

## TRANSPOSITIONS SPINALES *IN VITRO* EN MILIEU ACIDE—VII

### ISOMERISATION D'HYDROXY-17 STEROÏDES ETHYLENIQUES: POSSIBILITÉ D'UN MECANISME CONCERTÉ AU NIVEAU DES CYCLES C ET D†

C. CHAVIS, J. MARCHAND, J. BASCOUL\* et A. CRASTES DE PAULET  
I.N.S.E.R.M. U.58, Avenue des Moulins, 3400 Montpellier, France

(Received in France 7 September 1976; Received in UK for publication 25 February 1977)

**Résumé**—Des stéroïdes hydroxylés en 17, appartenant à deux séries différentes, ont été synthétisés et transposés. Les configurations relatives du méthyle-18 et de l'hydroxyle-17 sont *cis* ou *trans*. La série dans laquelle le méthyle-18 et l'hydroxyle-17 sont *cis*, conduit uniquement à des composés cyclopentanophenantréniques; celle dans laquelle les deux groupements sont *trans* donne uniquement des spirocétones de type C-nor, ce qui permet de proposer un mécanisme concerté au niveau des cycles C et D.

**Abstract**—Synthesis and rearrangement of ethylenic 17-hydroxy steroids, with a *cis* or *trans* configuration of the 18-methyl and 17-hydroxy groups, is described. The *cis* compounds lead, in acidic media, to backbone-rearranged steroids, whereas the *trans* compounds lead to C-nor spiroketones. A concerted mechanism is postulated for the rearrangement of the C and D rings, in every case different from the one occurring for the transposition of ABC rings.

Nous décrivons dans ce mémoire la synthèse et la transposition en milieu acide de stéroïdes éthyleniques hydroxylés en 17 dérivés de l'androstane. Les configurations relatives du méthyle-18 et de l'hydroxyle-17 permettent de définir deux séries de composés; ceux de la série *cis*, 4, 5, 6, 11 et 14 (Fig. 4) pour lesquels le méthyle-18 et l'hydroxyle en 17 sont *cis*, et ceux de la série *trans*, 7, 8, 10 et 15 (Fig. 7) pour lesquels ces substitutions sont *trans*.

#### PRÉPARATION DES ALCOOLS ETHYLENIQUES ET DE LEURS PRÉCURSEURS

**Préparation des cétones isomères 2 et 3.** Nous décrivons d'abord la préparation des cétones éthyléniques 2 et 3 qui sont les précurseurs des alcools 7 et 8. L'androstène-5 one-17, 1 traitée par le méthanol sulfureux, conduit à deux cétones épimères auxquelles nous avons attribué les structures 2 et 3 (Fig. 1) par analogie avec les résultats obtenus par Jarreau *et al.*<sup>1a</sup> dans des séries analogues et sur la base de nos résultats spectrométriques et chimiques. Leur séparation chromatographique sur plaque ou sur colonne de silice s'est révélée impossible. La formation de deux produits isomères du produit de départ (même pic moléculaire  $M^+ = 272$ ) a été mise en évidence par l'apparition de deux pics en CPV.

Le spectre IR présente l'absorption des cyclopentanones à  $1740\text{ cm}^{-1}$  et l'absence de signaux de RMN dans la région des protons vinyliques montre la nature tétrasubstituée de la double liaison.

Le spectre de RMN à 100 Mz du mélange des deux isomères ne différencie pas 2 et 3, les méthyles angulaires résonnent deux à deux aux mêmes champs (cf. Tableau 1): le signal à  $\tau = 9.00$  correspond d'après les incrément de Zurcher, aux méthyles 18 avec une configuration  $14\beta$  en accord avec les résultats de la littérature.<sup>1a,2,3</sup>

\*Ce travail a été réalisé avec la collaboration technique de Melle Domergue N.

Tableau 1.

|    | Méthyle 19 | Méthyle 19   | H en 17 géminé à l'hydroxyle |
|----|------------|--------------|------------------------------|
| 1  | 8.97       | 9.11         |                              |
| 2  | 9.15†      | 9.00         |                              |
| 3  | 9.15†      | 9.00         |                              |
| 4  | 8.99       | 9.28         |                              |
| 5  | 9.17†      | 9.08 q: 6.30 | $J = 3$ et 5                 |
| 6  | 9.17†      | 9.08 q: 6.30 | $J = 3$ et 5                 |
| 7  | 9.16†      | 9.09 t: 6.22 | $J = 8$                      |
| 8  | 9.16†      | 9.09 t: 6.22 | $J = 8$                      |
| 9  | 9.02       | 9.17         |                              |
| 10 | 9.06       | 9.14 q: 6.22 | $J = 2$ et 4.5               |
| 11 | 9.08       | 9.14 t: 5.78 | $J = 8$                      |
| 14 | 9.20       | 9.04 t: 6.08 | $J = 8$                      |
| 15 | 9.19       | 9.03 d: 6.01 | $J = 5$                      |

Les glissements chimiques  $\tau$  sont exprimés en p.p.m.  
Les constantes de couplage  $J$  en Hz.

d, t, q, désignent respectivement les doublet, triplet et quadruplet.

†Il s'agit d'un méthyle 19 transposé sur le carbone  $5\beta$ .

La stéréochimie des deux méthyles en position 5 doit être compatible avec une même valeur du glissement chimique  $\tau = 9.15$ . Les deux seules conformations satisfaisant à cette condition sont les structures de la Fig. 2 qui montrent la quasi-équivalence des méthyles  $5\beta$ , tous deux axiaux par rapport au cycle B et subissant la même influence de la part de la double liaison  $\Delta^6$ . La jonction de cycle A-B trans (b) a été attribuée à la cétone 2 qui réagit totalement avec le tétr oxyde d'osmium. L'attaque de  $\text{OsO}_4$  sur la cétone 3 doit être rendue très difficile par les méthyles axiaux d'une part, qui empêchent l'accès à la face  $\beta$ , et les cycles A et D d'autre part qui gênent l'accès à la face  $\alpha$ .

L'hypothèse d'une configuration  $5\alpha$  du méthyle transposé sur le carbone 5, avec une jonction A-B cis, avancée par Kirk,<sup>4</sup> n'a pas été retenue sur la base des résultats obtenus dans la transposition des alcools 5, 6, 7

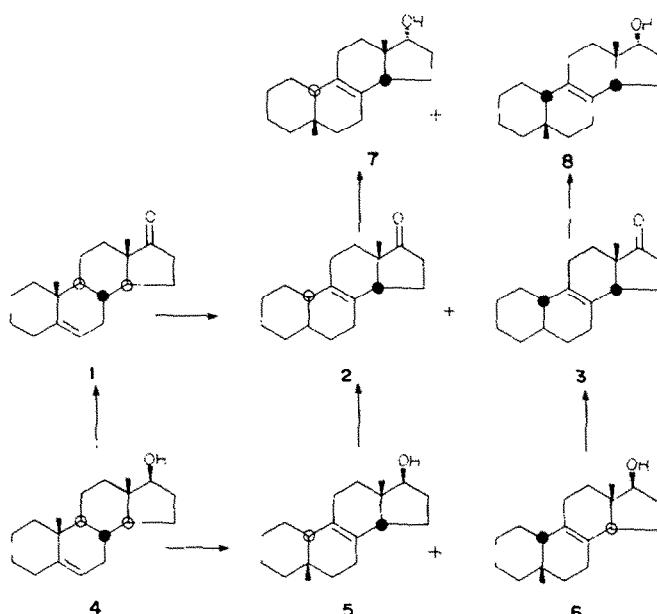


Fig. 1.

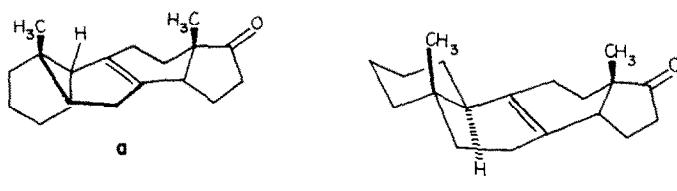


Fig. 2.

et 8 (*vide infra*). L'oxydation allylique des cétones 2 et 3 conduit aux cétones  $\alpha$ - $\beta$  éthyléniques céto-7 et céto-11  $\Delta^8$  dont l'absorption ultraviolette ( $\lambda_{\max} = 251$  nm) est en accord avec les résultats de la littérature<sup>1b</sup> pour cette position de la double liaison.

La méthode de Castells et Meakins<sup>1c</sup> conduit à des dicétones qui, par cyclisation en milieu basique, donnent naissance à des cétones  $\alpha$ - $\beta$  éthyléniques dont la formation exclut la position  $\Delta^9$  ou  $\Delta^{8(14)}$  de la double liaison dans le produit de départ.

**Préparation des alcools 5 et 6, 17 $\beta$ -hydroxylés, isomères au niveau du carbone 10.** L'androstène-5 ol-17 $\beta$  4 (Fig. 1), traité par le méthanol sulfurique pendant un quart d'heure, conduit à un mélange de deux produits 5 et 6 dans les proportions respectives de 90% et 10%. Ces deux produits isomères du produit de départ 4 sont inséparables en CCM mais ont des temps de rétention différents en CPV. L'absorption IR à  $3300\text{ cm}^{-1}$  confirme la présence d'un alcool et l'absence de protons vinyliques en RMN prouve la nature tétrasubstituée de la double liaison.

Leurs structures sont établies par corrélation chimique, 5 et 6 par oxydation conduisent respectivement aux cétones 2 et 3 déjà décrites.

**Préparation des alcools 7 et 8, 17 $\alpha$ -hydroxylés, isomères au niveau du carbone 10.** La réduction des cétones  $\Delta^8$ , 2 et 3 par l'aluminohydride de lithium conduit à deux alcools 7 et 8 différents de 5 et 6. Ils sont épimères en 17 de 5 et 6 puisque, par oxydation, ils conduisent à nouveau aux cétones 2 et 3. Cette configuration 17 $\alpha$  de l'hydroxyle peut s'expliquer par la

gène stérique apportée par le méthylène en 12 du fait de la conformation repliée du système *cis* hydrindénone, qui empêche ainsi l'attaque de l'hydrure par la face  $\alpha$  de la molécule.

**Préparation des alcools 10 et 11.** L'irradiation de l'androstène-5 one-17, 1 au voisinage de 290 nm suivant la méthode utilisée par Fetizon,<sup>5</sup> conduit avec un rendement de 50%, au (13 $\alpha$ ) androstène-5 one-17, 9 (Fig. 2), caractérisé par son absorption IR à  $1740\text{ cm}^{-1}$  et par son dichroïsme circulaire négatif, en accord avec les valeurs trouvées dans la littérature pour des composés voisins.<sup>5</sup>

La réduction par l'aluminohydride de lithium donne les deux alcools 10 et 11, épimères en 17, dans les proportions respectives de 20% et 80%. A l'épimère 10 dont le pouvoir rotatoire  $[\alpha]_D = -99^\circ$  est le plus faible en valeur absolue et qui, par conséquent, est le moins lévogyre, nous attribuons la configuration OH-17 $\beta$ , d'après la règle empirique de Bose et Chatterjee, rapportée par Fetizon.<sup>6</sup>

A l'épimère 11, le plus lévogyre  $[\alpha]_D = -140^\circ$ , on attribue la configuration OH-17 $\alpha$ .

Ces résultats concordent avec les signaux RMN du proton 17 géminé à l'alcool (Tableau 1). On retrouve les mêmes systèmes pour les androstène-8 ol-17 $\beta$  et 17 $\alpha$ : 5, 6, 7 et 8.

**Préparation des alcools 14 et 15.** La céto  $\alpha$ - $\beta$  éthylénique 12, déconjuguée en présence d'acide paratoluène sulfonique selon la méthode de Campbell,<sup>8</sup> est réduite par l'aluminohydride de lithium pour donner deux alcools épimères en 17 dans les proportions de 90:10; le plus abondant est l'épimère hydroxy-17 $\beta$  14,

dont la structure est en accord avec les données de la littérature.<sup>9</sup> L'épimère 17 $\alpha$  15 est isolé dans la proportion de 5%.

#### TRANSPOSITION DES ALCOOLS DE LA SERIE C1S

La transposition de ces alcools décrite dans la Fig. 4 conduit uniquement à des composés ayant conservé le système cyclopentanophénanthrénique.

*Transposition de l'androstene-5 ol-17 $\beta$  4.* La nature des différents systèmes qui ont été utilisés pour effectuer sa transposition, est résumée dans le Tableau 2. Les proportions et la nature des produits diffèrent avec l'agent de protonation, le solvant et la température. L'obtention du produit thermodynamique de jonction de cycle C-D cis 17 a été décrite.<sup>10-12</sup>

La preuve chimique de sa structure a été réalisée à partir de l'hydroxy-3 $\beta$  D-homo androstène-5 one-17 $\alpha$  32a suivant les séquences décrites dans la Fig. 5. Le composé 32a réduit selon la méthode de Wolff-Kishner donne le D-homo androstène-5 ol-3 $\beta$  32b, que l'on oxyde par le réactif de Jones pour obtenir la cétone éthylénique 33. Les époxydes 34, obtenus par action de l'eau oxygénée

en milieu alcalin sur 33, traités par 1%, d'éthérate de  $\text{BF}_3$  dans le benzène anhydre pendant 18 heures à température ambiante, permettent d'isoler le diméthyl-5 $\beta$ , 14 $\beta$  dinor-18,19 (8 $\alpha$ , 9 $\beta$ , 10 $\alpha$ ) androstanone-17 identique à 17. La configuration des carbones tertiaires de la chaîne spinale est ainsi nettement établie.

Le produit *cinétique* 16 de jonction de cycle C-D trans est obtenu à partir de 4, à température ambiante et se transforme facilement en milieu légèrement basique ou acide, ou même par simple passage sur colonne d'alumine, en son isomère 17.

La nature de la jonction des cycles du motif hydrindanone est prouvée par le signe de l'absorption dichroïque et les valeurs de résonance des méthyles 18 transposés sur le carbone 14.

*Transposition des alcools 5 et 6.* Effectuée dans le méthanol sulfurique à 50% ou dans le système benzène anhydre-éthérate de trifluorure de bore 30-70, à reflux, elle conduit *uniquement* à la cétone 17 avec un rendement de 50% (Fig. 4). Les 50% restant sont des produits apolaires résultant de la déshydratation de l'alcool en 17 suivie de transposition. Ils sont toujours présents dans les transpositions d'alcools éthyléniques.<sup>10</sup>

Le produit complètement transposé à jonction transhydrindanone n'a pu être isolé, contrairement à ce qui a été observé par Jarreau dans le cas de la méthylholaphylline.<sup>13</sup>

*Transposition des alcools 14 et 11.* L'isomérisation de l'alcool 14 conduit au produit carbonylé 19 et celle de l'alcool 11 à la cétone 21. Les courbes de dichroïsme circulaire de 19 et 21 spéculaires (Fig. 6) montrent que les composés sont antipodaux au voisinage du chromophore, en accord avec les glissements chimiques donnés par la RMN des méthyles angulaires en 14 $\alpha$  et 14 $\beta$  (Tableau 3).

La preuve chimique de ces deux structures est ap-

Tableau 2.

| 4  | Produits de déshydratation (%) |        |    |
|--|--------------------------------|--------|----|
|  | 17 (%)                         | 16 (%) |    |
| HCl gazeux/éthanol                                     | 20                             |        | 80 |
| MeOH/H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 50/50              | 50                             |        | 50 |
| Ethérate de $\text{BF}_3/\text{PhH}$ anhydre 2/3 - 1/3 | 80                             |        | 20 |
| Ebullition 2 heures                                    |                                |        |    |
| Ethérate de $\text{BF}_3/\text{PhH}$ anhydre 2/3 - 1/3 | 5                              | 90     | 5  |
| Température ambiante                                   |                                |        |    |

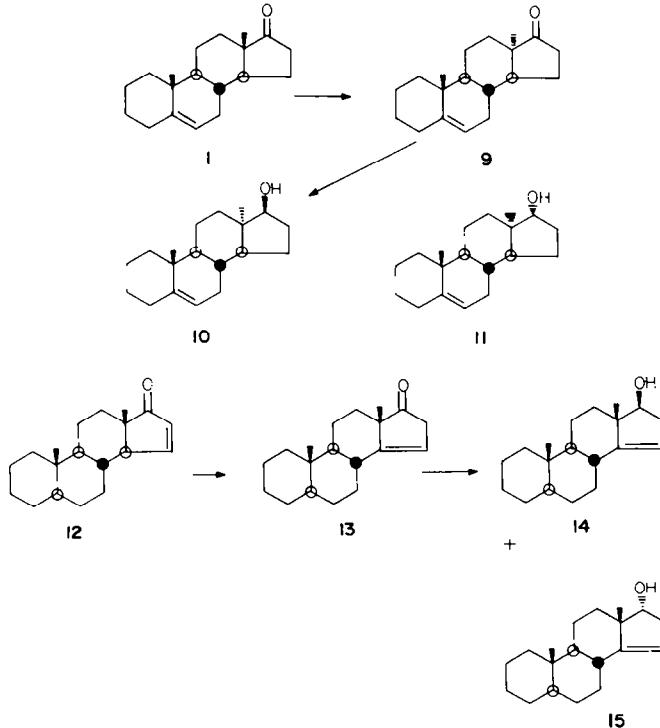


Fig. 3.

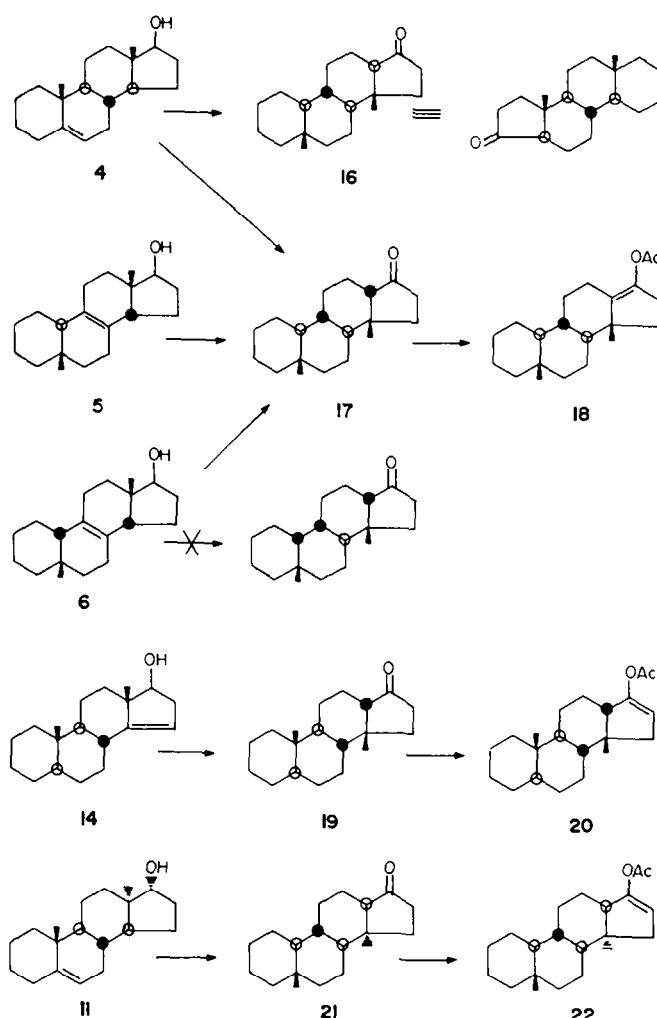


Fig. 4.

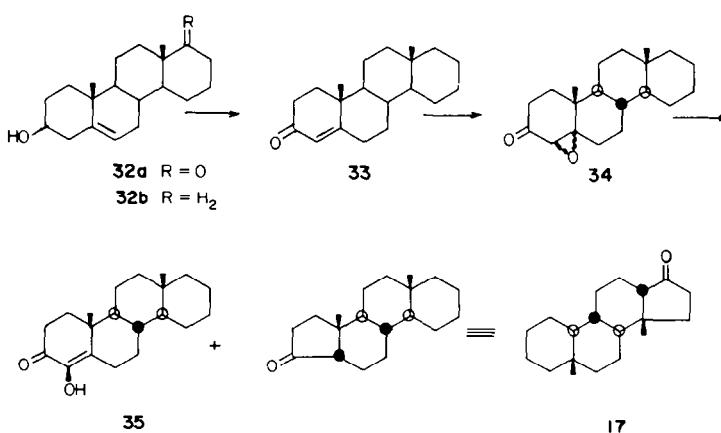


Fig. 5.

portée par l'action de l'acétate d'isopropényle<sup>14</sup> qui donne les acétates d'énon 20 et 22 les moins substitués (contrairement à ce qui se produit dans le cas de la cétone 17), une énolisation selon 13-17 imposerait alors au cycle C une conformation bateau.

#### TRANSPOSITION DES ALCOOLS DE LA SÉRIE TRANS

Les transpositions effectuées dans cette série, décrites dans la Fig. 7, conduisent uniquement à des spirocétones de structure C-nor.

*Transposition des alcools 10 et 15.* La transposition de

Tableau 3.

|    | Méthyle 19†                        | Méthyle 18†                          |
|----|------------------------------------|--------------------------------------|
| 16 | $\text{CH}_3\text{-}5\beta = 9.24$ | $\text{CH}_3\text{-}14\beta = 9.17$  |
| 17 | $\text{CH}_3\text{-}5\beta = 9.20$ | $\text{CH}_3\text{-}14\beta = 8.88$  |
| 21 | $\text{CH}_3\text{-}5\beta = 9.18$ | $\text{CH}_3\text{-}14\alpha = 9.04$ |
| 19 | 9.27                               | $\text{CH}_3\text{-}14\beta = 9.04$  |
| 18 | $\text{CH}_3\text{-}5\beta = 9.19$ | $\text{CH}_3\text{-}14\beta = 9.02$  |
| 20 | 9.28                               | $\text{CH}_3\text{-}14\beta = 8.89$  |
| 22 | $\text{CH}_3\text{-}5\beta = 9.18$ | $\text{CH}_3\text{-}14\alpha = 8.89$ |

†A l'exception des méthyles 19 de 19 et de 20, tous les autres méthyles 18 et 19 sont transposés respectivement sur les carbones 14 et 5. Leur configuration est précisée dans chaque cas.

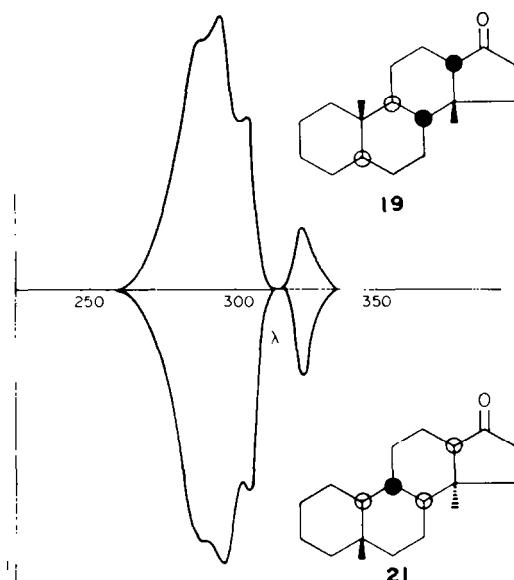


Fig. 6.

l'alcool **10** donne 40% de produits carbonylés **25** et **26**; celle de l'alcool **15** donne 40% d'un mélange d'isomères **27** et **28**. Ces deux couples de cétones **25/26** et **27/28** ne sont pas séparables par chromatographie, ils sont seulement différenciables par la RMN.

Aussi bien pour le couple **25/26** que pour le couple **27/28**, le spectre IR montre la présence d'une cyclopentanone ( $1730\text{ cm}^{-1}$ ) et la RMN, la présence d'un méthyle secondaire. Si l'on traite ces mélanges par l'acétate

d'isopropényle, il se forme dans chaque cas *un seul* acétate d'énol possédant un *méthyle vinylique* (cf. Tableau 4). Les doublets des méthyles secondaires des produits de départ disparaissent au profit de ce méthyle vinylique. On est donc en présence d'un motif  $\alpha$ -méthyle cyclopentanone dont le méthyle est secondaire. Les seules structures dérivées de **10** ou de **15** compatibles avec ce motif sont des dérivés spiraniques. L'apparition du méthyle vinylique de l'acétate d'énol montre que les couples **25/26** et **27/28** sont formés d'isomères de configuration du méthyle.

En ce qui concerne les cycles A, B et C, pour le couple **27/28**, le glissement chimique du méthyle-19 (Tableau 4) identique à celui du même méthyle dans les produits **19** et **20** et légèrement déplacé vers les champs forts par rapport au même méthyle dans le produits de départ **15** (Tableau 1), montre que la réaction qui a lieu au niveau du cycle D n'affecte pas les configurations des carbones

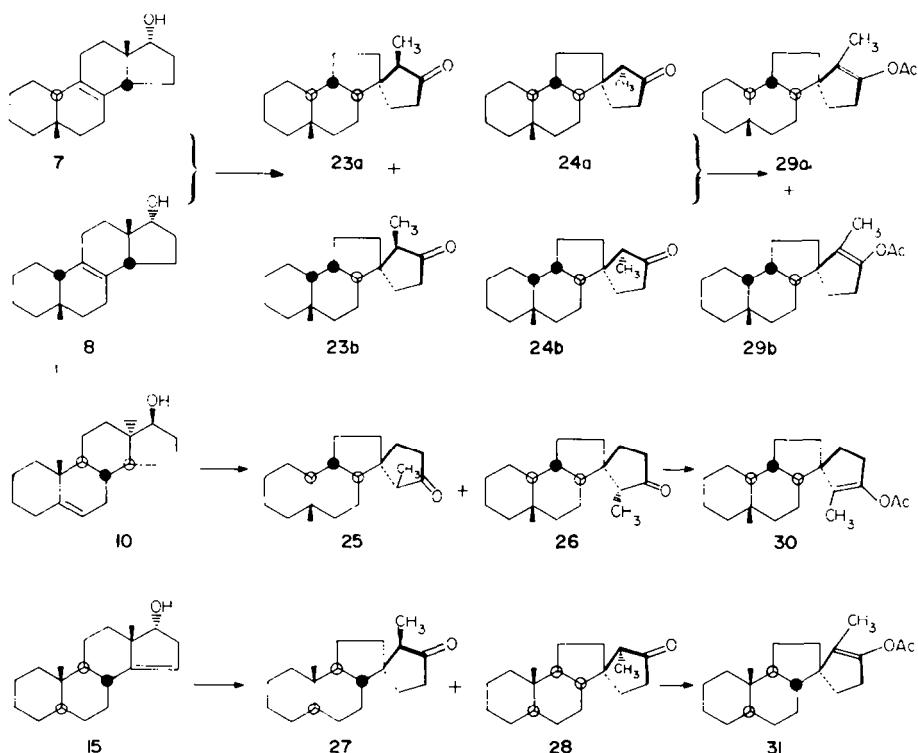


Fig. 7.

Tableau 4.

| Méthyle 19† | Méthyle 18‡ | Taux de formation relatifs dans les mélanges |
|-------------|-------------|--|
| 23a         | 9.15        | d:9.06 J = 7                                 |
| 24a         | 9.18        | d:9.03 J = 7                                 |
| 23b         | 9.00        | d:9.06 J = 7                                 |
| 24b         | 9.04        | d:9.03 J = 7                                 |
| 25          | 9.15        | d:9.06 J = 7                                 |
| 26          | 9.18        | d:9.03 J = 7                                 |
| 27          | 9.25        | d:9.06 J = 7                                 |
| 28          | 9.27        | d:9.03 J = 7                                 |
| 29a         | 9.18        | d:9.18                                       |
| 29b         | 9.04        | d:8.58                                       |
| 30          | 9.18        | d:8.58                                       |
| 31          | 9.27        | d:8.58                                       |

†A l'exception des méthyles 19 des composés 27, 28 et 31, tous les autres méthyles 19 sont transposés sur le carbone 5. Ils sont de configuration  $\beta$ .

‡Tous les méthyles 18 sont situés en  $\alpha$  d'un carbone spiranique comme l'indique la Fig. 7.

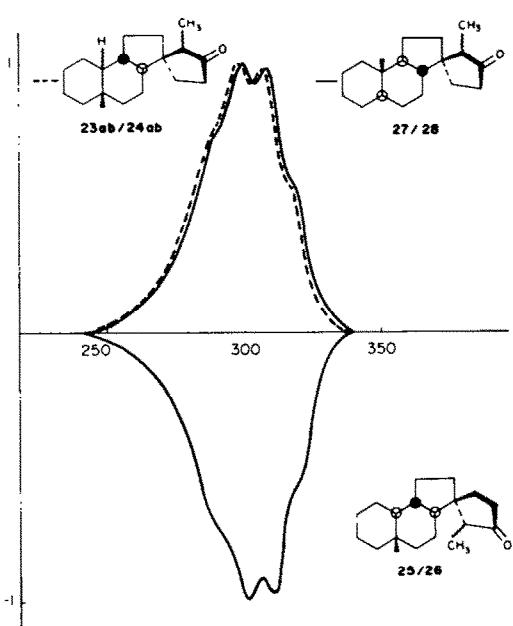


Fig. 8.

5, 10, 9 et 8. Nous proposons donc les structures 27 et 28 (Fig. 7) pour le couple 27/28.

Le couple 25/26 possède une absorption dichroïque normalisée pratiquement spéculaire de celle du couple 27/28. On peut attribuer à ce couple les structures 25 et 26 (Fig. 7) pratiquement antipodales respectivement de 27 et 28, si l'on tient compte: (1) que les proportions relatives de constituants des mélanges 25/26 et 27/28 sont les mêmes comme le montre l'intégration des signaux de RMN des méthyles; et (2) que la position du méthyle 19 n'influence pas sensiblement l'absorption dichroïque.

*Transposition des alcools 7 et 9.* La transposition de ces alcools conduit à un mélange constitué par 50% de produits carbonylés. Une étude analogue à la précédente: préparation des acétates d'énon (Fig. 7), étude en RMN (Tableau 4), dichroïsme circulaire (Fig. 8) et infrarouge, nous a conduit à proposer les structures 23a, 23b, 24a et 24b pour ces cétones.

L'interprétation des spectres de RMN est plus complexe que dans le cas précédent: après formation de l'acétate d'énon deux pics subsistent dans la région des méthyles tertiaires (Tableau 4), le mélange 23a, 23b, 24a et 24b donne le mélange 29a + 29b, ce qui correspond à l'isomérisation sur le carbone 10. Le signal à  $\tau = 9.18$  de 29a est dû au méthyle 19 transposé en  $5\beta$ , voisin d'un carbone 10 porteur d'un hydrogène de configuration  $\alpha$ . Cette valeur est à rapprocher de celle que l'on trouve dans la série cyclopentanophénanthrénique pour les composés 16, 17, 21 (Tableau 3) et pour l'énon 30 (Tableau 4). L'autre signal à  $\tau = 9.04$  de 29b est dû au méthyle 19 transposé en  $5\beta$  sur une jonction de cycles A-B cis avec un hydrogène 10 $\beta$ .

## CONCLUSION

Les mécanismes généralement mis en jeu dans les transpositions spinales sont de trois sortes:<sup>2</sup> *mécanisme concerté* mettant en jeu la migration simultanée des méthyles et des hydrures le long de la chaîne spinale;<sup>16</sup> *mécanisme pseudo-concerté* faisant intervenir une succession de carbocations tertiaires; et *mécanisme par protonations-déprotonations*, qui implique une succession d'équilibres ions carbénium-oléfines.<sup>17</sup>

Les résultats obtenus au cours de la transposition des deux séries d'alcools "cis" et "trans", permettent de proposer une interprétation du mécanisme au niveau des cycles C et D, *dans ces cas particuliers* pour les produits qui ont été isolés. La formation de la cétone cinétique C-D trans 16 dans la transposition de l'alcool éthylénique 4 (cf. aussi Jacquesy *et al.*<sup>19</sup>) et l'importance des configurations relatives du méthyle 18 et de l'hydrogène 17 dans la transposition des alcools étudiés, montrent que la réaction au niveau du cycle D s'effectue par un mécanisme concerté. En effet, la formation de composés spiraniques, aussi bien que cyclopentanophénanthréniques ne peut s'interpréter que par la *migration simultanée de groupements antiparallèles* à partir d'un ion carbénium dont la charge est localisée sur le carbone 14. Ces groupes antiparallèles sont le méthyle 18 et l'hydrogène 17 dans le premier cas, le carbone 12 et l'hydrogène 17 dans la formation des spirocétones. Le mécanisme conduisant aux produits de transposition en prenant les exemples de la formation des spirocétones 27 et 28 et des cétones 16 et 17 se schématisé de la façon suivante.

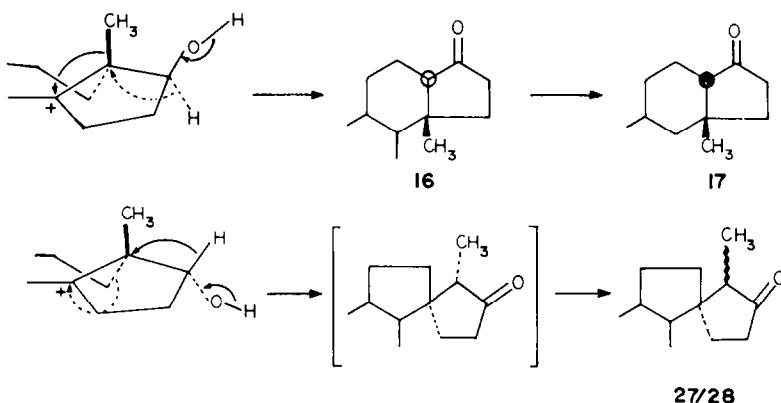
Il est probable que l'isomérisation du méthyle en  $\alpha$  du carbone spiranique dans 27/28 résulte de l'énonisation du carbonyle dans le milieu réactionnel, comme c'est le cas pour l'hydrogène en 13 dans le passage de 16 à 17.

En d'autres termes, on ne peut pas expliquer les résultats obtenus en faisant intervenir un carbénium dont la charge positive serait sur le carbone 13. La réaction à partir du carbone 13, vers le carbone 14, est probablement concertée. Par contre, l'isolement des oléfines  $\Delta^8$  avec l'épimérisation en position 10 et 14 est en faveur d'une succession de protonations-déprotonations jusqu'au niveau du carbone 14, mécanisme de caractère général dans les réactions de transposition spinale.<sup>17</sup> Le fait que le mécanisme soit concerté au voisinage du cycle pentagonal, donc que l'énergie d'activation de la réaction soit plus faible, est en accord avec le fait que la présence de ce cycle facilite le développement de cette réaction.<sup>18</sup>

## PARTIE EXPERIMENTALE

### Indications générales

Les points de fusion non corrigés ont été pris sur platine chauffante Leitz 350. Les pouvoirs rotatoires spécifiques pour la



raie D du sodium ont été déterminés à 25° dans le chloroforme anhydre à des concentrations de 1%, sur un polarimètre digital Roussel-Jouan. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer 450 en pastilles de KBr pour les produits cristallisés, en solution ( $\text{CHCl}_3$  ou  $\text{CCl}_4$ ) pour les produits semi-cristallisés et entre disques NaCl pour les produits huileux. Les spectres de RMN ont été pris dans le deutérochloroforme sur un appareil Varian A 60 ou HA 100. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, les constantes de couplage en Hertz (Hz), le tétraméthyl silane servant de référence interne. Les déterminations microanalytiques du carbone et de l'hydrogène ont été réalisées au Laboratoire du CNRS à Montpellier, celle de l'oxygène au Laboratoire du CNRS de Thiais. Les spectres de masse ont été enregistrés à l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc (Montpellier) sur appareil Jeol JMS 100. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur plaques d'aluminium Merck imprégnées de gel de silice fluorescent. Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur Kieselgel 60 Merck ou Aluminoxid Standard Merck d'activité II-III. Les chromatographies en phase gazeuse (CPV) ont été effectuées sur appareil F & M 450 ou Hewlett-Packard 5750, avec des colonnes de PEGA ou EGSS 5% à 200°. Les dichrogrammes ont été enregistrés sur un dichrographe FICA, type Spectropol dans le dioxane. Par extraction habituelle, on entend une extraction à l'éther après dilution à l'eau, suivie d'un ou plusieurs lavages avec un acide ou une base diluée, d'un lavage à l'eau jusqu'à pH neutre, d'un séchage sur sulfate de sodium et enfin évaporation du solvant. Les différents systèmes utilisés pour les transpositions spinales sont: *Système I*. Méthanol-acide sulfurique 50-50; à  $0.3 \times 10^{-3}$  mole de stéroïde dans 100 ml de méthanol, on ajoute goutte à goutte 100 ml d'acide sulfurique concentré en maintenant la température inférieure à 40°. On effectue ensuite une extraction habituelle. *Système II*. Étherate de trifluorure de bore-benzène anhydre 70-30; à  $0.3 \times 10^{-3}$  mole de stéroïde dans 5 ml de benzène anhydre bouillant, on ajoute 15 ml d'étherate de  $\text{BF}_3$  fraîchement redistillé. On maintient le reflux pendant 1 h, puis on procède à une extraction normale. *Système III*. Mêmes conditions que le précédent auquel on ajoute 1% d'eau.<sup>15</sup>

#### PREPARATION DES HYDROXY-17 STEROIDES

**Préparation du mélange des cétones 2 et 3.** La cétone 1 (1 g) est traitée par le système I pendant 3/4 h. Après extraction, le résidu huileux, éué par le mélange éther de pétrole-éther 80-20 sur colonne de  $\text{SiO}_2$  donne le mélange des cétones 2 et 3.

**Méthyl-5 $\beta$  nor-19 (14 $\beta$ ) androstène-8 one-17 3.** Le mélange précédent, traité par  $\text{OsO}_4$  selon la méthode de Castells et Meakins<sup>14</sup> permet d'isoler, par chromatographie sur 50 g de silice, au mélange éther de pétrole-éther, 70-30: 300 mg de méthyl-5 $\beta$  nor-19 (14 $\beta$ ) androstène-8 one-17 3 qui réagit très peu avec  $\text{OsO}_4$ .  $F = 84-85^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D = +73^\circ$ , IR (KBr) =  $1730\text{ cm}^{-1}$ . Analyse =  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}$ , Calc. C, 83.77; H, 10.36; Tr. C, 83.48; H, 10.30%. à l'éther pur; les diols conduisant, par oxydation avec  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ , aux sécodicétones correspondantes.

**Méthyl-5 $\beta$  nor-19 (10 $\alpha$ , 14 $\beta$ ) androstène-8 ol-17 $\beta$ , 5 et mélange**

5 et 6. L'androstène-5 ol-17 $\beta$ , 4 (1 g) est traité dans le système I pendant 0.25 h, en veillant à ce que la température ne dépasse pas 15°. Après traitement habituel de la phase organique, le résidu huileux est chromatographié sur 50 g d'alumine. Le mélange éther de pétrole-éther 80-20 permet d'éluer 100 mg d'alcool 5 pur huileux (les 900 mg restant sont constitués par 90% d'alcool 5 et 10% de son isomère 6). IR (NaCl) 3360-1120-1050-1030-980-960  $\text{cm}^{-1}$ , Analyse  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}$  Calc. C, 83.15; H, 11.02; Tr. C, 83.25; H, 11.10%.

**Méthyl-5 $\beta$  nor-19 (14 $\beta$ ) androstène-8 ol-17 $\beta$  6.** Le mélange des alcools précédents, 5 + 6 (900 mg) est soumis à l'action de  $\text{OsO}_4$  dans les mêmes conditions que les produits 2 et 3; on isole par chromatographie sur  $\text{SiO}_2$  30 mg d'isomère (10 $\beta$ ) 6 qui réagit peu avec le tétr oxyde d'osmium,  $F = 82-84^\circ$ , IR (KBr) 3250-1050-1040  $\text{cm}^{-1}$ , Analyse  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}$  Calc. C, 83.15; H, 11.02; Tr. C, 83.00; H, 10.88%. Le reste du brut réactionnel est constitué par les diols correspondants, dont l'oxydation conduit aux séco-dicétones.

**Réduction du mélange 2 + 3.** Le mélange des cétones 2 et 3 (1 g) est traité à reflux dans l'éther anhydre pendant 1 h par 500 mg d'aluminohydre de lithium. L'excès d'hydure est décomposé par une solution de tartrate de K et Na, le mélange est extrait à l'éther. Après traitement habituel de la phase organique on recueille 7 + 8, mélange utilisé tel quel pour effectuer les transpositions spinales. Parallèlement 7 et 8 ont été obtenus à partir de 2 et 3 respectivement, dans les mêmes conditions.

**Méthyl-5 $\beta$  nor-19 (10 $\alpha$ , 14 $\beta$ ) androstène-8 one-17 2.** L'alcool 5 (50 mg) est oxydé par le réactif de Jones suivant le processus habituel. On recueille après chromatographie sur  $\text{SiO}_2$  50 mg de cétone 2 sous forme d'huile.  $[\alpha]_D = +115^\circ$ , IR (NaCl) = 1735-1410  $\text{cm}^{-1}$ .

**Méthyl-5 $\beta$  nor-19 (10 $\alpha$ , 14 $\beta$ ) androstène-8 ol-17 $\alpha$  7.** La cétone précédente 2 traitée par  $\text{AlLiH}_4$  dans les mêmes conditions que le mélange conduit à l'alcool 7 isomère de 8.  $F = 88-90^\circ$ , IR (KBr) = 3300-1120-1095-1079-1050-1010  $\text{cm}^{-1}$ , Analyse  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}$  Calc. C, 83.15; H, 11.02; Tr. C, 83.25; H, 11.11%.

**Méthyl-5 $\beta$  nor-19 (14 $\beta$ ) androstène-8 ol-17 $\alpha$  8.** La cétone 3, isolée lors de l'action de  $\text{OsO}_4$  sur le mélange des cétones  $\Delta^8$ , est également traitée par  $\text{AlLiH}_4$  dans l'éther anhydre pour donner l'alcool 8.  $F = 142-4^\circ$ ,  $[\alpha]_D = +74^\circ$ , IR (KBr) = 3150-1220-1200-1075  $\text{cm}^{-1}$ .

**(5 $\alpha$ ) Androstène-14 ol-17 14 et 15.** La cétone 13 (1.6 g) obtenue en 4 étapes à partir de l'éthylène dioxy-17 androstane<sup>7,8</sup> est réduite dans l'éther anhydre à reflux par 1 g d' $\text{AlLiH}_4$ . Après 30 min de réaction, on recueille 1.7 g d'un mélange qui, par chromatographie sur 50 g d'alumine donne (a) 450 mg de (5 $\alpha$ ) androstène-14 ol-17 $\alpha$  15,  $F = 114-116^\circ$ ,  $[\alpha]_D = 0^\circ$ , IR (KBr) = 3240-1640-1195-1160-1060-1050-880  $\text{cm}^{-1}$ , Masse  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}$  (274.43)  $M^+ = 274$ , (b) 1.2 g de (5 $\alpha$ ) androstène-14 ol-17 $\beta$  14,  $F = 154-5^\circ$ ,  $[\alpha]_D = +29^\circ$ , IR (KBr) = 3260-1640-1200-1120-1110-1090  $\text{cm}^{-1}$ , Masse  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}$  (274.43)  $M^+ = 274$ .

**(13 $\alpha$ ) Androstène-5 one-17 9.** 1.7 g d'androstène-5 one-17 1 dissous dans 80 ml de dioxane sont irradiés pendant 7 h, sous atmosphère d'azote, par une lampe de quartz à filament de tungstène (GmbH Hanau, 300 Watts). Après évaporation des solvants, on recueille 1.8 g d'huile que l'on chromatographie sur

70 g d'alumine. Le pentane élue successivement: (a) 400 mg de (13 $\alpha$ ) androstène-5 one-17 9, F = 95–97°,  $[\alpha]_D = -190$ , IR (KBr) = 1735  $\text{cm}^{-1}$ , Masse C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O, (272.41) M<sup>+</sup> = 272. (b) 870 mg de mélange 1 + 9. Les 500 mg restant sont constitués de produits très polaires que nous n'avons pas analysés.

**Réduction du (13 $\alpha$ ) androstène-5 one-17 9.** La réduction dans le méthanol par NaBH<sub>4</sub> selon la méthode utilisée par Fetizon<sup>11</sup> n'étant pas complète même après 18 h, la cétone 9 a été soumise à l'action de l'AlLiH<sub>4</sub> à reflux dans l'éther anhydre pendant 1 h. Les 400 mg de produit brut recueillis sont chromatographiés sur 30 g d'Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Le mélange éther de pétrole-éther 80–20 élue successivement (a) 70 mg de (13 $\alpha$ ) androstène-5 ol-17 $\beta$  10, F = 106–108°,  $[\alpha]_D = -99$ , IR (KBr) 3400–1055–1035–1015  $\text{cm}^{-1}$ , Masse C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O (274.43) M<sup>+</sup> = 274, (b) 300 mg de (13 $\alpha$ ) androstène-5 ol-17 $\alpha$  11, F = 108–110°,  $[\alpha]_D = -140$ , IR (KBr) 3340–1070–1030  $\text{cm}^{-1}$ , Masse C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O (274.43) M<sup>+</sup> = 274.

#### TRANSPOSITION DES ALCOOLS "CIS"

**Transposition de l'androstène-5 ol-17 $\beta$  4.** 1 g d'androstène-5 ol-17 $\beta$  4 est traité par le système I. L'agitation est maintenue 1.5 h. Après traitement habituel, on recueille 1 g d'huile qui, par chromatographie sur 30 g de Kieselgel donne 500 mg de produits apolaires non identifiés et 500 mg de diméthyl-5 $\beta$ , 14 $\beta$  dinor-18, 19 (8 $\alpha$ , 9 $\beta$ , 10 $\alpha$ ) androstanone-17, 17, F = 145–6°,  $[\alpha]_D = +147$ , IR (KBr) = 1730–1455–1410  $\text{cm}^{-1}$ , Analyse C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O. Calc. C, 83.15; H, 11.02; Tr. C, 82.95; H, 11.09%. DC (288 nm) + 2.6; (297 nm) + 3.8; (307 nm) + 3.9; (317 nm) + 2.2.

**Transposition dans l'éthérate de trifluorure de bore à reflux.** 100 mg d'alcool 4 sont traités par le système II. Après neutralisation du BF<sub>3</sub> et extraction à l'éther, on recueille 100 mg d'un produit huileux qui, par chromatographie sur 10 g de Kieselgel conduit à 70 mg de la cétone transposée 17.

**Transposition dans BF<sub>3</sub> à température ambiante.** 50 mg d'alcool 4 sont traités de la même façon que précédemment *mais à température ambiante*, pendant 4 h. Le milieu réactionnel est dilué à l'éther, lavé soigneusement à l'eau glacée, neutralisé par une solution saturée de bicarbonate, en prenant soin de ne pas aller au dessous de pH 7, lavé une fois de plus à l'eau, séché sur SO<sub>2</sub>Na<sub>2</sub>, puis évaporé à 50° sous vide. Le produit obtenu, chromatographié rapidement sur 5 g de Kieselgel, donne 40 mg de diméthyl-5 $\beta$ , 14 $\beta$  dinor-18, 19 (8 $\alpha$ , 9 $\beta$ , 10 $\alpha$ , 13 $\alpha$ ) androstanone-17, 16, (qui se transforme au cours du temps en son épimère 17). IR (KBr) = 1740–1450–1410–1210–1200–1175–1120–930  $\text{cm}^{-1}$ . DC = (285 nm) – 0.22; (293 nm) – 0.30; (303 nm) – 0.32; (314 nm) – 0.2.

**Préuve chimique de la structure de la cétone 17.** La réaction de Wolff-Kishner sur l'hydroxy-3 $\beta$  D-homo androstène-5 one-17a 32a donne l'alcool 32b (F = 142–4°, IR = 3300–1050–1000  $\text{cm}^{-1}$ ) dont l'oxydation par le réactif de Jones conduit avec un rendement de 70% au D-homo androstène-4 one-3 33, F = 164–6°,  $\lambda_{\text{max}} = 240$  nm, IR (KBr) = 1675–1615–1440–1420  $\text{cm}^{-1}$ .

L'action de l'eau oxygénée à 30% milieu alcalin sur 50 mg de cétone éthyénique 33 en solution dans 5 ml de méthanol donne le mélange des époxydes 34 (F = 120–5°, IR = 1710–1250–940–860  $\text{cm}^{-1}$ ).

Ces époxydes (50 mg) dissous dans 2 ml de benzène anhydre sont traités par 0.05 ml d'éthérate de trifluorure de bore, pendant 18 h à l'abri de la lumière. Après dilution du milieu réactionnel à l'éther, neutralisation du BF<sub>3</sub>, on recueille 50 mg de mélange que l'on purifie par CCM préparative (éluion dans benzène-acétate d'éthyle 70–30). On recueille par ordre de polarité croissante, 12 mg d'une cétone cyclopentanique présentant les mêmes caractéristiques spectrales et physiques que la cétone 17, et 15 mg d'hydroxy-4 D-homo androstène-4 one-3, 35, F = 178–180°, IR (KBr) = 3400–1661–1630–1445–1410  $\text{cm}^{-1}$ .

**Transposition des méthyl-5 $\beta$  nor-19 (10 $\alpha$ ) androstène-8 ol-17 $\beta$  5 et méthyl-5 $\beta$  nor-19 (10 $\beta$ ) androstène-8 ol-17 $\beta$  6.** La transposition a été effectuée sur chacun des alcools séparément et sur leur mélange, soit dans le système I, soit dans le système II à reflux. Le seul produit carbonylé isolé isolé est la cétone 17, complètement transposée, mais dans des proportions différentes, 5 donne 50% de 17, et 6 donne 15% de 17.

**Transposition du (5 $\alpha$ ) androstène-14 ol-17 $\beta$  14.** 600 mg d'alcool 14 sont traités dans le système I. Les produits de la réaction sont isolés de la façon habituelle. Après élimination des com-

posés apolaires par chromatographie sur 10 g d'Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, on recueille 40 mg de nor-18 méthyl-14 $\beta$  (5 $\alpha$ ) (13 $\beta$ ) androstanone-17 19. F = 119–120°,  $[\alpha]_D = +20$ , IR (KBr) = 1735  $\text{cm}^{-1}$ , Masse C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O, (274.43) M<sup>+</sup> = 274, DC = (288 nm) + 0.48; (295 nm) + 0.56; (305 nm) + 0.32, RMN: (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>  $\tau$  = 9.04; (CH<sub>3</sub>)<sub>19</sub> 9.20.

**Transposition du (13 $\alpha$ ) androstène-5 ol-17 $\alpha$  11.** 130 mg d'alcool 11 sont traités dans le système III. Le mélange réactionnel donne, par chromatographie sur 10 g d'alumine, 120 mg de produits apolaires et 8 mg de diméthyl-5 $\beta$ , 14 $\alpha$  dinor-18, 19 (8 $\alpha$ , 9 $\beta$ , 10 $\alpha$ , 13 $\alpha$ ) androstanone-17 21 qui ne cristallise pas.  $[\alpha]_D = -28$ , IR (KBr) = 1740  $\text{cm}^{-1}$ , Masse C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O (274.43) M<sup>+</sup> = 274, DC = (288 nm) – 0.42; (295 nm) – 0.47; (305 nm) – 0.33 RMN: (CH<sub>3</sub>)<sub>18</sub>  $\tau$  = 9.14; (CH<sub>3</sub>)<sub>19</sub> 9.08.

**Action de l'acétate d'isopropényle sur les cétones 17, 19 et 21.**<sup>14</sup> Les trois cétones sont traitées dans les mêmes conditions: 50 mg de stéroïde sont dissous dans 10 ml de benzène et 10 ml d'acétate d'isopropényle. On ajoute une goutte d'acide sulfurique concentré.

On distille très lentement les solvants de façon à recueillir 10 ml de distillat en une heure, temps nécessaire à la réaction. Le milieu réactionnel est dilué à l'éthanol (10 ml). On ajoute une goutte de pyridine, 50 ml d'éther, lave à l'eau et sèche. Après évaporation des solvants, les résidus huileux sont purifiés sur colonne de SiO<sub>2</sub>.

Acétoxy-17 diméthyl-5 $\beta$ , 14 $\beta$  dinor-18, 19 (8 $\alpha$ , 9 $\beta$ , 10 $\alpha$ ) androstène-13 (17), 18, F = 95–97°, IR (KBr) = 1760–1700–1205  $\text{cm}^{-1}$ , RMN = (CH<sub>3</sub>–C–O–)  $\tau$  = 7.90; (CH<sub>3</sub>–5 $\beta$ ): 9.19 (CH<sub>3</sub>–14 $\beta$ ): 9.02,

||

O

Masse C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> (316.47) M<sup>+</sup> = 316. Acétoxy-17 méthyl-14 $\beta$  nor-18 (13 $\beta$ ) androstène-16, 20, F = 63–65°, IR (KBr) = 1760–1650–1205  $\text{cm}^{-1}$ , RMN = (CH<sub>3</sub>–C–O–)  $\tau$  = 7.89; (CH<sub>3</sub>)<sub>19</sub>: 9.28 (CH<sub>3</sub>–

||

O

14 $\beta$ ): 8.89 (H<sub>16</sub>): triplet  $\tau$  = 4.74, J = 4.5 Hz. Masse C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> (316.47) M<sup>+</sup> = 316. Acétoxy-17 diméthyl-5 $\beta$ , 14 $\alpha$  dinor-18, 19 (8 $\alpha$ , 9 $\beta$ , 10 $\alpha$ , 13 $\alpha$ ) androstène-16, 22, Produit huileux, IR (NaCl) = 1760–1650–1210  $\text{cm}^{-1}$ , RMN = (CH<sub>3</sub>–C–O–)  $\tau$  = 7.89; (CH<sub>3</sub>–5 $\beta$ ): 9.18

||

O

(CH<sub>3</sub>–14 $\alpha$ ): 8.89 (H<sub>16</sub>): triplet  $\tau$  = 4.75 J = 3 Hz.

#### TRANSPOSITION DES ALCOOLS "TRANS"

**Transposition des méthyl-5 $\beta$  nor-19 (14 $\beta$ ) androstène-8 ol-17 $\alpha$  7 et 8.** 200 mg de mélange des alcools 7 et 8 sont transposés, soit dans le système I, soit dans le système II. Dans les 2 cas, on observe l'apparition de 50% de produits apolaires dont on n'a pas déterminé la structure, et 50% de produits carbonylés. Le mélange transposé 7 + 8 est une huile: IR (NaCl) = 1740–1450–1410  $\text{cm}^{-1}$ , Masse C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O (274.43) M<sup>+</sup> = 274. DC = (288 nm) + 1.56; (297 nm) + 2.00; (306 nm) + 1.98 (316 nm) + 1.09.

**Action de l'acétate d'isopropényle sur le mélange 23a, 23b, 24a, 24b.** 50 mg du mélange sont traités par l'acétate d'isopropényle dans les conditions déjà décrites pour la transformation des cétones 17, 19 et 21. Le résidu huileux, après purification sur colonne de SiO<sub>2</sub>, donne le mélange des acétates d'énoles 29a et 29b huileux. IR (NaCl) = 1760–1700–1215  $\text{cm}^{-1}$ , Masse C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> (316.47) M<sup>+</sup> = 316.

**Transposition du méthyl-13 $\alpha$  androstène-5 ol-17 $\beta$  10.** La transposition est conduite dans le système III. 35 mg d'alcool donnent 16 mg de fraction cétonique semi-cristallisées 25 + 26. IR (KBr) = 1740–1450–1410  $\text{cm}^{-1}$ , Masse C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O (274.43) M<sup>+</sup> = 274. DC = (290 nm) – 3.2; (300 nm) – 4.1; (309 nm) – 4.00; (319 nm) – 2.1.

**Action de l'acétate d'isopropényle sur les cétones 25 + 26.** 16 mg de mélange, traités suivant le mode opératoire déjà décrit, et purifiés par CCM préparative sur plaque de SiO<sub>2</sub>, donnent 12 mg d'acétate d'éno 30 semi cristallisé. IR (NaCl) = 1760–1700–1450–1220–1210  $\text{cm}^{-1}$ , Masse C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> (316.47) M<sup>+</sup> = 316.

**Transposition de l'androstène-14 ol-17 $\alpha$  15.** 70 mg de l'alcool 15 sont traités dans le système I. Après purification sur colonne de SiO<sub>2</sub>, on recueille 30 mg de produits apolaires et 30 mg de fraction carbonylée 27 + 28. IR (KBr) = 1440–1450–1410  $\text{cm}^{-1}$ , Masse C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O (274.43) M<sup>+</sup> = 274, DC = (290 nm) + 3.6; (300 nm) + 4.8; (309 nm) + 4.7; (319 nm) + 2.6.

Action de l'acétate d'isopropényle sur 27 + 28. 15 mg du mélange précédent sont soumis à l'action de l'acétate d'isopropényle suivant le processus expérimental déjà indiqué. Une CCM préparative (éluant: hexane-acétate d'éthyle 90-10) permet d'isoler 10 mg d'acétate d'énoïl 31.  $F = 40-42^\circ$ , IR (NaCl) = 1760-1700-1450-1215  $\text{cm}^{-1}$ , Masse  $\text{C}_2\text{H}_{12}\text{O}_2$  (316.47)  $M^+ = 316$ .

#### BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1a</sup>F. Frappier, J. Thierry et F. X. Jarreau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 617 (1972); <sup>b</sup>L. Dorfman, *Chem. Rev.* 53, 64 (1953); <sup>c</sup>J. Castells et G. D. Meakins, *Chem. Ind.* 248 (1956).
- <sup>2</sup>A. Ambles, Thèse Doctorat d'Etat, Poitiers, 1976 (A.O. 11923).
- <sup>3</sup>A. Ambles et R. Jacquesy, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 804 (1972).
- <sup>4</sup>D. N. Kirk et P. M. Shaw, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2284 (1975).
- <sup>5</sup>M. Fetizon et J. C. Gramain, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1003 (1967).
- <sup>6</sup>M. Fetizon, J. C. Gramain et P. Mourguès, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1673 (1969).
- <sup>7</sup>C. Djerassi, G. von Mutzenbecher, J. Fajkos, D. H. Williams et H. Budzikiewicz, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 817 (1965).
- <sup>8</sup>A. C. Campbell, J. McLean et W. Lawrie, *Tetrahedron Letters* 483 (1969).
- <sup>9</sup>R. Breslow et P. Kalicky, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 3540 (1971).
- <sup>10</sup>J. Bascoul, E. Noyer et A. Crastes de Paulet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2744 (1972).
- <sup>11</sup>B. Cocton, Thèse Doctorat es-Sciences Physiques, Montpellier (1969).
- <sup>12</sup>L. Maurin, Thèse Docteur Ingénieur, Montpellier, 1972 (A.O. 7423).
- <sup>13</sup>F. Frappier, Qui Khuong Huu, F. X. Jarreau, J. Hannar et R. Goutarel, *C.R. Acad. Sci., série C* 1707 (1967).
- <sup>14</sup>J. Fajkos et F. Sorm, *Coll. Czech. Chem. Comm.* 24, 766 (1959).
- <sup>15</sup>A. Ambles, J. C. Jacquesy et R. Jacquesy, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2865 (1973).
- <sup>16</sup>J. P. Berthelot et J. Levisalles, *Chem. Comm.* 1162 (1970).
- <sup>17</sup>M. M. Janot, F. Frappier, J. Thierry, G. Lukacs, F. W. Jarreau et R. Goutarel, *Tetrahedron Letters* 3499 (1972).
- <sup>18</sup>J. Bascoul, B. Cocton et A. Crastes de Paulet, *Tetrahedron Letters* 2401 (1969).
- <sup>19</sup>J. C. Jacquesy, J. Levisalles et J. Wagnon, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 670 (1970).