

REARRANGEMENT SPINAL DU DIMETHYL-4,4 EPOXY-6 α ,20 α (5 α)ANDROSTANE AVEC LE TRICHLORURE DE BORE

MARCEL FETIZON* et GEORGES SOZZI

Laboratoire de Synthèse Organique, Ecole Polytechnique, 91128 Palaiseau, Cedex, France

(Received in France 8 October 1979)

Abstract—A backbone rearrangement of 4,4 dimethyl 6 α ,20 α epoxy (5 α)androstane with BCl₃ is described. The structures of the resulting compounds have been elucidated either by synthesis from 3 β -acetoxy (5 α)pregnane 20-one, or by X rays diffraction.

Au cours de travaux concernant la synthèse de diterpènes du groupe pimarique à partir de diméthyl-4,4 stéroïdes¹⁻³ il a été envisagé, pour introduire le groupe acide en 4 α , de fonctionnaliser de façon spécifique le méthyle 4 α du diméthyl-4,4 (5 α)androstanol-6 α par la méthode de l'hypoiodite.^{4,5} L'ouverture en milieu acide du cycle furannique du diméthyle-4,4 époxy-6 α ,20 α (5 α)androstane 7 obtenu, permet bien l'introduction du groupe carboxyle en 4 α , mais induit en même temps un réarrangement spinal du squelette androstane. Les premiers résultats ont fait l'objet d'une publication préliminaire.⁶ A la même époque, d'autres exemples de réarrangements spinaux ont paru dans la littérature^{7a-i} et leur étude s'est poursuivie. L'étude du réarrangement spinal du diméthyl-4,4 époxy-6 α ,20 α (5 α)androstane catalysé par le trichlorure de bore et l'établissement de la structure des produits obtenus font l'objet de cette publication.

Synthèse du diméthyl-4,4 époxy-6 α ,20 α (5 α)androstane 7

A partir de la testostérone 1, on obtient par diméthylation en 4 et réduction de la cétone en 3, le diméthyl-4,4 androstène-5 ol 17 β 3.

L'hydroboration de 3, qui se fait par la face α la moins encombrée de la molécule conduit au diméthyl-4,4 (5 α)androstane diol-6 α ,17 β 4 avec un rendement de 50%. (La même réaction, effectuée sur le diméthyl-4,4 androstène-5 one-17 ou le diméthyl-4,4 androstène-5 éthylènedioxy-17, donne un rendement inférieur). Le carbonate d'argent permet d'oxyder sélectivement l'alcool 17 β en cétone (composé 5). Une réduction de Wolff-Kishner livre le diméthyl-4,4 androstanol-6 α 6. 6 traité par le tétracétate de plomb dans le cyclohexane en présence d'iode⁵ donne avec un bon rendement le diméthyl-4,4 époxy 6 α ,20 α (5 α) androstane 7.

La fonctionnalisation du méthyle 4 α a aussi été réalisée sur le diméthyl-4,4 androstanol-6 α one-17 5, conduisant au diméthyl-4,4 époxy-6 α ,20 α androstanone-17 8.

Les diméthyl-4,4 époxy-6 α ,20 α (5 α)androstanol-17 β 9 et acétoxy-17 β diméthyl-4,4 époxy-6 α ,20 α (5 α) androstane 10 ont aussi été préparés.

La structure de 7 se déduit des considérations suivantes:

Le spectre infrarouge ne présente plus de bande hydroxyle.

Le spectre de masse montre le pic moléculaire m/e 302.

Le spectre RMN présente trois pics de méthyles tertiaires (0,675, 0,84 et 1,09 ppm). On observe aussi un quadruplet caractéristique d'un système AB, dû aux protons du méthylène en α de l'oxygène (δ = 3,48 ppm).

La constante de couplage J = 7,3 Hz correspond à celle d'un système observé dans un cycle tétrahydrofurannique en série stéroïde.⁶

Le multiplet dû au proton 6 β se superpose au système AB précédent (δ = 3,7 ppm).

La cyclisation s'est effectuée sur le méthyle 4 α . En effet bien que l'interaction 1-3 entre les méthyles 4 β et 10 β puisse produire un aplatissement notable du cycle A, le méthyle 4 β reste à une distance de l'oxygène de 3,2 Å, supérieure donc à celle qui sépare le méthyle 4 α du même oxygène (2,6 Å).⁹

Ouverture par BCl₃ du cycle tétrahydrofurannique de 7

Les milieux acides utilisés pour l'ouverture d'éthers sont nombreux: HF; AcOH/AC₂O/H₂SO₄; MeOH/H₂SO₄; H₂SO₄ concentré; BF₃ étherate/benzène.

Des essais tentés avec l'étherate de trifluorure de bore dans l'éther ont conduit à des mélanges complexes ne permettant pas l'isolement de produits purs. Notre but étant au départ d'ordre synthétique, nous avons opéré dans le chlorure de méthylène en présence de BCl₃, conditions qui nous ont donné les meilleurs résultats.

Ainsi le diméthyl-4,4 époxy-6 α ,20 α (5 α)androstane 7 conduit par ouverture du cycle tétrahydrofurannique à deux produits facilement séparables, le méthyl-17 $\alpha\beta$ hydroxyméthyl-17 $\alpha\alpha$ A-nor D-homo androstène-3 11a et le méthyl-17 $\alpha\beta$ hydroxyméthyl-17 $\alpha\alpha$ chloro-10 β A-nor D-homo androstane 12a, avec des rendements respectifs de 45 et 23%. Ce résultat est remarquable quand on le compare aux mélanges obtenus dans la plupart des réarrangements spinaux acido-catalysés.

Les éléments permettant d'attribuer aux produits préparés les structures 11a et 12a sont les suivants:

Ces composés proviennent tous les deux de l'ouverture de l'hétérocycle entre l'oxygène et le carbone 6. Ceci est conforme au fait que l'ouverture d'un éther dissymétrique par un acide de Lewis se fait entre l'oxygène et le carbone le plus substitué.¹⁰

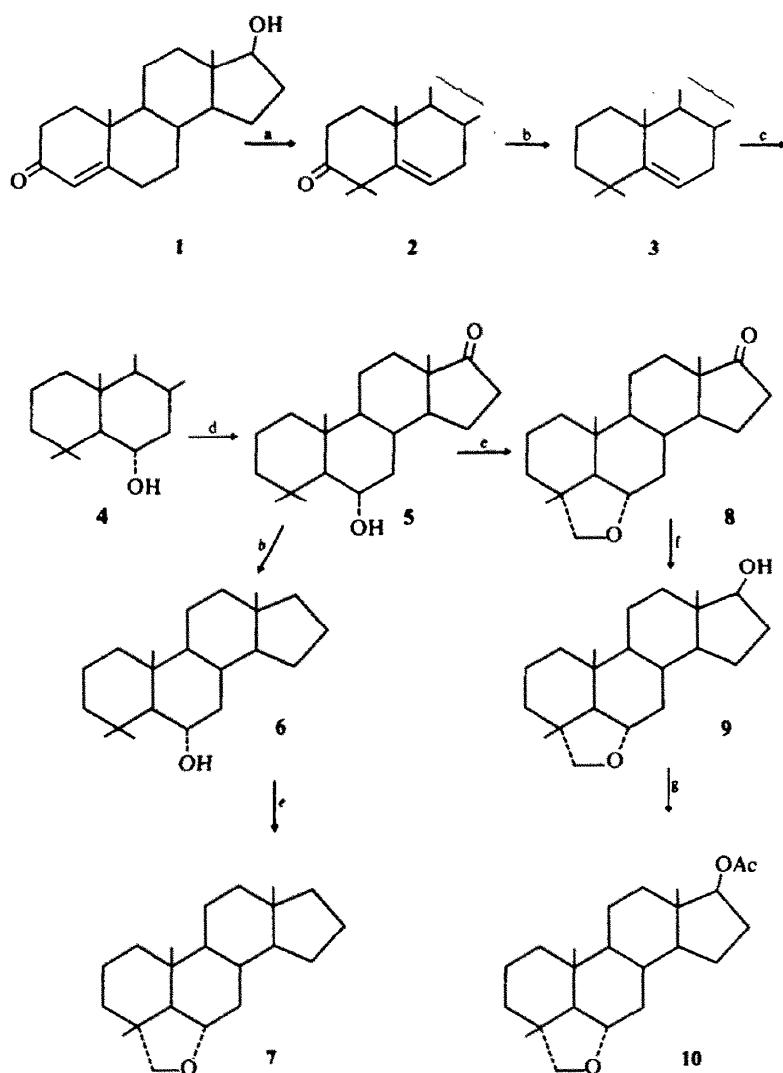


Schéma 1. a: ICH_3 , tButOK , tButOH ; b: W.K.; c: B_2H_6 , H_2O_2 ; d: Ag_2CO_3 sur célite; e: $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, cyclohexane, I_2 ; f: LiAlH_4 ; g: AC_2O , pyridine.

Les spectres RMN de **11a**, **12a** et de leurs acétates **11b**, **12b** montrent outre trois pics méthyles, le système AB caractéristique d'un méthylène du type $\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{X}$ ($\text{X}=\text{OH}$, OAc).

Les deux produits **11a**, **12a** contiennent donc un groupe hydroxyméthyl qui ne peut être qu'en 17α .

11a présente en RMN un proton oléfinique ($\delta = 5,10$ ppm, largeur à mi-hauteur 5 Hz), ce qui indique la présence d'une double liaison trisubstituée dont la position a été déterminée de la façon suivante (Schéma 2). L'oxydation de **11a** par le carbonate d'argent dans le benzène conduit à l'aldéhyde **13** ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1720 cm^{-1}) qui n'est pas stable à l'air et que l'on a caractérisé par sa semi-carbazone. Une réaction de Wolff-Kishner conduit au carbure **14** qui diffère du diméthyl-4,4 androstène-5 déjà connu, ce qui montre que **7a** a subi une transformation plus complexe qu'une simple rupture de liaison avec stabilisation immédiate du carbocation formé.

La RMN de **14** montre quatre pics méthyles et un proton vinylique ($\delta = 5,1$ ppm). Le spectre de masse donne le pic moléculaire à m/e 286 (pic de base).

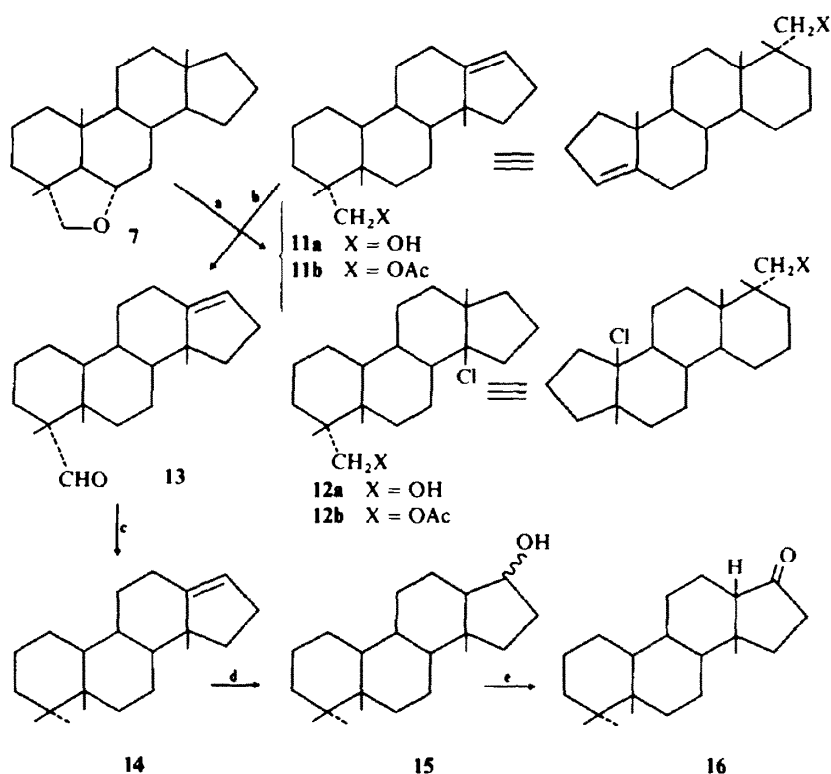
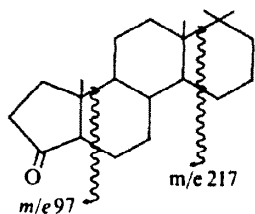
L'hydroboration de la double liaison de **14** fournit un composé hydroxylé **15** qui est oxydé cétone **16** par l'anhydride chromique dans l'acide acétique aqueux. **16** présente une absorption infrarouge à 1750 cm^{-1} , caractéristique d'une cyclopentanone, ainsi qu'un dichroïsme circulaire positif important ($\Delta\epsilon_{295\text{ m}\mu} = +3,42$, $\Delta\epsilon_{305\text{ m}\mu} = +3,58$; dioxanne).

Ceci exclut la possibilité d'un réarrangement spinal incomplet—le méthyle 18 de **7** ne migrant pas—avec stabilisation par formation d'une double liaison Δ -14. En effet, dans ce cas, la cyclopentanone correspondante aurait un effet Cotton négatif.¹¹

La cétone **16** est stable en milieu basique, ce qui est en faveur d'une jonction cis des cycles A et B mais on obtient un peu de l'isomère trans.¹²

Le spectre de masse de **16** présente le pic moléculaire m/e 302 (7,5% Σ_{28}) ainsi que m/e 217 (8%) et m/e 97 (7%), correspondant respectivement à la perte du cycle D et du cycle A.

La cétone **16** traitée par l'éthylène glycol en milieu acide conduit à un mélange d'éthylénecétals isomères.¹³ Le spectre de masse de l'un d'eux isolé par

Schéma 2. a: BCl_3 , CH_2Cl_2 ; b: Ag_2CO_3 sur celite; c: W.K. d: B_2H_6 , H_2O_2 ; e: CrO_3 , AcOH , H_2O .

Schema 3.

recristallisation présente un seul pic intense à m/e 99. Ce pic, caractéristique de ce type de composé, confirme la position du groupement fonctionnel.

En RMN, l'effet de solvant mesuré sur le méthyle 10 β de la cétone **16** $\Delta_{\text{C}_6\text{H}_6}^{\text{DCl}_4} = +13\text{ Hz}$ est tout à fait comparable à celui de la 14 β -androstane-15 ($\Delta = +15\text{ Hz}$) où le méthyle 18 est dans une position équivalente.¹⁴

De plus, lorsqu'on examine le déplacement chimique des méthyles pour la série des produits réarrangés, on constate que ces valeurs sont anormales pour le méthyle 18 en série stéroïde. D'après les règles de Zürcher, les groupements fonctionnels sur le cycle A ou B en série 5 α ou 5 β H (double liaison, acétoxy, hydroxy) ont une faible constante de déplacement vis-à-vis du méthyle 18. Dans le cas du produit réarrangé,^{7b} le méthyle 14 β résonne à champ nettement plus faible que le méthyle 18 de la série stéroïde et les valeurs que nous obtenons sont comparables à celles observées dans la littérature.

Synthèse de la cétone **16**. Preuve chimique de la structure de **11a**

De l'ensemble des données spectrales exposées au paragraphe précédent on peut établir que **16** est identique à la diméthyl-17 α , A-nor D-homo (5 β)prégnanone-3. Afin d'apporter une preuve définitive de la structure de la cétone **16** et par conséquent de celle de **11a**, produit du réarrangement dont elle dérive, une synthèse de cette cétone a été réalisée à partir de l'acétoxy-3 β (5 α)prégnanone-20 **17**.

L'agrandissement et la diméthylation du cycle D du stéroïde normal de départ sont d'abord réalisés de la manière suivante:

L'hydroxylation en 17 α , en une seule étape d'après la méthode de Gardner,¹⁵ conduit à l'hydroxy-3 β ,17 α (5 α)prégnanone-20 **18**. L'action du magnésien de l'iodure de méthyle sur l'acétoxy-3 β hydroxy-17 α (5 α)prégnanone-20 **19** (l'acétylation de **18** s'est avérée nécessaire pour solubiliser le produit) fournit le trihydroxy-3 β ,17 α , 20 méthyl-20 (5 α)prégnane **20**. Celui-ci traité par l'acide formique donne par réarrangement pinacolique puis hydrolyse l'hydroxy-3 β diméthyl-17 α D-homoandrostane-17 **21**.¹⁶

Une réduction de Wolff-Kishner suivie d'une oxydation par le carbonate d'argent fournit l'hydroxy-3 β diméthyl-17 α D-homoandrostane **22**, puis la diméthyl-17 α D-homoandrostane-3 **23**.

La contraction du cycle A est réalisée par une série de réactions classiques.¹⁷ **23** traité par le magnésien de l'iodure de méthyle donne le mélange, séparable par chromatographie, de l'hydroxy-3 α triméthyl-3 β ,17 α , 17 α D-homoandrostane **24** et de son épimère en 3: **25**.¹⁸

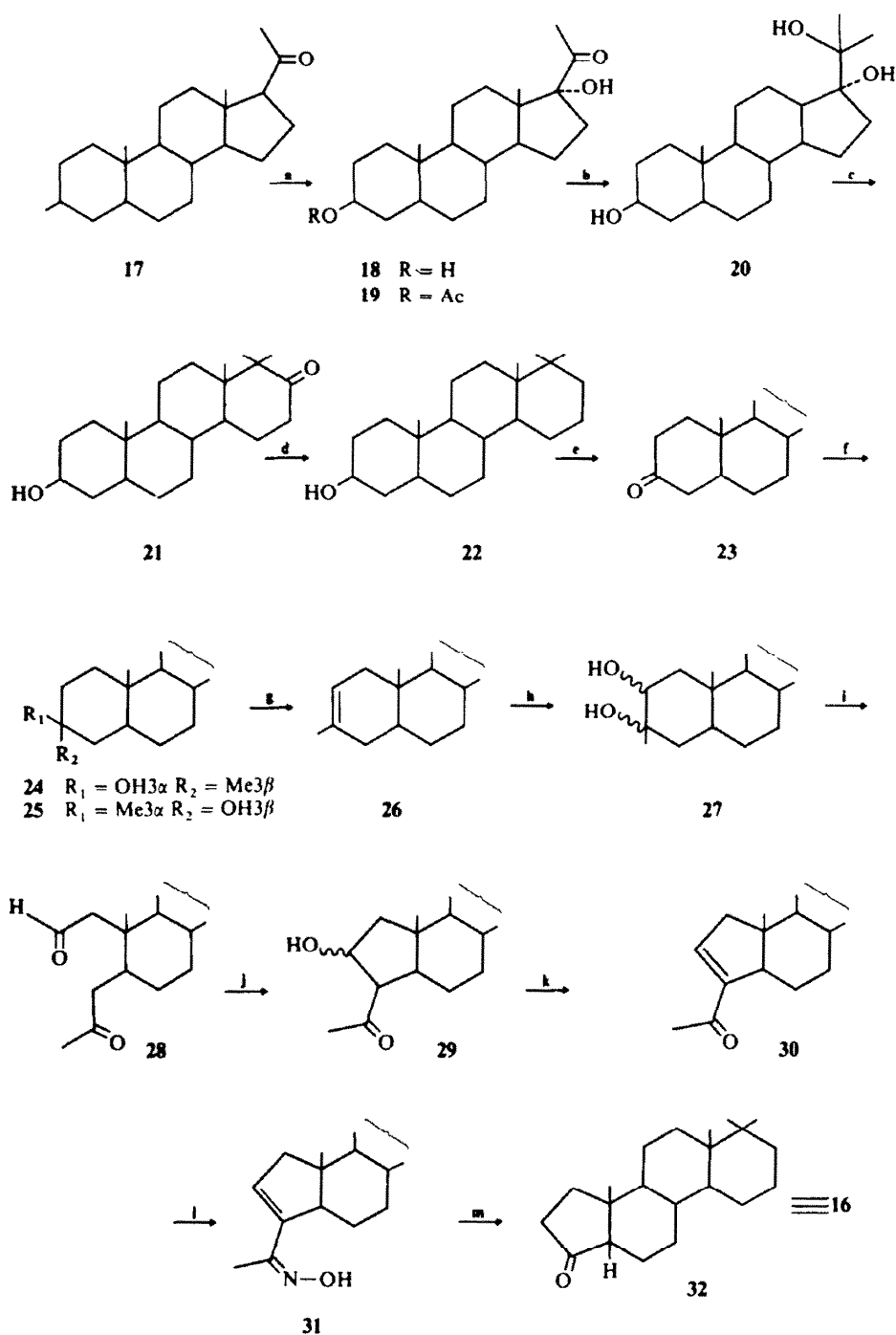


Schéma 4. a: NaH, tButOH, DMF; P(OC₂H₅)₃, O₂; NaOH, H₂O; b: CH₃MgI; c: 1.HCOOH 2.K₂CO₃, MeOH; d: W.K.; e: Ag₂CO₃ sur célite; f: CH₃MgI; g: HClO₄, AcOH; h: OsO₄, pyridine; i: H₃IO₆; j: NaOH, C₂H₅OH, H₂O; k: DCC, CuCl, éther; l: acétate d'hydroxylamine, CH₃OH, H₂O; m: POCl₃, pyridine.

Par déshydratation par l'acide perchlorique dans l'acide acétique glacial de **24**, on obtient le triméthyl-3,17a,17a D-homoandrostène-2: **26** (contenant d'après la RMN, 10%, de l'isomère éthylénique en 3, inséparable).

26 par action du tétraoxyde d'osmium, suivie d'une coupure du glycol obtenu par l'acide périodique conduit au céto aldéhyde **28**. Par traitement basique, **28** fournit le céto **29** qui déshydraté par chauffage à

reflux dans l'éther avec du dicyclohexylecarbodiimide livre la cétone éthylénique **30**.¹⁹ Par un réarrangement de Beckmann,²⁰ on obtient la diméthyl-17a A-nor D homo androstanone-3, identique à **16**.

Structure de **12a**

La rupture de la liaison C₆-O, induisant l réarrangement crée sur le squelette un déficit électronique. Celui-ci stabilise l'intermédiaire réactif

ainsi formé par migration le long des jonctions de cycles jusqu'en 13 selon plusieurs mécanismes possibles^{21,22} et que l'on n'a pas précisé dans le cas ici décrit.

Le produit chloré **12a** peut donc être formé par blocage de la migration de la charge positive grâce à un ion Cl⁻ présent dans le milieu réactionnel. Bien que, a priori, plusieurs positions soient possibles pour la fixation du chlore, on isole un seul dérivé **12a**.

Les données chimiques et spectrales fournissent sur **12a** quelques renseignements. L'analyse des spectres RMN de **12a** et **12b** ne montre aucun proton geminé avec le chlore. Celui-ci est donc tertiaire, ce qui exclut que le chlore soit fixé en 6.

Le traitement de **12a** par l'alumine basique conduit à la formation de deux alcools inconnus, l'un contenant une double liaison trisubstituée, l'autre tétrasubstituée. Ceci exclut que le chlore puisse être fixé en position 13 (on obtiendrait alors aussi **11a**), en position 5 (un seul alcool serait formé) ou en positions 8 et 9 (trois alcools insaturés). La coupure de la double liaison²³ et le spectre UV²⁴ n'ont pas permis de préciser auquel de carbones, 10 ou 14, le chlore était fixé; l'analyse aux rayons X a seule permis d'établir la structure de **12a**, ce qui a fait l'objet d'une étude précédente.²⁵ Il y est mis en évidence que le chlore est fixé en position 14 β , les cycles C et D étant ainsi *cis*, jonction thermodynamiquement plus stable. Cette stéréochimie est en accord avec les résultats de Golfier.²

PARTIE EXPERIMENTALE

Sauf indication contraire, les points de fusion ont été pris sur un bloc Köfler et ne sont pas corrigés. Les spectres IR ont été déterminés avec un appareil Perkin-Elmer 357, en solution dans CCl₄ et CS₂. Les spectres RMN ont été enregistrés, dans CDCl₃, à l'aide d'un appareil JEOL C 60 H. Les courbes de dichroïsme circulaire ont été enregistrées sur un dichrographe Roussel-Jouan, dans le dioxane. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un appareil Perkin-Elmer 241, dans le chloroforme. Les spectres de masse ont été effectués sur un appareil Varian Atlas CH 5.

Diméthyl-4,4 (5 α)androstenediol-6 α ,17 β 4

A une solution de 8 g de diméthyl-4,4 androstène-5 ol-17 β 3 dans 220 ml d'éther sec et 15 ml d'éthérate de trifluorure de bore, sous azote, on ajoute en 4 h, à température ordinaire, 2,7 g de LiAlH₄ dans 240 ml d'éther sec. Après avoir laissé reposer une nuit, l'excès de diborane est détruit par un peu d'eau.

Le produit brut obtenu après extraction est dissous dans 350 ml de tétrahydrofurane; on y ajoute 60 ml du mélange basique à 10%, suivant: 50 ml d'éthanol, 10 ml d'eau 6 g de soude, puis goutte à goutte 70 ml d'eau oxygénée à 110 volumes. On laisse réagir à température ordinaire pendant une nuit.

La majeure partie du solvant est évaporée sous vide et le produit extrait au chloroforme. Le produit brut (7,6 g) est chromatographié sur alumine. Les éluations avec un mélange éther de pétrole--éther 1-3 fournissent le diol **4** (4,4 g; 52%). L'échantillon analytique est recristallisé deux fois dans le méthanol et une fois dans l'éther.

F: 216-217 °C, α_D^{25} = 25° (C = 1), RMN (δ ppm): 0,72 (3H) 0,88 (3H) 1,04 (3H), 1,15 (3H) 3,5-4,1 massif dû aux 2H 6 β et 17 α . Trouvé: C, 78,48; H, 11,33; O, 10,04. Calc. C₂₁H₃₆O₂, C, 78,69; H, 11,39; O, 9,98%.

Diméthyl-4,4 (5 α)androstanol-6 α one-17 5

On traite 2,56 g de **4** dans le benzène à reflux par 45 g de carbonate d'argent sur celite pendant 3 h. La solution refroidie est filtrée sur un peu de celite. Après évaporation, on obtient 2,3 g (94%). L'échantillon analytique est recristallisé dans un

mélange éther de pétrole--éther. F: 171,5-173 °C. IR (cm⁻¹): ν_{OH} 3610 $\nu_{C=O}$ 1750. α_D^{25} = +110° (C = 0,9). RMN (δ ppm): 0,93 (3H) 0,98 (3H) 1,13 (3H) 1,23 (3H) 3,9 (massif H 6 β). Trouvé: C, 79,33; H, 10,74; O, 9,97. Calc. C₂₁H₃₄O₂, C, 79,19; H, 10,76; O, 10,05%.

Diméthyl-4,4 (5 α)androstanol-6 α 6

950 mg du ceto-alcool **5** sont traités à 140 °C pendant 3 h par 14 ml d'hydrate d'hydrazine à 98% dans 70 ml de diéthylèneglycol. On ajoute ensuite, avec précaution, 1,5 g de potasse en pastilles et laisse à reflux pendant 4 h à 210 °C.

La solution refroidie est versée dans 300 ml d'eau froide et neutralisée avec de l'acide acétique. Après extraction par l'éther, le produit obtenu (900 mg) est recristallisé dans l'acétone. F: 122-124 °C. $[\alpha]_D^{25}$ = +15° (C = 1,4). RMN (δ ppm): 0,68 (Me 18) 0,88 (Me 19) 1,03 (3H) 1,13 (3H) 3,6-4,1 (H 6 β). Trouvé: C, 82,23; H, 11,95; O, 5,80. Calc. C₂₁H₃₆O, C, 82,83; H, 11,92; O, 5,25%.

Diméthyl-4,4 epoxy-6 α ,20 α (5 α)androstane 7

1,5 g de tétracétate de plomb fraîchement recristallisé et 0,5 g de carbonate de calcium sont chauffés quelques minutes à reflux dans 40 ml de cyclohexane sec. Après addition de 0,4 g d'iode, le mélange est laissé à reflux pendant une heure à l'abri de la lumière. On ajoute alors 0,2 g de diméthyl-4,4 (5 α)androstanol-6 α et la solution est laissée à reflux à la lumière du jour jusqu'à décoloration complète (2 h environ).

Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur celite et le filtrat lavé à l'éther. Après un lavage au thiosulfate de sodium, la phase organique est lavée à l'eau, séchée et évaporée.

Le produit brut est chromatographié sur alumine au morin. Une élution à l'hexane acétate d'éthyle 85/15 permet d'isoler 140 mg de **7** (72%).

L'échantillon analytique est recristallisé deux fois dans un mélange acétone--eau. F: 144-145,5 °C. α_D^{25} = +10° (C = 0,8). RMN (δ ppm): 0,69 (3H) 0,86 (3H) 1,12 (3H) 3,49 (système AB, CH₂O, J = 7 Hz). Trouvé: C, 83,66; H, 11,42; O, 5,34. Calc. C₂₁H₃₄O, C, 83,38; H, 11,33; O, 5,29%.

Diméthyl-4,4 epoxy-6 α ,20 α (5 α)androstane-17 8

1,050 g de **5** sont traités avec le même mode opératoire que celui de la préparation de **7**. On obtient 1,045 g de produit brut. L'échantillon analytique est cristallisé trois fois dans l'éther isopropylique. F: 185-187 °C. $[\alpha]_D^{25}$ = +97° (C = 0,8). RMN (δ ppm): 0,85 (3H) 0,88 (3H) 1,12 (3H) 3,49 (système AB de -CH₂-O-, J = 7 Hz). Trouvé: C, 79,82; H, 9,91; O, 10,55. Calc. C₂₁H₃₂O₂, C, 79,70; H, 10,19; O, 10,11%.

Diméthyl-4,4 epoxy-6 α ,20 α (5 α)androstanol-17 β 9

Une solution de 790 mg de **8** dans 40 ml de tétrahydrofurane est ajoutée à 560 mg d'hydrure de lithium, et d'aluminium dans 100 ml de THF. On porte à reflux pendant une heure. Après addition d'eau, le tétrahydrofurane est évaporé sous vide. Le produit est repris dans l'éther; on y ajoute une solution d'acide sulfurique dilué, jusqu'à dissolution de la lithine. Après extraction à l'éther, lavage au bicarbonate de sodium puis à l'eau, on récupère 769 mg de produit brut. L'échantillon analytique est recristallisé deux fois dans l'éther. F: 185-186 °C. α_D^{25} = +16° (C = 0,3). RMN (δ ppm): 0,72 (3H) 0,87 (3H) 1,12 (3H) 3,49 (système AB de -CH₂-O-, J = 7 Hz) 3,6 (massif, H 6 α , H 17 α). Trouvé: C, 79,32; H, 10,61; O, 9,92. Calc. C₂₁H₃₄O₂, C, 79,19; H, 10,76; O, 10,05%.

Acetoxy-17 diméthyl-4,4-epoxy-6 α ,20 α (5 α)androstane 10

560 mg de **9** sont dissous dans 13 ml de pyridine et 13 ml d'anhydride acétique. On laisse une nuit à température ambiante. Après extraction, on obtient 532 mg de produit brut. L'échantillon analytique est recristallisé trois fois dans le méthanol. F: 165-167 °C. α_D^{25} = +11,5° (C = 0,7). RMN (δ ppm): 0,77 (3H) 0,85 (3H) 1,10 (3H) 2,03 (3H) 3,46 (méthylène en α de O) 4,6 (H 17 α). Trouvé: C, 76,65; H, 10,21; O, 13,26. Calc. C₂₃H₃₆O₃, C, 76,62; H, 10,07; O, 13,31%.

Ouverture Du Composé Tetrahydrofurannique 7

On ajoute goutte à goutte (une heure environ) 2,25 ml de trichlorure de bore à une solution de 745 mg de 7 dans 75 ml de chlorure de méthylène sec à -70°C . On maintient ensuite la température à -15°C pendant trois heures. Après avoir ajouté 10 ml de méthanol environ pour détruire l'excès de trichlorure de bore, le solvant est évaporé sous vide. Le borate de méthyle est chassé en distillant sous vide un peu de méthanol. Le produit obtenu (810 mg) est chromatographié sur gel de silice fine ($<0,08\text{ mm}$). Les éluions à l'éther de pétrole—éther 9-1 fournissent 340 mg de 11a (45%). L'échantillon analytique est cristallisé trois fois dans le méthanol. F: 118,5-121 $^{\circ}\text{C}$. $\alpha_D = +4,5$ ($C = 0,8$). RMN (δ ppm): 0,84 (3 H) 0,925 (6 H) 3,7 (2 H, système AB du méthylène en α de OH, $J = 10,8\text{ Hz}$) 5,1 (1 H vinylique). Trouvé: C, 83,52; H, 11,35; O, 5,11. Calc. $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}$, C, 83,38; H, 11,33; O, 5,29%.

Les éluions à l'éther de pétrole—éther 87-13 fournissent 190 mg de 12a (23%). Deux recristallisations dans le méthanol donnent un échantillon analytique. F: 165-168 $^{\circ}\text{C}$. $\alpha_D = +10$ ($C = 0,75$). RMN (δ ppm): 0,85 (3 H) 0,93 (3 H) 1,07 (3 H) 3,72 (système AB du méthylène en α de OH, $J = 11\text{ Hz}$). Trouvé: C, 74,65; H, 10,49; O, 4,89; Cl, 10,45. Calc. $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O Cl}$, C, 74,45; H, 10,33; O, 4,72; Cl, 10,48%.

Acétate 11b

50 mg de 11a sont traités pendant une nuit par 2 ml d'un mélange d'anhydride acétique et de pyridine 1-1. L'extraction fournit un composé qui est cristallisé deux fois dans le méthanol. F: 85-87 $^{\circ}\text{C}$. $\alpha_D = +11^{\circ}$ ($C = 0,65$). RMN (δ ppm): 0,83 (3 H) 0,92 (6 H) 5,1 (H éthylénique). Trouvé: C, 80,18; H, 10,44; O, 9,49. Calc. $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_2$, C, 80,18; H, 10,53; O, 9,29%.

Acétate 12b

Même mode opératoire que 11b. F: 105-108 $^{\circ}\text{C}$. $\alpha_D = +9,5^{\circ}$ ($C = 0,45$). RMN (δ ppm): 0,85 (3 H) 0,93 (3 H) 1,07 (3 H). Trouvé: C, 72,18; H, 9,77; O, 8,49. Calc. $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_2$, C, 72,42; H, 9,95; O, 8,37%.

Formyl-17 α -methyl-17 β -A-nor-D-homo (5 α)-androstène-3 13

210 mg de 11a sont traités pendant une heure dans le benzène sec à reflux, par le mélange carbonate d'argent—célite. La solution refroidie est filtrée. Après évaporation du solvant, on obtient 202 mg d'aldéhyde 13. IR (cm^{-1}): 3040 ν_{CH} éthylénique; 2700 ν_{CH} de CHO; 1720 $\nu_{\text{C=O}}$. RMN (δ ppm): 0,925 (6 H) 0,95 (3 H) 5,2 (1 H éthylénique) 10,1 (H aldéhydique).

L'aldéhyde 13 est traité en solution dans 10 ml de méthanol par 0,35 ml d'une solution standard de chlorhydrate de semicarbazide et quelques gouttes de pyridine. La semicarbazone précipite; essorée, elle est recristallisée deux fois dans le méthanol. F: 237-241 $^{\circ}\text{C}$. Trouvé: C, 73,68; H, 9,94; O, 4,53; N, 11,68. Calc. $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O N}_3$, C, 73,90; H, 9,87; O, 4,48; N, 11,75%.

Dimethyl-17 α -A-nor-D-homo androstène-3 14

550 mg de semicarbazone, 10 g de potasse en pastilles et un peu d'hydrate d'hydrazine à 98% sont chauffés à reflux pendant trois heures dans 140 de diéthylèneglycol. La solution refroidie est versée dans 200 ml d'eau et neutralisée par l'acide acétique. L'extraction à l'éther de pétrole fournit 412 mg de produit brut.

L'échantillon analytique est cristallisé deux fois dans l'acétone. F: 80-81,5 $^{\circ}\text{C}$. $\alpha_D = +4$ ($C = 0,6$). RMN (δ ppm): 0,79 (3 H) 0,87 (3 H) 0,92 (6 H) 5,1 (H éthylénique). Trouvé: C, 87,70; H, 11,86. Calc. $\text{C}_{21}\text{H}_{34}$, C, 88,04; H, 11,96%.

Dimethyl-17 α -A-nor-D-homo (5 β)-androstane-3 16

410 mg de 14 et 1 ml d'éthérate de trifluorure de bore sont dissous dans 40 ml d'éther sec. On ajoute à la solution, à température ordinaire, sous azote, 400 mg d'hydruure de lithium et d'aluminium en suspension dans 40 ml d'éther sec,

par portions, durant quatre heures, tout en agitant vigoureusement. L'excès de diborane est détruit par un peu d'eau, puis le solvant est lavé à l'eau. Le produit récupéré est redissous dans 15 ml d'éthanol à 90%, contenant 0,5 g de soude. Cette solution est portée à reflux pendant qu'on y ajoute goutte à goutte 3 ml d'eau oxygénée à 110 volumes. Après avoir détruit l'excès d'eau oxygénée par l'iodure de potassium, on extrait à l'éther.

On récupère 400 mg de produit brut. Celui-ci est dissous dans 25 ml d'acide acétique, puis traité à température ambiante pendant une nuit par 1,8 ml d'une solution de 1 g d'anhydride chromique dans 10 ml du mélange acide acétique—eau 9-1. Après avoir ajouté un peu de méthanol, l'extraction à l'éther fournit un produit qui est chromatographié sur plaque d'alumine imprégnée de morin. Une éluion à l'hexane—éther 95-5 permet de séparer 210 mg de cétone 16 ($r_f = 0,2$). Un échantillon est cristallisé deux fois dans le méthanol. F: 155-165,5 $^{\circ}\text{C}$. $\alpha_D = +120^{\circ}$ ($C = 0,7$). IR (cm^{-1}): 1750 C=O . RMN (δ ppm): 0,78 (3 H) 0,85 (3 H) 0,91 (3 H) 1,12 (3 H) C_6H_6 : 0,80 (6 H) 0,88 (3 H) 0,90 (3 H). Dichroïsme: $\Delta\epsilon_{295\text{ nm}} = +3,42$; $\Delta\epsilon_{305\text{ nm}} = +3,58$ (dioxanne).

Dihydroxy-3 β ,17 α pregnanone-20 18

2,2 g d'hydruure de sodium (suspension à 80% dans l'huile) sont dissous dans 21 ml de tertibutanol et 31 ml de diméthylformamide anhydres. On agite le mélange pendant une heure à température ambiante, pour effectuer la solution.

On ajoute ensuite 21 ml de diméthylformamide et 5,2 ml de triéthylphosphite. Après avoir refroidi à -25° , on fait passer un courant d'oxygène sec, puis on ajoute, en 10 minutes environ, 10 g d'acétoxy-3 β pregnanone-20 en solution dans 25 ml de tétrahydrofurane anhydre. Le courant d'oxygène est maintenu pendant une heure, ainsi que la température.

L'oxygène est ensuite remplacé par de l'azote, puis on ajoute 31 ml d'une solution de 5 g de soude dans 100 ml de méthanol et 50 ml d'eau. Après agitation, à température ambiante, pendant 70 minutes, on ajoute 2,1 ml d'acide acétique.

Le mélange réactionnel est ensuite versé dans 21 d'eau. Le précipité obtenu est filtré, rincé à l'eau et séché. On obtient 9,66 g de produit brut.

L'échantillon analytique est cristallisé deux fois dans l'acétone. F: 250-255 $^{\circ}\text{C}$. Litt.¹⁵ 250-258 $^{\circ}\text{C}$. IR (KBr): 3400-3300 cm^{-1} ν_{OH} ; 1730 cm^{-1} $\nu_{\text{C=O}}$. RMN (δ ppm): CDCl_3 (peu soluble) 0,69 Me 18 0,80 Me 19 2,22 Me 21 DMSO 0,48 Me 18 0,76 Me 19 2,08 Me 21 4,4 doublet $J = 5\text{ Hz}$ OH 3 β 5,13 singulet OH 17 α .

Acétoxy-3 β hydroxy-17 α pregnanone-20 19

15 g de dihydroxy-3 β ,17 α pregnanone-20 sont dissous dans 700 ml de pyridine et 300 ml d'anhydride acétique. Après 24 heures d'agitation, le mélange réactionnel est versé dans 51 d'eau. Le précipité blanc obtenu est filtré sur Büchner, lavé à l'eau et repris dans le chloroforme (l'éther est un mauvais solvant du produit). La phase organique est lavée à l'eau trois fois, séchée, évaporée. On obtient 16,7 g de produit brut.

Le produit est recristallisé dans un mélange acétone—éther de pétrole. F: 187-190 $^{\circ}\text{C}$. IR (cm^{-1}): 3610 ν_{OH} ; 1735 $\nu_{\text{C=O}}$ ester; 1710 $\nu_{\text{C=O}}$; 1230 $\nu_{\text{C-O}}$ ester RMN (δ ppm): 0,70 Me 18 0,84 Me 19 2,03 Me acétate 2,25 Me 21 4,7 massif H 3 α .

Trihydroxy-3 β ,17 α ,20 methyl-20 pregnane 20

On prépare le magnésien de l'iodure de méthyle en solution dans l'éther anhydre à partir de 4 g de magnésium et 21,3 g d'iodure de méthyle (9,6 ml), 4,475 g d'acétoxy-3 β hydroxy-17 α pregnanone-20 dissous dans 500 ml d'éther sont ajoutés en 1 h 30. Le mélange réactionnel est agité pendant 60 heures à température ambiante. On verse ensuite dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium glacée. Le triol obtenu, peu soluble, précipite. Le précipité est filtré et lavé à l'eau. La phase éthérée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée. On obtient ainsi 4,05 g de produit brut. L'échantillon est recristallisé dans le méthanol. F: 185-195 $^{\circ}\text{C}$

Litt.¹⁶ 185–195 C. RMN (δ ppm): pyridine deutérée 0,87 Me 18 1,17 Me 19 1,62 et 1,65 Me 20

Hydroxy-3 β diméthyl-17 α D-homoandrostane-17 21

11,3 g de trihydroxy-3 β ,17 α ,20 méthyl-20 prégne dissous dans 50 ml d'acide formique pur sont portés pendant 7 minutes à 100°. La solution devient vert foncé. Le mélange réactionnel est versé dans un litre d'eau. Le produit est extrait trois fois à l'éther. La phase étherée est lavée une fois par une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis à l'eau jusqu'à neutralité, séchée sur sulfate de sodium et évaporée. On obtient 8,825 g de produit brut constitué principalement d'un mélange de deux produits.

Une chromatographie sur colonne de silice moyenne (0,063–0,2 mm) permet de séparer 3,220 g de formyloxy-3 β diméthyl-17 α D-homoandrostane-17 élue par un mélange éther–éther de pétrole 3–7.

3,220 g de formiate dissous dans 150 ml de méthanol sont portés à reflux avec 2,2 g de carbonate de potassium pendant une heure. Le méthanol est évaporé sous vide. Après redissolution dans le chloroforme, lavage à l'eau, séchage sur sulfate de sodium, on obtient 2,913 g. F: 206–207°C Litt.¹⁶ 204–205°C après cristallisation dans l'acétone. IR (cm^{-1}): 3612 ν_{OH} ; 1715 $\nu_{\text{C=O}}$; 1395–1385 δ_s CH₃ doublet gemdiméthyle RMN (δ ppm): 0,73 (3 H) 0,78 (3 H) 0,95 (3 H) 1,13 (3 H) 3,6 (massif H 3 α).

Hydroxy-3 β diméthyl-17 α D-homoandrostane 22

On porte à reflux pendant 4 heures, 2,91 g d'hydroxy-3 β diméthyl-17 α D-homoandrostane-17 dans 100 ml de diéthyléneglycol avec 3 ml d'hydrazine à 98%. On ajoute alors, par portions, 3 g de potasse, puis on laisse l'hydrazine s'évaporer jusqu'à ce que la température soit de 205°. Le reflux est maintenu ensuite pendant 4 heures. Le mélange réactionnel est versé dans 1 l d'eau et neutralisé avec l'acide acétique. Le précipité est filtré sur Büchner. On obtient 2,685 g de produit brut. Un échantillon analytique est recristallisé deux fois dans le méthanol. F: 165–166°C. $\alpha_D = -16,5$ (C = 0,7). IR (cm^{-1}): 3610 ν_{OH} . RMN (δ ppm): 0,79 (6 H) 0,83 (3 H) 0,95 (3 H) 3,6 (massif H 3 α). Trouvé. C, 83,12; H, 11,89. Calc. C₂₂H₃₈O C, 82,95; H, 12,03%.

Diméthyl-17 α D-homoandrostane-3 23

2,685 g d'hydroxy-3 β diméthyl-17 α D-homoandrostane, 40 g de carbonate d'argent sont portés à reflux pendant 7 heures dans 250 ml de benzène, le réfrigérant étant muni d'un Dean-Stark. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur célite. Après évaporation du benzène, on obtient 2,475 g de produit brut. Un échantillon analytique est cristallisé trois fois dans le méthanol F: 154–155°C. $\alpha_D = +6,5$ (C = 0,9). IR (cm^{-1}): 1720 $\nu_{\text{C=O}}$; 1385–1380 δ_s CH₃ doublet gemdiméthyle. RMN (δ ppm): 0,79 (3 H) 0,87 (3 H) 0,94 (3 H) 1,0 (3 H). Trouvé. C, 83,36; H, 11,51. Calc. C₂₂H₃₈O C, 83,48; H, 11,47%.

Hydroxy-3 α triméthyl-3 β ,17 α , 17 α D-homoandrostane 24

On prépare le magnésien de l'iode de méthyle en solution dans l'éther anhydre à partir de 525 mg de magnésium et 2,48 g d'iode de méthyle (1,12 ml).

A celui-ci, une solution de 2,16 g de diméthyl-17 α D-homoandrostane-3 dans 60 ml d'éther est ajoutée lentement. Le mélange réactionnel est agité pendant 48 heures, à température ambiante, puis versé dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium. Après extraction à l'éther, lavage à l'eau et séchage sur sulfate de sodium, on recueille 2,18 g, mélange des deux alcools épimères en 3, 24 et 25.

Après chromatographie sur une colonne de silice moyenne, (0,063–0,2 mm, éluant de polarité constante, pentane–éther 7/3), on obtient d'abord 1,112 g d'hydroxy-3 α triméthyl-3 β ,17 α , 17 α D-homoandrostane sous forme d'huile incolore qui se solidifie en verre, puis 721 mg d'hydroxy-3 β triméthyl-3 α ,17 α , 17 α D-homoandrostane cristallisé. Les échantillons analytiques sont cristallisés trois fois dans l'acétone.

Hydroxy-3 α triméthyl-3 β ,17 α ,17 α D-homoandrostane 24

F: 73–75°C. $\alpha_D = -11,5$ (C = 0,5). RMN (δ ppm): 0,64 (3 H) 0,69 (3 H) 0,76 (3 H) 0,85 (3 H) 1,13 Me 3. Trouvé. C, 83,20; H, 12,32. Calc. C₂₃H₄₀O C, 83,06; H, 12,13%.

Hydroxy-3 β triméthyl-3 β ,17 α ,17 α D-homoandrostane 25

F: 184–185°C. $\alpha_D = -6$ (C = 0,6). RMN (δ ppm): 0,73 (6 H) 0,78 (3 H) 0,87 (3 H) 1,20 Me 3. Trouvé. C, 83,31; H, 12,11. Calc. C₂₃H₄₀O C 83,06; H, 12,13%.

Triméthyl-3, 17 α , 17 α D-homoandrostène-2 26

4,794 g d'hydroxy-3 α triméthyl-3 β ,17 α ,17 α D-homoandrostane sont dissous dans 140 ml d'acide acétique glacial. Après addition de 2 ml d'acide perchlorique 65%, on porte à reflux pendant 10 minutes. La solution brunit et le produit précipite. On verse dans un litre d'eau, extrait trois fois à l'éther, lave avec du bicarbonate de sodium, puis à l'eau. On obtient 4,207 g de produit brut.

Une filtration sur 20 g de florisol, dans l'éther de pétrole, donne 3,650 g d'un mélange inséparable de triméthyl-3,17 α ,17 α D-homoandrostène-2 26 et son isomère éthylénique en 3 (proportion 9–1. Dosage effectué par RMN). Ce mélange sera utilisé dans les réactions suivantes. RMN (δ ppm): 0,69 (3 H) 0,78 (3 H) 0,84 (3 H) 0,935 (3 H) 1,64 (singulet élargi Me 3) 5,0 (massif H₄) 5,3 (massif H₂).

Triméthyl-3,17 α ,17 α D-homoandrostenediol-2,3 27

A une solution de 612 mg de triméthyl-3,17 α ,17 α D-homoandrostène-2 dans 12,5 ml de pyridine sèche, on ajoute 0,5 g de tétraoxyde d'osmium. La solution noircit immédiatement. On laisse 20 heures dans l'obscurité.

On ajoute alors 1,5 ml de bisulfite de sodium (solution de densité 1,24), 15 ml d'eau et 5 ml de pyridine. Le mélange réactionnel devient, progressivement, orange au bout d'une heure.

Après addition d'eau, on extrait trois fois au chloroforme, lave trois fois avec une solution d'acide chlorhydrique 10%, une fois avec une solution de bicarbonate de sodium puis à l'eau jusqu'à neutralité. Après évaporation, on obtient 670 mg de glycol brut. IR (cm^{-1}): 3610, 3540 ν_{OH} libre et lié. RMN (δ ppm): 0,76 (6 H) 0,825 (3 H) 0,92 (3 H) 1,24 Me 3 3,5 (massif H 2 α).

Cétoaldehyde 28

966 mg de diol 27 sont dissous dans 50 ml d'éther sec. Par agitation pendant une heure, sous un courant d'azote, on prépare une solution de 736 mg d'acide périodique dans 100 ml d'éther sec. Les deux solutions réunies, sont agitées pendant une heure, sous azote. Un précipité blanc se forme immédiatement. La phase étherée récupérée, est lavée avec une solution de NaHCO₃, puis à l'eau jusqu'à neutralité, séchée et évaporée. On obtient 903 mg de 28 brut. IR (cm^{-1}): 2725 ν_{CH} de CHO; 1720 $\nu_{\text{C=O}}$; 1360 δ_s de CH₃ CO. RMN (δ ppm): 0,80 (3 H) 0,83 (3 H) 0,86 (3 H) 0,94 (3 H) 2,13 CH₃–CO 9,38 J = 3 Hz H aldéhydique.

Cétol 29

1,182 g de 28 sont traités 5 heures à température ambiante, sous azote par un mélange de 50 ml de soude 10% et 100 ml d'éthanol. Après addition d'eau, on extrait trois fois à l'éther. La phase étherée est ensuite lavée par une solution d'HCl 10%, puis à l'eau jusqu'à neutralité. Après séchage et évaporation, on obtient 1,124 g de céto.

La chromatographie analytique sur plaque de silice (éluant pentane–éther 1–2) révèle deux taches: rf 0,5 la plus importante et rf 0,42. Une chromatographie sur colonne de silice moyenne permet d'obtenir 817 mg de céto 29 (rf = 0,5). F: 160–167°C. IR (cm^{-1}): 3615 ν_{OH} (pas de liaison hydrogène intramoléculaire) 1710 $\nu_{\text{C=O}}$; 1360 δ_s CH₃–CO. RMN (δ ppm): 0,66 (3 H) 0,83 (3 H) 0,92 (3 H) 0,94 (3 H) 2,20 (3 H) CH₃–CO 2,8 (massif H en 3) 4,4 (massif H en 2).

On isole aussi 97 mg d'un composé ($r_f = 0.42$); les données spectrales permettent d'attribuer très probablement une structure hydroxy-2 cétio-4 diméthyl-17a A-homo D-homo androstane. IR (cm^{-1}): 3610 ν_{OH} ; 1705 ν_{CO} ; pas de bande à 1360. RMN (δ ppm): 0,79 (3 H) 0,84 (3 H) 0,92 (6 H) 2, 1, 2,8 (massif 4 H en α de CO) 4,15 (massif H en 2).

Acyl-3 diméthyl-17a D-homoandrostene-2 30

100 mg de cétol 29 60 mg de dicyclohexylcarbodiimide sont portés à reflux pendant 24 heures dans 25 ml d'éther anhydre, en présence de 10 mg de chlorure cuivreux. La solution est ensuite filtrée sur florasil pour éliminer la dicyclohexylurée formée et le catalyseur. Après évaporation, on obtient 80 mg de cétone éthylénique 30.

L'échantillon analytique est cristallisé deux fois dans le méthanol F: 170-172°C. $\alpha_D = -3,5^\circ$ ($C = 0,56$). IR (cm^{-1}): 3060 ν_{CH} éthylénique; 1670 $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ conjuguée; 1360 δ_s CH_3-CO . RMN (δ ppm): 0,78 (6 H) 0,86 (3 H) 0,95 (3 H) 2,27 (3 H) 6,73 (quadruplet, $J = 3$ Hz, H en 2). Trouvé: C, 83,85; H, 10,90; O, 4,95. Calc. $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}$ C, 84,908; H, 11,05; O, 4,87%.

(Oxime-2 ethyl)-3 diméthyl-17a A-nor D-homoandrostene-2 31

215 mg de 30 sont dissous dans 20 ml de méthanol à l'ébullition. On ajoute alors 0,33 ml d'une solution fraîchement préparée d'acétate d'hydroxylamine 2 M (dans un mélange méthanol-eau 4-1) et l'on porte à reflux pendant trois heures.

Après extraction à l'éther et chromatographie sur colonne de silice moyenne, on isole 141 mg d'oxime 31, blanche cristallisée.

L'échantillon analytique est cristallisé deux fois dans un mélange méthanol--éther de pétrole. F: 162-164°C. IR (cm^{-1}): 3560 ν_{OH} libre; 3200 ν_{OH} associé; 3040 ν_{CH} éthylénique; 920 $\nu_{\text{N}=\text{O}}$. RMN (δ ppm): 0,80 (6 H) 0,86 (3 H) 0,95 (3 H) 2,02 ($\text{CH}_3-\text{C}=\text{N}$); 6,05 (quadruplet, $J = 3$ Hz, H en 2). Trouvé: C, 80,67; H, 11,07; N, 4,53. Calc. $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{ON}$ C, 80,67; H, 11,07; N, 4,53.

Diméthyl-17a A-nor D-homo (5 β)androstane-3 32

103 mg d'oxime 31 sont dissous dans 1,5 ml de pyridine sèche et refroidis à -15° . On ajoute goutte à goutte 0,9 ml d'un mélange glace composé d'oxytrichlorure de phosphore et de pyridine (1-3 en volumes). Le milieu réactionnel est ensuite agité durant 4 heures à 0° . La solution brunit et se solidifie. On élève la température à 10° . On ajoute goutte à goutte 3,1 ml d'un mélange glacé d'HCl concentré et d'eau (1-1 en volumes), puis on poursuit l'agitation pendant 15 minutes. On verse alors 9,4 ml d'eau glacée et agite encore 15 minutes.

Les cristaux filtrés et lavés à l'eau, sont repris par du chlorure de méthylène. La phase organique est lavée à l'eau, séchée, évaporée. On isole 97 mg de produit brut.

Caractéristiques physiques identiques à celles de 16.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹M. Fetizon et M. Golfier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 850 (1966).
- ²M. Fetizon et M. Golfier, *Ibid.* 870 (1966).
- ³P. R. Foy, Thèse de Doctorat d'Etat, Orsay (1967).
- ⁴K. Heusler, J. Kalvoda, C. Meystre, G. Anner et A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **45**, 2161 (1962).
- ⁵K. Heusler et J. Kalvoda, *Ang. Chem.* **90**, 518 (1974).
- ⁶M. Fetizon et P. Foy, *Chem. Commun.* 1005 (1967).
- ⁷A. G. Snatzke et H. W. Fehlhaber, *Annalen* **676**, 188 (1964);
- ⁸J. W. Blunt, M. P. Hartshorn et D. N. Kirk, *Chem. Commun.* 160 (1966); J. W. Blunt, M. P. Hartshorn, D. N. Kirk, *Tetrahedron* **22**, 3195; J. W. Blunt, J. M. Coxon, M. P. Hartshorn et D. N. Kirk, *Ibid.* **23**, 1811 (1967); M. P. Hartshorn et D. N. Kirk, *Tetrahedron Lett.* 3913; (1966); J. W. Blunt, M. P. Hartshorn et D. N. Kirk, 2125 (1966); J. C. Jacquesy, J. Levisalles, J. Wagnon, *Chem. Commun.* 251; (1967); M. M. Janot, C. Monneret, Q. Khuong-Huu et R. Goutarel, *C.R. Acad. Sci. Paris, C* **265**, 1468 (1967); J. Bascou et A. Crastes de Paulet, *Chem. Commun* 256 (1968).
- ⁹H. P. Husson, Thèse de Doctorat d'Etat, Paris 25 (1966).
- ¹⁰K. Heusler, J. Kalvoda, *Ang. Chem.* **90**, 521 (1964); E. Wenkert, B. L. Mylari, *J. Amer. Chem. Soc.* **89**, 174 (1967).
- ¹¹V. Stehle, M. Brini, A. Pousse, *Bull. Soc. Chim. France* 1100 (1966).
- ¹²C. Djerassi, *Optical Rotary Dispersion. Applications to Organic Chemistry*, p. 181. McGraw-Hill, New York (1960).
- ¹³A. R. Van Horn et C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 651 (1967).
- ¹⁴M. Fetizon, M. Golfier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 859, (1966).
- ¹⁵D. H. Williams et N. S. Bhacca, *Tetrahedron* **21**, 2021 (1965).
- ¹⁶J. N. Gardner, F. E. Carlon et O. Gnoj, *J. Org. Chem.* **33**, 3294 (1968).
- ¹⁷M. Uskokovic, M. Gut et R. V. Dorfman, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 4561 (1959).
- ¹⁸J. F. Biellmann et G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 331 (1962).
- ¹⁹D. H. R. Barton, A. da S. Campos-Neves et R. C. Cookson, *J. Chem. Soc.* 3500 (1956).
- ²⁰C. Alexandre et F. Rouessac, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1837 (1971).
- ²¹J. Fried et J. A. Edwards, *Organic reactions in Steroid Chemistry*, p. 140. Vol. 2. Van Nostrand Reinhold (1972).
- ²²E. T. J. Bathurst et J. M. Coxon, *J. C. S. Chem. Commun.* 131 (1974).
- ²³J. Barbier, C. Berrier, J. C. Jacquesy et R. Jacquesy, *Tetrahedron* **29**, 1047 (1973); Y. Nakatany, G. Ponsineti, G. Wolff, J. L. Zundel et G. Ourisson, *Ibid.* **28**, 4249 (1972); M. M. Janot, F. Frappier, J. Thierry, G. Lukacs, F. X. Jarreau et R. Goutarel, *Tetrahedron Letters* 3499 (1972); R. M. Coates, *Ibid.* 4143 (1967).
- ²⁴J. Castells et G. D. Meakins, *Chem. and Ind.* 248 (1956).
- ²⁵P. Bladon, H. B. Henbest et G. W. Wood, *J. Chem. Soc.* 2737 (1952).
- ²⁶T. Prange, C. Pascard, G. Sozzi et M. Fetizon, *Tetrahedron Letters* 245 (1977).