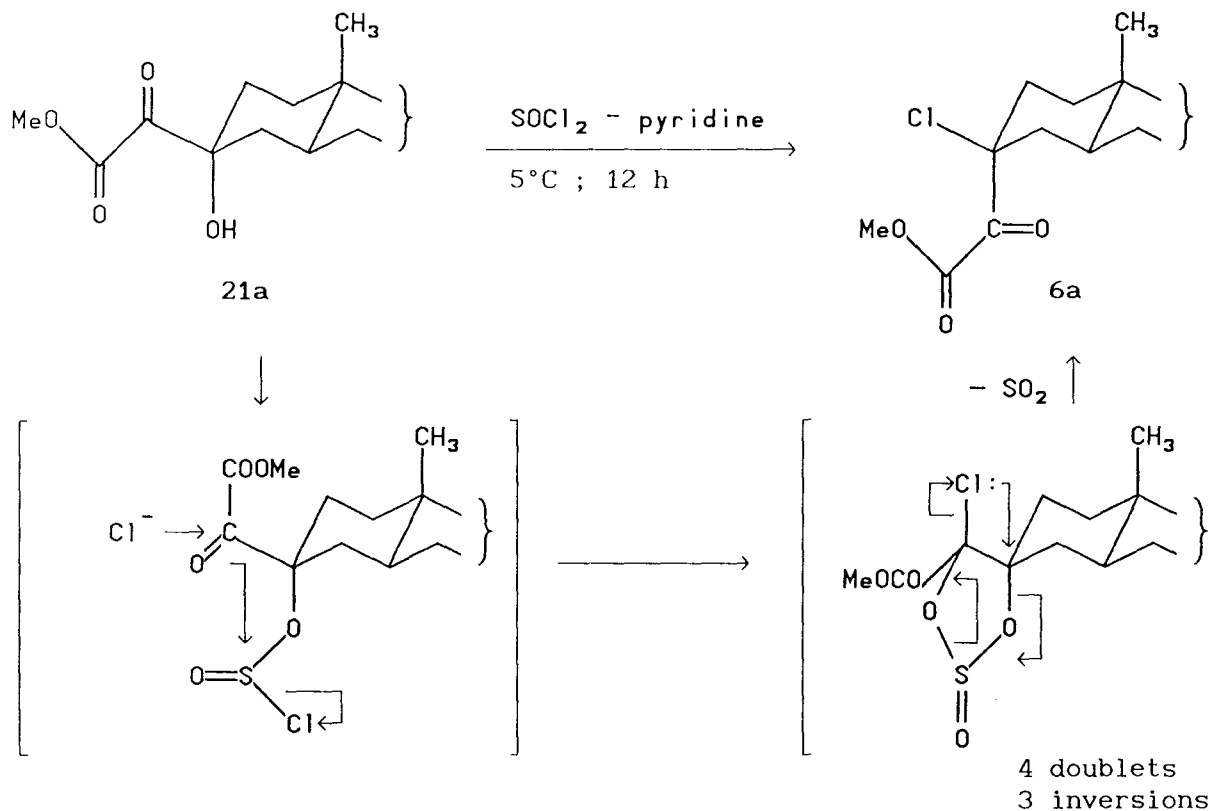


Action de $SOCl_2$ -pyridine sur 23a

figure 7b

4. Réactions de $SOCl_2$ et $COCl_2$ dans la pyridine sur le dérivé 21a

a) L'action de $SOCl_2$ dans la pyridine sur 21a conduit aisément à froid au dérivé chloré de départ 6a ; la même réaction effectuée sur l'épimère 13a conduit au chloropyruvate 7a. L'hypothèse d'une réaction de substitution nucléophile directe, sans intervention d'élimination d'un chlorosulfite axial et tertiaire, semble ici peu probable bien que non exclue.

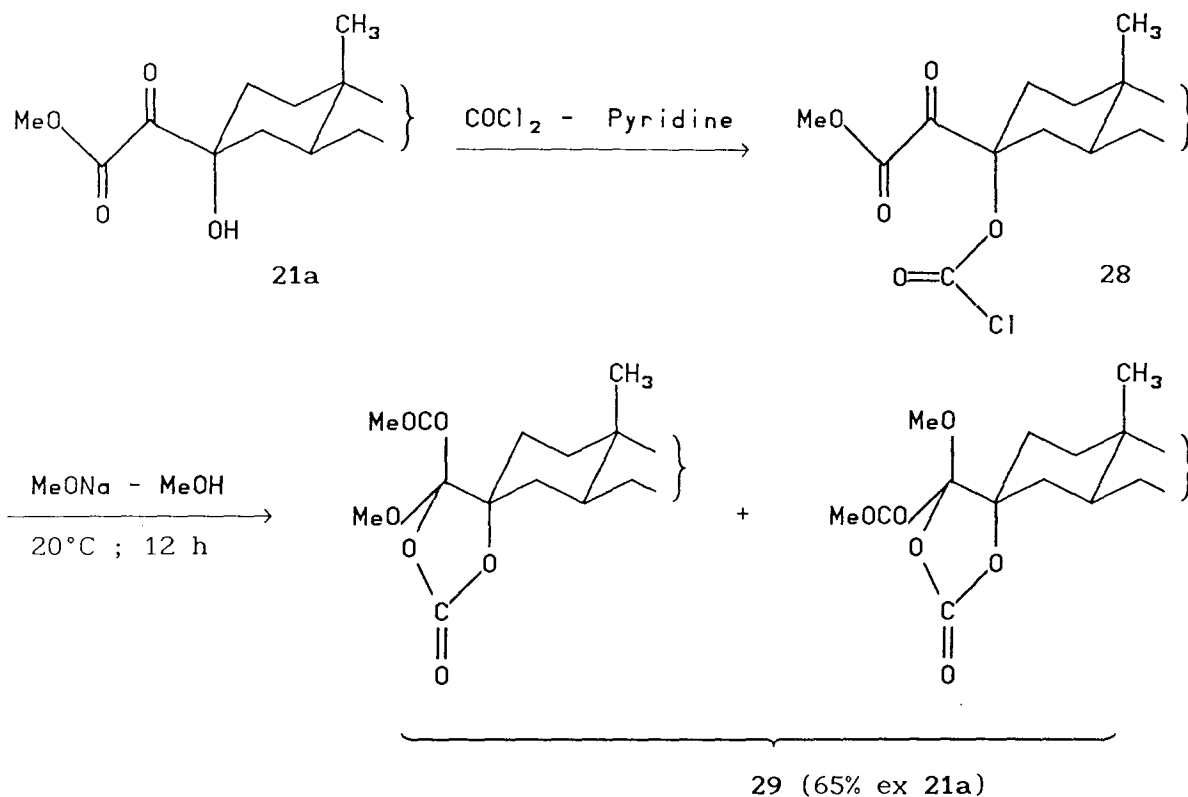


Mécanisme envisagé pour la réaction de SOCl_2 - pyridine sur 21a

figure 8

On peut aussi envisager un mécanisme faisant intervenir une participation du carbonyle suivie de la transposition thermique d'un sulfite cyclique chloré (figure 8). Ce schéma présente l'inconvénient de ne pas avoir de précédent concernant l'attaque nucléophile d'un carbonyle non activé, par un ion chlorure. Cependant des intermédiaires analogues à ceux invoqués dans la figure 8 ont pu être isolés dans la réaction de la figure 9, décrite ci-dessous.

b) *L'action du phosgène sur 21a*, utilisé dans les mêmes conditions que SOCl_2 ne conduit pas à 6a. Il se forme un chlorocarbonate stable 28 qui isolé ou non, réagit avec le méthylate de sodium pour former le mélange de méthoxycarbonates isomères 29. Cette réaction rend plausible par analogie le mécanisme proposé figure 8 pour le passage de 21a à 6a. Les structures des carbonates diastéréoisomères en C-3 présentés plus loin fournissent une confirmation supplémentaire de la stéréochimie des séries étudiées.

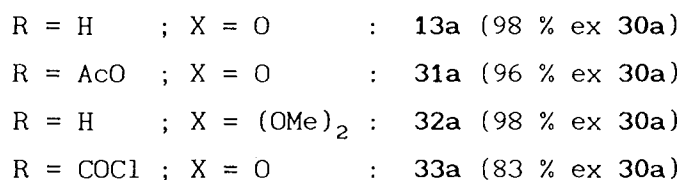
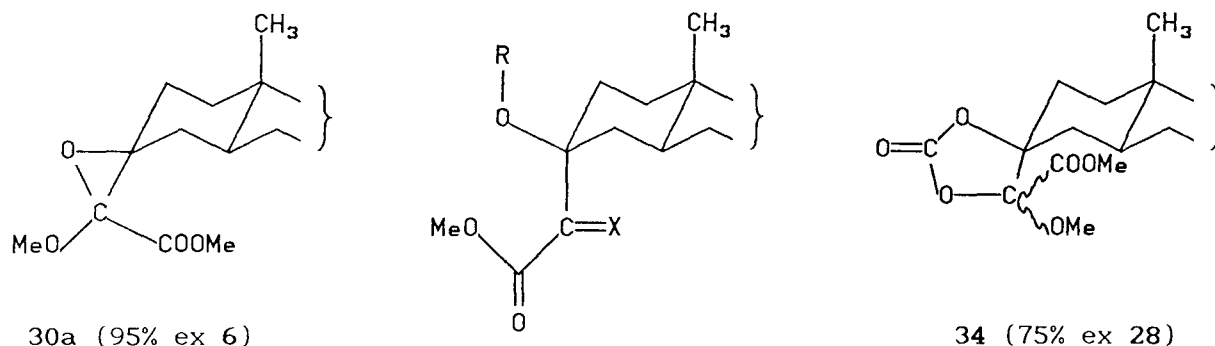


Carbonates cycliques 29 isolés par réaction de 21a avec le phosgène, suivie de l'action du méthylate.

figure 9

5. Série des composés affiliés à 7

Les réactions présentées figures 5, et 9 ont été répétées au départ du cétoester chloré 7a à halogène axial. Elles conduisent avec des rendements comparables respectivement aux produits 30a, 13a, 31a, 32a 33a et 34, rassemblés figure 10. L'accès à cette série reste limité du fait du faible rendement en 7a. Par ailleurs l'action de l'eau dans le dioxane sur l'ester glycidique α chloré fournit également 13a mais avec un rendement de 11% seulement. Un certain nombre d'essais d'hydrolyse du groupe gem-dichloroester de 2b (cf. figure 3) ont été effectués en milieu très acide ou en présence d'acides de LEWIS en vue de dégager un accès facile à l'épimère 13a de 21a. La remarquable stabilité de 2b dans ces conditions a constitué jusqu'à présent un obstacle à ce projet.



Série des composés obtenus à partir du chlorocétoester 7a.

figure 10

Le problème de l'obtention préparative des composés 7a, 30a et 13a reste à l'étude ; les carbanions de SCHLESSINGER²³ [(RS)₂C-COOR']⁻ pourraient être de bons candidats comme clé de cette série.

6. Structure des produits obtenus

a) Données spectrographiques

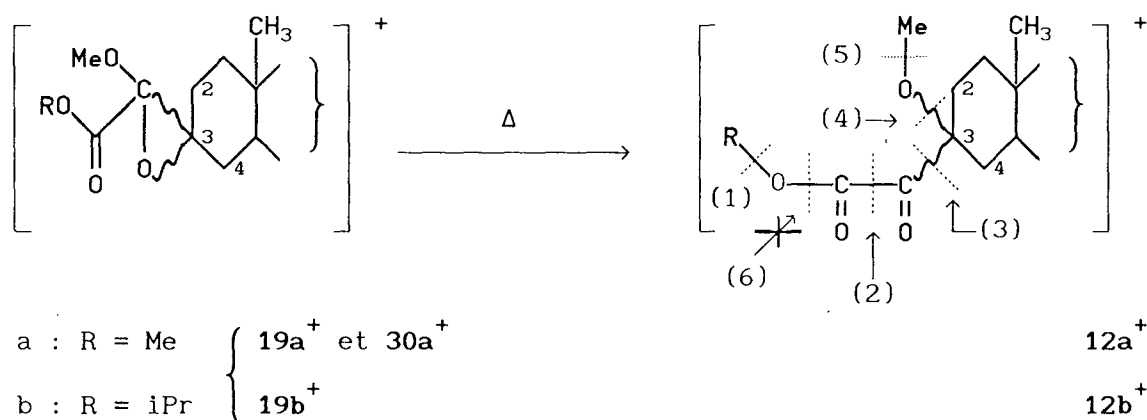
Les stéréochimies des composés 6 et 7 ont déjà été discutées^{1b}. Pour les autres produits cités ici, les structures sont en accord avec les données spectroscopiques I.R. et R.M.N. ; nous avons vérifié l'identité des spectres de masse des paires d'épimères (19a, 30a), (22b, 31b) et (29, 34) : les fragmentations sont décrites dans la partie expérimentale. Nous présentons uniquement ci-dessous les données des spectres concernant les métoxyglycidates de méthyle (19a, 30a) et un homologue isopropylique 19b qui offrent une analogie intéressante avec les résultats obtenus avec les isomères pyruviques correspondants 12a et 12b :

Les esters glycidiques : 19a et 30a, diastéréoisomères en C-3, présentent une fragmentation et un ion moléculaire (m/e = 488) communs qui s'interprètent aisément en admettant que ces composés se transposent dans les conditions d'utilisation du spectromètre de masse

comme indiqué sur la figure 11.

Ce schéma est corroboré par la similitude des spectres de 19a et 30a et celui de l'ester pyruvique 12a. Cependant la différence d'intensité des pics parents, d'une part de 19a et 30a : relativement intenses, d'autre part de 12a : à peine visible, indique que la molécule d'ester glycidique est thermiquement stable et que l'ionisation précède la transposition. Cette stabilité a été vérifiée en soumettant 19a et 30a à une température de 100°C, sous pression réduite, hors spectromètre, conditions dans lesquelles seule la sublimation des produits est observée.

Les groupe ester d'isopropyle des isomères 19b et 12b permet de différencier les coupures mettant en jeu les fonctions ester et méthyl-éther : on reconnaît ainsi la fragmentation selon (4) (perte de CH₃O), accompagnée de la formation d'une double liaison en C-3 du cycle par élimination d'un hydrogène en C-2 ou en C-4, alors que la formation d'un ion acétylacylum selon (6) n'est pas observée.

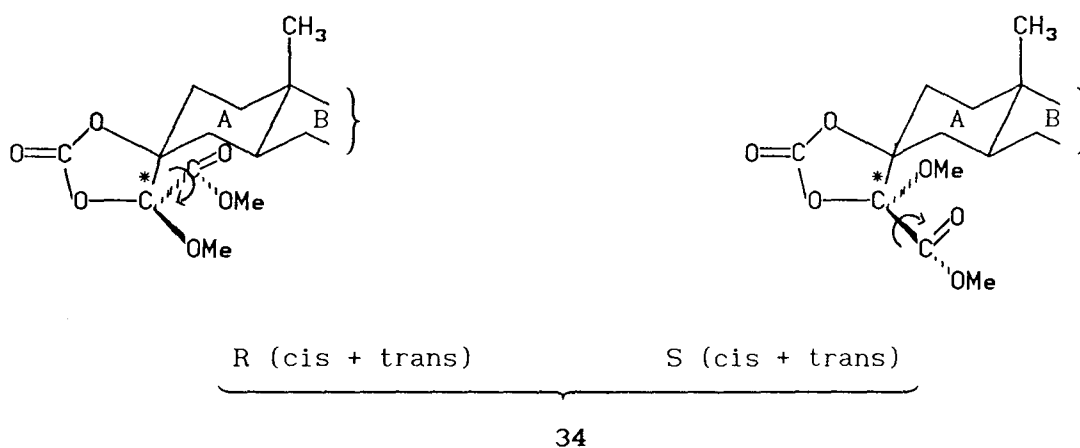


Modes de fragmentations probables en spectrographie de Masse pour les composés isomères : 19, 30 et 12
 (cf. partie expérimentale tableau 2)

figure 11

Les configurations discutées ici sont également confirmées par le fait que le carbonate cyclique 34 se caractérise en chromatographie et en RMN par l'existence distincte de ses deux isomères R et S. Les différences physicochimiques notables entre ces deux composés qui n'apparaissent pas sur les épimères de 29 doivent être attribuées à la forte interaction des substituants OMe et COOMe avec le cycle A du stéroïde (cf. figure 12). Deux taches contiguës apparaissent en ccn :

34a et 34b par ordre de polarités croissantes. 34b, majoritaire à 82%, peut être isolé par chromatographie sur colonne de gel de silice : sa configuration absolue n'est pas déterminée actuellement. La comparaison des spectres RMN de 34a et du mélange 34a + 34b fait apparaître un écart de plus de 0,1 ppm en faveur des déplacements chimiques des protons des groupes méthyl ether et ester de 34b par rapport à ceux de 34a. De plus un dédoublement des deux pics métoxy est visible pour chacun des deux isomères et n'est pas affecté par l'élévation de température lors d'enregistrements effectués dans C_6FCl_5 entre 25°C et 110°C. Il est interprété par l'empêchement stérique à l'interconversion de type s-cis / s-trans du carbo-méthoxy, nécessairement parallèle au plan du cycle A. Des essais de fractionnement ont été tentés parmi lesquels des cristallisations successives qui ont permis d'isoler l'un des deux conformères 34b1 de 34b. Celui-ci présente des pics métoxy éther et ester uniques permettant la résolution du spectre de 34b.



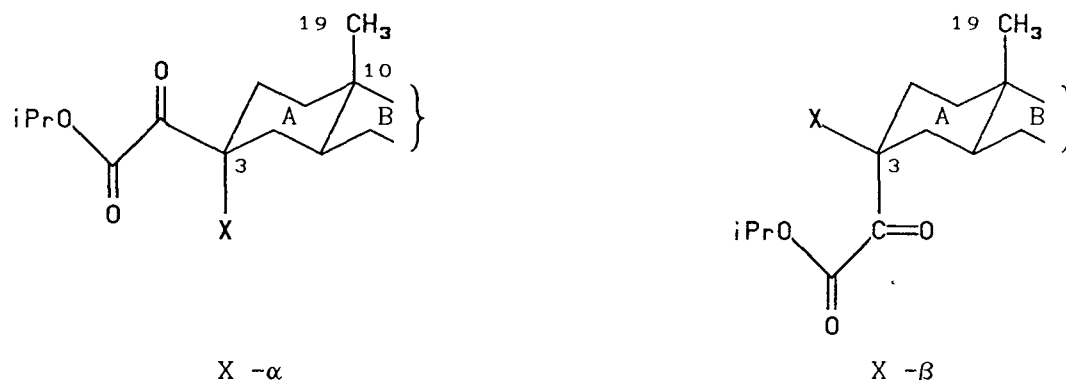
Configurations du carbonate cyclique 34.

figure 12

b) *Corrélation RMN / σ_1 de Hammet*

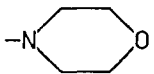
Une corrélation R.M.N. des déplacements chimiques du méthyle 19 des deux séries X- α et X- β (figure 13) avec les σ_1 de Hammet des substituants X (tableau 1) a également été mise en évidence et représentée figure 14. Pour montrer une corrélation plus nette, nous avons joint aux produits décrits ici, les deux épimères aminés α et β

(X = morpholino) respectivement 36b et 35b qui sont présentés dans la cinquième partie ainsi qu'un épimère méthoxylé 12b déjà décrit (troisième partie) et dont la configuration β équatoriale découle de sa formation à partir de l'ester glycidique α chloré 3b. Ce déplacement chimique est dans le cas de la série X - β , lié aux σ_i définis par la relation d'HAMMET concernant les acides bicyclo [2 2 2] octane carboxyliques ; cette relation a été utilisée pour définir l'effet de champ d'un substituant ²⁴ et des corrélations avec les variations de déplacement chimique en R.M.N. du fluor ont été effectuées par RITCHIE ²⁵. Dans la série X - α où le cycle A fait écran entre X et les protons servant de sonde, ce déplacement chimique est constant.



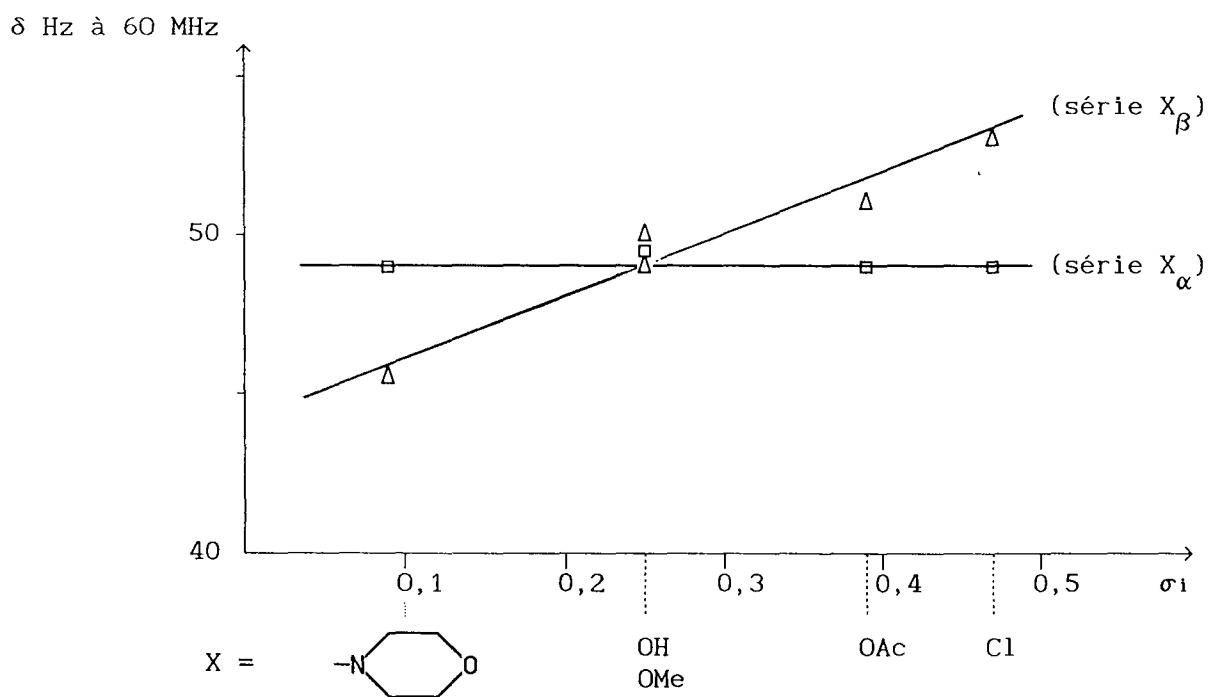
Configurations des dérivés oxalylés α substitués.

figure 13

Numéro du produit	X_β	35b	12b	13b	31b	6b
	X_α	36b		21b	22b	7b
X			-OMe	-OH	-OAc	-Cl
σ		0,10	0,25	0,25	0,39	0,47
$\delta_{(Me-19)}$ Hz à 60 MHz	X_β	45,7	49,5	50	51	53
	X_α	49		50	49	49

Déplacement chimique du Me-19 versus σ_1 de Hammet pour le substituant X. (cf. figure 14).

tableau 1



Corrélation déplacement chimique versus σ_1 de Hammet (cf. tableau 1).

figure 14

IV. CONCLUSION

Nous disposons à ce stade de notre étude de composés clés de type I, II, III, IV, V, (cf. figure 1 et schéma général p. I). La méthode de chloro et oxy-alkylation est particulièrement attractive pour la préparation de dérivés multifonctionnels avec des stéréochimies définies : son application à un substrat cyclique conformationnellement homogène permet le contrôle stéréochimique total.

Nous nous proposons d'étendre cette réaction vers la préparation de dérivés de type IX et X (cf figure 4) où X est un substituant variable. L'importance de l'obtention d' amino cétoesters IX en ont fait l'objet d'une étude prioritaire exposée dans la partie suivante.

CINQUIEME PARTIE

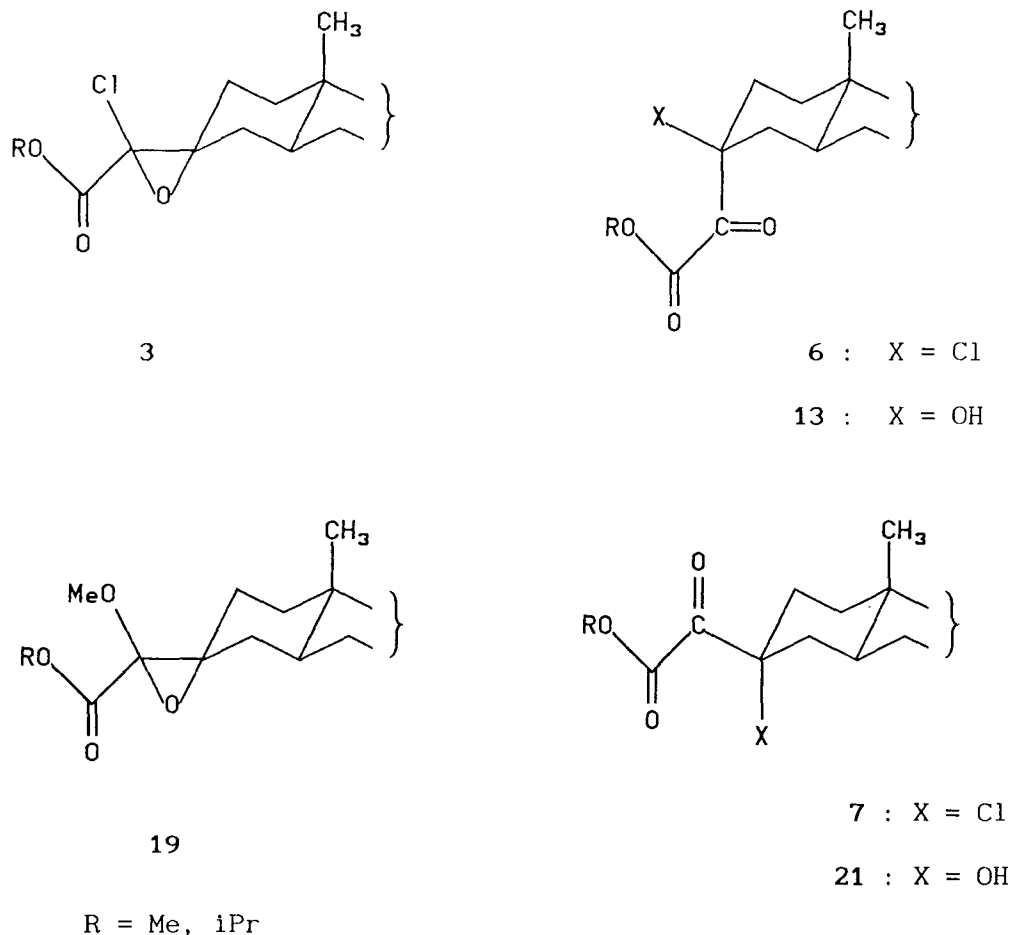
AMINOALKYLATION DE L'ANION OXALYLE

I. RÉSUMÉ

Nous avons effectué l'étude stéréochimique comparée des réactions d'amines sur l'ester glycidique α chloré, formé à partir de la (5 α)cholestanone-3 et sur l'isomère pyruvique α chloré qui est son produit de transposition thermique : la substitution du chlore fournit un accès stéréospécifique aux aminocétoesters (ou aux amides correspondants) comportant le groupe aminé dans les configurations respectives équatoriale et axiale.

II. INTRODUCTION

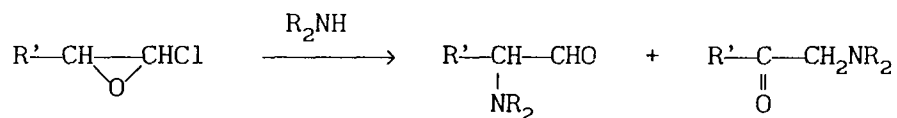
Les parties précédentes décrivaient la formation stéréochimiquement contrôlée de composés du type 3, 6, 7, 13, 19 et 21 (figure 1) à partir de la (5 α)cholestanone et de dichloroacétates d'alkyle. Les préparations des dérivés de la cholestanone-3 α oxalylés, α fonctionnalisés ont été réalisées à partir des réactions des esters glycidiques α chlorés 3 et α méthoxylés 19^{1,2}. Nous décrivons ici l'obtention d'analogues aminés, directement à partir de 3 et 6.



Structures des esters glycidiques α -chloré 3 et α -méthoxylé 19 et de leurs dérivés : les cétoesters α -substitués 6, 7, 13 et 21

figure 1

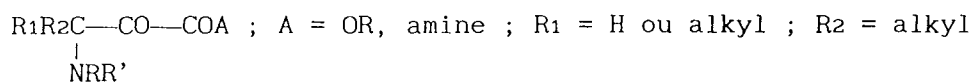
La réaction des amines sur des époxydes α chlorés simples avait été examinée par KIRRMAN, DUHAMEL et NOURI-BIMORGUI qui avaient observé la formation de composés carbonylés α aminés isomères ⁸ :



Les composés carbonylés α -halogénés traités par ces nucléophiles azotés subissent, quand leur structure ne permet pas un réarrangement de type Favorsky, des réactions de substitution ou de déshydrohalogénéation (ou les deux) selon les possibilités ^{8a,9,10,11}.

VILLIERAS, FERRACUTTI et COMBRET ont abordé l'étude de la

réactivité des esters glycidiques α chlorés aliphatiques avec les amines primaires et secondaires et ont souligné la sélectivité de l'obtention des dérivés β aminés de l'acide pyruvique ¹² :

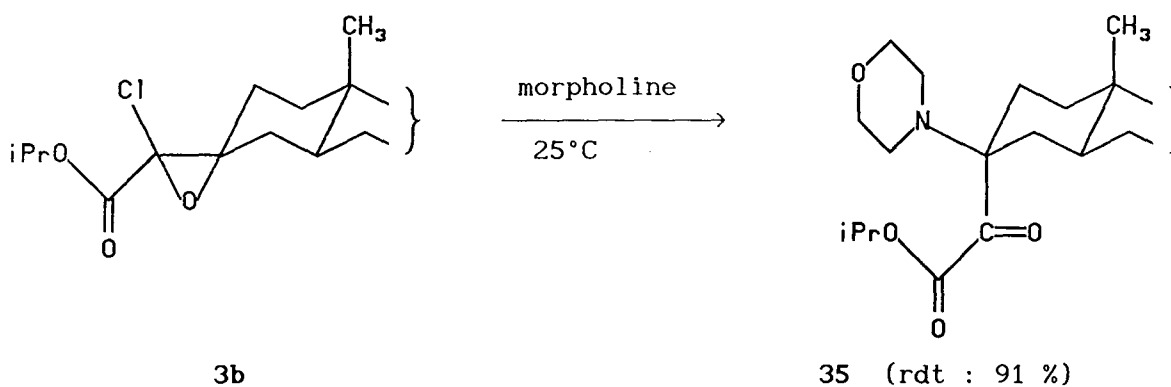


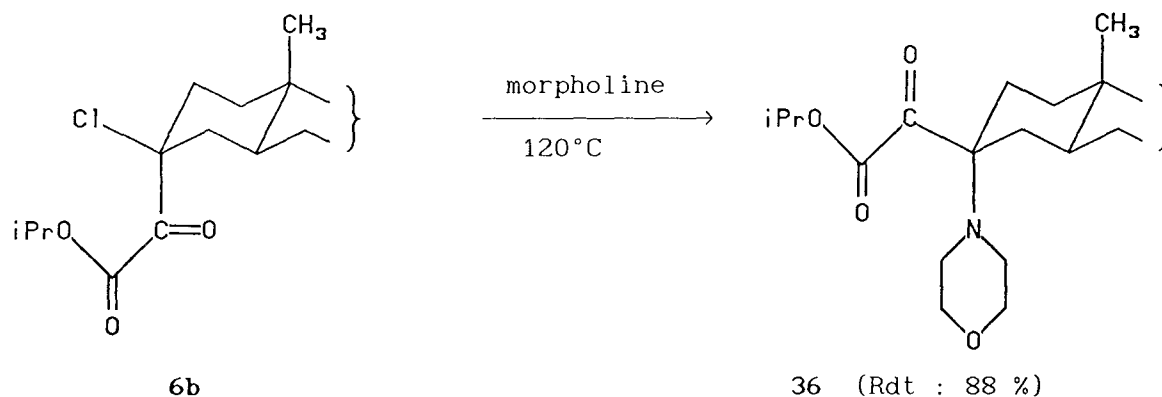
IV. RÉSULTATS ET DISCUSSION

1) Action d'une amine secondaire : la morpholine.

A) RÉSULTATS :

La réaction de la morpholine en excès sur **3b** conduit rapidement à température ambiante à l'aminocétoester **35**. Par contre **6b** ne réagit que plus lentement à reflux de morpholine pour donner **36** épimère de **35**. Ces réactions sont indiquées sur la figure 2. Dans le cas d'esters isopropyliques, on n'observe aucune formation d'amide. Dans le cas de l'ester méthylique **6a** homologue de **6b**, on obtient l'aminocétoamide correspondant à **36**.





Réactions comparées des esters glycidiques 3b et pyruviques 6b avec la morpholine.

figure 2

B) STRUCTURES :

a) *Mesures des pKa des amines épimères*

Les attributions stéréochimiques des composés 35 et 36 sont tout d'abord confirmées par une importante différence de basicité. Les pKa de ces amines, mesurés par spectrophotométrie dans un mélange méthanol-dioxane 1-1 (indicateur : Rouge Congo), présentent une différence d'environ 1,5 unité de pK, le plus basique étant 35. Ces résultats concordent avec les mesures effectuées par la méthode potentiométrique (cf. partie expérimentale). D'autre part on isole aisément le trifluoroacétate de 35 stable, alors que celui de 36 est très rapidement décomposé au contact de l'eau. La basicité amoindrie des amines axiales et encombrées est bien connue ^{3,4}.

b) *Comparaison des polarités en CCM*

Ces faits concordent également avec l'observation de la plus grande polarité de l'amine équatoriale 35 par rapport à son isomère axial 36, constatée en chromatographie sur couche mince de gel de silice ; l'élution des deux épimères avec le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10) donne les résultats suivants : Rf(35) = 0,35 ; Rf(36) = 0,45. Cet ordre des polarités est en accord avec la règle selon laquelle l'isomère le moins retenu est celui dont le groupe polaire est en position axiale moins accessible car protégé par la

cage des deux hydrogènes axiaux en β ^{5a,b}. Nous avons fait la même observation avec les α hydroxycétoesters diastéréoisomères en C-3 ². Cet ordre des polarités est observé par chaque paire d'amines épimères décrites plus loin.

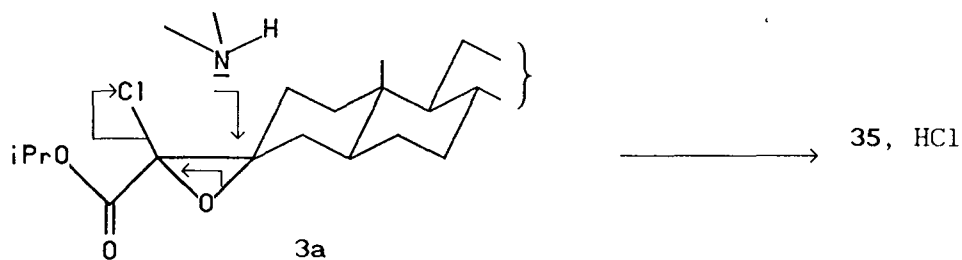
c) *Corrélation RMN / σ_i de Hammet*

Signalons enfin la confirmation supplémentaire apportée par la corrélation stéréochimique par RMN entre δ ¹H(Me-19) et σ_i que nous avons établie ² pour les composés du type 6 et 7 avec X = Cl, OR, NRR'.

C) MÉCANISMES DE RÉACTION :

a) *Réaction du chloroglycidate*

La réaction de l'ester glycidique α chloré (figure 3) relève d'un mécanisme par attaque directe du cycle époxydique, du type SN₂' modifié tel qu'il est proposé par DUHAMEL et col. ⁶, HASSNER et CATSOULACOS ^{7a}.

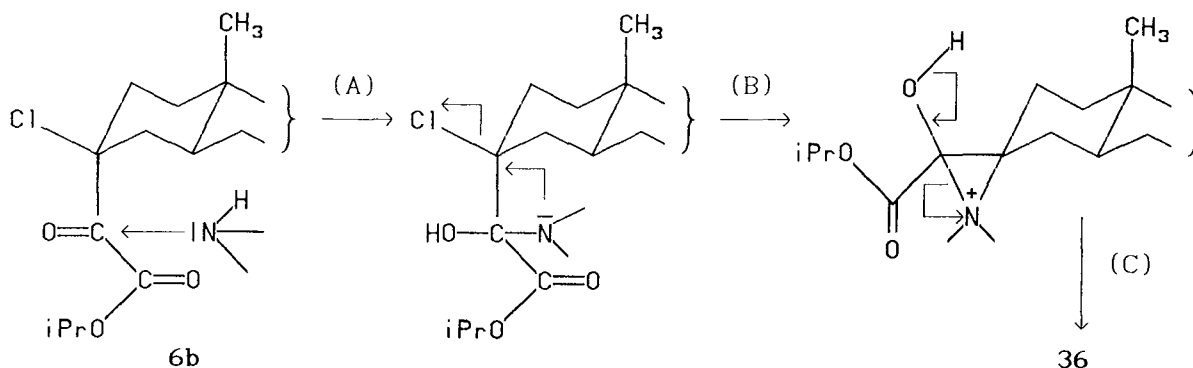


Mécanisme SN₂' de l'attaque de l'ester glycidique 3a par la morpholine et les amines primaires.

figure 3

b) *Réaction du chloropyruvate*

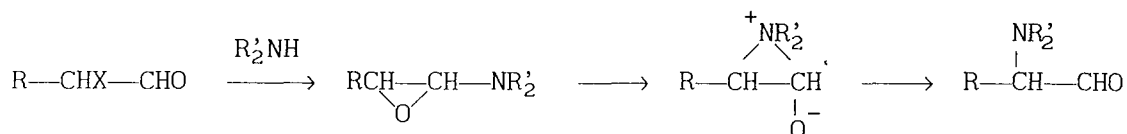
Par contre l'obtention de 36, apparemment une réaction SN₂ sur un carbone tertiaire, nous paraît plutôt impliquer la participation du carbonyle selon le schéma de la figure 4 :



Mécanisme de la substitution du chlore de 6b
par le groupe morpholino.

figure 4

L'intervention de l'intermédiaire aziridinium a déjà été évoquée par KIRRMANN et coll. ^{8a} :



La stéréochimie de 36 fait cependant rejeter dans notre cas la formation préliminaire d'un cycle époxydique.

Ces réactions sur le modèle cholestanique montrent la parfaite spécificité de l'obtention des épimères 35 et 36 à partir de 3a et 6b. Rappelons que la réaction 3a → 6a est quantitative. Cette remarquable propriété trouvera des applications en synthèse.

2) Action des amines primaires

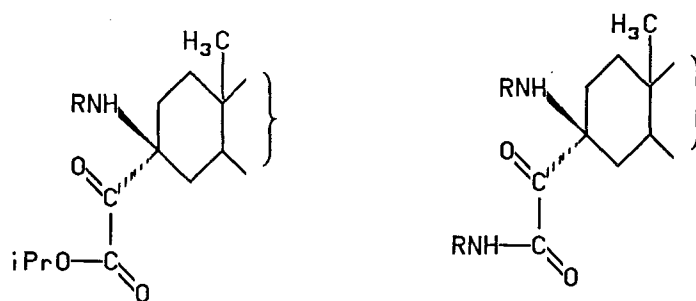
A) RÉACTIONS SUR LE CHLOROGLYCIDATE 3b

a) Les réactions de $i\text{PrNH}_2$ et MeNH_2 , représentées figure 5, sont conduites dans les conditions indiquées dans le tableau 1. A partir de l'ester glycidique 3b, nous avons pu définir les modes opératoires pour l'obtention sélective soit d'amides, soit d'esters.

b) La réaction de NH_2NH_2 pur avec 3b fournit un mélange très complexe de produits dont aucun n'a pu être isolé pur par chromatographie sur colonne.

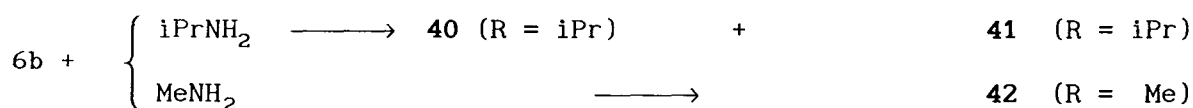
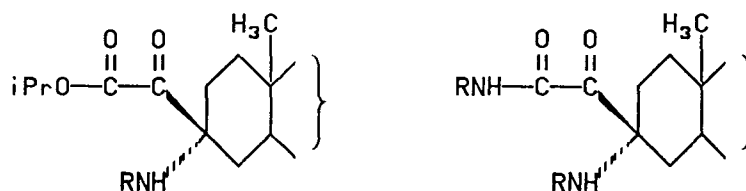
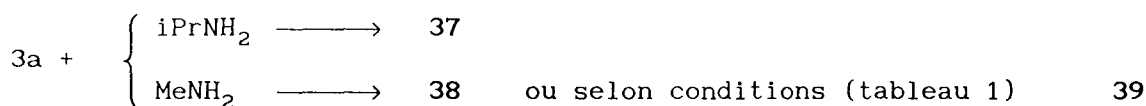
B) RÉACTIONS SUR LE CHLOROPYRUVATE 6b

Par contre l'aminocétoamide est formé majoritairement dans tous les essais que nous avons effectués sur le chloropyruvate 6b, excepté la réaction de la méthylamine liquide qui conduit à l'hydroxycétoester 21b.



R = iPr : 37
R = Me : 38

39



Produits majoritaires obtenus par action des amines primaires sur les composés 3b et 6b (excepté MeNH_2 liquide + 6b). (Cf tableau 1).

figure 5

Réactifs	Produits		
	ester	amide	autres
chloroglycidate 3b + :			
1) morpholine, 10 mn, 25°C	35 : 91 %		
2) <i>i</i> PrNH ₂ , 30 mn, 25°C	37 : 95 %		
3) MeNH ₂ en solution dans l'hexane, 3h, 25°C	38 : 31 %	39 : 66 %	
4) " en solution dans le pentane, 12 h, 25°C		39 : 92 %	
5) " liquide, 4 h, 25°C		39 : 95 %	
6) " gazeux, 10 h, 25°C	38 : 80 %		
chloropyruvate 6b + :			
7) morpholine, 120°C, 1 h	36		
8) <i>i</i> PrNH ₂ , 2 h, 25°C	40 : 40 %	41 : 44 %	{ cholestanone 9 % 21b : 4 % cholestanone 11 %
idem 98 h		41 : 82 %	
9) MeNH ₂ en solution dans l'hexane, 24 h, 25°C MeNH ₂ liquide		42 : 84 %	21b : 92 %
10) NH ₂ NH ₂ , 12 h, 25°C			43 : 79 %

*Résultats des réactions des amines sur le chloroglycidate 3b
et sur le chloropyruvate 6b.*

tableau 1

Trois types de résultats sont observés avec **6b** selon l'amine utilisée et les conditions des réactions suivantes :

a) Action de *i*PrNH₂ sur :

Les observations en CCM notées au cours de cet essai montrent la formation initiale d'une seule tache visible, correspondant à l'aminocétoester **40**. L'amide **41** plus polaire apparaît ensuite pour se renforcer avec l'avancement de la réaction ; il est accompagné de 3

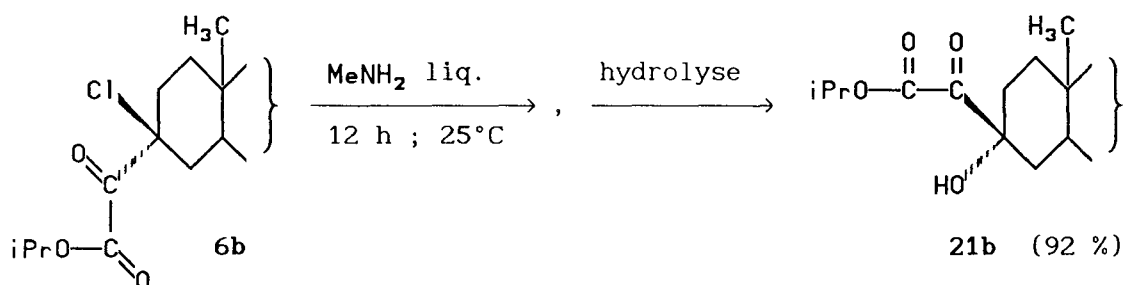
produits secondaires : d'une part **45** sur lequel nous reviendrons est révélé par une tache située entre **40** et **41** mais n'est plus détectable si l'échantillon chromatographié est préalablement hydrolysé ; d'autre part la cholestanone et l'hydroxycétoester **21b** qui sont représentés par deux taches plus polaires. Après disparition du produit de départ **6b** (2 heures de réaction) et hydrolyse, la proportion des produits majoritaires isolés est $40/41 = 40/44$. L'amidification de **40** en **41** est totale si on laisse le mélange réactionnel évoluer durant 4 jours supplémentaires ; parallèlement le composé minoritaire **21b** est presque quantitativement converti en cholestanone (cf tableau I). Le mécanisme de cette réaction sera examiné à la lumière des résultats des autres essais exposés ci-dessous.

b) *L'action de MeNH₂ en solution dans l'hexane :*

Elle est orientée exclusivement vers la formation de l'aminocétoamide **42** correspondant. Le schéma réactionnel est analogue à la séquence présentée figure 4.

c) *L'action de MeNH₂ liquide :*

La méthylamine utilisée comme solvant et réactif conduit non pas au produit de substitution aminé mais à l'hydroxycétoester **21b** comme le montre la figure 6 :

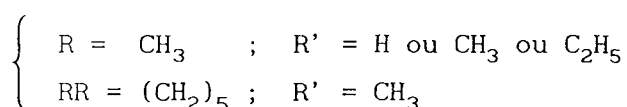
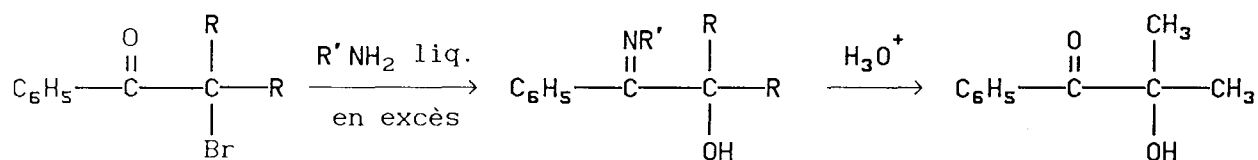


Réaction de la méthylamine liquide sur le chloropyruvate 6b.

figure 6

La possibilité d'un passage direct du chloropyruvate à **21b**

est remarquable pour la préparation de "séco-corticoïdes" à visée anti-inflammatoire. Ce résultat est à rapprocher de ceux de STEVENS qui a étudié la réaction de la méthylamine et de l'éthylamine liquides sur des composés carbonylés α -chlorés ne contenant pas d'hydrogène ni en α ni en α' : il a constaté en règle générale la formation des α -hydroxyimines correspondantes dont l'hydrolyse aisée en milieu acide permet l'obtention des dérivés analogues à 21b comme indiqué figure 7⁹ :



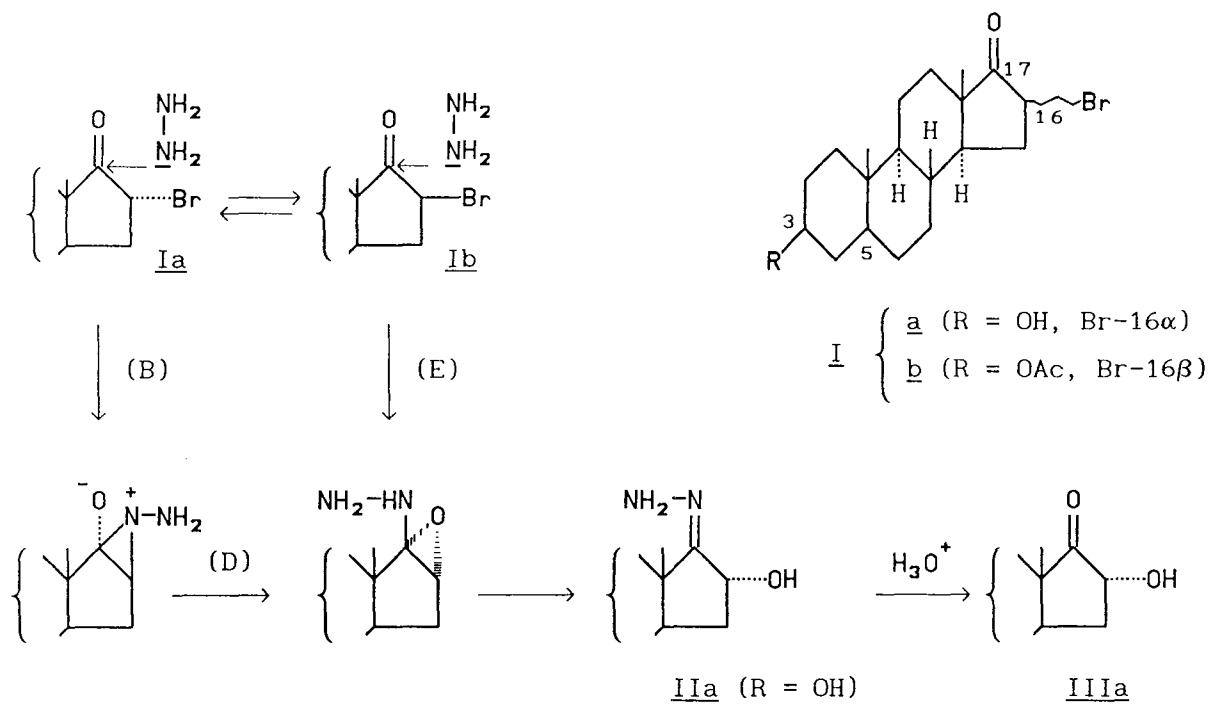
Action de NH₃ et d'amines primaires liquides sur des α -bromoalkylphénones (Stevens).

figure 7

d) Action de NH₂NH₂

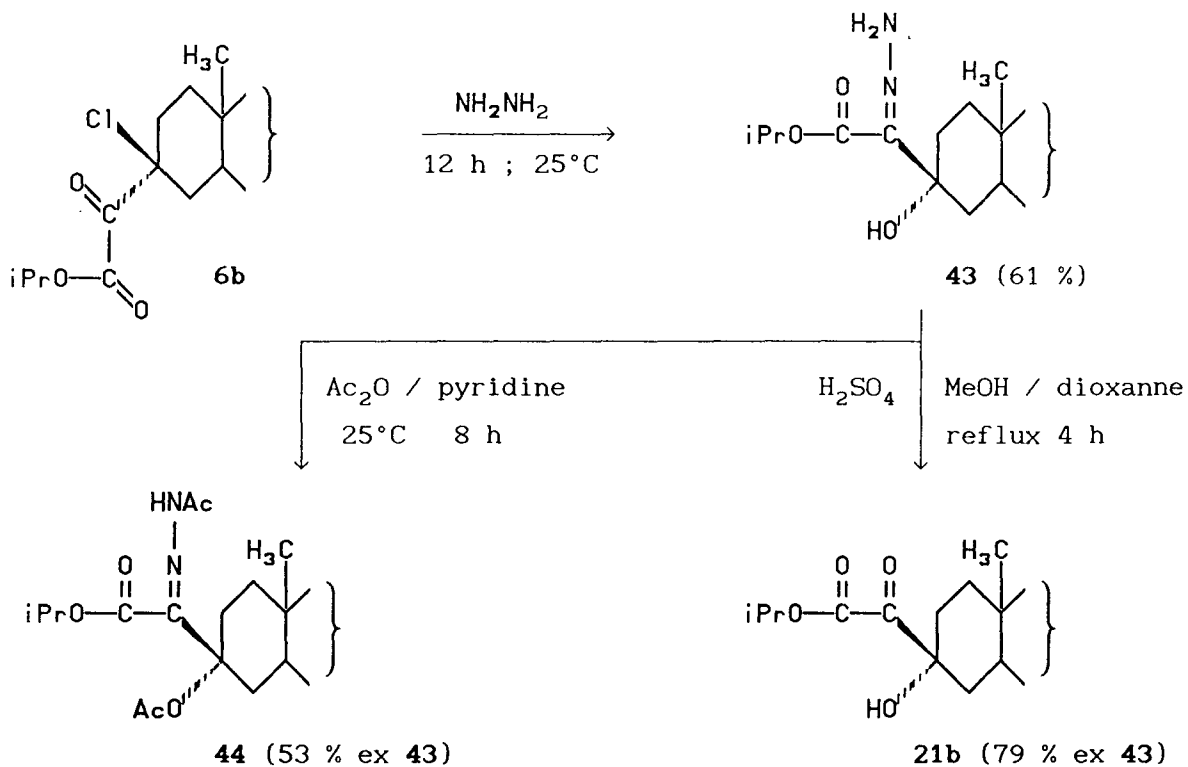
CATSOULACOS et HASSNER^{7b} ont décrit l'attaque de l'hydrazine sur le groupe carbonyle des bromo-16 céto-17 stéroïdes I ; comme le montre la figure 8, celle-ci conduit au dihydroxy-3 β , 16 α (5 α)androstano-17 hydrazone IIa qui est hydrolysable en IIIa. De même Ia traité par le chlorure d'hydroxylamine en présence de EtONa conduit à l'oxyme analogue à IIa^{7c}.

Dans le but de mettre en évidence un éventuel intermédiaire du même type précurseur de 21b, nous avons effectué la réaction de l'hydrazine sur le chlorocétoester 6b et avons isolé l'hydrazone 43 (figure 9).



Action de l'hydrazine en série céto-17 bromo-16 stéroïde (Catsoulacos).

figure 8



Action de l'hydrazine sur le chloropyruvate 6b.

figure 9

La structure du composé **43** et celle de son dérivé diacétylé **44** sont en accord avec les données spectrographiques IR et RMN et pour ce dernier avec les fragmentations observées en spectrométrie de masse. L'attribution stéréochimique est confirmée par l'hydrolyse acide de **43** qui conduit à l'hydroxycétoester **21b**. Un schéma via l'hydroxyiminoester est donc justifié lors de la formation de **21b** alcool au cours des réactions de **6b** avec $iPrNH_2$ et $MeNH_2$ liquide. Cet intermédiaire correspondrait au produit **45** détecté en CCM dans le cas de l'isopropylamine.

C) MECANISMES DES REACTIONS DU CHLOROPYRUVATE **6b**

Ces résultats montrent, comme l'avait fait remarquer STEVENS ⁹, l'influence déterminante des conditions opératoires sur le cours de ce type de réaction. La formation, d'une α -hydroxyimine au lieu de l' α -aminocétoester pourrait à priori résulter d'une alternative à l'évolution (C) du cycle aziridinium de la figure 4 : celle-ci serait, à l'inverse de l'exemple de KIRRMANN cité plus haut, le passage au cycle oxygéné. Cette conversion est illustrée figures 8 et 10 par l'étape de type (D). D'autres schémas envisageables (E), (F), (G) sont représentés sur la figure 10.

On remarque immédiatement que seuls les mécanismes (E) et (F) sont compatibles avec la stéréochimie de la réaction et que la deuxième éventualité entraîne la substitution de l'halogène tertiaire d'une α -chloroimine au cours de l'hydrolyse : nous la considérons comme peu vraisemblable dans notre cas ; cette hypothèse a été écartée sur la foi de faits expérimentaux par STEVENS dans l'exemple de la réaction de la figure 7. Par contre la formation directe de l'époxyamine selon le schéma (E) au lieu de l'ion aziridinium selon (B) est rendue plausible par l'analogie avec la réaction de MeO^- sur **6b** qui permet d'isoler l'homologue métoxylé ².

Le processus de la formation d'imines isolables ou non dans les conditions que nous avons définies, présente par ailleurs des similitudes avec la réaction du méthylate sur les céto-17 stéroïdes α -bromés qui conduit aux acétals via les époxyéthers correspondants ^{7d}. Rappelons que des époxyamines du type représenté figure 11 ont pu être isolées et que leurs réactions de formation et d'ouverture sont semblables à celles des époxyéthers ¹³. Le mécanisme de type (E) a également été retenu par STEVENS et envisagé par CATSOULACOS ^{7b,c} dans les exemples des figures 7 et 8.



Type d' aminoesters isolés par Stevens.

figure 11

La réaction de **6b** avec $iPrNH_2$ s'interprète aisément en admettant une première étape commune (A) qui est l'attaque du carbonyle par les amines, suivie dans ce cas de la compétition entre les interventions des cycles aziridinium (B) (prépondérante) et époxyamine (E). Le fait que l'hydroxyiminoester **45** contrairement à **46** soit visible sur plaque chromatographique avant hydrolyse dénote une relative stabilité dans les conditions de sa formation et montre le rôle de l'eau dans la conversion en hydroxycétoester **21b**.

La transformation progressive au cours du temps de **21b** en cholestanone (cf tableau 1 et figure 12) est conforme au comportement de l'hydroxycétoester en milieu basique : celui-ci est instantanément coupé en cholestanone et dérivé de l'acide éthanoïque 2-al en milieu $MeO^-/MeOH$ et subit plus lentement la même évolution en milieu $iPrNH_2$ non anhydre.

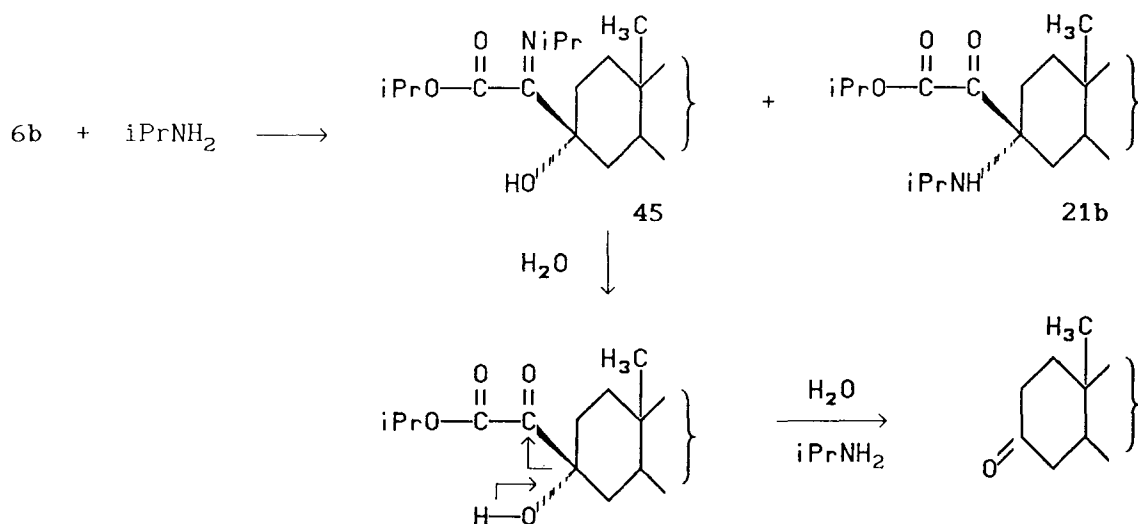


Schéma de la réaction de $iPrNH_2$ sur le chloropyruvate **6b**.

figure 12

3) Action de la phénylhydrazine

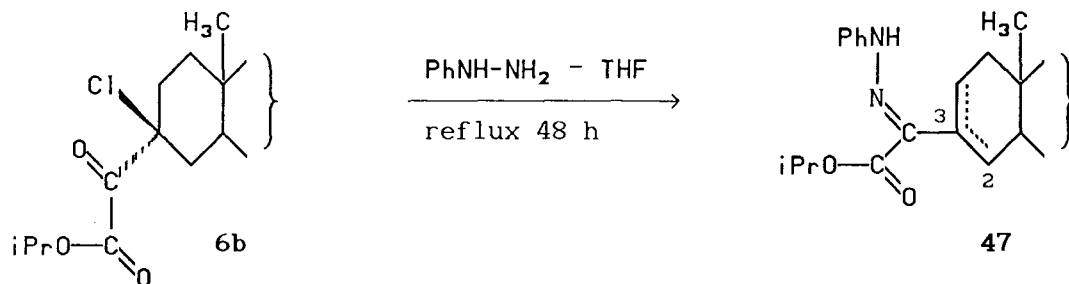
a) sur l'ester glycidique **3b** :

Un premier essai est effectué à température ambiante dans le THF avec des quantités stoechiométriques de réactifs. Aucune évolution du mélange n'est constatée après 1 heure de contact et après 12 heures supplémentaires, on observe en CCM l'apparition d'un composé polaire accompagné de produits de décomposition de **3b** : le chloropyruvates **6b** et le cétopyruvate α, β éthylénique **8b** + **9b**. Un deuxième essai est conduit à reflux de THF durant 1 heure : l'élution sur plaque chromatographique montre à la place de **3b** totalement disparu, un mélange complexe de taches et de traînées.

b) sur le chloropyruvate **6b** :

Les mêmes essais effectués avec **6b** montrent que celui-ci n'évolue pas en 24 heures à température ambiante, et qu'il subit une réaction partielle à reflux de solvant ; dans ces dernières conditions

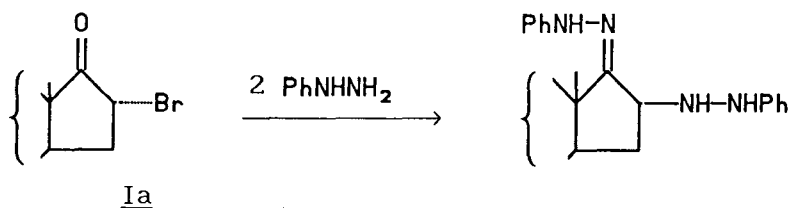
de température et en présence de trois équivalents de PhNHNH₂, on obtient en 48 heures les phénylhydrazones **47** dérivées des cétoesters α, β éthylénique **8b** + **9b** :



Action de la phénylhydrazine sur le chloropyruvate 6b

figure 13

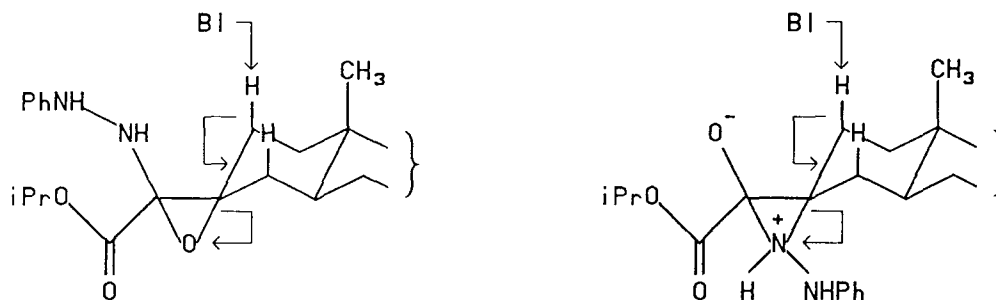
Il est connu que la réaction E2 d'élimination en milieu basique de HCl est défavorisée par la configuration équatoriale du chlore ^{14,15}. Par ailleurs Catsoulacos ^{7e} observe à partir du substrat **Ia**, la réaction schématisée sur la figure 14 :



*Réaction de la phénylhydrazine sur la Bromo-16α (5α)androstanone-17
(Catsoulacos)*

figure 14

Nous pouvons envisager dans notre cas à la place de l'addition d'une deuxième molécule de phénylhydrazine, la réaction d'élimination compétitive sur l'un ou l'autre des intermédiaires glycidiques ou aziridinium de la réaction des amines sur **6b**. La figure 15 montre que l'élimination des nucléophuges oxygéné ou azoté correspondants est bien de caractère favorable 1-2 trans-diaxiale :



Intermédiaires envisagés pour la réaction de la Phénylhydrazine

figure 15

V. CONCLUSION

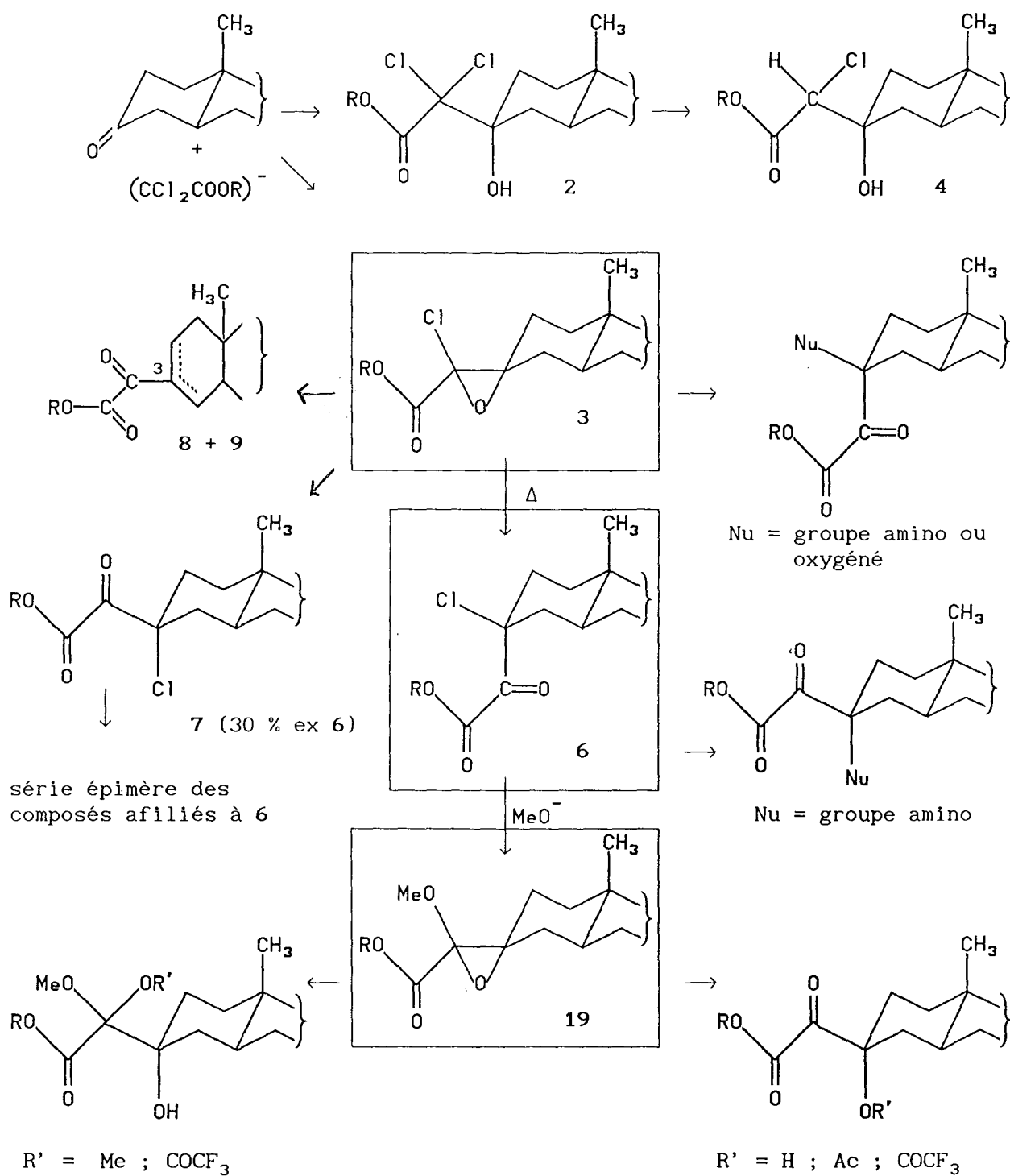
L'étude stéréochimique de la formation et des réactions des esters glycidiques et pyruviques α chlorés a permis de dégager une méthode aisée pour l'alkylation fonctionnalisante stéréospécifique de l'anion formel oxalyle.

Nous avons décrit ici l'extension de la réaction aux dérivés amino substitués. Ce type de synthèse présente l'avantage d'être réalisée avec d'excellents rendements en deux ou trois étapes seulement et avec une stéréochimie parfaitement contrôlée.

L'intérêt de ces chaînes trifonctionnelles en série stéroïde comme source d'agents neuromusculaire par exemple est connu ^{7c} mais d'autres applications sont envisageables notamment pour la préparation de dérivés du benzaldéhyde à visée cardiovasculaire et du système nerveux central.

Nous nous proposons de poursuivre l'étude de l'action d'autres réactifs sur les composés 3, 6, et 19.

CONCLUSION GENERALE



Ce schéma résume les résultats obtenus dans la ligne de l'objectif initialement fixé : la mise au point d'une méthode permettant de greffer deux atomes de carbone fonctionnalisés sur un

composé carbonylé, tout en gardant le contrôle du carbone asymétrique créé.

L'addition de l'anion $(\text{CCl}_2\text{COOR})^-$ sur une cétone modèle 1 : la stéréospécificité de la réaction sur la (5 α)cholestanone-3, caractérisée par une dissymétrie nuancée des deux faces du carbonyle, est remarquable : cette qualité contraste avec le comportement non stéréosélectif des réactifs monochlorés correspondants. L'évolution de la réaction vers l'hydroxy α,α dichloroester 2 ou vers l'ester glycidique α -chloré 3, est parfaitement contrôlée :

1°) Le choix des techniques opératoires permet la formation des *halohydrines* 2 dans des conditions *réversibles* ou bien dans des conditions *cinétiques*. Nous avons également décrit l'accès aisé aux hydroxy-esters monochlorés correspondants. L'intérêt de la réaction a été montré au laboratoire par RAGUE et CHAPLEUR, par de nouvelles synthèses en série des sucres et de la statine 3R,4S pure.

2°) Diverses méthodes expérimentales précises dont l'utilisation originale de la technique par transfert de phase, conduisent en une seule étape à l'*époxyde unique* 3. Notons que l'isolement d'une structure spiranique de ce type est rare. Dans l'optique des applications il est intéressant de savoir que l'halohydrate intermédiaire cyclise, tout en étant en équilibre avec les réactifs initiaux de la réaction de Darzens.

Les réactions des esters glycidiques 3 :

Nous avons montré que contrairement aux réactions nucléophiles peu sélectives des époxydes chlorés non fonctionnalisés, celles des *esters glycidiques α -chlorés* 3 étaient stéréospécifiques. Il en est de même de la réaction de transposition purement thermique que nous avons mise en évidence. Une étude mécanistique plus approfondie nous a permis de conclure au caractère concerté de ces réactions ; nous avons par contre constaté le manque de sélectivité des réactions de décomposition du dérivé 3 en milieu acide. L'assistance électrophile à l'ouverture du cycle permet vraisemblablement l'intervention d'une paire d'ions proposée antérieurement par VILLIERAS et CASTRO. La possibilité de former sélectivement les dérivés pyruviques α , β éthyléniques du type 8 + 9 a été notée avec intérêt.

La réaction d'oxalation fonctionnalisante

La formation et les réactions stéréospécifiques de l'ester glycidique α chloré 3 en font le premier intermédiaire clé de l'oxalation fonctionnalisante réalisée en série stéroïde. L'obtention du deuxième composé clé, l'ester pyruvique α -chloré 6 est directe et aisée à partir de 3. La réaction des amines sur 3 et 6 donne l'accès au choix aux configurations respectivement équatoriale et axiale du groupe aminé des dérivés oxalylés α substitués.

Le troisième intermédiaire clé de la réaction est l'ester glycidique α -méthoxylé 19. Ses réactions stéréospécifiques d'ouverture en milieu acide permettent l'obtention de dérivés α -oxalylés, α -substitués par des groupes oxygénés axiaux.

Toutes les réactions décrites ont lieu avec d'excellents rendements. Seule la série isomère des composés affiliés à l'épimère pyruvique 6 est obtenue avec un rendement bien moins satisfaisant par suite de l'accessibilité limitée du précurseur 7 : c'est un problème qui reste à résoudre, éventuellement par l'anion candidat de type $[(RS)_2C-COOR']^-$.

Nous avons réalisé, en série stéroïde, l'alkylation fonctionnalisante stéréospécifique de l'anion formel oxalyle, masqué sous forme de dihalogénoacétate. En dehors de la méthode proposée, il n'existe actuellement pas de procédé simple de rendement et de stéréospécificité élevés pour fixer un tel motif comprenant deux carbones fonctionnalisés, tout en créant un carbone asymétrique de configuration désirée. Au stade des dérivés oxalylés fonctionnels, l'un des trois centres d'asymétrie a été perdu : l'étude de la réduction du carbonyle par des réactifs classiques est un nouvel objectif important dans l'optique de synthèse de produits naturels.

PARTIE EXPERIMENTALE

GENERALITES

La méthode usuelle d'isolement comporte une dilution du milieu réactionnel par l'eau ou une solution tampon pH 7 préparée à partir de deux volumes égaux de KH_2PO_4 0,025 M et Na_2HPO_4 0,025 M, une extraction par solvant organique, des lavages de la phase organique par l'eau et éventuellement par une solution diluée d'acide, par une solution saturée de HCO_3Na , un séchage sur MgSO_4 , et l'évaporation du solvant sous pression réduite.

La technique de la chromatographie sur couche mince (CCM) de gel de silice "MERCK" a été systématiquement utilisée pour suivre le cours des réactions, vérifier la pureté des produits et mesurer les Rf. La chromatographie sur colonne de gel de silice "MERCK" 0,05 - 0,02 mm, est utilisée habituellement pour la séparation quantitative des produits de réaction. La composition des mélanges de solvants est donnée en volumes.

Les points de fusion ont été pris sur banc Kofler. Les spectres IR ont été enregistrés en solution dans CCl_4 et en pastilles KBr sur spectrophotomètre Perkin-Elmer 457. Les spectres RMN ont été effectués sur appareils Varian A 60 et Bruker 90 MHz. Les fréquences IR sont exprimées en cm^{-1} et les déplacements chimiques en RMN, en millionième par rapport au tétraméthylsilane. Les analyses ont été effectuées aux services de microanalyse de l'université de Paris VI et du C.N.R.S. à THIAIS. Les spectres de masse ont été enregistrés aux laboratoires de chimie organique de l'Institut de Chimie de Strasbourg et de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Nancy I.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

PREMIERE PARTIE

REACTIONS DE FORMATION DES HYDROXYESTERS α , α DICHLORÉS 2

1. méthode (a) de "DARZENS" à basse température

A. Réaction du dichloroacétate d'isopropyle à -60°C

a) *Méthode préparative de l'hydroxyester d'isopropyle 2b :*

Le dichloroacétate d'isopropyle est en excès d'un facteur de 10 par rapport à la cholestanone 1 ; les concentrations en réactifs sont de 0,096 mol/l en 1, 0,96 mol/l en $\text{CHCl}_2\text{COOiPr}$, 0,96 mol/l en iPrOK . Le solvant (45 ml) est un mélange de 20 ml d'éther et de 25 ml d'isopropanol. Volume total = 52 ml.

Mode opératoire :

50 mmol d'isopropylate de potassium dans 25 ml d'isopropanol sont préparés dans un réacteur tricol équipé d'un réfrigérant, d'un thermomètre, d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte. Le réfrigérant est remplacé par une ampoule à addition ; la solution d'isopropylate de potassium est diluée avec 10 ml d'éther, le réacteur est refroidi à -60°C et on ajoute en une demi-heure une solution de 5 mmol de cholestanone (1,92 g) dans 50 mmol de dichloroacétate d'isopropyle (8,5 g) et 10 ml d'éther. Après trois heures de contact des réactifs, le mélange réactionnel est jeté sur 300 ml de glace fondante, tamponnée à pH7. La phase organique est diluée dans 400 ml d'éther et traitée de la manière habituelle. Le fractionnement du produit brut par chromatographie sur colonne (gel de silice 125 g ; éluant : éther-éther de pétrole 15-85), fournit en tête 1,14 g de 2b (F = 160°C) ; Rendement = 50%.

(Isopropoxyloxycarbonyl dichloro)méthyl-3 β hydroxy-3 α (5 α)-cholestane **2b**

F = 160 °C

Rf = 0,4. Eluant : Acétate d'éthyle-cyclohexane (7,5 - 82,5)

Analyse : C₃₂H₅₄Cl₂O₃ Calc. % : 68,91 ; H : 9,16 ; Cl : 12,71

Tr.	68,86	9,37	12,51
-----	-------	------	-------

IR (CCl₄) : 3600, 3540, 1735, 1715

(KBr) : 3530, 1715, 650, 630

RMN : Me - 19 à 0,767 ppm

Remarque : les concentrations des réactifs sont limitées par la tendance d'une prise en masse à -60°C du mélange iPrOK-iPrOH -Et₂O dans le réacteur et par la cristallisation de **1** au bec de l'ampoule à addition.

*b) Effet d'une diminution de l'excès de CHCl₂COOiPr par rapport à **1** sur l'avancement de la réaction de formation de **2b**.*

L'excès de CHCl₂COOiPr par rapport à **1** est de 2,5 équivalents

Les concentrations sont de 0,096 mol/l en **1** ; 0,24 mol/l en CHCl₂COOiPr (2,1 g) et 12,5 mmol d'iPrOK. Volume total = 47 ml.

Le mode opératoire est identique à celui de la réaction préparative a).

Résultat : la composition du produit brut de réaction fractionné sur colonne chromatographique est le suivant : **2b** (23 %) ; **1** n'ayant pas réagi (75 %).

*c) Effet de la dilution du milieu réactionnel sur l'avancement de la réaction de formation de **2b**.*

Stéchiométrie CHCl₂COOiPr/**1** : 1/1.

Les concentrations en cholestanone et dichloroacétate d'isopropyle sont de 0,01 mol/l et en isopropylate de potassium de 0,02 mol/l. L'essai est effectué dans 450 ml de solvant (200 ml d'éther et 250 ml d'isopropanol) avec 0,85 g de CHCl₂COOiPr et 1,92 g de cholestanone **1**. Le volume total est de 520 ml.

Le mode opératoire est identique à ceux précédemment décrits.

Le produit brut est repris dans un mélange d'éther-méthanol et on

crystallise 1,64 g de **1**, caractérisé par son point de fusion et son spectre IR. Le passage de la liqueur mère sur plaque préparative chromatographique permet d'isoler 25 mg de **1** et 33 mg de **2b** identifié par son Rf et son spectre IR dans CC14.

Résultat : pourcentage en **1** n'ayant pas réagi : 98,5 %
rendement en **2b** 1,2 %.

B. Réaction du dichloroacétate de méthyle à -60°C

La solution basique est constituée par le couple MeONa/MeOH. Les modes opératoires sont identiques à ceux des essais décrits pour l'ester isopropylique.

a) *Préparation de l'hydroxyester de méthyle 2a*

Les concentrations initiales en cholestanone et acétate sont de 0,1 et 1 mol/l respectivement. Le volume total est de 50 ml. Le produit brut de réaction est chromatographié sur colonne de 125 g de silice, (éluant : éther-éther de pétrole = 15 - 85). **2a** est isolé avec un rendement de 59 %.

(méthyloxy-carbonyl dichloro) méthyl-3 β hydroxy-3 α (5 α)cholestane **2a**

F = 172°C

Rf (légèrement supérieur à celui de la cholestanone) 0,38. Eluant : Acétate d'éthyle-cyclohexane (10-90)

Analyse C₃₀H₅₀Cl₂O₃ : Calc. % C 68,03 ; H : 9,51 ; Cl : 13,38

Tr. 67,99 9,60 13,32

IR (CCl₄) 3580, 3540 ; 1750, 1730 ; 1270 épaulement à 1240

(KBr) 3450 ; 1755, 1720 ; 1285, 1240 ; 1000 ; 855 ; 845 ; 825 ; 685.

RMN : Me-19 à 0,76 ppm ; Me-ester à 3,86 ppm.

b) *Effet d'une diminution de l'excès de CHCl₂COOMe par rapport à 1, sur l'avancement de la réaction de formation de 2a.*

- la concentration de la cholestanone est 0,1 mol/l
- la concentration en dichloroacétate de départ est ramenée de 1 à 0,25 mol/l. Le volume total est de 50 ml.
- rendement en **2a** chromatographié sur gel de silice : 35 %.

C. Réaction de "DARZENS" du dichloroacétate de terbutyle à - 50 °C

La solution basique utilisée est le couple tBuOK/tBuOH

a) Préparation de l'hydroxyester de terbutyle 2c

Mode opératoire et concentrations des réactifs : voir mode opératoire décrit pour l'ester isopropylique. Une seule modification est apportée concernant la température (- 50°C au lieu de - 60°C) pour éviter qu'aux concentrations indiquées, le mélange basique tBuOK-tBuOH-éther prenne en masse et que l'agitation magnétique ne soit bloquée avant l'addition des réactifs. Notons qu'à partir de - 45°C on observe l'apparition de traces, révélées en CCM d'un produit de Rf identique à celui de l'ester glycidique 3c (voir plus loin). Le produit brut de réaction est chromatographié sur gel de silice, et on cristallise directement 2c lors de l'évaporation de l'éluant (éther-éther de pétrole) et on obtient 53 % de produit de point de fusion F = 135°C apparaissant pur en CCM. Une recristallisation amène le point de fusion à 139°C : Rdt = 46 %.

(terbutyloxycarbonyl dichloro)méthyl-3β hydroxy-3α (5α)cholestane 2c
F = 139°C

Rf = 0,55. Eluant : Acétate d'éthyle-cyclohexane (10-90)

Analyse C₃₃H₅₆Cl₂O₃ : Calc. % C 69,93 ; H 9,87 ; Cl 12,40

Tr. 69,22 ; 9,78 ; 12,22

IR (CCl₄) : 3510, 3570, 1715, 1740

(KBr) 3510, 3570, 1720

RMN : Me-19 : 0,77 ppm

b) Effet d'une diminution de l'excès de CHCl₂COOtBu par rapport à 1 sur l'avancement de la réaction de formation 2c à - 50°C.

Essai avec 0,05 mol de O1 (1,92 g) + 0,01 mol de CHCl₂
COOtBu (1,85g) +

25 ml d'éther anhydre, et 25 ml d'une solution tBuOK/tBuOH-éther préparée avec 0,012 mol de K, 15 ml de tBuOH et 10 ml d'éther.

Rendement en 2c (recristallisé dans l'éther méthanol ; F = 139°C) :
15,5 %.

c) *Effet de la dilution du milieu réactionnel sur l'avancement de la réaction de formation de 2c.*

Même mode opératoire que l'essai A. c)

La solution étherée du produit brut de réaction est diluée avec du méthanol, mis à ébullition, puis abandonnée à température ambiante dès l'apparition des premiers cristaux (identifiés à 1). La liqueur mère est chromatographiée sur 30 g de gel de silice.

Rendement en 1 cristallisé (n'ayant pas réagit) 98 %.

Rendement en 2c isolé < 1 %.

2. Méthode (b) magnésienne

A. Préparation du réactif magnésien : $iPrMgCl + CCl_3COOR$ dans le THF

La méthode est la même pour chacun des trois esters de départ : isopropylique, méthylique et terbutylique, utilisés. La préparation décrite ci-dessous est celle du dérivé magnésien de $CCl_3COOiPr$.

Premier temps : Préparation de magnésien $iPrMgCl$: 0,06 mol de magnésium nucléaire sec (1,5 g) est agité magnétiquement quelques minutes à chaud, sous atmosphère d'azote, dans un réacteur tricol de 250 ml équipé d'un thermomètre, d'une entrée à seringue et d'une ampoule à addition ; l'ampoule contient une réserve de chlorure d'isopropyle (0,06 mol) fraîchement distillée. La réaction est amorcée plusieurs fois en injectant à l'aide d'une seringue, tour à tour : 3 ml d'isopropyl magnésium et quelques gouttes de dibromoéthylène. La formation de $iPrMgCl$ est indiquée par l'apparition continue de petites bulles à la surface du métal et par l'établissement d'un équilibre thermique aux environs de 40°C. L'utilisation d'un bain d'eau courante permet alors d'abaisser et de maintenir la température entre 17 et 20 °C. Le chlorure d'isopropyle magnésium (4 ml); et le THF (environ 20 ml) sont ajoutés par petites fractions jusqu'à disparition du magnésium. 24 ml d'une solution de 0,06 mol de chlorure d'isopropyle magnésium sont ainsi préparés.

Deuxième temps : Réaction d'échange (préparation du réactif de VILLIERAS-CASTRO. 0,05 mol de $CCl_3COOiPr$ (10 g) dilué à 20 ml par du THF est mise en réserve dans l'ampoule à addition ; la solution

d'iPrMgCl contenue dans le réacteur, est refroidie à - 80 °C sous agitation magnétique. L'addition des réactifs est effectuée à cette température, en une demi-heure environ. La teinte gris vert pâle prise par le milieu réactionnel indique la bonne marche de l'opération et la formation du réactif (b).

B. Condensation du magnésien dérivé de CCl₃COOiPr et de 1 :
préparation de 2b.

Premier essai : Stoechiométrie : iPrMgCl/CCl₃COOiPr/1 : 2,4/2/1.
Concentrations initiales : iPrMgCl : 0,64 mol/l ; CCl₃COOiPr : 0,53 mol/l ; 1 : 0,265 mol/l. Volume total 94 ml. Mode opératoire : le réacteur contenant le réactif b préparé précédemment est amené de -80 à -60 °C et 0,025 mol de cholestanone (9,67 g) en solution dans 50 ml de THF sont additionnés en une demi-heure.

Le réacteur est ensuite évacué du bain réfrigérant et laissé sous agitation magnétique à température ambiante jusqu'à ce que le thermomètre indique 0°C (au bout de deux heures environ).

Le mélange réactionnel est alors jeté sur 400 ml de glace fondante tamponnée à pH7. L'extraction de la phase organique par 500 ml d'éther est suivie du traitement habituel dont le séchage sur MgSO₄. La cristallisation du produit brut dans le mélange éther-méthanol fournit 7 g d'holdrydrine 2b. (rendement : 50 %). La chromatographie de la liqueur mère sur 125 g de gel de silice (éluant : éther : 15 %, éther de pétrole : 85 %) fournit 5,15 g de 2b. Rendement total : 87 %.

Deuxième essai : 44 ml d'une solution du magnésien de CCl₃COOiPr sont préparés selon le § 2.A et 0,025 mol de cholestanone dans 150 ml de THF sont additionnés selon le § 2.B. Les concentrations initiales des réactifs en fin d'addition sont 0,26 mol/l pour CCl₃COOiPr et 0,13 mol/l pour 1. Le rendement en produit 2b chromatographié est de 84 %.

C. Condensation du magnésien dérivé de CCl₃COOMe et de 1
(préparation de 2a) :

La réaction est effectuée avec les quantités de réactifs suivantes :
cholestanone : 0,025 mol (10 g)

CCl₃COOMe : 0,1 mol (17,7 g)
iPrMgCl : 0,15 mol

Mode opératoire : préparation du magnésien et réaction de condensation ont lieu dans les mêmes conditions que dans le cas de l'ester d'isopropyle.

Le produit brut de réaction est isolé selon la procédure habituelle et repris en solution par le mélange éther-méthanol. Après ébullition effectuée jusqu'à apparition des premiers cristaux, la solution est abandonnée 12 heures à température ambiante, ce qui permet de recueillir 11 g de **2b** cristallisé (F = 172°C) - Rendement = 86%.

D. Réaction de **1** et du magnésien dérivé du CCl₃COOtBu

a) *Réaction entre - 60°C et 0°C :*

Réactifs utilisés :

Cholestanone : 0,01 mol (3,86 g)
CCl₃COOtBu : 0,02 mol (4,4 g)
iPrMgCl : 0,03 mol

Préparation du réactif magnésien : mode opératoire décrit § 121.

Réaction de condensation avec **1** effectuée entre - 60°C et 0°C selon la méthode décrite § 122.

Le produit brut de réaction est chromatographié sur 125 g de gel de silice. Le mélange éther-éther de pétrole (10-90) élue successivement 0,92 g d'hydroxyester α,α dichloré **2c** (Rendement : 16 %) 3,74 g d'hydroxyester α monochloré **4c** (Rendement : 70 %)

(terbutyloxycarbonyl chloro)méthyl-3 β hydroxy-3 α (5 α)cholestane **4c**

F = 111°5

R_f = 0,45. Eluant : Acétate d'éthyle-cyclohexane (10-90)

Analyse C₃₃H₅₇ClO₃ : Calc. % C 73,77 ; H 10,69 ; Cl 6,60

Tr. 73,70 ; 10,83 ; 6,37

IR (dans CCl₄) 3500, 1740, 1720, 1370, 1140

(dans KBr) 3500, 1720 épaulement à 1740

RMN Me-19 0,75 , -CHCl- 3,88 ppm

b) Réaction à - 60 °C : préparation de 2c

La réaction précédente est reprise avec les mêmes quantités de réactif et selon le même mode opératoire, mais à une température maintenue constante à - 60°C jusqu'à l'opération d'hydrolyse.

Le produit brut organique est traité comme précédemment et chromatographié sur 125 g de gel de silice. Le mélange éther - éther de pétrole (10/90) élue successivement :

4,29 g de 2c (rendement : 75%)

0,59 g de 4c (rendement : 11%)

2. Méthode (C) : réaction de "REFORMATSKY"

A. Préparation du réactif zincique

Le mode opératoire décrit ci-dessous pour l'ester d'isopropyle est valable pour l'ester de méthyle.

Réactifs utilisés :

Zinc sous forme de fines planures, "qualité imprimerie" : 0,05 mol soit 3,2 g.

CCl_3COOMe : 0,05 mol soit 10,2 g ; dilué dans 20 ml de THF.

Le réacteur est un tricol de 250 ml, muni d'une ampoule à addition, d'une agitation magnétique, d'un thermomètre et d'une réserve d'azote.

Mode opératoire :

Les planures de zinc sont introduites dans le réacteur placé sous atmosphère d'azote et sont divisées en petites lamelles par agitation magnétique vigoureuse à 200°C. Le chauffage étant retiré, le métal est recouvert de 15 ml de THF puis de 3 ml de la solution de trichloroacétate.

La réaction se manifeste par son caractère exothermique : un bain de glace + sel + eau est alors mis en place pour ramener la température du mélange réactionnel à une valeur d'environ - 15°C. L'addition de trichloroacétate a lieu en 45 minutes tandis que l'agitation magnétique est réglée en position lente.

Le zinc métallique disparaît au bout de trois heures environ.

Volumes utilisés :

THF 20 + 15 ml ; $\text{CCl}_3\text{COOiPr}$: 8 ml ; **1** dans THF 50 ml ; Total 93 ml

B. Condensation du zincique dérivé de $\text{CCl}_3\text{COOiPr}$ et de **1** : préparation de l'hydroxyester **2b**.

Le réacteur contenant le réactif zincique précédemment préparé est placé dans un bain de glace. On ajoute une petite fraction de la solution de 0,025 mol de cholestanone (9,67 g) dans 50 ml de THF : le thermomètre indique un phénomène exothermique de faible amplitude. L'addition est poursuivie et dure une demi-heure. Le réacteur est ensuite retiré du bain de glace et laissé deux heures à température ambiante sous agitation magnétique lente. Après hydrolyse du mélange réactionnel par la glace fondante acidifiée par HCl, la phase organique extraite à l'éther est lavée puis séchée sur Na_2SO_4 .

Le produit brut est repris en solution par le mélange éther-méthanol ; après évaporation partielle du solvant à ébullition et apparition des premiers cristaux, la solution est abandonnée 12 heures à température ambiante : 9,5 g d'hydroxyester **2b** cristallisés ($F = 160^\circ\text{C}$) se sont déposés pendant ce temps. Le point de fusion de mélange et la comparaison des spectres IR avec un échantillon de **2b** préparé selon la méthode (b) (magnésienne), confirment l'identification de ce produit de réaction.

L'analyse qualitative de la liqueur mère en CCM (éluant : AcOEt/éther de pétrole = 10 / 90) révèle deux taches, l'une majoritaire de polarité identique à celle de **1**, l'autre moins polaire coïncide avec **2b**.

Le rendement en **2b** cristallisé est de 68%.

C. Condensation du dérivé zincique de CCl_3COOMe et de **1** : préparation de l'hydroxyester de méthyle **2a**

Préparation du réactif zincique : voir mode opératoire § A.

Réaction de condensation : voir mode opératoire § B.

L'essai est effectué avec 0,01 mol de zinc (0,65 g), 0,01 mol de trichloroacétate de méthyle (1,77 g) dilué dans 5 ml de THF, et 0,004

mol de **1** (1,55 g).

Le produit brut de réaction est cristallisé dans l'acétonitrile, qui laisse déposer 1,8 g de cristaux d'hydroxyester **2a**, de point de fusion $F = 176^{\circ}\text{C}$, supérieur à celui de l'échantillon provenant de la réaction magnésienne et cristallisé dans le méthanol : $F = 172^{\circ}\text{C}$. Le point de fusion du mélange des deux échantillons recristallisé dans l'acétonitrile est de 176°C . D'autre part le spectre infrarouge enregistré dans CCl_4 , coïncide avec les enregistrements des échantillons de **2a** de la réaction de "DARZENS" ou de la réaction magnésienne.

Rendement en **2a** cristallisé : 85%.

L'analyse en CCM de la liqueur mère de cristallisation indique l'existence d'un faible reliquat de **2a** n'ayant pas cristallisé, de **1** majoritaire n'ayant pas réagi ainsi que d'un produit minoritaire très polaire.

ACTION DES BASES NON SAPONIFIANTES SUR L'HYDROXYESTER **2b**

Action du couple $\text{iPrOK} - \text{iPrOH}$ à -60°C

Préparée dans un réacteur tricol équipé d'un agitateur magnétique, une solution de 1,5 mmol d'isopropylate de potassium dans 3 ml d'isopropanol est diluée avec 5 ml d'éther puis refroidie à -60°C . Une solution de 1 mmol de **2b** (560 mg) dans 12 ml d'éther est additionnée (volume total = 20 ml). Après 5 mn de réaction, un contrôle CCM révèle la disposition de **2b** et la formation d'un produit de polarité identique à celle de **1**.

Après une heure de contact supplémentaire des réactifs, le mélange réactionnel est jeté dans un mélange glace + eau tamponné à pH7.

Le produit brut organique est traité de façon habituelle et chromatographié sur plaque préparative : 362 mg de **1** sont isolés (après cristallisation dans le méthanol) ; Rendement 94% ; caractérisation par comparaison des R_f : et la superposition des bandes d'absorption IR, avec un échantillon de cholestanone. Le deuxième produit séparé est **2b** isolé pur.

Action du couple iPrOK - iPrOH à - 15°C et 0°C

Deux essais l'un à - 15°C, l'autre à 0°C sont effectués dans les mêmes conditions que l'essai précédent. Les produits bruts de réaction sont chromatographiés sur colonne contenant 30 g de silice et l'on obtient les fractionnements suivants :

essai à -15°C 1 : 355 mg (rendement = 92 %) + 2b : 22 mg (4%)
essai à 0°C 1 : 324 mg (rendement = 84 %) + 2b : 20 mg (3,5 %) + un
un mélange de produits non identifiés : 56 mg.

Action de HNa dans le THF à 0°C

A 1 mmol d'hydrure de sodium dans 5 ml de THF est additionnée à 0°C 1 mmol de 2b (556 mg) en solution dans 5 ml³ de THF. Après trois heures de contact des réactifs sous agitation magnétique, aucune précipitation de NaCl, caractéristique de la cyclisation, n'est observée. Le mélange réactionnel est alors jeté dans l'eau glacée acidifiée par HCl.

Le produit brut organique est isolé suivant la méthode habituelle et cristallisé dans le méthanol : 305 mg de cholestanone cristallisée sont recueillis. Celle-ci est identifiée (rendement : 97%) par ses caractéristiques en spectrographie IR, son point de fusion et son Rf. Le passage en CCM de la liqueur mère de cristallisation ne permet pas de révéler de tache correspondante à 2b résiduel.

Action du mélange NaH-THF-iPrOH à 0°C

5 ml d'isopropanol sont additionnés à la suspension d'hydrure de sodium dans le THF et sont laissés en contact 5 mn à 0°C avant introduction d'1 mmol de 2b (556 mg) dissous dans 5 ml de THF. Une marche opératoire identique à celle décrite pour l'essai précédent conduit à la cristallisation de 309 mg de produit identifié à 1 (rendement = 80%).

ACTION DES BASES SAPONIFIANTES SUR L'HYDROXYESTER 2b

Action de la soude à température ambiante :

a) en milieu hétérogène alcoolique-aqueux : pas de réaction

b) en milieu homogène eau-dioxane :

A 1 mmol de 2b (556 mg) en solution dans le minimum de dioxane, on additionne un excès de soude en solution dans le mélange eau-dioxane. Un premier essai, hydrolysé par de l'acide chlorydrique dilué après une heure de réaction, conduit après traitement habituel et cristallisation du produit brut dans le méthanol-éther à 75% de chlolestanone pure. Un contrôle en CCM de la liqueur mère montre qu'elle est composée d'un mélange 1 + 2b.

Un deuxième essai suivi en CCM montre que la réaction est terminée après trois heures de contact des réactifs. Le produit brut de réaction cristallisé dans l'éther-méthanol fournit 1 pur : rendement quantitatif.

Action de la baryte à température ambiante :

Le mélange hétérogène de 0,2 mmol de 2b (110 mg) et d'un excès de baryte (30 mg) dans l'eau-isopropanol est placé à température ambiante dans un réacteur sous agitation magnétique.

Des prélèvements sont effectués par intervalles de 5 mn, hydrolysés et contrôlés en CCM après extraction à l'éther.

La formation progressive de 1 est révélée par une tâche jaune caractéristique à côté de celle de 2b moins polaire. Après 1/4 heure de réaction 2b n'apparaît plus et le produit réactionnel est hydrolysé après 10 mn supplémentaires, par une solution diluée d'acide chlorydrique. Après extraction à l'éther et traitement habituel, le produit brut est cristallisé dans l'éther-méthanol : 1 est isolé pur avec un rendement quantitatif.

PREPARATION DE L'ACETATE 5b

A une solution de 1 g de 2b dans 10 ml de N,N-dimethylaniline, est additionné à 0°C du chlorure d'acétyle en excès par rapport à 2b. La température du mélange réactionnel (agité magnétiquement) est ramenée à celle des conditions ambiantes puis est portée et maintenue à 60°C pendant 6 heures. Après dilution dans 50 ml d'éther, le milieu réactionnel est neutralisé par une solution diluée d'acide chlorydrique et la phase organique subit le traitement habituel

destiné à éliminer l'excès de N,N-diméthyl aniline.

L'isolement du produit brut et sa cristallisation dans le mélange éther-méthanol conduit 0,9 g de 5b (rendement : 82 %).

(Isopropoxyloxycarbonyl)dichlorométhyl-3 α acétoxy - 3 β (5 α) cholestane
5b

F = 126 °c

Rf = 0,45 ; (éluant : ACOEt-cyclohexane : 7,5 - 92,5)

Analyse C₃₄H₅₆O₄Cl₂ : Calc. % C 68,09 ; H 9,41 ; Cl 11,82

Tr. 67,64 9,81 12,16

IR dans KBr : 1750, 1725, 1240, 1220, 1190, 1170, 1100,
1020, 860, 650, 630.

RMN : Me-19 à 0,825 ppm

ESSAIS DE SAPONIFICATION SELECTIVE DE LA FONCTION ESTER DICHLORE DU DERIVE ACETYLE 5b DE L'HALOHYDRINE 2b

Essai 1

100 mg d'acétate sont traités 24 h à reflux par un mélange dioxane - eau - NaOH (une pastille). On recueille après traitement habituel et chromatographie sur 30 g de silice (éluant éther (20 %) - éther de pétrole (80 %) :

- 20 % d'acétate de départ,
- 80 % de cholestanone.

Essai 2

100 mg d'acétate sont traités 72 h à reflux par Ba(OH)₂ en excès dans l'isopropanol. On recueille :

- 30 % d'acétate de départ,
- 70 % de cholestanone.

ESSAIS SUR 2b EN MILIEU ACIDE

essais d'hydrolyse acide des fonctions ester et *gem* dichloré du β hydroxy α dichloro ester d'isopropyle 2b

Des échantillons de 50 mg de l'hydroxy-3 β dichloro-1'-1' acétate d'isopropyl-3 α cholestane-5 α ont été traités en milieu acide et le produit brut isolé par cristallisation dans le méthanol ; le produit de départ a été récupéré dans les essais suivants :

- HCO₂H + quelques gouttes d'H₂SO₄ : à reflux 24 h
- HCO₂H/dioxane + quelques gouttes d'H₂SO₄ + H₂O jusqu'à limite de précipitation : à reflux 24 h
- EtOH/eau (à limite de précipitation) + quelques gouttes d'H₂SO₄ : à reflux 12 h
- CF₃CO₂H/eau : à reflux 12 h

essais d'epimérisation de la fonction 3 β hydroxy de 2b

Des échantillons de 50 mg de 2b ont été isolés intacts après traitement par :

- a) le mélange dioxane (25 ml)/HCl 11N (3ml) à reflux 48 h
- b) l'acide trifluoroacétique à reflux (71°C < θ < 73 °C) pendant 12 h
- c) l'acide polyphosphorique : 12 h à 110 °C

essai de transestérification du dichlorohydroxyester 2b

200 mg de 2b ont été dissous dans le méthanol. Après addition de quelques gouttes d'acide sulfurique, la solution est portée à reflux 24 h. Le produit brut de réaction recristallisé dans le méthanol est identifié au produit de départ.

ESSAIS DE REDUCTION DE LA FONCTION α DICHLORO-ESTER DES HALOHYDRINES 2b ET 2c

méthode d'hydrogénation catalytique en présence de PtO₂

Premier essai : chaque halohydrine est laissée en solution 48 h dans l'acide acétique sous pression normale en présence de PtO₂. Aucune réaction n'est observée.

Deuxième essai : à 2,33 mmol d'halohydrine dissoute dans 200 ml d'acide acétique, on ajoute une petite spatule du catalyseur d'ADAM (PtO₂). On place le mélange dans une bombe qu'on porte à une température de 90°C et sous pression d'hydrogène de 200 bar. La bombe

est agitée mécaniquement 12 h. Le mélange réactionnel est alors filtré sur une couche de célite supportée par un fritté n°4. l'acide acétique est évaporé au Büchi et le produit brut placé 24 h sous vide, puis chromatographié sur 120 g de silice. Le mélange éther-éther de pétrole (15/85) élue par ordre décroissant de Rf :

- 0,9 mmol d'halohydrine de départ
- 1,18 mmol d'halohydrine monochlorée **4b** ou **4c** (Rdt = 50 %)

hydroxy-3 β chloro-1' acétate d'isopropyl-3 α (5 α) cholestane **4b**

Rdt : 50 %

Analyse : F = 108°C

Rf = 0,5 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (15/85).

IR (CCl₄) : ν OH libre 3600 ; lié 3540 cm⁻¹

ν C=O = 1725 avec épaulement à 1745 cm⁻¹

(KBr) : ν OH = 3520 cm⁻¹; ν C = O = 1740 avec épaulement à 1710 cm⁻¹

RMN (CCl₄) : Me-19 à 0,74 ppm ;

H (-CHCl-) à 3,87 ppm

Analyse : C₃₂H₅₂O₃Cl % cal : C 75,77 ; H 10,93 ; Cl 6,98

M = 521,22 % Tr : C 75,36 ; H 10,88 ; Cl 6,80

ETUDE DES REACTIONS DE FORMATION DES ESTERS GLYCIDIQUES α -CHLORÉS

1. méthode de "darzens"

a) Etude de la réaction en fonction de la température :

Les réactions, dans les conditions de DARZENS, de la cholestanone sur les esters isopropylique, méthylique, terbutylique de l'acide dichloroacétique sont effectuées à diverses températures comprises entre - 45°C et 0°C.

On obtient :

- 1) entre - 45°C et - 25°C un mélange d'hydroxyester α chloré et d'ester glycidique α chloré
- 2) entre - 20°C et - 15°C un ester glycidique α chloré unique
- 3) entre - 10°C et 0°C un mélange plus complexe, composé après

traitement habituel de la phase organique, d'un céto-ester α chloré majoritaire et d'autres produits de décomposition de l'ester glycidique α chloré.

La réaction effectuée à - 40°C est suivie en chromatographie sur couche mince pour chacun des esters dichloroacétiques choisis. A côté de la tâche habituelle correspondant à l'hydroxy-ester α, α -dichloré apparaît une nouvelle tâche moins polaire correspondant à l'ester glycidique α chloré et dont l'importance relative croît lentement au cours du temps de réaction.

La réaction effectuée à - 30°C évolue de la même façon mais l'ester glycidique α chloré se forme plus rapidement. Après un intervalle de temps de quatre heures, le produit brut est isolé : pour éviter les réactions de décomposition sur colonne chromatographique, il est préalablement chauffé deux heures au bain-marie et un contrôle en CCM montre une nouvelle tâche majoritaire à la place de **3** plus polaire. Le produit brut ainsi traité est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : éther-éther de pétrole respectivement : 2-98 et 15-85 avant et après l'élution du premier produit). Seules les fractions contenant dans l'ordre d'élution le céto ester α chloré **6b** et l'hydroxyester α, α dichloré **2b** sont identifiées. Les rendements en produits cristallisés sont respectivement de 58 et 30 %.

La réaction effectuée à -20°C avec des concentrations en cholestanone et esters dichloroacétiques portées respectivement à 0,18 et 0,36 mol/l, conduit au bout d'une heure à la formation exclusive du nouveau produit identifié à l'ester glycidique α chloré. Si les concentrations sont réduites à une valeur commune de 0,05 mol/l, l'observation en CCM d'échantillons prélevés toutes les heures révèle la formation exclusive de l'ester glycidique à côté d'un pourcentage de cholestanone résiduelle se stabilisant à 32 % après trois heures de réaction.

La réaction effectuée à 0°C conduit à la formation d'un mélange plus complexe. La chromatographie du produit brut sur plaque préparatoire ne conduit qu'à des fractions constituées de mélanges.

Les caractéristiques des produits sont décrites dans les méthodes préparatives exposées ci-dessous.

b) Préparation du chloroglycidate d'isopropyle 3b :

Dans un réacteur de 250 ml, équipé d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre et d'un réfrigérant ascendant, une solution de 52 mmol d'isopropylate de potassium dans 35 ml d'isopropanol est préparée sous atmosphère inerte puis diluée avec 10 ml d'éther.

Le réfrigérant est remplacé par une ampoule à addition isobare approvisionnée d'une solution de 26 mmol de cholestanone (10 g) dans un mélange de 52 mmol de dichloroacétate d'isopropyle (8,9 g) et de 100 ml d'éther sec.

Le réacteur est maintenu à une température de -25°C pendant l'addition effectuée en une demi-heure, puis pendant une heure supplémentaire au cours de laquelle la précipitation de chlorure de potassium indique la formation de l'ester glycidique. Le mélange réactionnel est ensuite jeté sur 500 ml de glace fondante tamponnée à pH7. Le produit organique est extrait avec 500 ml d'éther, lavé trois fois à l'eau glacée puis séché une nuit sur MgSO_4 à une température inférieure à 5°C . La phase étherée est diluée avec 500 ml de méthanol et le volume de la solution est ramenée à environ 550 ml par élimination de solvant sous pression réduite : les premiers cristaux apparaissent alors et la température de la solution progressivement abaissée puis maintenue à -30°C pendant cinq heures.

Le produit cristallisé est essoré sur un fritté N°3, puis est séché sous pression réduite aussi longtemps que l'évaporation du méthanol assure un auto refroidissement. Après quelques heures, 12,7 g de cristaux secs de 3b sont recueillis (Rendement 94 %).

Epoxyde α de l'isopropylloxycarbonyl-chloro (Z + E) méthylène - 3 (5 α) cholestanone 3b(Z + E) méthylène - 3 (5 α) cholestanone 3b

F = 105°C .

Rf = 0,55 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (7,5-82,5).

IR (dans KBr) : 1750 (fin), 830, 790, 750, 670.

(dans CCl_4) : 1758, 1748, 1110, 1040, 675.

RMN : Me-19 à 0,87 ppm.

c) Préparation du chloroglycidate de méthyle 3a

Dans les conditions décrites pour la préparation de 3b, un mélange

dilué dans l'éther de 26 mmol de cholestanone (10 g) et de 52 mmol de dichloroacétate de méthyle (7,4 g) est exposé deux heures à - 15°C en milieu CH₃OH - CH₃ONa. Le mélange réactionnel est hydrolysé et la phase organique extraite et séchée. La cristallisation du produit brut dans le méthanol laisse déposer 12,3 g de 3 pur. Le rendement est de 96 %.

F = 96°C (fusion non franche)

Rf : tâche double correspondant probablement aux deux isomères Z et E : 0,68 et 0,71 ; éluant : Acétate d'éthyle cyclohexane (7,5 - 82,5)

IR (dans CCl₄) : 1750 épaulement à 1760 , 860

RMN : Me-19 à 0,89 ppm ; Me(ester) à 3,93 ppm.

d) Préparation du chloroglycidate de terbulyle 3c

Dans les conditions décrites pour la préparation de 3b et 3a, un mélange dilué dans l'éther de 13 mmol de cholestanone (5 g) et 26 mmol de dichloroacétate de terbutyle (5,12 g) est exposé à - 20°C trois heures en milieu tBuOH-tBuOK ; le produit brut est isolé et cristallisé dans le méthanol comme précédemment : 6,75 g de 3c pur sont isolés (Rendement : 97 %).

Epoxyde α (terbutyloxycarbonyl-chloro) (Z + E) méthylène - 3 (5α) cholestone 3c

F = 129°C.

Rf = 0,65 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (7,5 - 82,5).

IR (dans CCl₄) : 1750 (bande fine).

RMN : Me-19 à 0,87 ppm ; t-Butyl (ester) à 1,5 ppm.

2. action de la cholestanone sur le couple trisdiméthyl aminophosphine + CCl₃CO₂iPr suivant la methode de VILLIERAS - LAVIELLE - COMBRET

Un mélange de 10 mmol de cholestanone (3,86 g) et de 10 mmol de trichloroacétate d'isopropyl (2,05 g) est dilué dans 15 ml de THF. On l'introduit dans un réacteur placé sous atmosphère d'azote et muni d'une agitation magnétique et d'une ampoule à addition isobare. 10 mmol de trisdiméthyl aminophosphine diluée dans un volume égal de THF sont mis en réserve dans l'ampoule et l'addition est effectuée à -15°C. Le bain réfrigérant est ensuite retiré et lorsque la température atteint 10°C, le milieu réactionnel est dilué avec 100 ml d'éther et hydrolysé avec 30 ml d'eau glacée. La phase organique est séparée pour subir rapidement six lavages successifs dont les trois

premiers effectués avec une solution glacée d'acide chloridrique 0,2 N et les trois suivants avec un mélange eau + glace.

La phase organique est séchée une nuit sur MgSO_4 et le solvant chassé sous pression réduite. Le résidu cristallisé est repris avec 50 ml d'éther et du méthanol est additionné jusqu'à apparition d'un léger trouble. La solution est refroidie à -30°C puis abandonnée quelques heures. Les cristaux formés sont essorés, séchés : 4,9 g de **3b** sont isolés (Rdt = 94 %).

3. réaction catalytique utilisant l'agent basique (NaOH) en solution aqueuse (méthode de "MAKOSZA"). Mode opératoire pour **3b** ou **3c**.

D'une part, le mélange cholestanone (1 mmol = 0,386 g), dichloroacétate d'isopropyle (10 mmol = 1,85 g) est dissous dans le minimum de chlorure de méthylène.

D'autre part, 10 mg de tétrabutylbenzylamonium (TEBA) = 0,05 mmol soit 1/100 d'équivalent par rapport aux réactifs, sont ajoutés à une solution aqueuse concentrée de soude (5 g dans 5 ml d'eau).

Les deux phases sont mises en contact et agitées vigoureusement : un phénomène de précipitation est observable cinq minutes après la mise en route de l'essai. Un contrôle en chromatographie sur couche mince révèle l'apparition d'un produit unique de R_f identique à celui de **3b**. Une nouvelle analyse chromatographique de la phase organique réalisée après trois heures, montre une progression importante de la fraction **3b** au sein du mélange. Des contrôles similaires effectués ultérieurement montrent que la réaction a atteint un degré d'avancement stationnaire qui n'est pas modifié par l'addition d'un excès supplémentaire de dichloroacétate.

La phase organique est alors séparée, séchée et la cristallisation de produit de réaction est effectuée dans les conditions habituelles. 0,380 g de cristaux identifiés à **3b** (R_f , point de fusion, spectre IR identiques) sont isolés. (Rdt = 74%).

REACTIONS DE TYPE "DARZENS" ET REFORMATSKY DANS DES SOLVANTS A CARACTERE BASIQUE

1. Réaction de $\text{CHCl}_2\text{COO}i\text{Pr}$ - HNa dans THF-HMPT (60-40) à -30°C

Dans un réacteur tricol de 250 ml équipé d'une ampoule à addition, d'une agitation magnétique et d'une circulation d'azote, on prépare 5,2 mmol d'hydruure de sodium en suspension dans 25 ml de HMPT. On met en réserve dans l'ampoule à addition une solution de 5 mmol de cholestanone (1,93 g) dans :20 mmol de dichloroacétate d'isopropyle (3,4 g), 60 ml de THF et 15 ml de HMPT. On place le ballon dans un bain réfrigérant à -30°C et on introduit en 1 heure le mélange contenu dans l'ampoule à addition. Des observations en CCM montrent l'apparition relativement lente de produits de Rf semblables à ceux de la réaction de "Darzens" : l'halohydrine **2b** et l'ester glycidique **6b**. Après 24 heures de contact des réactifs, la tache correspondant à la cholestanone n'évolue plus et le produit réactionnel est jeté dans 500 ml d'un mélange de glace - tampon pH 7. Le produit brut est isolé puis mis à reflux d'octane durant 2 heures pour transformer l'ester glycidique α -chloré en chloropyruvate avant le passage sur colonne chromatographique. L'élution du mélange obtenu sur 125 g de gel de silice par l'éther-éther de pétrole (15-85) fournit **6b** (72 %), **2b** (14 %) et **1** (6 %).

2. Réaction de $\text{CHCl}_2\text{COO}i\text{Pr}$ - $i\text{PrOK}$ dans THF-HMPT (60-40) à -30°C

On prépare $i\text{PrOK}$ dans l'isopropanol et on évapore le solvant avant d'ajouter le HMPT. Le mode opératoire décrit ci-dessus fournit **6b** (68 %), **2b** (23 %) et **1** (3%).

3. Réaction de "Réformatsky" de CCl_3COOMe dans le THF-DMSO-BENZENE

On prépare le réactif zincique à partir de 0,01 mol de zinc (0,68 g), 0,01 mol de trichloroacétate de méthyle dans 5 ml de THF. Lorsque la réaction est terminée on ajoute 15 ml de DMSO fraîchement distillé. D'autre part on dissout 2,7 mmol de cholestanone (1g) dans 50 ml de benzène et on ajoute le DMSO jusqu'à la limite de précipitation. Cette solution est additionnée au zincique en 45 minutes. Les concentrations initiales sont alors de 0,03 mol/l en cholestanone et de 0,1 mol en chlorozincique. Un contrôle en CCM effectué au bout d'une heure montre

que la cholestanone n'a pas réagi. Pour remédier au manque d'homogénéité du milieu en raison de phénomène de précipitation, on ajoute le volume de benzène nécessaire. 3 heures après la mise en route de la réaction, 1 n'a apparemment pas réagi. Le produit organique est traité, isolé et recristallisé dans l'acétonitrile qui fournit 0,95 g de cristaux de la cholestanone de départ.

PARTIE EXPERIMENTALE

troisième partie

METHODE PRÉPARATIVE DES ESTERS PYRUVIQUES α -CHLORÉS

1. Préparation des céto-esters α hlogènes à chlore équatorial (transpositon thermique des esters glycidiques α hlogènes).

Réaction stéréospécifique de formation de 6b

Une solution de 10 g de **3b** dans l'octane est portée à reflux pendant deux heures. Le solvant est ensuite chassé sous pression réduite ; le résidu solide est recristallisé dans le mélange éther méthanol qui laisse déposer 9,8 g de **6b** (Rendement : 98 %).

(O-isopropyl)oxalyl - 3 α chloro 3 β (5 α) cholestane **6b**

F = 90°C.

Rf = 0,7 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (7,5 - 92,5).

Analyse : (C₃₂H₅₃ClO₃) Calc. % C : 73,73 ; H : 10,44 ; Cl : 6,96

Tr. %	73,60	10,68	6,97
-------	-------	-------	------

IR (KBr) : $\nu(\text{cm}^{-1}) = 1730, 1715, 1060, 720.$

IR (CCl_4) : $\nu(\text{cm}^{-1}) = 1720$ avec épaulement à 1735.

RMN ^1H $\delta(\text{ppm})$: CH_3 -18 à 0,63 ; CH_3 -19 à 0,88 ; CH_3 -26-27 doublet à 0,82 et 0,92 ; $\text{CH}_3(\text{iso-C}_3\text{H}_7)$ à 1,3 ; H ($\text{iso-C}_3\text{H}_7$) à 5,17.

Réaction stéréospécifique de formation de 6a

Le même traitement imposé au chloroglycidate de méthyle 3a fournit le chloropyruvate 6b recristallisé avec un rendement de 97 %

(O-méthyl) oxalyl - 3 α chloro 3 - β (5 α) cholestane 6a

F = 130°C.

Rf = 0,77 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (7,5 - 92,5)

IR (KBr) : $\nu(\text{cm}^{-1}) = 1745, 1722 ; 1070 ; 985$ épaulement à 975 ; 732, 722.

RMN ^1H $\delta(\text{ppm})$: CH_3 -18 à 0,63 ; CH_3 -19 à 0,89 ; CH_3 26-27 : doublet à 0,82-0,92 ; CH_3 ester à 3,84.

Analyse ($\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{ClO}_3$) : Cal. % Calc. : 72,99 ; H : 10,01 ; Cl : 7,19

Tr. : 72,96 ; 10,04 ; 7,21

Préparation rapide de l'ester pyruvique 6b

Un mélange de 13 g de cholestanone 1 (0,033 mol) et de 14,7 g de $\text{CHCl}_2\text{COO}i\text{Pr}$ (0,084 mol représentant 2,5 équivalents par rapport à 1) en solution dans 125 ml d'éther sont soumis aux conditions de la réaction DARZENS à - 15°C pendant 4 heures : la solution $i\text{PrOK} - i\text{PrOH}$ est préparée à partir de 3,2 g de potassium (0,084 mol) et de 40 ml d'isopropanol. Le produit réactionnel est hydrolysé sur un mélange glace - tampon pH7. Le produit brut extrait à l'éther est laissé une nuit sur MgSO_4 à 5°C puis isolé. Il est repris avec 150 ml de dioxane. La solution obtenue est portée à reflux pendant une heure. Le solvant est chassé sous pression réduite. 14,12 g de chloropyruvate 6b sont cristallisés dans le méthanol (rendement de 81 % par rapport à la cholestanone). La chromatographie de la liqueur mère sur colonne de 120 g de silice (éluant : éther-éther de pétrole 4/96) fournit 0,31 g de chloropyruvate 6b (1,8 %). Les autres fractions sont constituées par des mélanges de produits polaires.

Préparation rapide de l'ester pyruvique 6a

Un mélange de 13 g de cholestanone 1 (0,036 mol) et de 14,2 g de

$\text{CHCl}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ (0,1 mol) dans 125 ml d'éther et 20 ml de méthanol sont exposés 4 heures à -15°C aux conditions de DARZENS (base = CH_3ONa dans CH_3OH). Le produit brut extrait, est débarassé d'environ 50 % de l'excès de $\text{CHCl}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ avec un piège à air liquide sous pression réduite. Il est mis en solution dans le xylène sec et porté une heure à 115°C . Le solvant est chassé sous pression réduite et 13,4 g de chloropyruvate **6a** sont isolés par cristallisation dans le mélange éther-méthanol. Le rendement par rapport à la cholestanone de départ est de 89 %.

2. Préparation des céto-esters α hologénés à chlore axial :

décomposition du chloroglycidate d'isopropyle dans l'acide trifluoroacétique (ATF) à température ambiante

5 g de **3b** sont dissous dans 5 ml d'acide trifluoroacétique. La solution qui prend rapidement une couleur rouge est abandonnée 5 mn à 25°C . L'ATF est évaporé sous pression réduite et le résidu est chromatographié sur 125 g de gel de silice. Le mélange éther-éther de pétrole élue successivement 1,05 g de **6b** (Rendement : 21 %, 1,42 g de **7b** (Rendement : 29 %) ; 2 g de **8b** + **9b** (Rendement 36 %). Le gradient du mélange éther-éther de pétrole utilisé est le suivant : 0,5 - 99,5 (jusqu'à la fin de "sortie" de **6b**), 1-99 (à l'apparition de **7b**), 2-98 (à l'apparition de **8b** + **9b**).

(O-isopropyl)-oxalyl- 3β chloro - 3α (5α)cholestane **7b**

F = 74°C .

Rf = 0,74 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (7,5-92,5)

IR ν cm^{-1} = 1740 - 1720, 1095, 675, 655, 580.

RMN ^1H δ (ppm) : CH_3 -18 à 0,65 ; CH_3 -19 à 0,817.

Spectre de masse : les isomères en C-3 **6b** et **7b** présentent une fragmentation et un ion moléculaire ($m/e = 520$) communs : voir partie théorique.

Analyse : $\text{C}_{32}\text{H}_{53}\text{O}_3\text{Cl}$

Calc. % C : 73,73 ; H : 10,44 ; Cl : 6,96

Tr. : 73,65 10,50 6,97

(O-isopropyl) oxalyl-3 (5α)- cholestènes Δ^2 et Δ^3 (**8b** + **9b**)

F = 100°C .

Rf = 0,7 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (7,5 - 92,5)

Analyse : C₃₂H₅₂O₃

Calc. % : C : 78,76 ; H : 11,09

Tr. : 78,63 10,95

IR ν cm⁻¹ = 1730 (C=O ester) ; 1670 (C=O conjugué à la double liaison éthylénique) ; 1630 (double liaison)

RMN ¹H δ (ppm) : Me - 19 à 0,766 ; C₂-H et C₄-H éthyléniques : massifs à 6,43 et 6,75 non résolus. Le rapport des intégrations sont respectivement de 1/4 et 3/4 et les largeurs à mi-hauteur sont respectivement de 0,3 et 0,9 Hz à 60 MHz.

Bromation du produit brut de décomposition de 3b dans l'acide acétique

Une heure d'exposition du produit brut à un excès de Br₂ en solution dans CCl₄ conduit à un nouveau mélange où **8b** et **9b** (de Rf proches de **7b**) sont remplacés par les produits d'addition du brome, respectivement : **10b** et **11b** de Rf proches de **6b**. Ce traitement préliminaire est recommandé lorsqu'on veut séparer **7b** en une seule élution sur 125 g de gel de silice. La séparation des produits **6b** et **10b + 11b** est alors partielle.

dibromo-2-3 et -3-4 (isopropyl)oxalyl-3 (5 α)cholestane : **10b + 11b**

F = 102°C (cristaux isolés de CH₃CN)

Rf = 0,58 ; (AcoEt - cyclohexane :5-95)

Analyse de C₃₂H₅₂O₃Br₂

Calc. % C : 59,62 ; H 8,13 ; Br : 24,80

Tr. 59,73 ; 8,21 25,06

IR (KBr) ν cm⁻¹ : C=O : 1720.

Décomposition du chloroglycidate de méthyle 3a dans l'acide trifluoroacétique à température ambiante :

18 g de **3a** sont dissous dans l'acide trifluoroacétique (ATF) et abandonnés 5 mn à température ambiante . L'ATF est chassé sous pression réduite et le produit brut fractionné sur 250 g d'une colonne de gel de silice. On élue dans 5 g de chloropyruvate à chlore équatorial **6a** (28 %), 5,4 g de l'isomère à chlore axial **7a** (30 %) et 16,1 g de pyruvate α , β éthylénique **8a + 9a** (37 %).

(O-méthyl)-oxalyl - 3β chloro -3 α (5α)cholestane **7a**

F = 100°C : cristaux recueillis dans l'éther et lavés à CH₃CN. Une cristallisation dans le méthanol provoque la formation de l'hémiacétal correspondant.

Rf = 0,44 ; éluant : AcOEt-cyclohexane (5-95)

Analyse de C₃₀O₃H₄₉Cl :

Calc. % : C : 73,00 ; H : 9,90 ; Cl : 7,10

Tr. % : 73,33 10,12 6,83

IR (KBr) ν cm⁻¹ = 1750, 1730, 1300, 1110, 765, 710, 580

(CCl₄) ν cm⁻¹ = 1750 avec épaulement à 1755, 1730, 1300, 1110

RMN ¹H δ ppm : CH₃-19 0,81 confondu avec le signal du Me-27 ; CH₃O (ester) 3,85 ppm.

(O-méthyl)oxalyl-3 (5α) - cholestènes -2 et -3 : **8a + 9a**

F = 125°C.

Rf = 0,4 à 5 %

Analyse de C₃₀H₄₈O₃

Calc. % C : 78,90 ; H : 10,59

Tr. % 78,61 10,58

IR (CCl₄) ν cm⁻¹ : 1740 (C=O ester) ; 1680 (C=O conjugué à la double liaison) ; 1640 (double liaison).

RMN ¹H δ ppm : CH₃-18 : 0,65 ; CH₃-19 : 0,75 ; CH₃-26, 27 : 0,81 et 0,90 ; CH₃ ester : 3,8 ; H éthyléniques massif unique à 6,75.

3. Structures de **6b** et **7b** : essais comparatifs de déshydrohalogénéation dans le HMPT.

Premier essai : deux échantillons de 200 mg de **6b** et **7b** sont traités pendant deux heures à 120°C par le HMPT sous atmosphère inerte. Après traitement habituel du mélange réactionnel, **6b** est récupéré intact, tandis que **7b** est déshydrohalogéné en un produit identifié au Δ₂, Δ₃ pyruvate **8b + 9b** par son Rf et son spectre IR.

Deuxième essai : 200 mg de **6b** sont repris par le HMPT à 180°C. Le produit de réaction isolé après une demi-heure de traitement est identifié au produit déshydrohalogéné **8a + 9a** (Rf, IR, identiques).

ETUDE DE LA TRANSPOSITION EN L'ABSENCE DE NUCLEOPHILE

1) Pyrolyse à sec sous vide :

220 mg de chloroglycidate 3b sont laissés 24 heures au dessiccateur sous vide afin de permettre l'évaporation du solvant de cristallisation. La difficulté pour se débarrasser du méthanol, provient de la finesse des cristaux. Un contrôle analytique en CCM (élution immédiate après dépôt sur plaque) montre qu'il n'y a pas eu transposition. Le chloroglycidate est ensuite introduit dans un ballon de 20 ml relié à une pompe à vide. On place un bain d'huile et on chauffe à 110°C. Au bout d'une heure, on reprend le produit brut avec le minimum d'éther et on sépare les produits de transposition en CCM préparative : éluant AcOEt/Hexane (5/95). Les pourcentages des produits isolés sont donnés dans la partie théorique. Ils ont été identifiés par leurs spectres IR et RMN.

2) Décomposition thermique au sein de solvants apolaires

Des échantillons de 260 mg (0,5 mmol) sont portés à reflux dans les solvants suivants :

- hexane ; température ébullition : 68°C
- dioxane ; température ébullition : 101°C

Les chloropyruvates obtenus sont cristallisés dans le méthanol. Les temps de réaction sont indiqués dans les tableaux de la partie théorique.

3) Décomposition thermique au sein d'un solvant polaire : l'acétone

50 mg de chloroglycidate sont portés 3 h 30 à reflux dans de l'acétone distillée sur KMnO_4 . La CCM analytique révèle le céto ester chloré 6b ainsi qu'une trace de céto ester $\alpha - \beta$ éthylénique 8b + 9b.

4) Action d'un sel d'argent (AgBF_4) en solution dans l'éther

a) AgBF_4 en excès par rapport au chloroglycidate

250 mg d' AgBF_4 (1,25 mmol) sont dissous dans 5 ml d'éther anhydre à

-15°C, puis additionnés à une solution de 520 mg de chloroglycidate (1 mmol) dans l'éther à - 15°C. Une précipitation de chlorure d'argent a lieu une minute après l'addition. Après 5 mn de réaction, le produit brut est isolé. La séparation des produits de transposition est effectuée par chromatographie sur colonne de 30 g de gel de silice (éluant : éther-éther de pétrole : 5/95). On recueille successivement :

- 270 mg de chloropyruvate **6b** ; Rf : 0,82
- 80 mg d'un nouveau produit **18b**, non identifié :
Rf : 0,72 (7,5 % AcOEt dans cyclohexane)
IR (KBr) ν cm⁻¹ : C=O = 1725 ; 1740 avec épaulement à 1715
Test Balstein : positif
RMN ¹H δ ppm : Me-19 = 0,86
- 170 mg de mélange **8b** + **9b**

L'agrandissement du spectre RMN des protons vinyliques en C₂ et C₄ et l'intégration des pics correspondants permet d'évaluer les pourcentages de deux isomères. Ceux-ci sont très différents de ceux obtenus dans le cas de la transposition thermique. Ici, l'isomère Δ_2 est prépondérant à 90 % par rapport au Δ_3 .

b) *Chloroglycidate en excès par rapport à AgBF₄*

Essai effectué à température ambiante sur 100 mg d'époxyde chloré dissous dans l'hexane. On additionne 1 ml d'une solution diluée de AgBF₄ dans l'éther.

On observe rapidement une précipitation dans le milieu réactionnel. Mais un contrôle en CCM sur des échantillons prélevés après 5 mn, 1/2 h, 2 h de réaction, montre que celle-ci ne progresse plus après la première demi-heure. Après le troisième prélèvement le produit brut est immédiatement chromatographié sur plaque préparative (éluant cyclohexane - acétate d'éthyle : 7,5 - 92,5). On sépare et prélève trois zones de silice : l'une contient un produit de Rf correspondant à l'ester glycidique **3b** de référence ; ce produit présente en IR des bandes indiquant la présence de produits de décomposition à côté de **3b** majoritaire. En considérant que ceux-ci se sont formés pendant l'élu-tion, on évalue la composition du produit brut en **3b** avant chromatographie à 57 %. Les produits extraits des deux autres zones sont **6b** (Rdt : 19 %) et **8b** + **9b** (Rdt : 10%). On n'observe pas l'apparition du

produit **18b**.

5) Action catalytique de la silice dans un solvant apolaire (hexane)

180 mg chloroglycidate sont dissous dans 10 ml d'hexane. On introduit une spatule de silice puis on porte à reflux 10 minutes (un contrôle par CCM montre que la réaction a lieu en 5 minutes). Les produits de réaction sont isolés par CCM préparative (éluant : cyclohexane/AcOEt : 95/5). On élue 100 mg de chloropyruvate **6b** ainsi qu'une trace de son isomère **7b** puis 50 mg de pyruvates α - β éthyléniques **8b** + **9b**. Ces composés sont identifiés par leur Rf et leur spectre IR.

6) Transposition dans le dioxane à reflux en présence de CO_3Na_2

Voir résultats dans la partie théorique.

7) Action de l'acide sulfurique concentré

A 100 mg d'époxyde chloré **3b** dissous dans 5 ml d'éther, on ajoute 1 ml d'acide sulfurique concentré. La réaction est terminée à température ambiante en moins de 30 minutes. L'analyse en CCM révèle un produit très majoritaire de Rf identique à celui du pyruvate α , β éthylénique **8b** + **9b**. Le spectre IR du produit brut confirme cette première indication. La recristallisation dans le méthanol fournit **8b** + **9b**, avec un rendement de 62 %. (Rdt = 81%) après chromatographie.

TRANSPOSITION AU SEIN DE SOLVANTS NUCLEOPHILES

1) Méthanol

a) Pyrolyse à 120°C du chloroglycidate en présence de méthanol de cristallisation

Si le méthanol de cristallisation n'est pas totalement, on observe l'apparition de deux nouveaux composés : le métoxyruvate d'isopropyle **12b** et le chloropyruvate à chlore axial **7b** à côté des produits de décomposition habituellement observés.

Pourcentages des produits obtenus : voir partie théorique.

b) Action du méthanol dans l'éther à température ambiante

Préparation du méthoxy-3 β (0-isopropyl)oxalyl-3 α (5 α)cholestane **12b**.

260 mg de chloroglycidate **3b** (0,5 mmol) sont dissous dans 10 ml d'éther. On ajoute du MeOH anhydre à limite de précipitation. La réaction est terminée 36 heures après la mise en contact des réactifs. Le méthanol et l'éther sont chassés au rotavapor et le produit brut est chromatographié sur une colonne contenant 30 g de silice. Le mélange éther-éther de pétrole : 5/95, élue :

- 85 mg de chloropyruvate **6b**
- 25 mg de Δ_2 , Δ_3 pyruvate **8b** + **9b**
- 110 mg de méthoxy-pyruvate **12b**
- 11 mg de **16b** + **17b**

Δ_2 et Δ_3 cholestane-5 α [3-2'] diméthoxy 2'-2' acétate d'isopropyle **16b** + **17b**

IR (KBr) ν cm⁻¹ : C=O ester : 1720 avec épaulement à 1740 ; C=O conjugué néant ; C=C : absorption peu intense à 1670..

RMN ¹H δ ppm : Me-19 = 0,68 ; CH₃O : 2 singulets à 3,13 et 3,17 qui correspondent aux deux isomères Δ_2 et Δ_3 en effet le rapport des aires est identique à celui des protons vinyliques : C₂-H et C₄-H, respectivement à 6 et 5,75.

(0-isopropyl)oxalyl 3- α méthoxy-3 β (5 α)cholestane **12b**

Rf : 0,55 (éluant : AcOEt/cyclohexane : 7,5/92,5)

F : 90°C

IR ν cm⁻¹ : C=O = 1725, 1735.

RMN ¹H δ ppm : Me-19 à 0,82 ; méthyl éther à 3,13.

Analyse : Calc % : C 76,69 ; H 10,92

Tr % : 76,31 11,19

Spectre de masse : Le spectre est caractérisé par l'absence de M⁺ et la présence de deux pics fragments intenses m/e 401 et 369. m/e 369 dérivé de m/e 401 (m⁺ tr. 340,0 ; m⁺ calc. 339,5), ce qui indique la présence probable d'un méthoxyle (perte de m = CH₃OH). Les autres fragments sont peu intenses, ce qui n'est pas fréquent avec les stéroïdes et indique une voie de fragmentation très favorisée. La mesure exacte de masse confirme la formule brute de 401, et la

recherche en paternité de 401 par défocalisation donne bien une masse $516,7 \pm 0,8$ ce qui coïncide bien avec un ion de m/e 516.

c) Action du méthanol dans le dioxane à température ambiante

Une solution de 220 mg de 3b dans le dioxane-méthanol est laissée 50 heures à température ambiante. Une analyse en CCM confirme la fin de la réaction. Le produit brut est concentré à sec puis chromatographié sur plaque préparative.

Le mélange AcOEt-cyclohexane (7,5 - 92,5) élue :

- 90 mg de chloropyruvate 6b
- une trace de l'isomère 7b
- 30 mg de Δ_2 , Δ_3 pyruvate 8b + 9b
- 60 mg de méthoxypyruvate 12b
- 15 mg de 16b + 17b

d) Action du méthanol à reflux dans l'éther

Une solution de 520 mg de 3b dans 10 ml d'éther est introduite dans un ballon contenant 50 ml de méthanol sec. La température est stabilisée à 55°C environ. Après 1 h 15 de réaction, 3b n'est plus décelable en CCM. Le produit brut est alors concentré à sec puis chromatographié sur une colonne contenant 30 g de silice. Le mélange éther-éther de pétrole (5 - 95) élue les produits 6b, 8b + 9b, 12b, 16b + 17b (voir pourcentages dans la partie théorique).

e) Action du méthanol sur le chloroglycidate en solution hétérogène
(3b est peu soluble dans le méthanol)

La réaction dure 1 h 15 mn. Le produit brut est traité de la même façon qu'en d).

f) Action du méthanol acido-catalysée

Mêmes conditions de réaction qu'en d) après addition de quelques gouttes de HClO_4 dans le méthanol à reflux. La réaction dure 1 h 45 mn. Le produit brut est traité comme en d).

g) Action du méthanol à 55°C en présence d'un sel d'argent (AgBF_4)

en excès :

On reprend l'essai d) et on ajoute aussitôt après addition des réactifs, un équivalent d'AgBF₄ soit 97 mg. La réaction a lieu quasi-instantanément (précipitation d'AgCl). Le produit réactionnel est hydrolysé au bout de 5 mn, traité de la manière habituelle, puis chromatographié sur colonne de silice.

Résultats : voir partie théorique.

2) Acide acétique et acétate de sodium

a) Acide acétique pur

500 mg de chloroglycidate sont dissous dans CH₃CO₂H à une température de 80°C. La réaction a lieu totalement en moins d'une demi-heure. Le produit brut est débarassé de l'acide acétique au rotavapor puis chromatographié sur 30 g de gel de silice sur colonne.

Le mélange éther - éther de pétrole (5 - 95) élue :

- 360 mg de **6b**
- 100 mg de **8b + 9b**

qui sont les produits habituels de décomposition. Aucun produit de substitution n'a été isolé.

b) Acide acétique - acétate de sodium

450 mg de chloroglycidate sont dissous à 80°C dans l'acide acétique contenant de l'acétate de sodium. Après une demi-heure de réaction, le mélange est traité par une solution diluée d'acide chlorhydrique. Après trois lavages et traitement habituel, le produit brut est analysé quantitativement sur 30 mg de silice pour colonne. Le mélange éther - éther de pétrole (3 - 97) élue :

- 340 mg de **6b**
- 100 mg de **8b + 9b**

Aucun produit de substitution n'a été isolé.

3) Dioxane + H₂O

490 mg de **3b** sont dissous dans 10 ml de dioxane à 80°C. On additionne l'eau distillée à limite de précipitation. Après 3/4 h de réaction, le produit brut est extrait à l'éther et après traitement habituel, est chromatographié sur une colonne contenant 30 g de silice. On élue :

- 360 mg de 6b
- 36 mg de 8b + 9b
- 50 mg de 13b et 20 mg d'un produit non identifié.

Hydroxy-3 β (O-isopropyl)oxalyl-3 α (5 α)cholestanone 13b

IR (KBr) ν cm⁻¹ : OH = 3500 ; C=O = 1715 avec épaulement à 1735.

RMN ¹H δ ppm : Me-19 = 0,83 ; O-H = 2,76.

action du 1-hydroxybenzotriazole monohydrate (HBT) sur 3b

a) *dans le THF*: à 500 mg de 3b dissous dans 5 ml de THF, on additionne 200 mg de HBT. On observe l'apparition d'un précipité, cependant les produits de départ n'évoluent pas après 1 heure de contact. Après addition d'1 ml de triéthylamine on constate la dissolution du précipité et une coloration jaune du milieu. L'élution d'une plaque en CCM au bout d'une heure montre l'apparition d'un nouveau produit de Rf identique à celui de la cholestanone. La réaction évolue lentement mais selectivement vers la formation de ce produit, une tache d'égale intensité à celle de 3b restant apparait en CCM après 24 heures de réaction. La réaction est totale au bout de 6 jours. Le produit brut est extrait et chromatographié sur une colonne de 30 g de gel de silice. On élue 14b pur avec 93 % de rendement.

b) *dans le HMPT + HBT + Et₃N*, la réaction conduit en 5 jours à 14b, isolé pur avec 95 % de rendement.

c) *L'addition de 3 ml de DMF au mélange de départ précédent* permet d'observer en CCM, la disparition de 3b effective au bout de 4 heures seulement mais la tache correspondant à 14b est accompagnée de nombreuses autres taches.

Benzotriazol N-oxy-3 β isopropoxalyl-3 α (5 α)cholestanone-3

Anal. (C₃₈H₅₇N₃O₄) : % calc./t r. = C 73,63/73,59 ; H 9,27/9,05 ;
N 6,78/6,03.

F = 171°C.

Rf = 0,4 \approx Rf(1) ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (15/85)

IR (CCl₄) ν cm⁻¹ = 1730 (bande fine), épaulement à 1740 ; 1690 ;
1290 ; 1275 ; 1070.

RMN (CCl₄) ¹H δ ppm : Me-18 à 0,62 ; Me-19 à 0,65 ; Me-26-27 : doublet
à 0,82-0,9 ; CH₃(isopropyl-ester) : doublet à 1,3-1,4 ; C-H

(isopropylester) multiplet à 2,7 ; H benzénique en δ de N : massif centré à 7,36 ; H benzénique en β de N : massif centré à 7,9.

Action de SnCl_2 , HCl + EtOH sur 14b : 50 mg de **14b** sont dissous dans 10 ml d'éthanol contenant un excès de SnCl_2 et quelques gouttes d'HCl 6N. Le mélange est agité magnétiquement et placé sous azote. On observe en CCM au bout d'1 heure l'apparition d'un nouveau produit moins polaire : $R_f = 0,8$ pour un R_f (**14b**) $\approx R_f$ (**1**) = 0,6. On laisse une nuit à 25°C et on observe la tache $R_f = 0,6$ et une autre tache de moindre intensité mais le produit signalé de $R_f = 0,8$ a disparu. On isole après extraction du produit brut et chromatographie, 67 % de cholestanone et 8 % d'hydroxy-cétoester **13b**.

Action du paladium sur charbon sous pression normale d'hydrogène : On fait agir ce réactif 3 jours sur une solution de 50 mg de **14b** dans l'acétate d'éthyle. Le produit brut de réaction recristallisé dans le méthanol fournit 91 % de cholestanone identifiée par la comparaison des spectres IR.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

quatrième partie

Préparation des esters glycidiques α chlorés 3 :

Les conditions de formation du chloroglycidate d'isopropyle 3b et ses caractéristiques ont été décrites antérieurement ^{1c} . Les préparations des homologues : les esters de méthyle 3a et de terbutyle 3c, sont effectuées selon ^{1c} mais en modifiant le choix de l'agent de cyclisation en fonction de la nature de l'ester : le méthylate de sodium dans le méthanol-éther pour 3a et le terbutylate de potassium dans le terbutanol-éther pour 3c. Les analyses de ces époxydes thermiquement instables ne peuvent être effectuées directement. Les

résultats obtenus pour les dérivés pyruviques satisfont aux formules proposées.

Epoxyde α du (méthyloxycarbonyl-chloro) (Z + E) méthylène-3 cholestane (5 α) cholestane 3a (rendement : 96%).

F = 96°C (fusion non franche).

Rf = 0,68 et 0,71 (tache double correspondant au mélange des deux isomères Z et E) ; éluant : acétate d'éthyle - cyclohexane (7,5 / 92,5).

IR (CCl₄). ν cm⁻¹ = 1750, bande fine avec épaulement à 1760 ; 860.

RMN. δ ppm : Me-19 à 0,89 ; Me (ester) à 3,96.

Epoxyde α du (tertbutyloxycarbonyl-chloro) (Z + E) méthylène-3 (5 α) cholestane 3c (rendement : 94%).

F = 129°C.

Rf = 0,65 ; éluant : acétate d'éthyle - cyclohexane (7,5 / 82,5).

IR (dans CCl₄) : ν cm⁻¹ = 1750 (bande fine).

RMN. δ ppm : Me-19 à 0,7 ; t-butyl (ester) à 1,5

Préparation des esters glycidiques α méthoxylés : Action de MeONa sur les esters pyruviques α -chlorés.

1. 19a et 30a : action à 25°C de MeONa sur les chloropyruvates 6a et 7a

Dans un réacteur maintenu sous atmosphère inerte et muni d'une agitation mécanique, on prépare 0,02 mol de MeONa dans 12 ml de MeOH. Une solution de 0,02 mol de chloropyruvate dans 130 ml d'ether est additionnée à température ambiante. Après précipitation de la totalité du chlorure de sodium (1 heure de réaction), le solvant est chassé sous pression réduite, le résidu solide est repris à l'ether et hydrolysé dans une solution de NH₄Cl. Après traitement d'extraction, produit brut est cristallisé dans l'acétonitrile ou le mélange ether-méthanol : 19a et 30a sont respectivement obtenus avec des rendements de 90% et 95%.

19a peut être également préparé à partir de 6b traité par deux équivalents de méthylate de sodium (Rdt = 88%).

Epoxyde α du (méthoxycarbonyl-méthoxy) (Z + E) méthylène-3 (5 α) cholestane **19a**.

Anal. (C₃₁H₅₂O₄) : % calc./tr. : C 76,18/76,03 ; H 10,72/10,99.

F = 174°C.

Rf = 0,4 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (10/90).

IR (KBr): ν cm⁻¹ = 1740 ; 1300 ; 1110 ; 1020.

RMN. δ ppm : Me-19 à 0,83 ; méthyl (éther) à 3,34 ; méthyl (ester) à 3,74.

Spectre de masse : données comparées entre les méthoxyglycidates de méthyle épimères **19a** et **30a**, l'homologue isopropylique **19b** et les méthoxypyruvates de méthyle **12a** et d'isopropyle **12b** (voir également les commentaires et la figure 18 dans la partie théorique).

fragmentations		(5)	(4)+ H	(1)+(4) ou idem + H	(2)	(2)+(5)	(3)	(4)+(2) + H	(3)+(4) ou idem + H									
19b	m/e	501	484	442	429	414	401	<u>397</u>	370									
12b	m/e		484	441	429	414	<u>401</u>	.	369									
ions métastables		<table style="border: none;"> <tr> <td rowspan="2" style="font-size: 3em; vertical-align: middle;">{</td> <td>19b</td> <td>(m/e)*</td> <td>trouvé : 341 ; calc.</td> <td>: 370²/401 = 341,4</td> </tr> <tr> <td>12b</td> <td>"</td> <td>: 340 ; "</td> <td>: 369²/401 = 339,5</td> </tr> </table>								{	19b	(m/e)*	trouvé : 341 ; calc.	: 370 ² /401 = 341,4	12b	"	: 340 ; "	: 369 ² /401 = 339,5
{	19b	(m/e)*	trouvé : 341 ; calc.	: 370 ² /401 = 341,4														
	12b	"	: 340 ; "	: 369 ² /401 = 339,5														
pic moléculaire : 19b : m/e = 516 ; 12b : absent																		

fragmentations	(5)	(4)+ H	(1)+(4) ou idem + H	(2)	(2)+(5)	(3) ou (3)+ H	(4)+(2) + H	(3)+(4) ou idem + H
19a, 30a : m/e	473	456	441	429	414	<u>401</u>	397	369
12a : m/e		456	442	429	414	<u>402</u>	397	370
ions métastables	19a et 30a (m/e)* trouvé : 340 ; calc : $369^2/401 = 339,5$ 12b " " : 341 ; " : $370^2/402 = 340,5$							
pics moléculaires (m/e = 488) : 19a ; 30a ; 12a (intensité très faible). les valeurs m/e soulignées correspondent aux pics de base.								

*Pics moléculaires m/e observés sur les spectres de Masse
des dérivés 19, 30a et 12.*

(cf. figure 18 : partie théorique).

tableau 2

Epoxyde β du (méthoxycarbonyl-méthoxy) (Z + E) méthylène-3 (5 α)
cholestane 30a.

Anal. (C₃₁H₅₂O₄) : % calc./tr. : C 76,18/75,97 ; H 10,72/10,65.

F = 175°C.

Rf = 0,45 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane(5/95).

IR (KBr): ν cm⁻¹ = 1755 (bande fine) ; 1355 ; 1110 ; 1030 ; 900 ; 780.

RMN. δ ppm : Me-19 à 0,86 ; méthyl (éther) à 3,37 ; méthyl (ester) à 3,78.

Spectre de masse : voir à la suite de 12a et 12b, spectres comparés.

2. 19b : action à -15°C de MeONa sur le chloropyruvate 6b

10 g de 6b sont mis à réagir avec une quantité stoechiométrique de MeONa dans l'éther à une température de -15°C. Après 3 heures de réaction, le produit brut est traité comme précédemment et chromatographié sur une colonne de gel de silice ; après cristallisation dans le méthanol-éther de la fraction de 19a recueillie, on obtient 6,45 g de produit pur (Rdt = 65%).

Epoxyde α de l'(isopropyloxy-carbonyl-méthoxy) (Z + E) méthylène-3
(5 α) cholestane 19a.

Anal. (C₃₃H₅₆O₄) : % calc./tr. : C 76,69/76,60 ; H 10,92/11,20.

F = 95°C

IR (KBr) : ν cm⁻¹ = 1745 ; 1290 ; 1095.

RMN. δ ppm : Me-19 à 0,82 ; CH₃ (éther) à 3,35 ; CH
(isopropyl-ester) : multiplet à 5,03.

Spectre de masse : voir partie théorique.

Préparation d'un dérivé analogue de 19a : l'ester glycidique α cyané
20a, par action de NaCN sur l'ester pyruvique α -chloré.

Dans un réacteur maintenu sous atmosphère inerte et muni d'une agitation magnétique, on introduit 1 g de 6a en solution dans 10 ml d'un mélange 1/2 DMSO/Ether. On additionne à température ambiante 0,01 g de cyanure de sodium dans 10 ml de méthanol-DMSO-Ether (3/1/4). Après 2 heures d'agitation, le produit 6a a totalement disparu en CCM. Le produit brut isolé par extraction à l'éther est recristallisé dans le méthanol.

Epoxyde $-\alpha$ du (méthoxycarbonyl-cyano) (Z + E) méthylène -3
(5 α)cholestane (Rdt 79 %).

Anal. (C₃₁H₄₉NO₃) : % calc./tr. : C 76,97/76,82 ; H 10,21/10,07 ; N
2,89/2,90.

F = 110°C.

Rf = 0,52 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane(15/85).

IR (CCl₄) : ν cm⁻¹ = 2225 (CN) ; 1770 avec épaulement à 1750 (CO
ester).

RMN. (CCl₄) δ ppm : Me-19 à 0,87 ; CH₃ (ester) : 3,83.

Préparation des esters pyruviques α -méthoxylés 12a et 12b :

Action de l'eau sur les esters glycidiques α -chlorés.

12b : à une solution de 0,5 mol de 3b (260 mg) dans 10 ml d'éther on additionne du méthanol anhydre jusqu'à la limite de précipitation et on laisse sous atmosphère sèche pendant 36 heures. Le solvant est chassé sous pression réduite et le produit brut est chromatographié

sur colonne de gel de silice. Le mélange éther - éther de pétrole élue 85 mg de **7b**, 25 mg de **8b** + **9b** et 110 mg de **12b** (Rdt = 42%).

(O-isopropyl) oxalyl-3 α métoxy-3 β (5 α)cholestane **12b**.

Analyse (C₃₃H₅₆O₄) : % calc./tr. : C 76,79/76,40 ; H 10,92/11,09.

F = 101°C.

Rf = 0,55 (éluant : AcOEt/cyclohexane à 7,5/92,5).

IR : ν cm⁻¹ = 1735-1725 ; 1270.⁶¹

RMN : δ ppm = 0,82 (Me-19) ; 3,13 (OMe).

12a : selon le mode opératoire décrit pour **12b** (Rdt = 39%).

(O-méthyl) oxalyl-3 α méthoxy-3 β (5 α)cholestane **12a**.

Analyse (C₃₁H₅₂O₄) : % calc./tr. : C 76,18/76,35 ; H 10,72/10,72.

F = 144°C.

Rf = 0,40 (éluant : AcOEt/cyclohexane à 5/95).

IR : ν cm⁻¹ = 1730.

RMN : δ ppm = 0,805 (Me-19) ; 3,15 (CH₃ éther) 3,82 (CH₃ ester).

Spectres de masse comparé avec les données concernant les esters glycidiques α -métoxylés : voir partie théorique.

Préparation des hydroxycétoesters :

1. Hydrolyse acido-catalysée des esters glycidiques α -métoxylés.

21a (mode opératoire général) : A 2 g de **19a** dissous dans 50 ml de dioxane, on ajoute 5 ml d'eau et une goutte d'acide perchlorique à 70%. Après 12 heures de réaction à température ambiante, on dilue avec 100 ml d'eau et on extrait à l'éther. Le solvant est évaporé et le produit brut est repris à l'éther de pétrole qui laisse déposer 1,86 g de **21a** cristallisé (Rdt = 96%).

hydroxy-3 α (O-méthyl) oxalyl-3 β (5 α)cholestane **21a**

Anal. (C₃₀H₅₀O₄) : % calc./tr. : C 75,90/76,10 ; H 10,62/10,45.

F = 133°C.

Rf = 0,43 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane(15/85).

IR (CCl₄): ν cm⁻¹ = 3600 ; 3540 ; 1725 avec épaulement à 1740; 1300.

RMN. δ ppm : Me-19 à 0,83 ; Me (ester) à 3,83.

21b : mode opératoire général appliqué à **19b** (Rdt = 94%)

hydroxy-3 α (O-isopropyl) oxalyl-3 β (5 α)cholestane **21b**.

Anal. (C₃₂H₅₄O₄) : % calc./tr. : C 76,44/76,54 ; H 10,82/10,90.

F = 136°C.

Rf = 0,3 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (10/90).

IR (KBr): ν cm⁻¹ = 3500 (bande liée) 3400 (libre) 1740-1690.

RMN. δ ppm : Me-19 à 0,83 .

13a : mode opératoire général appliqué à **30a** (Rdt = 98%). **13a** est identifié au produit d'hydrolyse de l'ester glycidique α -chloré **3a**, (voir l'action de l'eau sur **3c** décrite ci-après).

hydroxy-3 β (O-méthyl) oxalyl-3 α (5 α)cholestane **13a**.

F = 143°C.

Rf = 0,32 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (15/85).

IR (CCl₄): ν cm⁻¹ = 3520 ; 1725 avec épaulement à 1745; 1075

RMN. δ ppm : Me-19 à 0,82 ; Me (ester) à 3,8 .

2. Action de l'eau sur l'ester glycidique α -chloré **3b**

3b est mis à reflux 45 mn dans le dioxane, en présence d'eau à la limite de la précipitation : après extraction du produit brut, le fractionnement en chromatographie sur colonne de gel de silice fournit **6b** (70%), **8b** + **9b** (8%) déjà décrits ^{1c} et l'hydroxycétoester **13b** (11%).

hydroxy-3 β (O-isopropyl) oxalyl-3 α (5 α) cholestane **13b**.

Anal. (C₃₂H₅₄O₄) : % calc./tr. : C 76,44/76,58 ; H 10,82/10,85.

F = 110°C.

IR (KBr): ν cm⁻¹ = 3500 ; 1720 avec épaulement à 1740 ; 1070 ; 970.

RMN. δ ppm : Me-19 à 0,825 .

Formation des acétoxycétoesters :

1. Acétylation des α -hydroxycétoesters. Préparation de **31b** (mode opératoire général) : on traite **13b** durant deux heures par une solution à reflux de CH_3COCl dans la N,N-diméthylaniline. Le produit brut est isolé et recristallisé dans le méthanol-éther (Rdt = 93 %).

acétoxy- 3β (O-isopropyl) oxalyl- 3α (5α)cholestane **31b**.

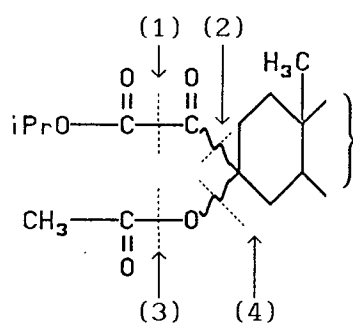
F = 86°C .

Rf = 0,35 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (7,5/92,5).

IR (KBr): $\nu \text{ cm}^{-1}$ = bande large à 1730, 1090, 1070, 1020.

RMN. δ ppm : Me-19 à 0,85 ; Me (acétate) à 2,07 .

Spectre de masse : les acétates diastéréoisomères en C-3 : **22b** et **31b** présentent une fragmentation et un ion moléculaire $m/e = 544$ communs : figure 19 et tableau 3.



22b et **31b**

fragmentations :	m/e
(4)	485
(4) + H	484
(1)	457
(2) + H	428
(1) + (4)	398
(2) + (3) (pic de base)	387
(2) + (4) + H	369

pic métastable trouvé : $m/e^* = 352$
calc. $369^2/387 = 351,7$

*Modes de fragmentations probables en spectrographie de Masse pour les composés diastéréoisomères : **22b** et **31b***

figure 19 & tableau 3

2. Action de AcOH sur les esters glycidiques α -méthoxylés **19**.

Mode opératoire : L'ester glycidique est mis à reflux dans un mélange d'acide acétique - anhydride acétique en proportions égales dans le méthylcyclohexane. Les temps de réaction sont de 12 heures

pour les préparations de 22a et 22b respectivement à partir de 19a, 19b et de 36 heures pour celles de 31a et 31b, respectivement à partir de 30a, 30b. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le produit brut est repris à l'éther, lavé avec NaHCO₃ puis avec H₂O jusqu'à pH neutre. Après traitement, l'acétate est isolé, recristallisé dans l'acétonitrile et identifié par comparaison au produit d'acétylation de l'hydroxycétoester correspondant.

acétoxy-3 α (O-méthyl) oxalyl-3 β (5 α)cholestane 22a (Rdt = 95%).

F = 106°C.

Rf = 0,49 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (15/85).

IR (KBr): ν cm⁻¹ = bande large à 1730 ; 1280 ; 1250 ; 1020.

RMN. δ ppm : Me-19 à 0,80 ; CH₃ (acétate) 2,02 ; CH₃ (ester) à 3,72 .

acétoxy-3 α (O-isopropyl) oxalyl-3 β (5 α)cholestane 22b (Rdt = 94%).

F = 96°C.

Rf = 0,42 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (10/90).

IR (CCl₄): ν cm⁻¹ = 1725 avec épaulement à 1730.

RMN. δ ppm : Me-19 à 0,81 ; Me (acétate) à 2,04 .

Spectre de masse : voir 31b.

acétoxy-3 β (O-méthyl) oxalyl-3 α (5 α)cholestane 31a (Rdt = 96%)

F = 158°C.

Rf = 0,33 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (10/90).

IR (KBr): ν cm⁻¹ = 1730 (épaulement à 1740), 1270, 1080, 1030.

RMN. δ ppm : Me-19 à 0,83 ; Me (acétate) à 1,97 ; Me (ester) à 3,31 .

Action de CF₃COOH pur sur l'ester glycidique α -méthoxylé 19b à 25°C

100 mg de 19b sont additionnés à 5 ml d'acide trifluoroacétique pur. Le minimum d'éther anhydre est ajouté pour dissoudre 19b. On laisse réagir à température ambiante sous atmosphère sèche pendant trois heures. On évapore le solvant sous pression réduite et on recristallise le produit brut dans l'acétonitrile qui laisse déposer 97 mg de 24b.

hydroxy -3 α (trifluoroacétoxy, méthoxy, méthyloxy) méthyl-3 β
(5 α)cholestane (Rdt = 79 %) **24b**.

F = 210°C.

Rf = 0,2 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (10/90).

IR (KBr): ν cm⁻¹ = 3500 ; 1750 (bande large).

RMN. δ ppm : Me-19 à 0,75 ; Me (éther) à 3,39.

Action de CF₃COOH pur sur l'ester glycidique α -méthoxylé **19b** à 60°C

Le mode opératoire est identique à celui décrit ci-dessus. On recueille après recristallisation du produit brut dans l'acétonitrile, 87 mg de **25b** (Rdt = 78 %).

trifluoroacétoxy -3 α (O-isopropyl) oxalyl -3 β (5 α)cholestane.

F = 126°C

Rf = 0,15 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (10/90).

IR (KBr): ν cm⁻¹ = 1770 ; 1720.

RMN. δ ppm : Me-19 à 0,89.

Hydrolyse des trifluoroacétates **24b** et **25b**

A 20 mg de **24b** ou **25b** en solution dans 5 ml d'éther on additionne 1 ml d'acide trifluoroacétique et quelques gouttes d'eau. Après trois heures de réaction, on extrait le produit brut à l'éther et après traitement on le recristallise dans l'acétonitrile. On obtient dans les deux cas **21b** identifié par son point de fusion et son spectre en IR. **21b** est également isolé à partir de **19b**, traité par l'acide trifluoroacétique en présence d'eau.

Formation des acétals : **23a**, **23b**, **32a** par action acido-catalysée du méthanol sur les esters glycidiques α -méthoxylés.

mode opératoire : à 0,02 mol d'ester glycidique dans 100 ml d'éther on ajoute 5 ml de méthanol et 1 goutte de HClO₄. Après 5 mn de réaction on traite de façon habituelle et on recristallise le produit brut dans l'alcool méthylique.

(dimétoxy-carboxyméthyl) méthyl-3 β hydroxy-3 α (5 α)cholestane 23a
(Rdt ex 19a : quantitatif)

Anal. (C₃₂H₅₆O₅) : % calc./tr. : C 73,80/73,91 ; H 10,84/10,71.

F = 180°C.

Rf = 0,22 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (15/85).

IR (CCl₄): ν cm⁻¹ = 3580 (bande fine) ; 1750 (bande fine).

RMN. δ ppm : Me-19 à 0,66 ; (MeO)₂ à 3,4 ; Me (ester) à 3,71 .

(dimétoxy-carboxyisopropyl) méthyl-3 β hydroxy-3 α (5 α)cholestane 23b
(Rdt ex 19b = 98 %)

Anal. (C₃₄H₆₀O₅) : % calc./tr.: C 74,40/73,88 ; H 11,02/11,37.

F = 102°C.

Rf = 0,25 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (10/90).

IR (KBr): ν cm⁻¹ = 3550 - 3540 ; 1740 avec épaulement à 1710 ; 1070.

RMN : Me-19 à 0,72 ; (MeO)₂ à 3,6 ; H (iPr) mutiplet à 5,3.

(dimétoxy-carboxyméthyl) méthyl-3 α hydroxy-3 β (5 α)cholestane 32a
(Rdt = 98 % ex 30a)

Anal. (C₃₂H₅₆O₅) : % calc./tr. : C 73,80/73,80 ; H 10,84/10,66.

F = 105°C.

Rf = 0,24 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (15/30).

IR (CCl₄): ν cm⁻¹ = 3580 ; 1750 ; 1130 ; 1080.

RMN (CDCl₃) δ ppm : Me-19 à 0,826 ; Me (éther) à 3,425 ; Me (ester) à 3,77.

Action de "SOCl₂ - pyridine" sur les acétals 23a et 23b :

250 mg de 23a (0,48 mol) sont dissous dans 1 ml de pyridine. On ajoute 2 ml de SOCl₂ après avoir placé le réacteur dans un bain d'eau à température ambiante. Une hausse de température est observée durant une minute. La réaction est terminée au bout de 3 heures. Le produit brut est traité, isolé et recristallisé dans le méthanol qui laisse déposer 125 mg de composés éthyléniques 16a + 17a (Rdt = 54 %).

23b traité de la même manière fournit 16b + 17b (Rdt = 59 %).

(diméthoxy carboxyméthyl) méthyl -3 (5 α) cholestènes Δ_2 et Δ_3 **16a** + **17a**

Anal. (C₃₂H₅₄O₄) : % calc./tr. : C 76,44/73,41 ; H 10,82/10,79.

F = 139°C.

Rf = 0,42 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (15/85).

IR (CCl₄): ν cm⁻¹ = 1740 (épaulement), 1715 ; 1680.

RMN : (MeO)₂ pic dédoublé à 3,07 et 3,1 ; Me (ester) 3,64 ; C₂-H et C₄-H éthyléniques respectivement à 5,68 et 5,92 (rapport des largeurs à 1/2 hauteur = 2/7).

(diméthoxy carboxy-isopropyl) méthyl -3 (5 α) cholestènes Δ_2 et Δ_3 **16b** + **17b**

Anal. (C₃₄H₅₈O₄) : % calc./tr. : C 76,93/76,87 ; H 11,01/10,89.

IR (CCl₄): ν cm⁻¹ = 1750 (épaulement), 1735 ; 1680.

RMN : (MeO)₂ pic dédoublé à 3,05 et 3,1 ; H (iPrO) 4,94 ; C₂-H et C₄-H éthyléniques respectivement à 5,66 et 5,92 (rapport des largeurs à 1/2 hauteur = 2/7).

Action de "SOCl₂ - pyridine" sur les hydroxycétoesters **21a** et **13a** :

100 mg de **21a** et **13a** sont traités séparément à 0°C par un excès de SOCl₂ en solution dans 1 ml de pyridine : ils conduisent respectivement aux α -chlorocétoesters **6a** et **7a** identifiés par comparaison à des échantillons authentiques ^{1c}. Les rendements sont quantitatifs après 36 heures de réaction sur **21a** et 24 heures de réaction sur **13a**.

Action de COCl₂ - pyridine sur les hydroxyesters **21a** et **13a**

21a (mode opératoire commun à **21a** et **13a**). Une solution de 0,6 g de **21a** dans 5 ml de pyridine est amenée à 0°C dans un réacteur placé sous atmosphère d'azote et muni d'une agitation magnétique. 6 ml d'une solution à 20% de COCl₂ dans le toluène sont additionnés et on observe l'apparition d'un précipité jaune. Après 20 mn de contact des réactifs, un contrôle en ccm montre la disparition presque totale de **21a** qui fait place à un produit unique moins polaire. On laisse revenir à température ambiante et après deux heures on dilue avec 100 ml d'éther, on filtre sur célite et on traite avec une solution de HCO₃Na. Le produit brut est extrait et chromatographié sur une colonne

de 30 g de gel de silice qui élue 0,54 g de 28 (Rdt = 80%).

chloroformiate de l'hydroxy-3 α (O-métoxy) oxalyl-3 β (5 α)cholestane
28

Anal. (C₃₁H₄₉ClO₅) : % calc./tr. : C 69,31/69,52; H 9,19/9,30 ; Cl
6,66/6,43

F = 127°C (après cristallisation dans le méthanol).

Rf = 0,4 (éluant acétate d'éthyle - cyclohexane 15/85)

IR (CCl₄): ν cm⁻¹ = 1845 ; 1780 ; 1760 ; 1170 ; 1090.

RMN δ ppm : Me-19 à 0,75 ; Me (ester) à 3,89 .

13a : 0,6g ; la réaction est plus rapide qu'avec 21a et fournit
0,563 g de chlorocarbonate 33a (Rdt = 83%).

chloroformiate de l'hydroxy-3 β (O-métoxy) oxalyl-3 α (5 α)cholestane
33a.

Anal. (C₃₁H₄₉ClO₅) : % calc./tr. : C 69,31/69,50; H 9,19/9,28 ; Cl
6,66/6,39.

F = 142 °C (cristallisé dans le méthanol).

Rf = 0,6; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (15/85).

IR (CCl₄): ν cm⁻¹ = 1850 ; 1770 ; 1040.

RMN : Me-19 à 0,85 ; Me (ester) à 3,91 .

Action de COCl₂ sur les hydroxycétoesters 21a et 13a suivie de
l'addition in-situ de méthylate de sodium.

21a (mode opératoire commun avec 13a) : COCl₂ est additionné selon
la méthode précédente et la température du mélange est maintenue
environ 1 heure à 0°C. Après un contrôle chromatographique sur couche
mince on additionne à -10°C une solution de 1,5 mmol de MeONa dans 10
ml de méthanol. Après 10 mn de réaction, le solvant est chassé sous
pression réduite, le résidu est repris à l'éther, la solution obtenue
est filtrée sur célite puis chromatographiée sur une colonne de 60 g
de gel de silice qui élue 0,476 g de 29 (Rdt = 72%).

Carbonnate de l'hydroxy-3 α (hydroxy-méthoxy-carboxyméthyle) R + S
méthyl-3 β (5 α)cholestane 29

F = 173°C (après cristallisation dans l'acétonitrile).

Rf = 0,27 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (7,5/92,5).

IR (CCl₄): ν cm⁻¹ = 1830 ; 1770 ; 1750.

RMN. δ ppm : Me-19 à 0,7 ; Me (éther) à 3,42 ; Me (ester) à 3,87.

Spectre de masse : voir le carbonate 12.

13a : on obtient, selon le mode opératoire précédent, **34** formé d'un mélange de deux carbonates diastéréoisomères, R (cis + trans) et S (cis + trans) qui sont révélés en CCM par deux taches contiguës : **24a** et **34b** par ordre de polarité. Le rendement en **34** est de 74%. Par chromatographie sur colonne de gel de silice on élue, après la fraction composée de **34a** + **34b**, **34b** pur dont la configuration absolue n'a pas été déterminée. **34b** peut être fractionné, par cristallisations successives dans le méthanol, en l'un de ses conformères : **34b1** dont la conformation cis ou trans n'a pas été établie.

Carbonate de l'hydroxy-3 β (hydroxy-méthoxy-carboxyméthyle) R + S méthyl-3 α (5 α)cholestane **34**.

Spectre de masse : Les carbonates diastéréoisomères **29** et **34** d'une part, les fractions chromatographiques **34b** et **34b1** d'autre part, présentent une fragmentation et un ion moléculaire communs m/e = 532 : M⁺ ; 517 : M⁺ - CH₃ ; 441 : M⁺ - (CH₃OCO + CH₃O + H) ; 429 (forte intensité) : M⁺ - (CO₂ + CH₃OCO) ; 377 (pic de base) ; ion métastable : m/e* trouvé = 503 ; calculé = 517²/532 = 502,5.

34 : F= 236°C .

Rf double tache à 0,35-0,36 (éluant, acétate d'éthyle/cyclohexane : 15/85)

IR : ν cm⁻¹ = 1830 (CO carbonate) ; 1760 (bande fine , CO ester).

RMN. δ ppm : Me-19 à 0,83 ; CH₃ (éther) : paire de pics dédoublés à 3,35 - 3,36 et 3,47 - 3,49 ; CH₃(ester) : paire de pics dédoublés à 3,76 - 3,78 et 3,85 - 3,88. Les paires de pics correspondent aux isomères R et S. Les dédoublements concordent avec l'existence des conformères de type s-cis/s-trans. La résolution du spectre est possible grâce la séparation physique de **34b** et **34b1**.

34b :

Rf = 0,33 (éluant, acétate d'éthyle/cyclohexane : 15/85).

IR ν cm⁻¹ : 1830 et 1760.

RMN : δ ppm (pics dédoublés) = 3,47-3,49 (CH₃ éther) et 3,85-3,88 (CH₃ ester).

34a : non isolé, isomère (type R/S) de **34b**.

Rf = 0,36 (éluant, acétate d'éthyle/cyclohexane : 15/85).

RMN : par comparaison des spectres de **34a** et **34** , on en déduit les pics dédoublés : $\delta = 3,35-3,36$ (CH_3 éther) et $3,76-3,78$ (CH_3 ester).

Rapport des intégrations **34b/34a** = 82/18.

34b1 : F = 239°C.

Rf = 0,33 (éluant, acétate d'éthyle/cyclohexane : 15/85) .

IR : $\nu \text{ cm}^{-1} = 1830 ; 1760$.

RMN. δ ppm : Me-19 à 0,83 ; pics uniques à 3,50 : CH_3 (éther) et à 3,86 CH_3 (ester).

34b2 : est distinct de **34b1** en ccm (Rf \approx 0,33) mais n'a pas pu être séparé quantitativement.

RMN : par comparaison des spectres du mélange cis + trans **34b** et de **34b1** on peut attribuer les déplacements suivants : δ ppm = 3,47 : CH_3 (éther) ; 3,89 : CH_3 (ester). Ces observations alliées à l'examen d'un modèle moléculaire montrent que **34b1** et **34b2** sont deux conformères, type s-cis/s-trans de **34b**.

Réduction par AlLiH_4 de **23a** en **26** : 2,08 g de **23a** (4 mmol) sont traités par AlLiH_4 (300 mg) dans l'éther à température ambiante pendant 2 heures. Après traitement de la phase organique et recristallisation du produit brut dans l'éther-méthanol, on récupère 1,4 g de **26** pur (Rdt = 71%).

F = 195°C.

Rf = 0,46 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (40/60).

IR (CCl_4) : $\nu \text{ cm}^{-1} = 3580$.

RMN. δ ppm : Me-19 à 0,7 ; $(\text{MeO})_2$ à 3,52 ; CH_2 (alcool) : doublet 3,79 - 3,87 résolu en un singulet à 3,8 après addition de D_2O .

hydrolyse acide de **26** en **27** : 500 mg de **26** sont portés à reflux dans 80 ml de méthanol. On additionne H_2SO_4 1N jusqu'à la limite de précipitation et on laisse 1 heure. Après traitement et recristallisation du produit brut dans le méthanol, 440 mg de cristaux de **27** sont recueillis (Rdt = 98%).

Anal. ($\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_3$) : % calc./tr. : C 77,97/78,10 ; H 11,28/11,38.

F = 211°C.

Rf = 0,45 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane(40/60).

IR (CCl_4) : $\nu \text{ cm}^{-1} = 3630 ; 3520 ; 1715$.

RMN. δ ppm : Me-19 à 0,87 ; CH_2 (alcool) : doublet à 4,62 - 4,7.

PARTIE EXPERIMENTALE

cinquième partie

Réaction de la morpholine sur le chloroglycidate 3b

2 g de **3b** sont mis en solution dans 5 ml de morpholine dans un ballon muni d'une agitation magnétique. On observe une coloration verte de la solution rapidement suivie de la précipitation de chlorure de morpholinium. La réaction est terminée 10 mn après la mise en présence des réactifs. On élimine en partie l'excès de morpholine sous pression réduite, on reprend le résidu à l'éther et on extrait le produit brut organique. Le morpholinocétoester **35** est recristallisé dans le mélange éther - éther de pétrole (Rdt : 91 %).

morpholino-3 β (O-isopropyl) oxalyl-3 α (5 α)cholestane **35**.

Anal. (C₃₆H₆₁O₄) : % calc./tr. = C 75,61/75,94 ; H 10,75/11,50 ;
N 2,45/2,58.

F = 125°C.

Rf = 0,35 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (10/90).

IR (KBr) : ν cm^{-1} = 1740 (épaulement)-1715.

RMN (CCl_4) : δ ppm = Me-19 à 0,76 ; $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$: massif non résolu à 2,52 ; $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$: massif non résolu à 3,53.

Spectre de masse : m/e = 570 ($\text{M}^+ - \text{H}^+$) ; 556 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$) ; 470 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{N}(\text{CH}_2)_4\text{O}$] ; 456 ($\text{M}^+ - \text{COCO}_2\text{C}_3\text{H}_7$) ; 426 ($\text{M}^+ - \text{N}(\text{CH}_2)_4\text{O} - \text{OC}_3\text{H}_7$) ; 398 ($\text{M}^+ - \text{N}(\text{CH}_2)_4\text{O} - \text{CO-OC}_3\text{H}_7$). La valeur soulignée correspond au pic de base.

Réaction de la morpholine sur le chloropyruvate 6b.

2,5 g de **6b** sont dissous dans 2,5 g de morpholine. La solution est portée à 120°C dans un réacteur placé sous azote et muni d'un réfrigérant. La réaction est suivie en CCM et on constate que le chloropyruvate a totalement réagi après 1 heure de mise en contact des réactifs. On laisse alors revenir à température ambiante et on dilue le mélange réactionnel avec de l'éther. Les cristaux de chlorure de morpholinium sont séparés par filtration sur fritté N° 4 et le filtrat est repris au rotavapor à 80°C pour évaporer le maximum de l'excès de morpholine. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de 30 g de gel de silice qui élue 2,42 g de morpholinopyruvate **36** (repérable à sa couleur jaune en solution) ; Rdt = 88 %.

morpholino-3 α (O-isopropyl) oxalyl-3 β (5 α)cholestane **36**.

Anal. ($\text{C}_{36}\text{H}_{61}\text{NO}_4$) : % calc./tr. = C 75,61/76,00 ; H 10,75/10,73 ; N 2,45/2,30.

F = 98°C : produit recristallisé dans l'éther-méthanol + quelques gouttes d'eau.

Rf = 0,45 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (10/90).

IR (CCl_4) : ν cm^{-1} = 1710-1720.

RMN (CCl_4) : δ ppm = Me-19 à 0,81 ppm ; $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$: massif non résolu à 2,70 ; $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$: massif non résolu à 3,55.

Spectre de masse : pic $\text{M}^+ - \text{H}$ et fragmentation commune avec **36** excepté le pic m/e = 470 absent.

Réaction de l'isopropylamine sur le chloroglycidate 3b

1g de **3b** est dissous dans 10 ml d'isopropylamine au sein d'un réacteur muni d'une garde de chlorure de calcium. On laisse une demi-heure puis on hydrolyse le mélange réactionnel. Après traitement

de la phase organique, le produit brut est isolé et recristallisé dans l'hexane qui laisse déposer 0,82 g de 37. Une chromatographie rapide de la liqueur mère sur 30 g de gel de silice fournit 0,17 g de 37 supplémentaire (Rdt = 95 %).

isopropylamino-3 β (O-isopropyl) oxalyl-3 α (5 α)cholestane 37.

Anal. (C₃₅H₆₁O₃N) : % calc./tr. = C 77,29/76,78 ; H 11,31/11,56 ; N 2,58/3,01.

F = 135°C (cristaux obtenus dans l'hexane à froid).

Rf = 0,57 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (15/85).

IR (KBr) : ν cm⁻¹ = 3340 (N-H) ; 1735 (ester) ; 1710 (cétone).

RMN (CCl₄) : δ ppm = Me-19 à 0,77 ; C-H (isopropylamine) multiplet à 2,62 ; C-H (isopropylester) multiplet à 5,1.

Spectre de masse : m/e = 543 (M⁺, pic moléculaire) ; 542 (M⁺ - 'H) ; 528 (M⁺ - 'CH₃) ; 500 (M⁺ - 'CH(CH₃)₂) ; 483 ; 456 (M⁺ - 'CO₂C₃H₇) ; 447 (M⁺ - 'CH(CH₃)₂ - 'NHC₃H₇ - 'H) ; 428: pic de base (M⁺ - 'COCO₂C₃H₇) ; 412.

Réaction de l'isopropylamine sur le chloropyruvate 6b.

0,5 g de 6b sont dissous dans 3 mld'isopropylamine à température ambiante. Le mélange réactionnel est laissé 2 h sous atmosphère sèche. On précipite ensuite iPrNH₃Cl par addition d'éther, on filtre sur fritté et on chromatographie le filtrat sur une colonne contenant 30 g de gel de silice. L'élution par un mélange éther-éther de pétrole : 2/98, fournit 0,209 g de 40 (Rdt : 40 %), 0,229 g de 41 (Rdt : 44 %), 0,034 g de cholestanone (Rdt : 9 %), 0,019 g de 21b (Rdt : 4 %).

Le même essai effectué durant 98 heures conduit à 41 isolé avec 82 % de rendement, accompagné de 11 % de cholestanone.

isopropylamino-3 α (O-isopropyl) oxalyl-3 β (5 α)cholestane 40.

Anal. (C₃₅H₆₁O₃N) : % calc./tr. = C 77,29/77,33 ; H 11,31/11,22 ; N 2,58/2,80.

F = 95°C.

Rf = 0,65 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (15/85).

IR (KBr) : ν cm⁻¹ = 3420 ; 1730-1715.

RMN (CCl₄) : δ ppm = Me-19 à 0,84 ppm ; C-H (isopropylamine) : multiplet à 2,71 ; C-H (isopropylester) multiplet à 5,16.

Spectre de masse : ion moléculaire et fragments communs avec le spectre de 37.

isopropylamino-3 α (isopropylamino) oxalyl-3 β (5 α)cholestane 41.

Anal. (C₃₅H₆₂O₂N₂) : % calc./tr. = C 77,43/77,22 ; H 11,51/11,36 ; N 5,16/6,30.

F = 106°C.

Rf = 0,55 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (15/85).

IR (KBr) : ν cm⁻¹ = 3380 (N-H amine libre) ; 1710 ; 1670 (bande I amide) ; 1525 (bande II amide).

RMN (CCl₄) : δ ppm = Me-19 à 0,75 ppm ; N-H (amine) à 2,06, disparaît avec D₂O ; C-H (isopropylamine) : multiplet à 2,6 ; C-H (isopropylamide) à 3,97 ; N-H (amide) à 6,82.

Spectre de masse : m/e = 543 (M+1)⁺ ; 542 (M⁺) ; 527 (M⁺ - ·CH₃) ; 485 [(M+1)⁺ - ·NH_iPr] ; 483 (M⁺ - ·NH_iPr - ·H) ; 456 (M⁺ - CONH_iPr) ; 428 (M⁺ - ·COCONH_iPr).

Réaction de la méthylamine sur le chloroglycidate 3b

MeNH₂ en solution dans l'hexane : 0,5 g de 3b en solution dans l'hexane sont introduits dans un réacteur bicol muni d'une agitation magnétique. MeNH₂ gazeux dont le débit est contrôlé par un bulleur (une bulle par seconde environ) est additionné à température ambiante. Un deuxième bulleur, installé en sortie et relié à un ballon élastique, permet d'observer MeNH₂ n'ayant pas réagi. Après une demi-heure de réaction, on constate la formation d'un précipité et une coloration jaune ; après 2 heures, le deuxième bulleur indique la sortie d'une petite fraction de MeNH₂ n'ayant pas réagi et qui a pour effet d'augmenter la pression. Une demi-heure plus tard l'indication des deux bulleurs devient identique et le mélange réactionnel est hydrolysé. Après traitement de la phase organique on isole le produit brut qui est recristallisé dans l'hexane. On recueille 210 mg de 39. La liqueur mère est chromatographiée sur une colonne de 20 g de gel de silice et les mélanges d'éther - éther de pétrole en proportions variant de 2/98 à 10/90 éluent 153 mg de 38 (Rdt : 31 %) et 98 mg de 39 (Rdt total : 66%).

méthylamino-3 β (O-isopropyl) oxalyl-3 α (5 α)cholestane 38.

F = 126°C

Rf = 0,25 éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (10/90).

IR (KBr) : ν cm⁻¹ = 3340 ; 1720, épaulement à 1710.

RMN (CCl₄) : δ ppm = Me-19 à 0,76 ; N-H 1,60 (amine), disparaît à D₂O ; C-H (isopropylamine) à 2,14 ; C-H (isopropylester) à 6,12.

Spectre de masse : m/e = 515 (M⁺) ; 501 ; 456 (M⁺ - ·OC₃H₇) ; 428 (M⁺ - ·COOC₃H₇) ; 400 (M⁺ - ·COCOOC₃H₇).

méthylamino-3 β (méthylamino) oxalyl-3 α (5 α)cholestane 39.

F = 204 °C

Rf = 0,1 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (15/85).

IR (CCl₄) (KBr) : ν cm⁻¹ = 3400 (bande large avec épaulement 3320) ; 1660 (C=O bande I amide) ; 1540 (bande II amide).

RMN (CCl₄) : δ ppm = Me-19 à 0,80 ppm ; N-H (amine) à 1,5 ; C-H (méthylamine) à 2 ; C-H (méthylamide) à 2,82 et 2,90 ; N-H (amide) à 7,17.

MeNH₂ en solution dans le pentane : MeNH₂ est additionné à une solution de 0,5 g de 3b dans le pentane selon le même dispositif que

précédemment. Un léger précipité apparaît au bout de 15 mn, cependant des prélèvements réguliers montrent que la réaction est plus lente que dans l'hexane. On laisse réagir pendant 12 heures et on traite comme dans l'essai précédent. Le produit brut est recristallisé dans l'hexane : on recueille 39 pur (Rdt 92 %).

Remarque : les cristaux sont blancs tandis que la solution est jaune.

MeNH₂ liquide : 250 mg de 3b et 1 ml de méthylamine condensée à froid sont introduits dans un petit réacteur bicol. La sortie reliée à un piège à air liquide est fermée. On laisse revenir le mélange à température ambiante et on laisse réagir pendant 4 heures. On plonge le réacteur 1 minute dans un bain de carboglace, on ouvre la sortie vers le piège et MeNH₂ gazeux s'échappe durant la remontée de la température. On traite le mélange réactionnel, on isole et on recristallise le produit brut dans l'hexane. On recueille 39 pur (Rdt : 95 %).

MeNH₂ gazeux : On utilise un tube à essai de 15 ml muni d'une tubulure avec un robinet montée sur écrou .A la suite de l'introduction de 349 mg de **3b** (0,67 mmol) , le tube est purgé avec MeNH₂ (0,67 mmol selon le volume du récipient) ; après fermeture, on laisse 12 h à température ambiante. Un contrôle en CCM montre la présence de deux taches d'égales intensités, constituées par **3b** n'ayant pas réagi et un produit de même polarité que **38**. On branche alors la tubulure à un ballon élastique qui contient une réserve de MeNH₂ sous légère pression. Après 10 heures dans ces conditions, la réaction est totale. Après traitement du mélange réactionnel, le produit brut est isolé et recristallisé dans l'éther-méthanol où l'on recueille 276 mg de **38** pur (Rdt 80 %). L'essai effectué avec une réserve de MeNH₂ gazeux au départ, conduit à **38** en 14 heures.

Réaction de la méthylamine sur le chloropyruvate **6b**.

MeNH₂ en solution dans l'hexane : On reprend avec **6b** le dispositif de l'essai effectué avec **3b** et on suit la réaction en CCM ce qui permet d'observer la fin de la réaction, 24 heures après la mise en contact des réactifs. On évapore alors les produits volatiles au rotavapor durant 1 heure, on reprend le résidu à l'éther anhydre et on filtre sur un fritté garni de célite. On cristallise le produit brut dans l'acétonitrile et on isole **42** pur (Rdt 84 %).

méthylamino-3 α (méthylamino) oxalyl-3 β (5 α)cholestane **42**.

F = 163 °C.

Rf = 0,21 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (15/85).

IR (CCl₄) : ν cm⁻¹ = 3430 (bande fine) ; 3360 (faible) ; 1720 (épaulement) ; 1680.

RMN (CCl₄) : δ ppm = Me-19 à 0,76 ; C-H (méthylamine) à 2,13 ; C-H (méthylamide) : pic dédoublé à 2,78 (conformère trans) et 2,87 (cis) ; il fait place à un pic unique à 2,83 après passage à D₂O ; N-H (amide) à 7,16 disparaît à D₂O.

MeNH₂ liquide : on traite **6b** pendant 12 heures dans les mêmes conditions que celles de l'essai effectué avec **3b**. Après traitement de la phase organique, le produit brut est séparé et recristallisé dans l'éther de pétrole. On isole l'hydroxycétoester **21b**, identifié par comparaison avec un échantillon identique ², avec un rendement de 92 %.

réaction de l'hydrazine sur le chloroglycidate 3b.

On dissout 200 mg de 3b dans un excès d'hydrazine et on laisse 10 heures à température ambiante. Le produit réactionnel est dilué à l'éther et la phase organique est lavée trois fois à l'eau. Le produit brut isolé présente en CCM un mélange complexe de taches et le passage sur une colonne de gel de silice ne permet pas de séparer de produit pur.

réaction de l'hydrazine sur le chloropyruvate 6b.

1 g de 6b est dissous dans un excès de $\text{NH}_2\text{-NH}_2$ et on laisse 12 heures à température ambiante. Après dilution à l'éther on effectue 3 lavages à l'eau et le produit brut est isolé. Par passage sur une colonne de gel de silice, on élue plusieurs fractions apparaissant en CCM sous formes de plusieurs taches mal résolues ou de traînées. On collecte cependant 600 mg du produit 43 accompagné de traces d'impuretés de polarités proches. Une recristallisation dans l'hexane n'élimine pas totalement les produits secondaires mais élève le point de fusion de 2 degrés à 138°C . La structure du produit majoritaire : l'(O-isopropyl) oxalyl- 3β hydroxy- 3α (5α)cholestane hydrazone 43 de $R_f = 0,35$ (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane 15/85), est en accord avec les données spectrographiques du produit $F = 138^\circ\text{C}$: RMN ^1H (CDCl_3) : δ ppm = 0,85 (Me-19) ; 3,8 (OH) disparaît à D_2O ; 5,07 multiplet (C-H isopropyl) ; 7,9 (N-H) ; IR : ν cm^{-1} = 3420, 3280 (OH et NH) ; 1690 (C=N). D'autre part les spectres de masse, RMN et IR du dérivé acétylé 44 décrit ci-dessous sont concordants. La structure de 43 est confirmée par l'hydrolyse acide qui conduit à l'hydroxycétoester 21b selon le mode opératoire suivant : 200 mg de l'hydrazone en solution dans un mélange de 15 ml de dioxane et 20 ml de méthanol sont mis à reflux pendant 4 heures avec 2 ml d'acide sulfurique 6N. Après filtration sur fritté garni de célite et traitement du filtrat, le produit brut est isolé et chromatographié sur une colonne contenant 30 g de gel de silice. On élue avec les mélanges éther - éther de pétrole en proportions variant de 2/98 à 8/92, 132 mg de 21b pur identifié par comparaison avec un échantillon authentique (Rdt = 79 % ex 43).

Acétylation de 43 : on traite 100 mg de 43 par un excès d'anhydride acétique dans la pyridine, 8 heures à température ambiante : on

obtient après extraction du produit brut et chromatographie sur une colonne de 30 g de gel de silice (éluant : éther - éther de pétrole 15/85), 62 mg de diacétate **44** (Rdt ex 2 = 53 %).

(O-isopropyl) oxalyl(hydrazylacétate)-3 β acétoxy-3 α (5 α)cholestane.

F = 122°C.

Rf = 0,20 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (20/80).

IR (CCl₄) : ν cm⁻¹ = 1730 ; 1680.

RMN (CCl₄) : δ ppm = Me-19 à 0,82 ; C-H (diacétate) à 2,22 ; C-H (isopropylester) à 5,32.

Spectre de masse : m/e = 541 -intensité faible- (M - 'CH₃COO) ; 428 [M - iPrOCO(AcNHN)C - H'].

Réaction de la phénylhydrazine sur le chloroglycidate **3b**.

Dans un réacteur muni d'une agitation magnétique, on introduit 210 mg de **3b** (0,43 mmol), 43 mg de PhNHNH₂ (0,43 mmol) et le volume de THF nécessaire pour obtenir une solution homogène. La réaction est suivie en CCM et on observe après 12 heures environ de contact des réactifs des taches de faible intensité, de Rf identiques à ceux des produits de décomposition du chloroglycidate en milieu polaire ; on distingue également l'apparition d'un produit de Rf \approx 0. Nous avons repris cette réaction à reflux de THF : une plaque chromatographique éluee après 1 heure de réaction révèle la disparition du produit de départ et présente de nouvelles taches en plus de celles précédemment décrites. Nous n'avons pas cherché à séparer quantitativement ce mélange de produits.

Réaction de la phénylhydrazine sur le chloropyruvate **6b**.

- Les essais sont conduits dans les mêmes conditions que pour **3b** :

a) à température ambiante on n'observe pas d'évolution des produits de départ après 24 heures de mise en contact des réactifs.

b) à reflux de THF on constate la formation lente d'un produit de Rf plus polaire que **6b** qui a partiellement réagi.

- On reprend l'essai (b) avec trois fois la quantité

stoechiométrique en PhNHNH₂ par rapport à 6b qui disparaît après 48 heures de réaction. Le produit réactionnel est dilué à l'éther et filtré sur fritté N° 4 garni de célite. Après évaporation partielle du solvant, le filtrat est chromatographié sur 30 g de gel de silice. On élue une fraction d'un produit pur qui est isolé et recristallisé dans l'éther de pétrole. Les données physicochimiques qui suivent permettent de caractériser la phénylhydrazone du cétoester Δ₂, Δ₃ éthylénique : 47 obtenu avec un rendement de 72 %.

Phénylhydrazone de 1'(O-isopropyl) oxalyl-3 Δ₂, Δ₃ (5α)cholestane 47

Anal. (C₃₂H₅₈N₂O₂) : % calc./t r. = C 798,39/79,22 ; H 10,17/10,05 ; N 4,87/4,92.

F = 191°C.

Rf = 0,55 ; éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (10/100).

IR (CCl₄) : ν cm⁻¹ = 3320 (N-H) ; 3070 ; 3030 ; 1730 ; 1700 ; 1605 (C=C conjugué) ; 1500 (C=N conjugué) ; 690 (phényl).

RMN (CCl₄) : δ ppm = Me-19 à 0,92 ; C-H (isopropylester) à 5,14 C₂-H et C₄-H à 5,42 et 5,75 ; C-H (phényl) à 7,17 ; N-H à 8,35.

détermination spectrophotométrique de la différence des pKa des amines α-axiale : 35 et β-équatoriale : 36

La neutralisation de chacune des amines a été effectuée dans le méthanol/dioxane (1/1) par une solution de HClO₄ M/10 dans le même solvant. Une fonction Ho a été utilisée comme indication de l'acidité du milieu, définie par un indicateur coloré dont la concentration sous chacune de ses formes est déterminée par spectrophotométrie dans le visible.

$$Ho = pK_I + \log \frac{(I)}{(IH)^+}$$

A la demi-neutralisation, on a :

$$(Ho)_{1/2} = pK_A = pK_I + \log \frac{I}{(IH)_{1/2}^+}$$

Le principal problème se pose concernant le choix de l'indicateur : effectivement, les amines mesurées commencent à absorber des 450 nm

ce qui exclut les indicateurs présentant une absorption inférieure à cette valeur.

D'autre part, la méthode permet d'estimer convenablement des valeurs de H_o encadrant de ± 1 unité de H_o la valeur de pK_I . L'indicateur devrait donc avoir un pK_I le plus voisin possible du pK_B mesuré.

Pour le composé 35 (amine équatoriale), le rouge congo ($pK_{H_2O} = 3$) satisfait à cette condition et à la demi-neutralisation, on peut mesurer

$$\left[(Ho)_{1/2} - pK_{\text{congo}} \right]_{\text{MeOH/dioxane}} = 0,48$$

Pour 36 (amine axiale), la valeur de H_o à la demi-neutralisation n'est pas mesurable avec ce même indicateur : en effet, tout l'indicateur se trouve alors sous forme protonée et $(Ho)_{1/2\beta} - (Ho)_{1/2\alpha} > 1,5$.

Ce résultat est cependant suffisant pour notre argument stéréochimique, l'amine supposée "équatoriale" est bien de basicité supérieure à l'amine axiale.

determination potentiometrique de la difference des pKa

Le problème du choix d'un solvant dans lequel les deux bases et leurs sels étaient suffisamment solubles, a été résolu par le mélange méthanol - éther, contenant un peu d'eau.

Nous avons procédé, à l'aide d'une solution de soude 0,01 M à la neutralisation des solutions 0,01 N des chlorhydrates dérivés de 35 et 36.

Si le tracé des courbes correspond bien à la neutralisation d'une base faible par un acide fort dans le cas de 35, il n'est pas de même pour 36 qui ne manifeste pas un caractère basique dans le solvant employé. Néanmoins, il est possible de mesurer au point de neutralisation la différence :

$$(pK_A)_\beta - (pK_A)_\alpha > 1$$

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

partie introduction generale

- RC69* (1) Ricard D., Cantacuzene, Bull. Soc. Chim. Fr., 1969, **628**, 3632.
- DDG70* (2) Duhamel P., Duhamel L., Gralak J., Bull. Soc. Chim. Fr., 1970, 3641
- DDS68* (3) Duhamel P., Duhamel L., Siret P., Bull. Soc. Chim. Fr., 1968, 2942
- M72* (4) Meakine G.P., J. Chem. Res. Perkin I, 1972, 486.
- CH73* (5) Catsoulacos P., Hasner A., Bull. Soc. Chim. Fr., 1973, 717.
- CH67* (6) Catsoulacos P., Hasner A., J. Org. Chem., 1967, **32**, 549.
- CH66* (7) Catsoulacos P., Hasner A., J. Org. Chem., 1966, **31**, 3149.
- KDN64* (8) a) Kirrmann A., Duhamel P., Nouri-Bimorghy M.R., Bull. Soc. Chim. Fr., 1964, 3264.
- DDN67* b) Duhamel L., Duhamel P., Nouri-Bimorghy M.R., Bull. Soc. Chim. Fr., 1967, 1186.
- N70* c) Nouri-Bimorghy M.R., Bull. Soc. Chim. Fr., 1970, **10**, 3641-3646
- DS64* (9) McDonald R.N., Schwab P.A., J. Org. Chem., 1964, **29**, 2459.
- RT69* (10) Riehl J.J., Thil, Tetrahedron Lett., 1969, 1913.
- FR73* (11) Fougerousse A., Riehl J.J., Tetrahedron Lett., 1973, **37**, 3593.
- VCF68* (12) a) Villieras J., Castro B., Ferracutti N., C. R. Acad. Sci., (C), 1968, **267**, 915-917.
- CVF69* b) Castro B., Villieras J., Ferracutti N., Bull. Soc. Chim. Fr., 1969, **10**, 3521-3522.
- VN67* (13) Villieras J., Normant H., C. R. Acad. Sci., (C), 1967, **264**, 593-596
- VC68* (14) Villieras J., Castro B., Bull. Soc. Chim. Fr., 1968, **1**, 246-250.
- CV67* (15) Castro B., Villieras J., C. R. Acad. Sci., (C), 1967, **264**, 1609-1612.
- CVF68* (16) Castro B., Villieras J., Ferracutti N., C. R. Acad. Sci., (C), 1968, **267**, 1502.

- VCF70 (17) Villieras J., Castro B., Ferracutti N., Bull. Soc. Chim. Fr., 1970, 4, 1450-1454.
- VLC71 (18) Villieras J., Lavielle G., Combret J.C., Bull. Soc. Chim. Fr., 1971, 3, 898-902.
- CVF'69 (19) Castro B., Villieras J., Ferracutti N., C. R. Acad. Sci., (C), 1969, 268, 1403-1406.
- CVBL69 (20) Castro B., Villieras J., Burgada R., Lavielle G., Colloques internationaux du CNRS, N° 182, Chimie organique du Phosphore, Paris, 19-24 mai 1969, pp 235-239.
- KN68 (21) Kirrmann A., Nouri-Bimorghi R. Bull. Soc. Chim. Fr., 1968, 8, 3213-3220.
- MT62 (22) Martynov V.F., Titov M.I., Zh. Obschch. Khim ; 1962, 32, 319.
- VCC70 (23) Villieras J., Coutrot P., Combret J.C., C. R. Acad. Sci., (C), 1970, 270, 1250-1252.
- BPB54 (24) Bretschneider H., Piekarski G., Biemann K., Mh. Chem., 1954 882-890.
- BS54 (25) Bretschneider H., Sporidi C., Mh Chem., 85, 1119-1123.
- DG74 (26) Duhamel L., Bralak J., Bull. Soc. Chim. Fr., 1974, 2124
- V67 (27) a) Villieras J. Bull. Soc. Chim. Fr., 1967, 5, 1511-1531
- V67' b) Villieras J. Bull. Soc. Chim. Fr., 1967, 5, 1511-1520
- C67 (28) a) Castro B. Bull. Soc. Chim. Fr., 1967, 5, 1520-1531
- C67' b) Castro B. Bull. Soc. Chim. Fr., 1967, 5, 1540-1547
- C67" c) Castro B. Bull. Soc. Chim. Fr., 1967, 5, 1547-1551
- EL70 (29) Elkik D., Leblanc M., C. R. Acad. Sci., (C), 1970, 167-169
- EL71 (30) Elkik D., Leblanc M., Bull. Soc. Chim. Fr., 1971, 3, 870-877
- ZA60 (31) Zimmerman H.E., Ahranjian L., J. Am. Chem. Soc., 1960, 82, 5459-5463.
- VF70 (32) Villieras J., Ferracutti N., Bull. Soc. Chim. Fr., 1970, 7, 2699-2701.
- VFC70 (33) Villieras J., Ferracutti N., Combret J.C., C. R. Acad. Sci., (C), 1970, 270, 2083-2085.
- CL75 (34) Coutrot P. et Legris C., Synthesis, 1975, 2, 118-120.

BIBLIOGRAPHIE

deuxième Partie

- VCF70 (1) a) Villieras J., Castro B., Ferracutti N., Bull. Soc. Chim. Fr., 1970, 4, 1450-1454.
- VF70 b) Villieras J., Ferracutti N., bull. Soc. Chim. Fr., 1970, 7, 2699-2701.
- CA74 c) Castro B., Amos J., Bull. Soc. Chim. Fr., 1974, 11, 2559-2563.
- CAA75 d) Courtois A., Castro B., Amos J., 1975, Résultats non publiés.
- VC68 e) Villiéras J., Castro B., Bull. Soc. Chim. Fr., 1968, 1, 246-250.
- CVF68 g) Castro B., Villieras J., Ferracutti N., C. R. Acad. Sci., (C), 1968, 267, 1502.
- 1VN67 h) Villieras J., Normant H., C. R. Acad. Sci., (C), 1967, 264, 593
- VN68 i) Villieras J., Normant H., C. R. Acad. Sci., (C), 1968, 267, 915.
- VF69 j) Castro B., Villieras J., Ferracutti N., Bull. Soc. Chim. Fr., 1969, 10, 3521.
- CVF'69 k) Castro B., Villieras J., Ferracutti N., C. R. Acad. Sci., (C), 1969, 268, 1403-1406.
- VLC71 l) Villieras J., Lavielle G., Combret J.C., Bull. Soc. Chim. Fr., 1971, 3, 898-902.
- C74 m) Coutrot P., Bull. Soc. Chim. Fr., 1974, 9-10, 1965-1976.
- CVBL69 n) Castro B., Villieras J., Burgada R., Lavielle G., Colloques internationaux du CNRS, N° 182, Chimie organique du Phosphore, Paris, 19-24 mai 1969, pp 235-239.
- CE84 (2) a) Coutrot P., El Gadi A., Synthesis, 1984, 115-117.
- C70 b) Coutrot P., C. R. Acad. Sci., (C), 1970, 270, 1674-1677.
- VW62 (3) a) Vail O.R., Wheeler D.M.S., J. Org. chem. 1962, 27, 3803-3808.
- MM71 b) Morisson D.J., Mosher H.S., Asymmetric Organic Réactions, Prentice-Hall, Inc. London, 1971, pp 8-9 et 121-130.

- MPRY68 Meakins G. D., Percy R. K., Richards E. E., Young R. N., J. Chem. Soc., (C), 1968, 1106-1109.
- AKL77 c) Agami C., Kazakos A., Levisalles J., Tetrahedron Lett., 1977, 47, 4073-4074.
- B53 d) Barton D.H.R., J. Chem. Soc., 1953, 1027-1040.
- B56 Barton D.H.R., Bull. Soc. Chim. Fr., 1956, 973-979.
- P56 e) Prelog V., Bull. Soc. Chim. Fr., 1956, 987-995.
- FLMR70 f) Geneste P., Lamaty G., Moreau C., Roque J. P., Tetrahedron Lett., 1970, 57, 5011-5014.
- BC60 g) Bird C. W., Cookson R. C., J. Chem. Res., 1960, 2343-2348.
- WG76 (4) a) Wipke W.T., Gund P., J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 8107-8118.
- AL75 b) Ashby E.C., Laemmle J.T., Chem. Rev., 1975, 75, 521-546.
- CL72 c) Calvet A., Levisalles J., Tetrahedron Lett., 1972, 21, 2157-2160.
- CF68 d) Cherest M., Felkin H., Tetrahedron Lett., 1968, 18, 2205-2208.
- CF71 Cherest M., Felkin H., Tetrahedron Lett., 1971, 5, 583-586
- GV77 e) Guyon R., et Villa P., Bull. Soc. Chim. Fr., 1977, 1-2, 145-156
- CP76 (5) a) Casadevall E., Pouet Y., Tetrahedron Lett., 1976, 33, 2841-2844.
- HMNS76 b) Huet J., Maroni-Barnaud Y., Nguyen Trong Anh, Seyden-Penne J., Tetrahedron Lett., 1976, 3, 159-162.
- NELT73 c) Nguyễn Trong Anh, Eisenstein O., Lefour J.M., Trần Hữu Dầu M.E J. Am. Chem. Soc., 1973, 95:18, 5146-5147.
- KS73 d) Kyriakakou, Seyden-Penne J., C. R. Acad. Sci., (C), 1973, 277, 799-801.
- MRS74 e) Maroni-Barnaud, Roux-Schmitt M.C., Seyden-Penne J., Tetrahedron Lett., 1974, 36, 3129-3132.
- BGKPM73 f) Bertrand J., Gorrichon-Guigon L., Koulsi Y., Perry M., Maroni-Barnaud, C. R. Acad. Sci., (C), 1973, 277, 723-727.
- IPM73 g) Idriss N., Perry M., Maroni-Barnaud Y., Tetrahedron Lett., 1973, 45, 4447-4450.
- KM73 h) Koulsi Y., Maroni-Barnaud Y., Tetrahedron Lett., 1973, 45, 4451-4454.
- KM75 Koulsi Y., Maroni-Barnaud Y., Tetrahedron Lett., 1975, 30, 2525-2528.
- SMM77 i) Seyferth D., Murphy G.J., Mauzé B., J. Am. Chem. Soc., 1977, 99:16, 5317-5329.

- PG70 j) Pansard J., Gaudemar M., C. R. Acad. Sci., (C), 1970, 271, 159-162.
- VC 71 (7) Villieras J. et Combret J.C., Cr. Acad. Sci., (C), 1971, 272, 236-239 et références citées.
- SC58 (8) Stevens C.L., Coffield T.H., J. Org. Chem., 1958, 23, 336-337.
- RT69 (9) Riehl J.J. et Thil, Tetrahedron Lett., 1969, 24, 1913-1916.
- A77 (10) Alsaïdi H., Thèse de Spécialité, Université de NANCY I, 1977, pp 8-37.
- TFT87 (11) Tsuboi S., Furutani H., Takeda A., Synthesis, 1987, 292-293.
- R80 (12) a) Rague B., Thèse de Spécialité, Université de Nancy I, 1970.
- RCC82 b) Rague B., Chapleur Y., Castro B., J. Chem. Soc. Perkin Trans, 1982, 2063-2066.
- RFGCC83 c) Rague B., Fehrentz J.A., Guegan R., Chapleur Y., Castro B., Bull. Soc. Chim. Fr., 1983, 7-8, 230-232.
- SKS84 (13) Shono T., Kise N., Suzumoto T., J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, 259-260.
- A73 (17) Amos J. Thèse de Spécialité, Université de Nancy I, 1973, pp 27-32 et 95-97.
- CHRRS73 (23) Cregge R.J., Herrmann J.L., Richman J.E., Romanet R.F., Schlessinger R.H. Tetrahedron Lett., 1973, 28, 2595.
- HRS73 Herrmann J.L., Richman J.E., Schlessinger R.H., Tetrahedron Lett., 1973, 28, 2599.
- CHS73 Cregge R.J., Herrmann J.L., Shlessinger R.H., Tetrahedron Lett., 1973, 28, 2603.
- BMI69 (31) Blagoev B., Momchev M., Ivanoff D., Iliev V., Bull. Soc. Chim. Fr., 1969, 6, 1969.
- DS71 (32) Deschamps B., Seyden-Penne J., Tetrahedron, 1971, 27, 3959.
- DF72 (33) Dubois J.E, Fort J.F., Tetrahedron, 1972, 28, 1653-1663.
- KDN654 (34) a) Kirrmann A., Duhamel P., Nouri-Bimorghî R. Bull. Soc. Chim. Fr., 1964, 3264-3267.
- KN68 (34) b) Kirrmann A., Nouri-Bimorghî R. Bull. Soc. Chim. Fr., 1968, 8, 3213-3220.
- DDG70 (35) Duhamel P., Duhamel L., Gralak. J., Bull. Soc. Chim. Fr., 1970, 10, 3641-3646.
- EF72 (36) Elias E., Francesch C., Bull. Soc. Chim. Fr., 1972, 4, 1281-1285.
- BMI68 (37) Blagoev B., Momchev M., Ivanoff D., Iliev V., Bull. Soc. Chim. Fr., 1968, 6, 1997.
- MKDLJ60 (38) Marquet A., Kagan H.B., Dvolaitzky M., Lematre J., Jacques J., Bull. Soc. Chim. Fr., 1960, 539.

- BBC71 (39) Baudry D., Begue J.P., Charpentier-Morize Bull. Soc. Chim. Fr., 1971, 4, 1416-1424.
- T55 (40) Tchoubar Bull. Soc. Chim. Fr., 1955, 1363-1383.
- ZA60 b) Zimmerman H.E., Ahranjian L., J. Am. Chem. Soc., 1960, 82, 5459-5463.
- H73 c) Hudson R.F., Angew.chem. 1973, 2, 63-85.
- WA74 d) Wertz D.H., Allinger N.L., Tetrahedron Lett., 1974, 30, 1579-1586.
- RPB75 e) Richer J.C., Perelman D., Baskevitch N., Tetrahedron Lett., 1975, 31, 2627-2630.
- WG77 f) Wiegfield D.C., Gowland F.W., J. Org. Chem., 1977, 26, 1108-1109.
- FP41 (41) a) Fürst A., Plattner Pl. A., Helv. Chim. Acta., 1949, 1, 275-283.
- RFG38 b) Ruzicka L., Furter M., Goldberg M.W., Helv. Chim. Acta., 1938, 21, 498-513.
- GK56 (42) Gent B.B., McKenna J., J chem. Soc., 1956, 573-578.
- LKS63 (43) Ledger R., McKenna J., Smith P.B., Chem. Indus., 1963, 863.
- BPB54 (44) Bretschneider H., Piekarski G., Biemann K., Mh. Chem., 1954 882-890.
- CSP74 (45) Champseix P., Sayac R., Puchault B., rapport recherche Uguine Kuhlmann, Septembre 1974, N° 8.
- JM72 (46) Jonczyk A., Makosza M., Tetrahedron Lett., 1972, 23, 2395.
- C60 (47) Campos-Neves Bol. Escol. Farm. Univ. Combra, 1960, 19-20, 207-216.
- AGGG63 (48) Andrac M., Gaudemar F., Gaudemar M., Gross B., Miginiac L., Miginiac P., Prévost C., Bull. Soc. Chim. Fr., 1963, 1385-1395.
- ELMN72 (49) a) Eisenstein O., Lefour J.M., Minot C., Nguyễn Trong Anh, Soussan G., C. R. Acad. Sci., (C), 1972, 274, 1310-1312.
- MN75 b) Minot C., Nguyen Trong Anh, Tetrahedron Lett., 1975 45, 3905-3908.
- ELM 76 c) Eisenstein O., Lefour J.M., Minot C., Tetrahedron Lett., 1976, 20, 1681-1684.

BIBLIOGRAPHIE

troisième partie

- DKMPW72* (1) Denny W.A., Kumar B., Meakins, Pragnel J., Wicha J., *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1972, 486-492.
- CH73* (2) Catsaloucos P., Hassner A., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1973, **2**, 717-719.
- MKDLJ60* (3) Marquet A., Kagan H.B., Dvolaitzky Maya, Lematre J., Jacques J., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1960, 539-547.
- H68* (4) Hanna R. *Tetrahedron Lett.*, 1968, **17**, 2105- 2106.
- B50* (5) Barton D.H.R., *Experientia* 1950, **VI/8**, 316-320.
- L60* (6) Levisalles J., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1960, 551-562.
- BBC71* (7) Baudry D., Bégué J.P., Charpentier-Morize *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1971, **4**, 1416-1424.
- MMCB71* (8) Maroni-Barnaud Y., Maroni P., Cantagrel R., Bastide J.D., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1971, **11**, 4051-4059.
- VF70* (9) Villieras J., Ferracutti N., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1970, **7**, 2699-2701.
- DS64* (10) McDonald R.M., Schwab P.A., *J. Org. Chem.*, 1964, **29**, 2549-2550.
- MT62* (11) Martynov V.F., Titov M.I., *Zh. Obschch. Khim* ; 1962, **32**, 319.
- MS63* (12) McDonald R.M., Schwab P.A., *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 4004-4009
- KN68* (13) Kirrmann A., Nouri-Bimorghy R., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1968, 3213.
- BMII69* (14) Blagoev B., Momchev M., Ivanoff D., Iliev V., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1969, **6**, 1969.
- HC67* (15) Hassner A., Catsaloucos P., *J. Org. Chem.*, 1967, **32**, 549-553.
- RF70* (16) a) Robert A., Foucaud A., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1970, **1**, 212-218.
b) références citées.
- DTM76* (17) Dauben W.G., Tweit R.C., Mannerskantz C., *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 4420.
- HWJ70* (18) Herr R.W., Wieland D.M., Johnson C.R., *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 3813.
- I53* (19) Ingold C.K., *Structure and mechanisms*, Cornell University, Press N.Y., 1953, 358.

- M73 (20) Mathieu J. "Mise au point" Bull. Soc. Chim., 1973, 2, 807-816.
Rassat A., C. R. Acad. Sci., 1972 (C), 274, 730.
- DHF69 (21) Deniau J., Henry-Basch E., Fréon P., Bull. Soc. Chim. Fr., 1969,
12, 4417-4420.
- DG74 (22) Duhamel L., Gralak J., Bull. Soc. Chim. Fr., 1974, 9-10,
2124-2128
- SD53 (23) a) Stevens C.L., Dijkstra J., J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 5975-78
SLW58 b) Stevens C.L., McLean R.L., Weinheimer A.J., J. Am. Chem. Soc.,
1958, 80, 2276-2279.
- SW58 c) Stevens C.L., Weinheimer A.J., J. Am. Chem. Soc., 1958, 80,
4072-4075
- CM73 (24) Charpentier-Morize M., Bull. Soc. Chim. Fr., 1973, 1-2, 343-351.
- DGMR73 (25) Durand R., Geneste P., Lamaty G., Roque J.P., Mousseron M., C. R.
Acad. Sci., (C), 1973, 277, 1395.
- WA56 (26) Wasserman H. et Aubrey N. J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 726.

BIBLIOGRAPHIE

quatrième partie

- VCF70 (1) a) Villieras J., Castro B., Ferracutti N., Bull. Soc. Chim. Fr., 1970, 4, 1450-1454.
- VF70 b) Villieras J., Ferracutti N., bull. Soc. Chim. Fr., 1970, 7, 2699-2701.
- CA74 c) Castro B., Amos J., Bull. Soc. Chim. Fr., 1974, 11, 2559-2563.
- CAA75 d) Courtois A., Castro B., Amos J., 1975, Résultats non publiés.
- VC68 e) Villiéras J., Castro B., Bull. Soc. Chim. Fr., 1968, 1, 246-250.
- AC90 f) Amos J., Castro B., résultats en cours de rédaction.
- CE84 (2) Coutrot P., El Gadi A., Synthesis, 1984, 115-117.
- VW62 (3) a) Vail O.R., Wheeler D.M.S., J. Org. chem. 1962, 27, 3803-3808.
- MM71 b) Morisson D.J., Mosher H.S., Asymmetric Organic Réactions, Prentice-Hall, Inc. London, 1971, pp 8-9 et 121-130.
- MPRY68 Meakins G. D., Percy R. K., Richards E. E., Young R. N., J. Chem. Soc., (C), 1968, 1106-1109.
- AKL77 c) Agami C., Kazakos A., Levisalles J., Tetrahedron Lett., 1977, 47, 4073-4074.
- B53 d) Barton D.H.R., J. Chem. Soc., 1953, 1027-1040.
- B56 Barton D.H.R., Bull. Soc. Chim. Fr., 1956, 973-979.
- P56 e) Prelog V., Bull. Soc. Chim. Fr., 1956, 987-995.
- FLMR70 f) Geneste P., Lamaty G., Moreau C., Roque J. P., Tetrahedron Lett., 1970, 57, 5011-5014.
- BC60 g) Bird C. W., Cookson R. C., J. Chem. Res., 1960, 2343-2348.
- WG76 (4) a) Wipke W.T., Gund P., J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 8107-8118.
- AL75 b) Ashby E.C., Laemmle J.T., Chem. Rev., 1975, 75, 521-546.
- CL72 c) Calvet A., Levisalles J., Tetrahedron Lett., 1972, 21, 2157-2160.
- CF68 d) Cherest M., Felkin H., Tetrahedron Lett., 1968, 18, 2205-2208.
- CF71 Cherest M., Felkin H., Tétrahedron Lett., 1971, 5, 583-586

- GV77 e) Guyon R., et Villa P., Bull. Soc. Chim. Fr., 1977, 1-2, 145-156
- CP76 (5) a) Casadevall E., Pouet Y., Tetrahedron Lett., 1976, 33, 2841-2844.
- HMNS76 b) Huet J., Maroni-Barnaud Y., Nguyen Trong Anh, Seyden-Penne J., Tetrahedron Lett., 1976, 3, 159-162.
- NELT73 c) Nguyễn Trong Anh, Eisenstein O., Lefour J.M., Trần Hữu Dầu M.E J. Am. Chem. Soc., 1973, 95:18, 5146-5147.
- KS73 d) Kyriakakou, Seyden-Penne J., C. R. Acad. Sci., (C), 1973, 277, 799-801.
- MRS74 e) Maroni-Barnaud, Roux-Schmitt M.C., Seyden-Penne J., Tetrahedron Lett., 1974, 36, 3129-3132.
- BGKPM73 f) Bertrand J., Gorrichon-Guigon L., Koulsi Y., Perry M., Maroni-Barnaud, C. R. Acad. Sci., (C), 1973, 277, 723-727.
- IPM73 g) Idriss N., Perry M., Maroni-Barnaud Y., Tetrahedron Lett., 1973, 45, 4447-4450.
- KM73 h) Koulsi Y., Maroni-Barnaud Y., Tetrahedron Lett., 1973, 45, 4451-4454.
- KM75 Koulsi Y., Maroni-Barnaud Y., Tetrahedron Lett., 1975, 30, 2525-2528.
- SMM77 i) Seyferth D., Murphy G.J., Mauzé B., J. Am. Chem. Soc., 1977, 99:16, 5317-5329.
- PG70 j) Pansard J., Gaudemar M., C. R. Acad. Sci., (C), 1970, 271, 159-162.
- MCP85 (6) Masamune S., Choy W., Petersen J. S., Sita L. R., Ang. Chem., 1985 24, 1-76.
- VC 71 (7) Villieras J. et Combret J.C., Cr. Acad. Sci., (C), 1971, 272, 236-239 et références citées.
- SC58 (8) Stevens C.L., Coffield T.H., J. Org. Chem., 1958, 23, 336-337.
- RT69 (9) Riehl J.J. et Thil, Tetrahedron Lett., 1969, 24, 1913-1916.
- A77 (10) Alsaidi H., Thèse de Spécialité, Université de NANCY I, 1977, pp 8-37.
- TFT87 (11) Tsuboi S., Furutani H., Takeda A., Synthesis, 1987, 292-293.
- R80 (12) a) Rague B., Thèse de Spécialité, Université de Nancy I, 1970.
- RCC82 b) Rague B., Chapleur Y., Castro B., J. Chem. Soc. Perkin Trans, 1982, 2063-2066.
- RFGCC83 c) Rague B., Fehrentz J.A., Guegan R., Chapleur Y., Castro B., Bull. Soc. Chim. Fr., 1983, 7-8, 230-232.
- SKS84 (13) Shono T., Kise N., Suzumoto T., J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, 259-260.

- M73 (14) Mathieu J. "Mise au point" Bull. Soc. Chim., 1973, 2, 807-816.
- R72 Rassat A., C. R. Acad. Sci., 1972 (C), 274, 730.
- SF52 (15) Stevens C.L., Farkas E., J. Am. Soc., 1952, 74, 618, 620.
- MC73 (16) Moraud B., Combret J.C., C. R. Acad. Sci., Sér. C, 1973, 277, 523.
- CP75 Combret J.C., Patard J.M., C. R. Acad. Sci., Sér. C, 1975, 281, 329-31.
- A73 (17) Amos J. Thèse de Spécialité, Université de Nancy I, 1973, pp 27-32 et 95-97.
- HC66 (18) Hassner A., Catsoulacos P., J. Org. Chem., 1966, 31, 3149-3150.
- SMP72 (19) Stevens C.L., Malik W., Pratt R., J. Am. Soc., 1950, 72, 4758-60.
- SD53 (20) Stevens C.L., Dijkstra J., J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 5975-78
- SLW58 (21) Stevens C.L., McLean R.L., Weinheimer A.J., J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 2276-2279.
- SW58 Stevens C.L., Weinheimer A.J., J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 4072-4075
- ZMMH65 (22) Zalucky T.B., Marathe S., Malspeis L., Hite G., J. Org. Chem., 1965, 30, 1324-1325.
- PH65 Patel H., Hite G., J. Org. Chem., 1965, 30, 4337-4338.
- CHRRS73 (23) Cregge R.J., Herrmann J.L., Richman J.E., Romanet R.F., Schlessinger R.H. Tetrahedron Lett., 1973, 28, 2595.
- HRS73 Herrmann J.L., Richman J.E., Schlessinger R.H., Tetrahedron Lett., 1973, 28, 2599.
- CHS73 Cregge R.J., Herrmann J.L., Shlessinger R.H., Tetrahedron Lett., 1973, 28, 2603.
- K68 (24) Kosower E.M., Departement of Chemistry State University of New York, "An introduction to physical organic chemistry", John Willey and Sons, Inc., New York, London, Sydney, 1968.
- RS64 (25) Ritchie C.D., Sager W.F., Progress in Phys. Org. Chem. 1964, 2, 323.
- SG 57 (26) Stevens C.L., Gillis B.T., J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 3448-51

BIBLIOGRAPHIE

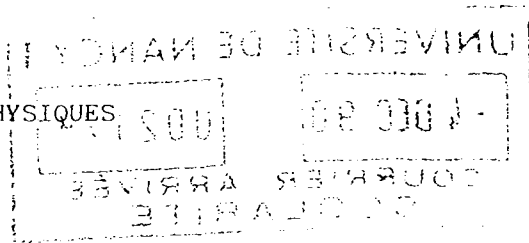
cinquième partie

- CA74 (1) Castro B. et Amos J., Bull. Soc. Chim. Fr., 1974, 11, 2559-2563.
- AC'90 (2) Amos J. et Castro B. (à paraître).
- H57 (3) Hall H.K., Jr, J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 5441-5547.
- BC60 (4) a) Bird C.W., Cookson R.C. Chem. and Ind. 1960, 2343-2349.
- MBMBKNH65 b) Morrow D.F., Brokke M.E., Moersch G.W., Butler M.E., Klein C.F., Neuklis W.A., Huang E.C., J. Am. Chem. Soc., 1965, 30, 212-222.
- MMB71 (5) a) Maroni-Barnaud Y., Maroni P., Cantagrel R., Bastide J.D., Bull. Soc. Chim. Fr., 1971, 11, 4051-4059.
- DGLR73 b) Durand R., Gesneste P., Lamaty G., Roque J.P., C. R. Acad. Sci., (C), 1973 277, 1395-1398.
- DDG70 (6) Duhamel P., Duhamel L., Gralak J., Bull. Soc. Chim. Fr. 1970, 10, 3641- 3646.
- HC67 (7) a) Hassner H., Catsoulacos P., J. Org. Chem., 1967, 32, 549-553.
- CH67 b) Catsoulacos P., Hassner A., J. Org. Chem., 1967, 32, 3723-3724.
- C76 c) Catsoulacos P., Bull. Soc. Chim. Fr., 1976, 3-4, 642-644.
- HC66 d) Hassner A., Catsoulacos P., J. Org. Chem., 1966, 35, 3149-3152
- KMR58 (8) a) Kirrmann A., Muths R., Riehl J.J., Bull. Soc. Chim., Fr, 1958, 1469-1474.
- KDN64 b) Kirrmann A., Duhamel P., Nouri-Bimorghy M.R., Bull. Soc. Chim. Fr., 1964 3264-3267.
- CNE69 c) Kirrmann A., Nouri-Bimorghy R., Elkik E., Bull. Soc. Chim. Fr., 1969, 7, 2385-2391.
- SBM63 (9) Stevens C. L., Blumbergs P., Munk M., J. Org. Chem. 1963, 28, 331-336.
- L51 (10) Laramona H., C. R. Acad. Sci., (C), 1951, 849-1951.
- T55 (11) Tchoubar B., "Mise au point", Bull. Soc. Chim. Fr., 1955, 1363-1383.

- VVC70 (12) Villieras J., Ferracutti N., Combret J.C., C. R. Acad. Sci., (C),
1970, **270**, 2083-2085.
- SP67 (13) a) Stevens C.L., Pillai P.M., J. Am. Chem. Soc., 1967, **89**,
3084-3085
- SP72 b) Stevens C.L., Pillai P.M., J. Org. Chem., 1972, **37**, 173-178.
- SCPP72 c) Stevens C.L., Cahoon J.M., Potts T.R., Pillai P.M., J. Org.
Chem., 1972, **37**, 3130-3133.

NOM DE L'ETUDIANT : AMOS Jacques

NATURE DE LA THESE : DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

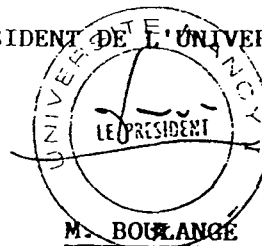


VU, APPROUVE ET PERMIS D'IMPRIMER

NANCY, le

05 DEC. 1990 n°2522

LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE DE NANCY I



Résumé

L'ester glycidique α -chloré dérivé de la 5α -cholestan-3-one se transpose thermiquement pour conduire exclusivement à un cétoester chloré à halogène équatorial. Celui-ci peut être transformé stéréospécifiquement en α -hydroxycétoester à hydroxyle axial, par passage par un époxyéther. Les réactions de l'ester glycidique α -chloré et du cétoester chloré avec les amines fournissent un accès stéréospécifique aux aminocétoesters diastéréoisomères comportant le groupe aminé dans les configurations respectives équatoriales et axiales.

oxalylation stéréospécifique de la 5α -cholestan-3-one ; énolate de dichloroester ; ester glycidique α -chloré ; ester glycidique α -méthoxylé ; esters pyruvique α -hydroxylé ; ester pyruvique α -aminé.

Summary

α -chloroglycidic ester derived from 5α -cholestan-3-one was thermally transposed to yield exclusively a chlorinated cetoester at equatorial halogen. This could be transformed in a stereospecific fashion into hydroxycetoester at axial hydroxyl group via the corresponding epoxyether. The reactions of the amines on α -chloroglycidic ester and the α -chlorocetoester enhance an stereospecific access to the diastereoisomeric aminocetoesters carrying the aminated group in equatorial and axial configuration respectively.

stereospecific oxalylation of the 5α -cholestan-3-one ; dichloroester enolate ; α -chloroglycidic ester ; α -methoxy glycidic ester ; α -hydroxy pyruvic ester ; α -amino pyruvic ester.