

## L'HYDROBORATION DES ENAMINES ET SES APPLICATIONS—III

### REDUCTION DES ENAMINES PYRROLIDINIQUES DES CETO-3 STEROIDES\*

J.-J. BARIEUX† et J. GORE

Département de Chimie Organique, Université Claude Bernard (Lyon I), 43, Boulevard du 11 Novembre 69—Villeurbanne

(Received in France 23 June 1971; Received in the UK for publication 4 September 1971)

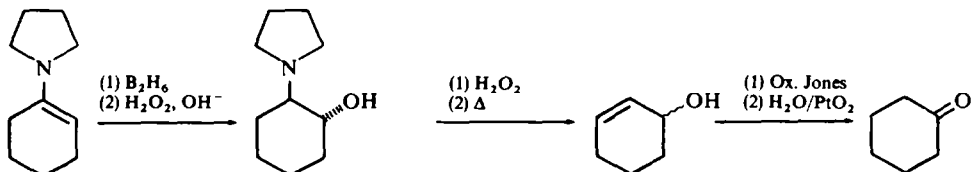
**Résumé**—Le traitement des énamines pyrrolidiniques des céto-3 stéroïdes conduit aux amino-3 stéroïdes avec d'excellents rendements. Le mécanisme de cette réaction anormale est discuté: l'aminoborane résultant de l'attaque normale de  $BH_3$  au niveau du carbone 2 est instable à cause d'une interaction diaxiale-1,3 avec le méthyle 19. Cette instabilité provoque une réaction de substitution interne du groupe  $BH_2$  par un ion hydrure.

**Abstract**—The reaction of pyrrolidinyl enamines of 3-ketosteroids with  $BH_3$ , gives 3-aminosteroids with excellent yields. The mechanism of this abnormal reaction is discussed; the rearrangement of  $\alpha$ -aminoborane resulting from normal attack of  $BH_3$  on enamine is explained by a 1,3 diaxial interaction between 19-methyl and  $2\beta$ - $BH_2$ . A rapid internal substitution of  $-BH_2$  group with a hydride ion gives the observed reduction products.

DANS LES DEUX précédents mémoires<sup>2,3</sup>, nous avons rapporté nos résultats concernant une méthode originale de déplacement du carbonyle d'une cyclohexanone vers un carbone voisin (déplacement 1,2) par une séquence réactionnelle comportant deux étapes principales:

—Hydroboration de l'énamine suivie d'une oxydation de l'aminoborane intermédiaire pour conduire à l'ainoalcool de configuration trans.

—Pyrolyse du N-oxide de cet aminoalcool. Cette seconde réaction donne presque exclusivement le cyclohexène-2 ol-1 à partir duquel il est aisé d'obtenir en deux étapes, la cyclohexanone "déplacée".



Cette séquence, surtout appliquée à des cyclohexanones diversement substituées a permis de synthétiser quelques cyclohexénones nouvelles peu accessibles par d'autres

\* Publication préliminaire: ref. 1.

† Ce mémoire représente une partie de la thèse de doctorat ès-Sciences Physiques de J. J. Barieux.

méthodes. Elle a été utilisée récemment par d'autres auteurs<sup>4</sup> pour préparer le bicyclo[5.1.0]octène-4 ol-3.



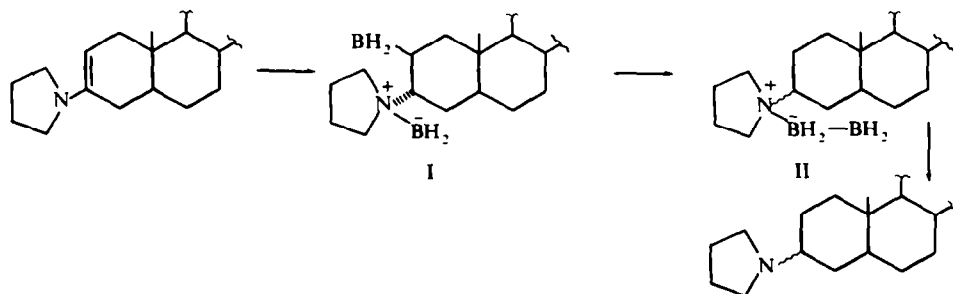
Le présent mémoire sera consacré à une tentative d'extension de la même séquence réactionnelle aux 5 $\alpha$  céto-3 stéroïdes. Ces composés sont connus pour donner une énamine dont la double liaison est exclusivement située sur le carbone 2.<sup>5</sup> La chaîne réactionnelle ci-dessus décrite pouvait permettre l'accès aux  $\Delta$ -3 hydroxy-2 stéroïdes et, de là, aux  $\Delta$ -3 céto-2, puis aux céto-2 stéroïdes. On trouve dans la littérature peu de méthodes permettant une telle transformation d'un céto-3 en céto-2 stéroïde. Parmi celles déjà décrites, les plus directes sont :

- celles qui partent de bromo-2 $\alpha$  céto-3;<sup>6,7</sup>
- celles qui utilisent le traitement de la cholestanone-3 par le nitrate d'alkyle et se poursuivent par la transformation du dérivé nitré en position 2;<sup>8</sup>
- celle qui a pour étape initiale la condensation de l'androstanone-3 avec l'aldéhyde p-méthoxy benzoïque et qui se poursuit par la transformation du dérivé benzylidénique obtenu.<sup>9</sup>

Toutes ces méthodes présentent l'inconvénient d'avoir une étape aléatoire qui fait chuter le rendement global. Nous verrons dans ce mémoire que la séquence réactionnelle précédemment décrite ne permet pas la transformation céto-3  $\rightarrow$  céto-2 par suite d'une réaction d'hydroboration anormale qui conduit, au lieu des aminoalcools attendus, à la réduction de la double liaison de l'énamine. Le mécanisme de cette réaction va pouvoir être déterminé; la réduction de la double liaison provient :

(a) d'une attaque du diborane sur la face encombrée  $\beta$  du squelette stéroïde qui conduit au tout premier stade, à un aminoborane I\* trans diaxial au niveau des carbones 2 et 3.

(b) d'une interaction diaxiale-1,3 entre la liaison carbone-bore et le méthyle 19, qui provoque un réarrangement de I en II, aminoborane plus stable. Celui-ci est transformé ensuite en amines réduites avec une épimérisation notable au niveau du carbone 3.



\* Les structures des aminoboranes représentées en chiffres romains sont hypothétiques, le passage par leur intermédiaire est supposé en fonction des résultats qui en découlent. Dans tout ce qui suivra, ces structures seront représentées avec des groupes "BH<sub>2</sub>" ou "BH<sub>3</sub>" isolés, étant entendu que dans la structure réelle, ces groupes doivent être solvatés par une ou plusieurs molécules de BH<sub>3</sub>.

## RESULTATS EXPERIMENTAUX

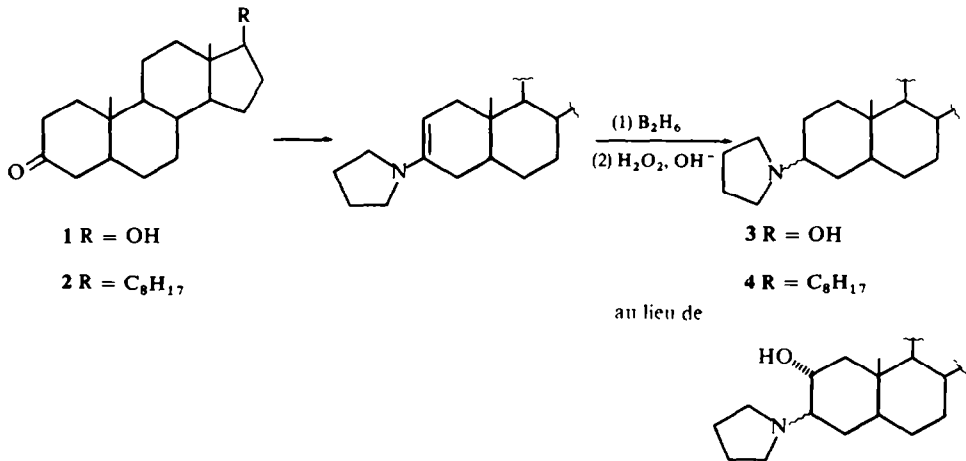
Les pyrrolidinylénamines des deux cétones suivantes:

5 $\alpha$ -androstanol-17 $\beta$  one-3 (1)

5 $\alpha$ -cholestanone-3 (2)

ont été préparées selon<sup>5</sup> et soumises à la réaction d'hydroboration selon le mode opératoire généralement utilisé.<sup>10</sup>

Le traitement par le diborane de ces énamines, puis l'oxydation de l'organoborane par l'eau oxygénée en milieu alcalin conduit, au lieu des aminoalcools attendus, aux amines réduites 3 et 4 avec de bons rendements (70-80%).



Ainsi, le mélange des deux amines 3 est obtenu avec un rendement de 80% à partir de 1: les deux épimères (pyrrolidinyl-3 $\alpha$  et 3 $\beta$ ) ont pu être séparés par simple recristallisation: l'amine axiale représente 80% du mélange.

La même séquence réactionnelle conduite en série cholestane à partir de 2 donne également les amines réduites (mélange des pyrrolidinyl-3 $\alpha$  et -3 $\beta$  cholestane 4) avec un rendement de 70%, à l'exclusion de tout aminoalcool résultant de l'oxydation normalement attendue. Dans cette série, les deux amines épimères n'ont pas pu être séparées par recristallisation; une chromatographie sur alumine (60 g de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> pour 1 g de produit brut) permet leur isolement mais elle s'accompagne d'une perte très notable.

Les deux réactions laissent supposer que l'"aminoborane" intermédiaire ne doit plus avoir une structure de type I. En effet, l'hydroboration des énamines obtenues à partir de 1 et 2, suivie de l'évaporation du THF, conduit dans chaque cas à un solide blanc cristallisé dont la principale caractéristique réside dans l'existence en IR d'une bande intense vers 2400 cm<sup>-1</sup> attribuée à l'élongation de la liaison B-H.<sup>28</sup> Un simple reflux de quelques minutes dans le méthanol ou l'éthanol de ces "organoboranes" permet d'isoler les mêmes mélanges d'amines réduites.

L'"organoborane" brut peut être purifié par chromatographie sur colonned'alumine; on récupère alors une substance cristalline qui possède la même propriété que le borane brut: traitée par un alcool à reflux, elle donne un mélange d'amines réduites.

Toutefois, la purification du borane s'accompagne d'un enrichissement des mélanges en isomère amino-3 $\beta$  équatorial, comme le montre le Tableau 1.

Il est à noter que les quantités des deux amines épimères ne sont pas constantes d'une réaction à une autre mais que, au moins dans la série androstane, l'amine 3 $\alpha$  axiale est toujours présente en quantités prépondérantes lorsque le borane est traité à l'état brut. De plus, les rendements paraissent meilleurs lorsque les conditions habituelles d'oxydation (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + soude) sont utilisées.

TABLEAU 1.

Cétone de départ	Etat de "l'organoborane" intermédiaire	Mode de traitement de cet "organoborane"	Rdt de la transformation énamine $\rightarrow$ amine	% de pyrrolidinyl 3 $\alpha$	% de pyrrolidinyl 3 $\beta$
1	Brut	conditions d'oxydation	80 %	70 à 80	20 à 30
		Reflux dans MeOH	65 %	70 à 80	20 à 30
	Purifié par chromatographie	conditions d'oxydation	80 %	50	50
		Reflux dans MeOH	90 %	45	55
2	Brut	conditions d'oxydation	65 %	20	80
		Reflux dans EtOH	50 %		
	Purifié par chromatographie	Reflux dans MeOH	30 %		100

La purification par chromatographie du borane obtenu à partir de 2 s'accompagne de pertes importantes. On récupère seulement 30% du borane purifié, suivis de 20 à 25% de cholestanol identifié par comparaison avec un échantillon authentique. Ce cholestanol provient vraisemblablement de l'hydrolyse du borane brut par l'eau retenue sur l'alumine. En effet, le traitement du borane brut par le THF aqueux, à température de reflux, conduit à des quantités notables de cholestanol.

Le reflux dans le méthanol du borane purifié permet d'isoler le pyrrolidinyl-3 $\beta$  cholestane pur, en l'absence de tout isomère-3 $\alpha$  correspondant.

L'ensemble des deux réactions:

—hydroboration de l'énamine,

—reflux de l'"aminoborane" intermédiaire dans l'alcool, constitue une méthode simple pour transformer un céto-3 en un pyrrolidinyl-3 stéroïde.

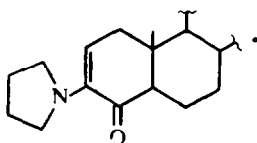
Les seules méthodes connues jusqu'à présent peuvent être rangées en trois groupes :

(a) Traitement des énamines par l'acide formique ou les formamides.<sup>11a</sup>

(b) Réduction catalytique (Pd) d'une cétone en solution alcoolique en présence d'une amine (pyrrolidine, par exemple).<sup>11b, 11c</sup>

(c) L'action de l'acide formique sur une imine (réaction de Leuckart).<sup>12</sup>

Enfin, une réaction particulière, signalée par W. S. Johnson *et al.*<sup>13</sup> consiste en la réduction d'une énamine ou d'une diénamine par le mélange  $\text{NaBH}_4\text{—AcOH}$ . Récemment, Robinson *et al.*<sup>14</sup> ont utilisé cette technique pour réduire la double liaison de:



Ils ont ainsi obtenu l'aminoalcool avec un rendement de 16%. Ce fait montre la difficulté rencontrée pour réduire certaines énamines en série stéroïde.

Toutes ces méthodes conduisent préférentiellement, en série 5 $\alpha$  cétio-3 stéroïdes, à l'isomère amino-3 $\beta$ . La séquence réactionnelle décrite ci-dessus présente l'avantage, tout particulièrement dans la série de l'androstanolone **1**, de donner d'une manière prédominante l'isomère-3 $\alpha$  (axial); les variations observées, en fonction des conditions opératoires mal définies, dans les pourcentages relatifs des épimères  $\alpha$  et  $\beta$ , limitent toutefois cet avantage.

#### Détermination des structures des amines **3** et **4**

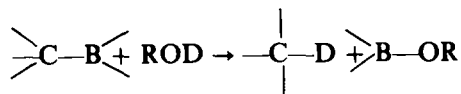
Les amines résultant de la réduction de la double liaison des énamines lors de la réaction d'hydroboration ont été identifiées de deux façons:

— par identification avec les constantes physiques déjà décrites pour les deux isomères de **3**<sup>11a, 11b</sup> et **4**.<sup>12</sup>

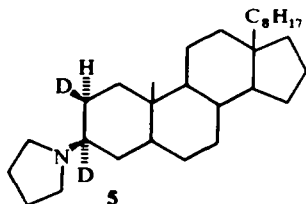
— par spectrométrie de masse: dans les deux séries androstane et cholestane, les spectres de masse (Fig. 2) de ces amines sont très simples et ne contiennent que trois pics importants:  $M^+$  (345 pour  $R = \text{OH}$  et 441 pour  $R = \text{C}_8\text{H}_{17}$ ), 136 et 110. Dans les deux séries, les spectres des épimères 3 $\alpha$  et 3 $\beta$  sont semblables en tous points. Les spectres d'amino-3 stéroïdes avaient déjà été étudiés et les mécanismes élucidés.<sup>15</sup> Les quatre amines isolées suivent le schéma de fragmentation appelé à la Fig. 1.

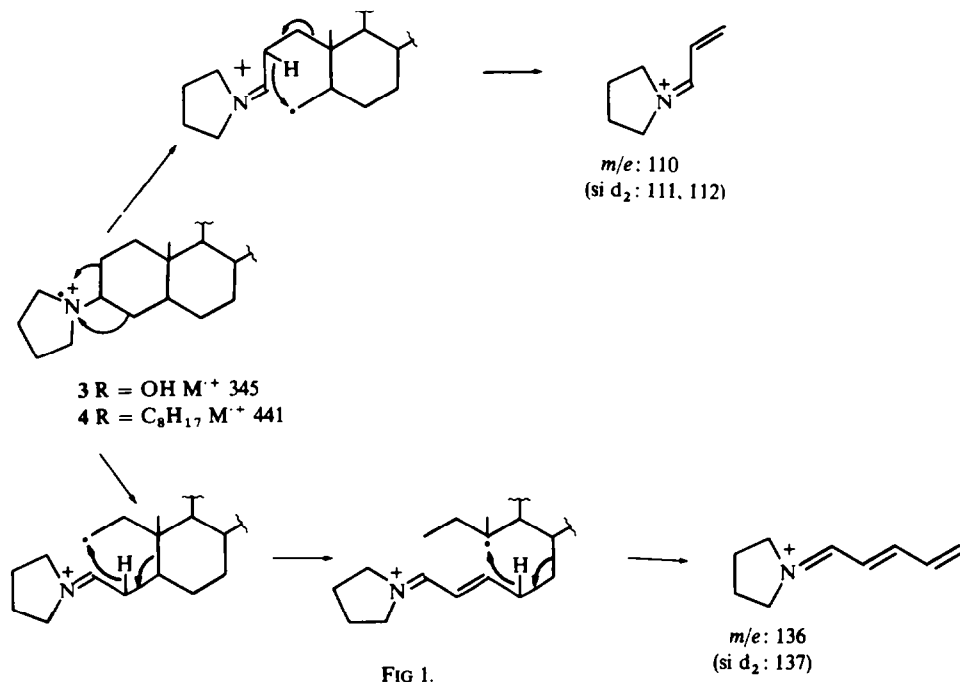
#### DISCUSSION

(1) Il semble qu'une structure de type II dans laquelle la double liaison de l'énamine est totalement réduite puisse être avancée pour l'aminoborane brut isolé. En effet: — le traitement de ce borane brut par le deutériométhanol ne conduit pas à une amine deutériée. Il n'y a donc pas dans le composé de liaison  $\text{C—B}$  détruite par le  $\text{MeOH}$  selon:



— en série cholestane, l'amine obtenue après hydroboration par  $\text{B}_2\text{D}_6$ , chromatographie puis reflux dans  $\text{MeOH}$  est l'amine dideutériée **5**.



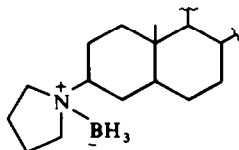


La position des deux atomes de deutérium est clairement montrée par le spectre de masse (Fig. 2); la stéréochimie d-2 $\beta$  de l'un d'entre eux sera montrée ci-dessous.

Ce fait est en faveur d'une structure II pour l'organoborane intermédiaire qui verrait sa liaison azote-bore rompue par tout solvant "accepteur de diborane" comme l'alcool. D'autres solvants comme le THF peuvent aussi détruire cette liaison: un reflux de 30 mn de la solution de l'organoborane dans le THF le transforme en amine. Par contre, un reflux prolongé dans le pentane le laisse inchangé.

Cette structure du borane intermédiaire est difficile à préciser plus. Le borane purifié semble différent du borane brut, mais il possède toujours en IR une bande intense vers  $2400\text{ cm}^{-1}$ . Ce composé purifié a été chauffé sous vide; au bout de quelques heures, la bande à  $2400\text{ cm}^{-1}$  a totalement disparu mais le nouveau composé obtenu possède toujours les caractéristiques d'un borane et, comme ses homologues, il donne l'amine saturée (enrichie en isomère 3 $\beta$  quand  $R = OH$ ) lorsqu'il est traité à reflux, par le mélange d'eau oxygénée, de soude et d'EtOH. Ce dernier composé est sans doute de type  $(R_3N)_3B$ , la bande vers  $2400\text{ cm}^{-1}$  étant due à l'élongation de la liaison B—H dans le système  $R_3N \rightarrow BH_2$ .<sup>28</sup>

Il est à noter que l'analyse pondérale du borane purifié est en accord avec la structure



mais que cela ne permet pas de préciser la structure exacte du borane brut.

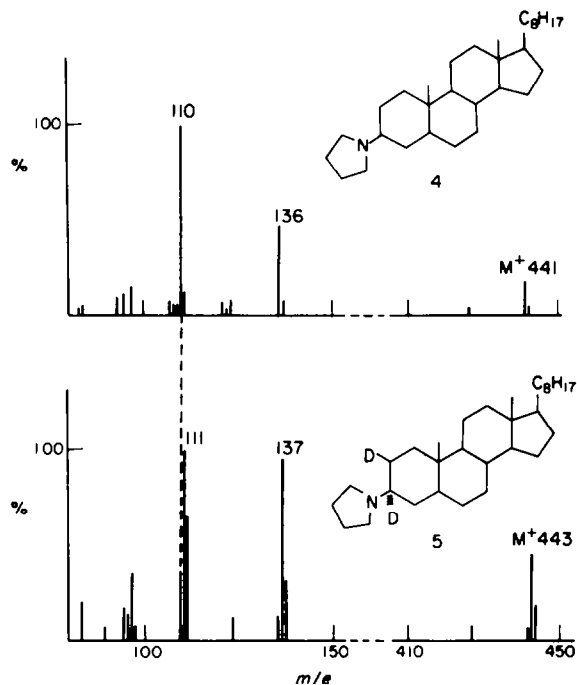
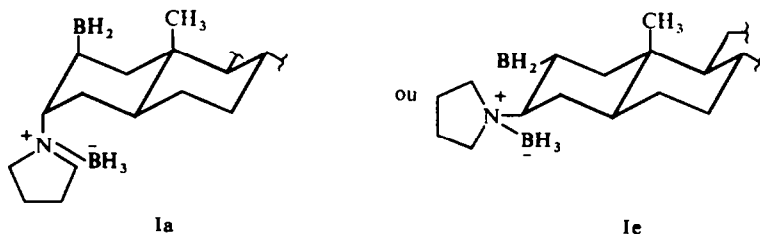


FIG 2

(2) L'anomalie de la réaction réside donc dans la réduction de la double liaison de l'énamine par le diborane. Cette réduction passe par l'intermédiaire de I, borane résultant de l'addition normale de  $\text{BH}_3$  sur la double liaison.

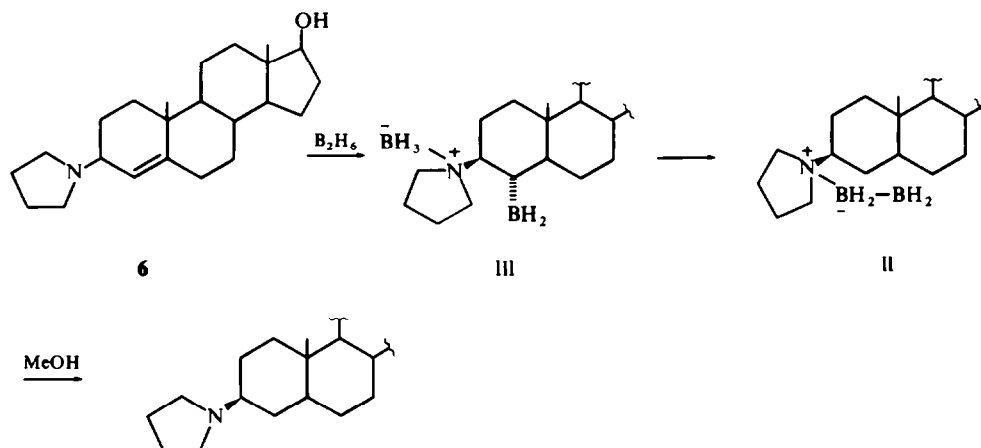


En effet :

—Lewis et Pearce<sup>16</sup> ont obtenu le cholestène par une séquence réactionnelle mettant en jeu l'hydroboration de l'énamine de la cholestanone. Leur mécanisme impose que I soit l'intermédiaire réactionnel, mais il est surprenant que ces auteurs aient pu, dans des conditions très semblables aux nôtres, préserver I d'une réaction ultérieure.

—Le traitement par le diborane du pyrrolidinyl-3 $\beta$  androstène-4 ol-17 $\beta$  6 (obtenu à partir de la testostérone selon,<sup>11a</sup>) de structure très proche d'une  $\Delta$ -3 énamine, conduit à un composé cristallisé présentant les mêmes caractéristiques spectrales que les produits d'hydroboration des énamines ( $\nu_{\text{B-H}} = 2400 \text{ cm}^{-1}$ ). Tout comme ceux-ci,

il est transformé en 5 $\alpha$ -pyrrolidinyl-3 $\beta$  androstanol-17 $\beta$  (identique à l'épimère  $\beta$  de 3) par simple reflux dans le MeOH.



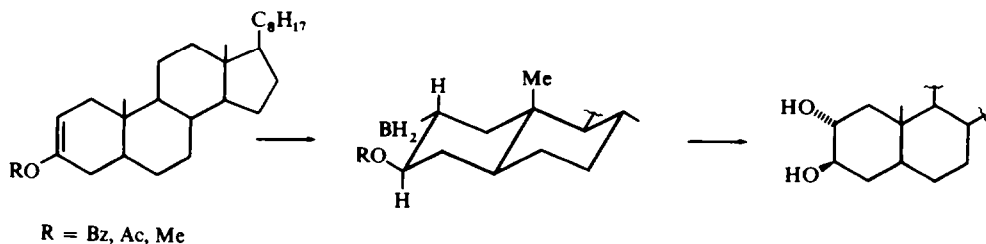
L'hydroboration étant dans ce cas celle d'une double liaison isolée, III apparaît être l'intermédiaire probable. Or, III est du même type que l'aminoborane attendu dans l'hydroboration d'une énamine et l'issue identique des deux hydroborations laisse présumer une certaine instabilité de cet intermédiaire en série stéroïde.

(3) La seule différence avec la série monocyclique où les  $\alpha$ -aminoboranes stables peuvent être oxydés en aminoalcools, ne peut résulter que d'une interaction de type stérique que la rigidité du système ne permet pas de diminuer.

Ceci amène à l'hypothèse suivante: l' $\alpha$ -aminoborane résultant de l'addition de  $BH_3$  sur l'énamine d'un céto-3 stéroïde a une structure Ia avec le groupe  $BH_2$  en position axiale: ceci implique une attaque du diborane par la face  $\beta$  de l'énamine. L'interaction diaxiale 1,3 entre les groupes  $(BH_2)$ -2 $\beta$  et  $CH_3$ -19 serait alors assez forte pour qu'il y ait substitution de  $BH_2$  par un hydrogène provenant d'une autre molécule de diborane.

Les faits suivants viennent à l'appui de cette hypothèse:

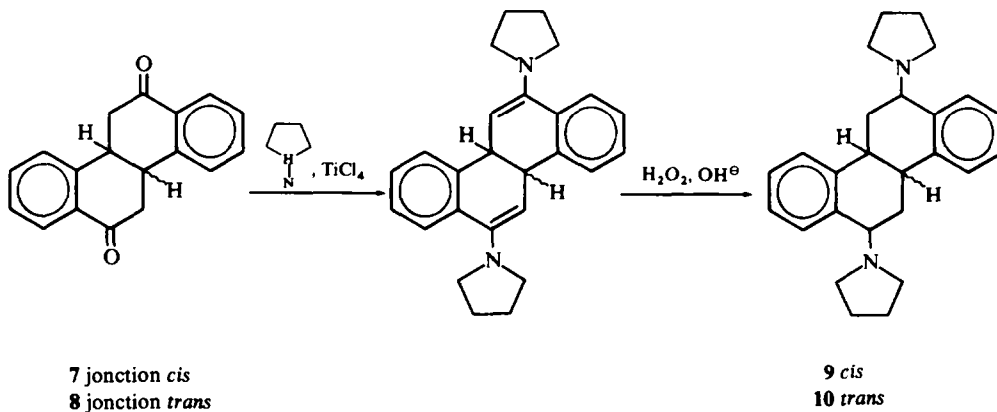
—Caglioti *et al.*,<sup>17</sup> par hydroboration des éthers d'énols des céto-3 stéroïdes, obtiennent des diols 2 $\alpha$ -3 $\beta$ . Ceci prouve que le groupe  $-BH_2$  a une configuration 2 $\alpha$  équatoriale et que la structure du borane permet l'oxydation ultérieure de la liaison  $-C-B$ .



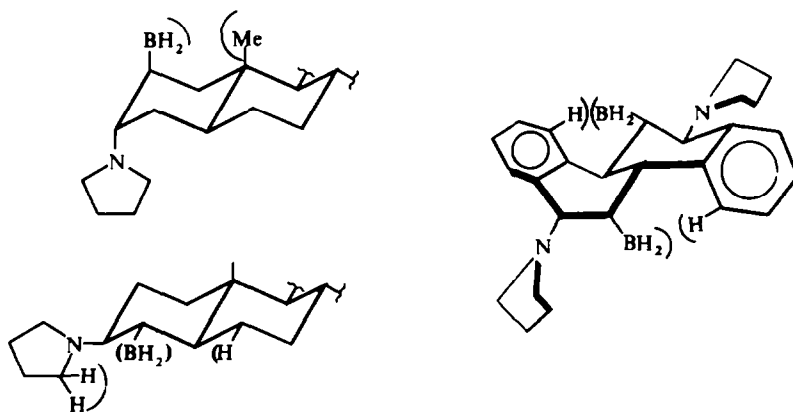


—Dans l'aminoborane III provenant de l'hydroboration de 6, le groupement  $\text{—BH}_2$  est en interaction à la fois avec l'hydrogène  $6\alpha$  et le substituant pyrrolidinyle  $3\beta$ . Comme le montrent les modèles, il est difficile de faire la part respective de ces deux interactions mais elles sont vraisemblablement la cause de l'instabilité de III et de sa transformation en un autre borane de type II.

L'hydroboration des bis-énamines des dicétones 7 et 8 préparées selon<sup>18</sup> suivie de l'oxydation par  $\text{H}_2\text{O}_2$  et  $\text{OH}^-$  dans l'alcool, ne permet pas non plus d'isoler les aminoalcools. On est, là encore, conduit exclusivement au mélange de diamines 9 et 10 résultant de la réduction des doubles liaisons.

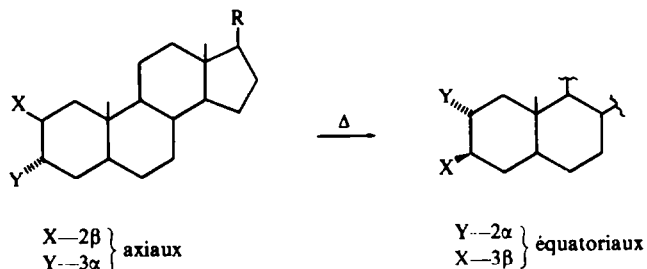


Dans ce cas aussi, et quelle que soit la jonction B/C, la quasiplanéité de la molécule entraîne une interaction stérique au niveau des groupes  $\text{BH}_2$ .



—La séquence réactionnelle à partir de l'énamine de l'oestranol-17 $\beta$  one-3 (squelette sans méthyle 19) conduit à l' aminoalcool avec des rendements satisfaisants (voir mémoire suivant).

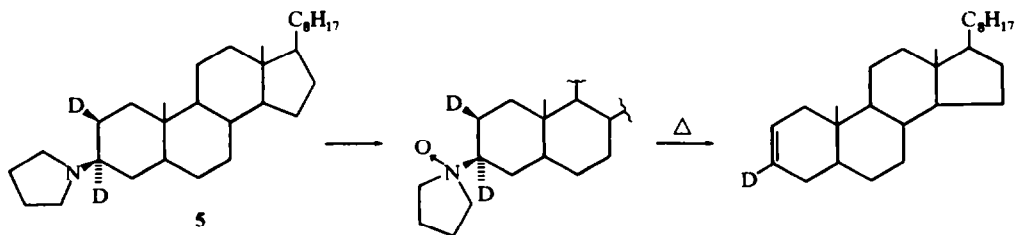
Les interactions entre le méthyle 19 et un groupe de configuration  $2\beta$  axiale, sont connues pour être la "force directrice" d'un certain nombre de transpositions du type :



Barton *et al.*<sup>19</sup> ont en effet montré que de tels composés avec

$Y = R-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-O$ , halogène... et  $X = \text{halogène}$ , se transposaient quantitativement lorsqu'ils étaient chauffés quelques heures à 135°.

(4) L'interaction 1,3 entre le groupe  $BH_2$  et un méthyle ou un hydrogène dans une structure rigide peut être considérée comme cause de la substitution de  $-BH_2$  par un hydrogène provenant d'une autre molécule de diborane; *cette substitution se fait avec rétention de configuration*. En effet, la pyrolyse du N-oxyde de **5** (5 $\alpha$ -pyrrolidinyl-3 $\beta$  cholestane d2-2 $\beta$ , 3 $\alpha$ ) conduit uniquement au cholestène-2 monodéutérié en 3 (pureté isotopique  $\sim 98\%$ ) caractérisé par son spectre de masse: ce résultat prouve, en raison du mécanisme *cis* d'une telle pyrolyse<sup>20</sup> que l'hydrogène (ou le deutérium) qui s'est substitué au groupe  $BH_2$  est en position 2 $\beta$ .



L'ensemble de ces faits rend plausible le mécanisme représenté sur la Fig. 3 pour l'hydroboration des pyrrolidinylénamines des céto-3 stéroïdes.

L'attaque du borane se fait exclusivement par la face  $\beta$  du squelette stéroïde et conduit à un  $\alpha$ -aminoborane transdiaxial au niveau des carbones 2 et 3 (structure de type I). La forte interaction diaxiale 1,3 entre le méthyle angulaire 19 et le groupe  $-BH_2$  provoque le réarrangement de I en II, *via* une substitution interne avec rétention de configuration; cette substitution libère l'espèce  $BH_2^-$ , base très forte qui se trouve en réalité solvatée par d'autres molécules de borane (structure de type  $BH_2^-$ , n  $BH_3$ ). L'aminoborane brut II représente en réalité l'ensemble des espèces susceptibles de s'équilibrer par suite de l'acidité de l'hydrogène 3 $\beta$ . Deux faits paraissent en accord avec cette hypothèse:

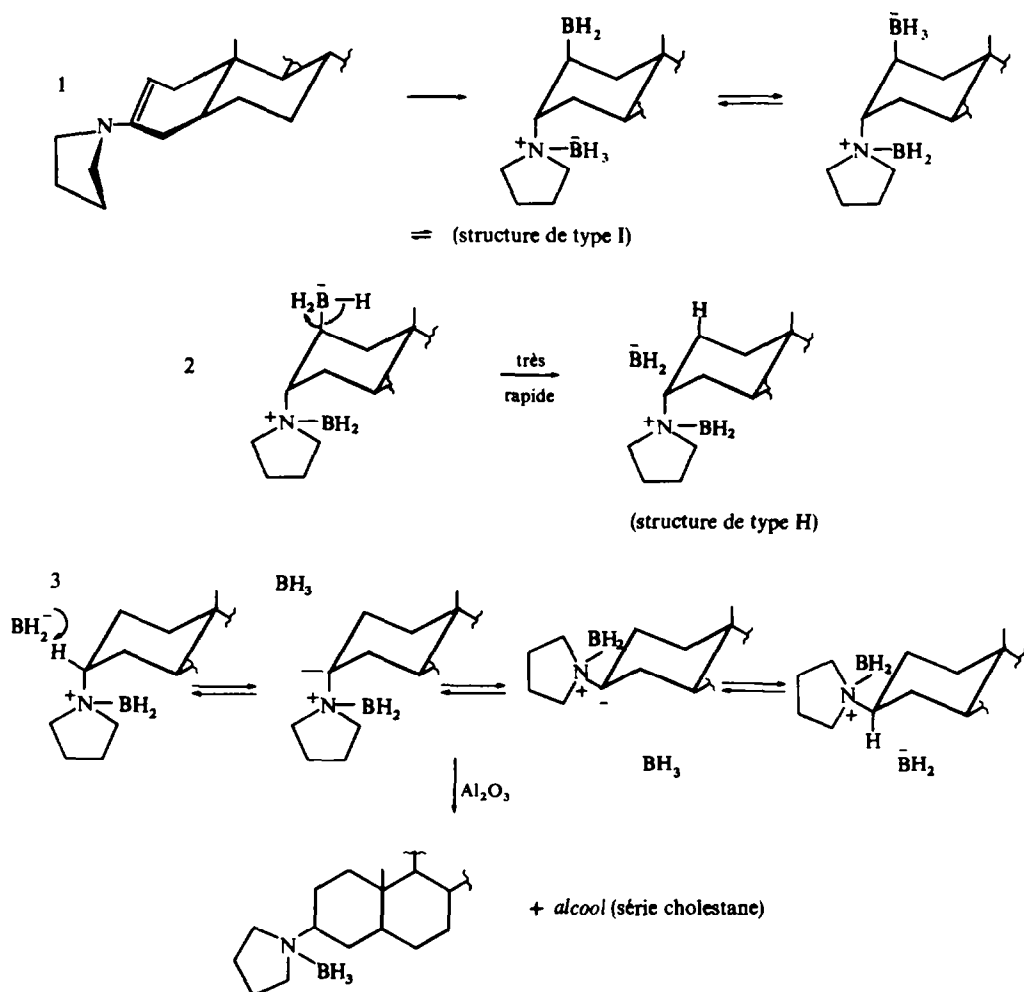


FIG. 3.

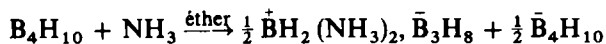
L'équilibration est plus rapide en série cholestane qu'en série androstane. Or, la seule différence entre les deux séries réside dans la présence de l'hydroxyle 17 qui, en captant  $\text{BH}_2^-$ , n  $\text{BH}_3$ , l'empêche d'exercer son action équilibrante.

L'équilibration en série androstane est plus rapide si l'on utilise le disiamylborane de type  $\text{R}_2\text{BH}$  comme agent d'hydroboration: après traitement dans les conditions oxydantes, on obtient environ 50% de chacune des amines réduites épimères. Ceci vérifierait le caractère plus basique de  $\text{R}_2\text{B}^-$  par rapport à  $\text{BH}_2^-$ .

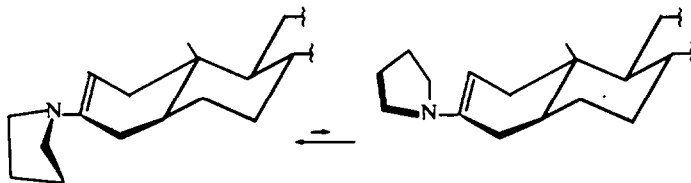
L'aminoborane brut voit sa structure partiellement modifiée lors de la chromatographie sur alumine. En série androstane, on obtient alors uniquement les amines réduites solvatées par une molécule de borane alors qu'en série cholestane, une certaine quantité est transformée en cholestanol.

Trois points de ce schéma réactionnel semblent surprenants à première vue:

—L'utilisation de  $\text{BH}_2^-$ , n  $\text{BH}_3$  en tant que groupe partant mais elle semble rationnelle au vu de tous les résultats. Il est à noter que l'on trouve dans la littérature<sup>21</sup> la réaction suivante, où l'espèce  $\text{B}_3\text{H}_8^-$  (c'est-à-dire  $\text{BH}_2^-, 2 \text{BH}_3$ ) a été mise en évidence par RMN.



—L'attaque préférentielle de  $\text{BH}_3$  par la face  $\beta$  de l'énamine. Ce fait peut s'expliquer par une conformation privilégiée de l'énamine qui défavoriserait l'attaque sur la face  $\alpha$ .



La cause exacte de cette préférence conformationnelle n'a pas été élucidée. L'interaction entre le pont éthane du groupe pyrrolidinyle et le méthyle 19 avait été mise en cause<sup>1</sup> mais la stéréochimie de l'hydroboration de l'énamine de l'oestranol-17 $\beta$  one-3 (voir mémoire suivant) conduit à abandonner cette hypothèse. L'obtention d'un pourcentage notable d'aminoalcool trans diéquatorial, lors de l'hydroboration de la diméthylénamine de **1** (voir mémoire suivant) semble par contre en sa faveur.

Il pourrait aussi trouver une explication dans des interactions plus fortes au niveau de l'état de transition lorsque la molécule de borane approche par la face  $\alpha$  de la molécule plutôt que lorsqu'elle approche par la face  $\beta$ . Ces interactions doivent surtout mettre en jeu le cycle pyrrolidinyle puisque l'hydroboration de la diméthylénamine de **1** conduit à un pourcentage notable d'attaque par la face  $\alpha$ .

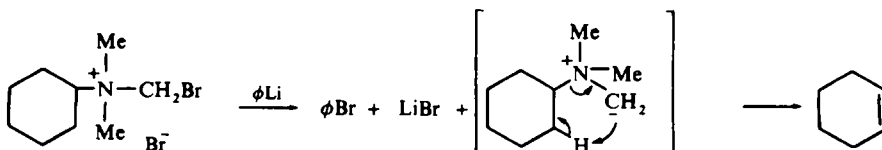
Ces différences d'énergie des divers états de transition envisageables (dont la structure est difficile à préciser) pourraient alors se traduire par une réactivité plus grande d'un des conformères de l'énamine.

—L'intermédiaire d'une structure "ylure d'azote" lors de l'équilibration du borane.

De tels intermédiaires ont déjà été écrits par von Doering<sup>22</sup> dans le mécanisme de réaction d'échange suivante:

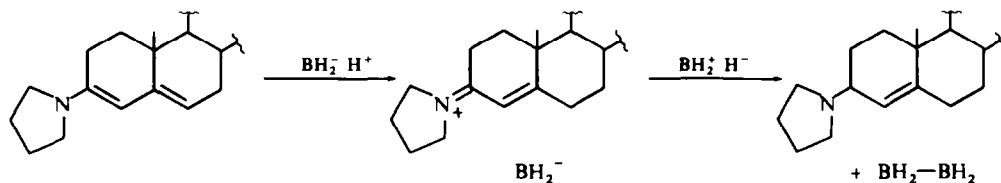


Par ailleurs, Wittig<sup>23</sup> a mis au point une méthode d'élimination utilisant de tels ylures d'azote:



Même si le mécanisme proposé sur la Fig. 3 laisse encore quelques points obscurs, il n'en reste pas moins vrai que dans le cas composés étudiés (céto-3 avec un méthyle en 19), la séquence réactionnelle est un moyen sûr de réduction de la double liaison de l'énamine pyrrolidinique. Il est à noter que cette réaction, et en particulier la substitution de  $\text{BH}_2$  par H est très rapide: même si la réaction est effectuée avec une solution dosée de diborane en opérant aussi vite que possible (voir partie expérimentale), la réduction est totale et aucun aminoalcool n'est obtenu par traitement oxydant de "l'organoborane" intermédiaire.

Ce mécanisme permet d'expliquer certaines réactions décrites dans la littérature et jugées anormales par leurs auteurs. C'est le cas par exemple de la réduction de diénamines stéroïdes par  $\text{NaBH}_4$  pour laquelle W. S. Johnson<sup>13</sup> et Stork<sup>24</sup> ont émis l'hypothèse que l'agent réducteur était en réalité  $\text{BH}_3$ . Pour cette même réaction, Panouse<sup>25</sup> a supposé une protonation de la diénamine pour conduire à une forme iminium, écriture qui implique un certain caractère acide pour le borane:



Le schéma proposé à la Fig. 3 permet d'éliminer ce dernier mécanisme; cette réduction doit passer initialement par un  $\alpha$ -aminoborane de type I rendu instable par une interaction diaxiale 1,3.

### PARTIE EXPERIMENTALE

Les températures de fusion prises en tube capillaire, de même que les températures d'ébullition, ne sont pas corrigées. Les analyses pondérales ont été effectuées par le Service Central de Microanalyses du CNRS (E.S.C.I.L.). Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre à réseaux Perkin-Elmer 337, en pastilles de KBr, sauf indication contraire. Ils sont exprimés en  $\text{cm}^{-1}$ . Les spectres RMN ont été déterminés au moyen d'un appareil Varian, modèle A-60. Les signaux décrits sont exprimés en valeur de  $\delta$ , par rapport au TMS. Les spectres de masse ont été déterminés au moyen d'un spectromètre Varian Mat CH5, avec une énergie d'ionisation de 70 eV.

#### Hydroboration-oxydation des enamines de 1 et 2

Cas de la 5 $\alpha$ -androstanol-17 $\beta$  one-3 1. (a) L'énamine a été obtenue selon 5 avec un rendement de 95%. Fs: 165-170° (litt.<sup>11a</sup>: 172-174); IR:  $\nu_{\text{OH}} = 3280$ ,  $\nu_{\text{C-H}} = 3070$ ,  $\nu_{\text{C=C}} = 1660$ ; RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): H oléfinique à  $\delta = 4.16$  (massif irrésolu même à 100 MHz). L'hydroboration des enamines en solution dans le THF a été effectuée, soit selon la méthode de Borowitz,<sup>10</sup> c'est-à-dire barbottage de  $\text{B}_2\text{H}_6$  à travers la solution d'énamine (méthode A), soit par addition directe à cette dernière d'une solution dosée de diborane dans le THF (méthode B). Cette dernière a l'avantage d'être très rapide. En effet, après réaction (10 à 30 mn), l'organoborane est isolé de suite après élimination du THF puis oxydé en milieu alcalin selon le procédé habituel.

(b) L'hydroboration suivie de l'oxydation alcaline selon la méthode A, à partir de 10.5 g d'énamine, donne, après concentration à sec de la phase alcoolique, un solide blanc collant. Ce dernier, après quatre lavages à l'eau bouillante et séchage, est traité par de l'acétone à reflux. La filtration puis la concentration de l'acétone donne 7.15 g de 5 $\alpha$ -pyrrolidinyl-3 $\alpha$  androstanol-17 $\beta$ . Fs: 155-160°. Un échantillon analytique, recristallisé trois fois dans l'acétone fond à 182-184° (litt.<sup>11b</sup> 182-184°); (Calc.  $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NO}$ : C, 79.94; H, 11.38; N, 4.05;

O, 4-63. Tr: C, 79-94; H, 11-27; N, 4-12; O, 4-50%). Spectre de masse:  $m/e$  (%): 110 (100), 136 (49),  $M^+$  345 (25). Le résidu, peu soluble dans l'acétone, est recristallisé dans du MeOH. On obtient alors 1-5 g de  $5\alpha$ -pyrrolidinyl- $3\beta$  androstanol-17 $\beta$ , Fs: 221–224°. Un échantillon analytique de l'isomère  $\beta$  est recristallisé deux fois dans le MeOH. Fs: 223–225° (litt.<sup>11a</sup>: 222–224°); (Calc.  $C_{23}H_{39}NO$ : C, 79-94; H, 11-38; N, 4-05; O, 4-63. Tr: C, 79-78; H, 11-27; N, 4-19; O, 4-55%). Spectre de masse:  $m/e$  (%): 110 (100), 136 (57),  $M^+$  345 (25).

*Cas de la  $5\alpha$ -cholestanone-3 2.* (a) l'énamine a été obtenue selon<sup>5</sup> avec un rendement de 95%. Fs: 119–122° (litt.<sup>5</sup>: 105–110). IR:  $\nu_{C-H} = 3040-3020$ ,  $\nu_{C=C} = 1640$ .

(b) 1-20 g d'énamine dans 20 ml de THF est traité selon la méthode B puis oxydé selon le procédé habituel<sup>10</sup>. Après concentration de la phase alcoolique, lavage à l'eau et séchage, on isole 1 g de produit brut qui est chromatographié sur 70 g d'alumine neutre. Les éluants benzène éther (1/1) puis (1/3, 2/3) permettent d'isoler respectivement: 150 mg de  $5\alpha$ -pyrrolidinyl- $3\alpha$  cholestane; Fs: 81–82° litt.<sup>12</sup> 80–82°), et 500 mg de  $5\alpha$ -pyrrolidinyl- $3\beta$  cholestane; Fs: 124–128° litt.<sup>12</sup> 128–131°), à l'exclusion de tout produit d'oxydation. Spectre de masse (Fig. 2).

#### Diverses réactions sur les "aminoboranes" intermédiaires

*Série de la  $5\alpha$ -androstanol-17 $\beta$  one-3 1.* L'aminoborane obtenu selon la méthode A ou B est un solide blanc, infusible (Fs > 300°). IR (KBr): bande intense à 2380 avec deux épaulements à 2480 et 2280, plus une bande à 1980.

(a) *Purification de l'aminoborane.* 3 g du produit brut sont chromatographiés sur une colonne d'alumine neutre (100 g-éluant:AcOEt). On isole 2 g d'une poudre blanche très fine. Un échantillon analytique est recristallisé deux fois dans un mélange eau-acétone et donne des cristaux blancs soyeux. Fs: jaunit vers 250°, aspect vitreux puis fond vers 330°. IR:  $\nu_{OH} = 3280-3400$ , bande intense à 2380 avec épaulement à 2280. (Calc.  $C_{23}H_{42}NBO$ : C, 76-86; H, 11-78; N, 3-89; B, 3-00. Tr: C, 76-20; H, 11-95; N, 3-60; B, 2-98%). Spectre de masse:  $m/e$  (%): 110 (100), 136 (43), 345 (12) massif 357–358–359 (< 3). Il est fort probable que le "borane" ait subi une modification de structure dans la chromatographie sur alumine. En effet, les différences de propriétés observées dans les divers essais de solubilisation et surtout dans les spectres IR (disparition de la bande à 1980  $cm^{-1}$  et aspect très différent de la bande à 2380  $cm^{-1}$  pour le borane purifié) semblent confirmer ce point de vue.

(b) *Reflux de "l'aminoborane" dans divers solvants:* *Cas de "l'aminoborane" brut.* 100 mg de borane brut sont mis à reflux dans 40 ml de MeOH pendant 4 h. Après concentration à sec, le spectre IR du résidu montre la disparition totale de la bande à 2400  $cm^{-1}$ . Après trituration avec un peu d'acétone bouillant et filtration, on isole 20 mg (Fs: 215–220°) d'un solide identifié à l'isomère  $3\beta$  par son spectre IR. La phase acétonique concentrée, laisse déposer 40 mg de l'isomère  $3\alpha$  (Fs: 155–165°) identifié par comparaison de son spectre IR.

Essai de deutériation avec  $CH_3OD$ : la même expérience conduite avec un mélange 50–50 de MeOH—MeOD conduit, après évaporation à sec, à un résidu (Fs: 170–200) qui est analysé à l'état brut par spectrométrie de masse. Spectre de masse:  $m/e$  (%): 110 (100), 136 (64), 345 (26), 346 (13). Le rapport 346/345 initialement de l'ordre de 50%, chute très rapidement à 27% (valeur normale pour  $M + 1$ ) lorsque l'échantillon est remis à ébullition dans du MeOH. Ces résultats montrent donc la seule incorporation du D sur l'hydroxyle 17 $\beta$ .

*Cas de "l'aminoborane" pur:* (a) Essai d'oxydation: 180 mg de borane pur sont oxydés à reflux par 2 ml d' $H_2O_2$  (110 vol.) dans 50 ml d'alcool 95 en présence d'1 g de soude. Après concentration à sec, le résidu est lavé à l'eau, puis séché sous vide sur  $P_2O_5$ . On isole 180 mg de solide brut qui est lavé par de l'acétone bouillant. Après filtration, le solide obtenu (60 mg) est identifié à l'isomère  $3\beta$  (Fs: 219–222°) par son spectre IR. La phase acétonique concentrée, laisse déposer 60 mg de l'isomère  $3\alpha$  (Fs: 175–179°) identifié par son spectre IR. Aucun produit d'oxydation n'a pu être identifié.

(b) Reflux dans le MeOH: 50 mg de borane pur sont mis à reflux dans le MeOH (20 ml). Après concentration et lavage par un peu d'acétone, on isole par filtration 25 mg de l'isomère  $3\beta$  (Fs: 215–220). l'acétone de lavage après concentration, laisse déposer 20 mg de l'isomère  $3\alpha$  (Fs: 160–165°).

(c) Reflux dans d'autres solvants: Le "borane pur" a été porté à reflux une nuit, dans divers solvants tels que: acétone, THF, ROH (R = isopropyl, ethyl, etc. . .). On constate dans tous les cas, la disparition de la bande d'absorption à 2400  $cm^{-1}$  dans l'IR. L'analyse par spectrométrie de masse du produit brut qui en résulte, montre les ions fragments caractéristiques de l'amine réduite ( $m/e$ : 110, 136,  $M^+$  345). Par contre, le reflux dans de l'éther de pétrole pendant 24 h laisse le borane inchangé (IR: bande à 2400  $cm^{-1}$ ).

(d) Le chauffage sous vide (180°/0-5 mm Hg) pendant 4 h effectué sur 100 mg de "borane" pur, amène

également la disparition totale de la bande d'absorption à  $2400\text{ cm}^{-1}$ . Le solide résultant est ensuite placé dans les conditions d'oxydation précédemment décrites ( $\text{H}_2\text{O}_2\text{—OH}^-$ ). Après traitement habituel, on isole 80 mg d'un solide (Fs:  $170\text{—}200^\circ$ ) identifié au mélange d'amines réduites  $3\alpha + 3\beta$  par spectrométrie de masse.

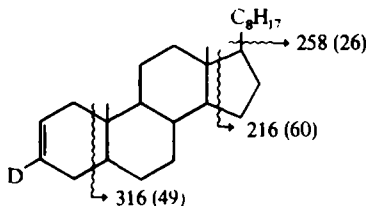
**Série de la 5 $\alpha$ -cholestanone-3 2.** Le borane est obtenu de la même façon qu'en série androstanolone 1; on observe les mêmes changements concernant les spectres IR des boranes brut et pur (chromatographie  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , éluant: éther de pétrole-benzène 50/50, rdt: 30 à 40%). *Borane brut*: IR: bande intense à 2380 avec épaulement à 2480–2285 + bande 1980. *Borane pur* (poudre blanche) déc. vers  $310\text{—}320^\circ$  IR: bande intense à 2380 + épaulement à 2290. Les boranes issus de 1 et 2 montrent exactement les mêmes bandes d'absorption entre  $1850$  et  $2500\text{ cm}^{-1}$  aussi bien pour les produits bruts que purifiés. Spectre de masse:  $m/e$  (%): 110 (100), 136 (40), 441 (13) + massif de pics 453–454–455 ( $< 1$ ). Les divers essais d'oxydation sur les "boranes" brut et pur conduisent aux composés de réduction. Lorsqu'on porte à reflux les boranes brut ou pur dans l'alcool, on observe la disparition de la bande d'absorption à  $2400\text{ cm}^{-1}$  dans l'IR: le résidu obtenu est identifié par spectrométrie de masse aux amines réduites (voir partie théorique).

(a) 3.70 g d'énamine issue de 2 sont soumis à une "deutérioboration" selon le mode opératoire A à partir de 5.50 g d'éthérate de  $\text{BF}_3$ , 1 g de LAH (pureté 99% en d). Après élimination du THF, on isole 3.80 g de borane brut, sans point de fusion défini. IR: pas de bande à 2380  $\nu_{\text{BD}}$  à  $1780\text{—}1718$  et  $1660$ .

(b) Purification du borane deutérié: 800 mg de brut sont chromatographiés sur alumine neutre (40 g). L'éluant éther de pétrole-benzène (50/50) permet de récupérer le borane pur (250 mg) déc. vers  $320^\circ$ . IR:  $\nu_{\text{BD}}$  1780 et 1668. Spectre de masse:  $m/e$  (%): 110 (22) 111 (100), 112 (61), 113 (9) 136 (9), 137 (96), 138 (22), 442 (23), 443 (12) massif à 455–456–457–458 ( $< 1$ ). L'éluant AcOEt donne 200 mg d'un solide qui, après une recristallisation dans l'acétone, fond à  $130\text{—}135^\circ$ . IR:  $\nu_{\text{OH}} = 3380$  spectre identique à celui du 5 $\alpha$ -cholestanol-3 $\beta$ . Spectre de masse:  $M^+$  389 (80). Les principaux ions fragments comparés avec les données de la littérature<sup>26</sup> confirment la structure 5 $\alpha$ -cholestanol-3 $\beta$  deutérié (d-2 $\beta$ ). La configuration d-2 $\beta$  a été attribuée, compte tenu du  $M^+$  (389) ainsi que des résultats relatifs à l'amine dideutériée 5 décrite ci-dessous.

(c) 5 $\alpha$ -dideutéro-2 $\beta$ . 3 $\alpha$  pyrrolidinyl-3 $\beta$  cholestane 5. 135 mg de borane dideutérié pur sont mis à reflux dans 50 ml d'EtOH pendant une nuit. Après concentration à sec et trituration avec un peu d'acétone, on isole 130 mg de 5 pur Fs: 132 (litt.<sup>12</sup> Fs:  $128\text{—}131^\circ$ ), identifiée à l'isomère 3 $\beta$  par son spectre IR. L'acétone de lavage, après concentration à sec, laisse des traces d'un composé dont le spectre IR est identique à 5. Aucun isomère 3 $\alpha$  n'a pu être détecté. Spectre de masse: (Fig. 2).

(d) Attribution de la configuration d-2 $\beta$  à 5. ( $\alpha$ ) oxyde d'amine de 5. 200 mg de 5 en solution dans 50 ml de MeOH sont oxydés par 2 ml d'eau oxygénée (110 vol.) à  $70^\circ$  pendant 48 h. Après traitement habituel, on isole 202 mg d'oxyde d'amine. Fs:  $160\text{—}168^\circ$  (tube scellé déc.). ( $\beta$ ) Pyrolyse. La pyrolyse est effectuée sur 170 mg d'oxyde d'amine dans un petit appareil à distiller. Entre  $170\text{—}180^\circ$  (vide  $< 0.01\text{ mm Hg}$ ) il distille un liquide incolore qui cristallise sur les parois du verre. Le distillat dissous dans 1 ml de  $\text{CHCl}_3$  est chromatographié sur plaque de silice (éluant: éther de pétrole-éther 50/50). On isole après recristallisation dans le mélange alcool 95-acétone, 50 mg de 5 $\alpha$ -cholestène-2 d-3 sous forme de fines aiguilles blanches. Fs:  $70\text{—}73^\circ$  (litt.<sup>16</sup>:  $73\text{—}75^\circ$ ). IR ( $\text{CCl}_4$ ):  $\nu_{\text{C-H}} = 3022$ ,  $\nu_{\text{C-D}} = 2250$ ,  $\nu_{\text{C=C}} = 1649$ ; (KBr):  $\nu_{\text{C-H}} = 3022$ ,  $\nu_{\text{C-D}} = 2260$ ,  $\nu_{\text{C=C}} = 1650$ ; Spectre de masse:  $M^+$  (%):  $d_0$  370 (7),  $d_1$  371 (100),  $M + 1$ : 372 (30).



#### Cas du pyrrolidinyl-3 $\beta$ androstène-4 ol-17 $\beta$ 6

Le composé 6 a été préparé à partir de la testostérone selon.<sup>11\*</sup> Toutefois, nos résultats ne concordent pas exactement avec ceux des auteurs. Dans un ballon surmonté d'un soxhlet contenant une cartouche de  $\text{CaC}_2$ , on place 5 g de testostérone, 5 ml de pyrrolidine et 100 ml de  $\text{C}_6\text{H}_6$  anhydre. Après un reflux de 4 h, le soxhlet est remplacé par un réfrigérant puis on ajoute goutte-à-goutte, à la température ambiante, 3.5 ml d'acide formique. Il se produit une réaction violente et une huile orangée décante au sein de la solution benzénique. Après un reflux de 3 h et refroidissement, on dilue à l'eau. La phase aqueuse est décantée, lavée

à l'éther puis traitée par une lessive de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Après extraction au benzène, séchage sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et concentration à sec, on isole 4 g d'un solide qui est recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

1<sup>er</sup> jet de cristallisation: 2 g, Fs: 195–200° un échantillon analytique est recristallisé 4 fois (AcOEt) Fs: 233–235°C (longues aiguilles blanches). IR: pas de double liaison. Spectre de masse:  $m/e$  (%) 110 (100), 136 (50),  $M^+$  345 (20), Ce produit a été identifié au 5 $\beta$ -pyrrolidinyl-3 $\alpha$  androstanol-17 $\beta$  (litt.<sup>11b</sup>). Les eaux mères concentrées, laissent déposer 1.25 g de **6** (Fs: 186–193°) impur, souillé du produit de réduction totale décrit ci-dessus. En effet: IR:  $\nu_{\text{C-H}}$  = 3060,  $\nu_{\text{C=C}}$  = 1650; RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): H éthylénique, massif à  $\delta$  = 5.46 (0.5 H\*) Spectre de masse:  $m/e$  (%) 110 (100), 123 (28), 136 (37),  $M^+$  343 (10) et 345 (6). L'hydroboration de 300 mg de la fraction riche en amine éthylénique **6** permet d'isoler après évaporation du THF, un solide blanc collant, présentant les mêmes caractéristiques spectrales (IR) que ses homologues des séries 1 et 2. Ce dernier, porté à reflux une nuit dans l'alcool 95, donne, après traitement habituel et recristallisation dans le méthanol aqueux, 100 mg d'un solide blanc. Fs: 213–216°, identifié au 5 $\alpha$ -pyrrolidinyl-3 $\beta$  androstanol-17 $\beta$  par ses spectres de masse et IR.

Cis et trans dicéto-6, 12 hexahydro-4b, 5, 6, 10b, 11, 12 chrysène 7 et 8

Les deux dicétones **7** et **8** ont été préparées selon<sup>18</sup> à partir du cinnamate de méthyle qui donne, par réduction à l'amalgame d'Al, les diphenyl-3,4 adipate de méthyle *méso* et *dl* séparables.

Le composé *méso* par saponification, acidification, passage au chlorure d'acide, conduit à la dicétone *trans* **8**, par une double réaction de Friedel et Crafts. L'isomère *dl* donne la dicétone *cis* **7**, d'après les mêmes réactions. Caractéristiques de **7**: Fs: 180–183° (litt.:<sup>18</sup> 185–6°), IR:  $\nu_{\text{C=O}}$  = 1685. Caractéristiques de **8**: Fs: 298–302° (litt.:<sup>18</sup> 303–4°), IR:  $\nu_{\text{C=O}}$  = 1680.

Bis-pyrrolidinyl-6,12 dihydro-4b,10b chrysène cis et trans. (a) *Cas de la bis-énamine à jonction cis*. La méthode décrite ci-dessous s'inspire de celle de White et Weingarten.<sup>27</sup> Dans un tricol sous atmosphère d'azote, on place 1.20 g de dicéto-*cis* **7**, 4 g de pyrrolidine et 200 ml de  $\text{C}_6\text{H}_6$  anhydre. Après addition à 0° d'une solution benzénique de  $\text{TiCl}_4$  (1.3 g dans 20 ml), l'agitation est poursuivie à la température ambiante pendant 48 h. Après filtration et concentration à sec, le résidu brun est trituré avec 30 ml d'acétone, puis filtré. On obtient un solide jaune clair, m: 1.52 g, Rdt: 90%, Fs: 210–214° (déc), IR:  $\nu_{\text{C=C}}$  = 1620.

(b) *Cas de la bis-énamine à jonction trans*. D'après la même mode opératoire, à partir de 1 g de la dicéto-*trans* **8**, on isole 500 mg de la bisénamine, Fs: 204–206° (déc), Rdt: 35%. IR:  $\nu_{\text{C=C}}$  = 1620.

Cis et trans bis-pyrrolidinyl-6,12 hexahydro-4b,5,6,10b,11,12 chrysène **9** et **10**. (a) *Cas de la bisamine cis* **9**. L'hydroboration suivie de l'oxydation alcaline selon la méthode A, conduit, à partir de 1.50 g d'énamine, à une huile (1.60 g) qui est chromatographiée sur 30 g de silice. On isole 800 mg d'un solide blanc, Fs: 140–142°. Un échantillon analytique est recristallisé deux fois dans le mélange MeOH acétone, Fs: 145–175° (mélange des deux isomères au niveau des  $\text{C}_6$  et  $\text{C}_{12}$ ). (Calc.  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2$ : C, 83.82; H, 8.66. Tr: C, 83.95; H, 8.91%). Spectre de masse:  $m/e$  (%) : 70 (90), 72 (98), 230 (62), 232 (53), 301 (100),  $M^+$  372 (8).

(b) *Cas de la bisamine trans* **10**. La même séquence réactionnelle appliquée à 450 mg de l'isomère *trans*, donne après chromatographie sur colonne de silice: 150 mg d'un solide blanc, Fs: 242–245° (éluant: éther de pétrole-éther, 70/30). Spectre de masse:  $m/e$  (%) 70 (55), 72 (100), 230 (52), 232 (18), 301 (18),  $M^+$  372 (2), dont on attribue la structure **10** (mélange de deux isomères au niveau des  $\text{C}_6$  et  $\text{C}_{12}$ ). L'éluant éther de pétrole-éther, 50/50, donne 30 mg d'un produit non identifié (Fs: 155–170) dont le spectre IR est différent de **10** et qui donne en spectrométrie de masse, un ion moléculaire  $M^+$ : 278.

## REFERENCES

- 1 J. Gore, J. J. Barieux, *Tetrahedron Letters* 2849 (1970)
- 2 J. J. Barieux, J. Gore, *Bull. Soc. Chim.* 1649 (1971)
- 3 J. J. Barieux, J. Gore, *Ibid.* 3978 (1971)
- 4 J. B. Lambert, J. W. Hamersma, A. P. Jovanovich, F. R. Koeng, S. A. Sweet, P. J. Kucinski, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6372 (1970)

\* L'aire a été calculé par rapport au triplet ( $J = 8$  cps) à  $\delta = 3.66$  attribué au proton H-17 $\alpha$ .

\* D'autres expériences ont été répétées en modifiant quelque peu le mode opératoire décrit ci-dessus: Dean Stark à la place du soxhlet, les quantités de pyrrolidine et d'acide formique ont été multipliées par deux, etc... Elles ont également conduit au mélange **6** + amine totalement réduite.



- <sup>5</sup> M. E. Herr, F. W. Heyl, *Ibid.* **75**, 1918 (1953)
- <sup>6</sup> J. E. Gurst, C. Djerassi, *Ibid.* **86**, 5542 (1964)
- <sup>7</sup> R. I. Clarke, *J. Org. Chem.* **28**, 2626 (1963)
- <sup>8</sup> A. Hassner, J. M. Larkin, J. E. Dowd, *J. Org. Chem.* **33**, 1733 (1968)
- <sup>9</sup> <sup>a</sup> J. E. Bridgeman, E. R. H. Jones, G. D. Meakins, J. Wicha, *Chem. Comm.* 898 (1967); <sup>b</sup> M. Fetizon, J. C. Gramain, I. Hanna, *C. R. Acad. Sci.* **265 C**, 929 (1967)
- <sup>10</sup> I. J. Borowitz, G. J. Williams, *J. Org. Chem.* **32**, 4157 (1967)
- <sup>11</sup> J. J. Panouse, J. Schmitt, P. J. Cornu, A. Hallot, H. Pluchet, P. Comoy, <sup>a</sup> *Bull. Soc. Chim.* 1761, 1767 (1963); <sup>b</sup> *Ibid.* 455-463 (1962); <sup>c</sup> *Ibid.* 753 (1964)
- <sup>12</sup> R. R. Sauers, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 4721 (1958)
- <sup>13</sup> J. A. Marshall, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **28**, 421 (1963)
- <sup>14</sup> C. H. Robinson, L. Milewicz, K. Huber, *J. Org. Chem.* **36**, 211 (1971)
- <sup>15</sup> <sup>a</sup> W. Vetter, P. Longevialle, F. Khuong-Huu-Laine, Qui-Khuong-Huu, R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim.* 1324 (1963); <sup>b</sup> L. Dolejs, V. Hanus, V. Cerny, F. Sorm, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **28**, 1584 (1963)
- <sup>16</sup> J. W. Lewis, A. A. Pearce, *J. Chem. Soc. B*, 863 (1969)
- <sup>17</sup> L. Cag Lioti, G. Cainelli, G. Maina, E. A. Selva, *Gazzetta Chim. Italiana* **92**, 309 (1962)
- <sup>18</sup> A. L. Wilds, R. E. Sutton, *J. Org. Chem.* **16**, 1371 (1951)
- <sup>19</sup> D. H. R. Barton, J. F. King, *J. Chem. Soc.* 4398 (1958)
- <sup>20</sup> A. C. Cope, R. E. Rumbull, *Organic Reactions*, vol. 11, p. 317, J. Wiley and Sons, New York, (1960)
- <sup>21</sup> H. D. Johnson II, S. G. Shore, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 7586 (1970)
- <sup>22</sup> W. E. Von Doering, A. K. Hoffmann, *Ibid.* **77**, 521 (1955)
- <sup>23</sup> G. Wittig, R. Polster, *Ann.* **599**, 13 (1956)
- <sup>24</sup> G. Stork, G. Birnbaum, *Tetrahedron Letters* 313 (1961)
- <sup>25</sup> J. J. Panouse, J. Schmitt, P. J. Cornu, A. Hallot, H. Pluchet, P. Comoy, *Bull. Soc. Chim.* 807 (1963)
- <sup>26</sup> J. Karliner, H. Budzikiewicz, C. Djerassi, *J. Org. Chem.* **31**, 710 (1966)
- <sup>27</sup> W. A. White, H. Weingarten, *Ibid.* **32**, 213 (1967)
- <sup>28</sup> <sup>a</sup> E. R. Birnbaum, G. E. Rysch Kwitsch, *Inorg. Chem.* **4**, 575 (1965); <sup>b</sup> S. Akerfeldt, M. Hellström, *Acta. Chem. Scand.* **20**, 1418 (1966); <sup>c</sup> F. Hodosan, V. Ciurdaru, *Tetrahedron Letters*, 1997 (1971)