

TRANSPOSITIONS SPINALES *IN VITRO* EN MILIEU ACIDE—VI

SYNTHESE PARTIELLE ET TRANSPOSITION D'UN HOMOLOGUE OCTACYCLIQUE DE STEROIDE*

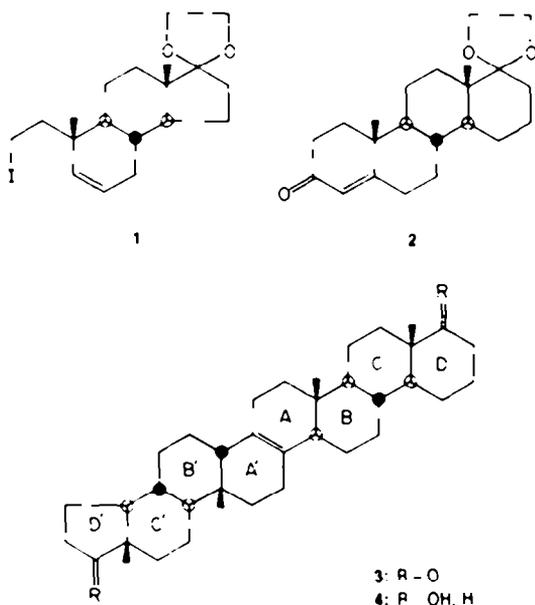
C. CHAVIS, J. BASCOUL* et A. CRASTES DE PAULET
INSERM, U 58, Avenue des Moullins, 34000 Montpellier, France

(Received in France 11 March 1976; Received in the U.K. for publication 7 October 1976)

Résumé—La synthèse de composés octacycliques quasi symétriques 3 et 4, offrant deux possibilités de développement pour une transposition spinale, l'une vers le cycle D, l'autre vers le cycle D', est décrite. Elle a pour but de montrer le rôle déterminant joué par les tensions intracycliques d'origine conformationnelle et stérique dans ces réactions et d'étayer les hypothèses faites à ce sujet.

Abstract—The partial synthesis of an A-seco-nor and of a D-homo steroid carried out in connection with the synthesis of steroid-like octacyclic compounds is described. The backbone rearrangement of these octacyclic compound is controlled by the intracyclic strain resulting from the methyl hydrinadol or hydrindanone moiety; the double bond of these quasi-symmetric octacyclic structures is displaced only towards the pentacyclic cycle.

La synthèse de la dicétone 3 et du diol 4 a été réalisée, après plusieurs essais infructueux, en condensant le A-sécostéroïde 1 sur le D-homo 2 pour conduire au produit octacyclique 3 en cinq étapes:



Le composé iodé 1 est obtenu à partir de l'acétate de testostérone 5, en utilisant la séquence de la figure 1.

La coupure du cycle A et la dégradation de Barbier-Wieland après cétalisation du carbonyl en 6 se font avec un bon rendement. L'introduction d'une double liaison en 5-6 a posé quelques problèmes. Ni la réaction de Bamford-Stevens, ni l'hydrogénolyse du dérivé thiobenzyle du carbonyle, (selon la méthode de Barton⁴) n'ont abouti, de sorte qu'il a fallu avoir recours à la déshydratation des alcools correspondants 10 et 11.

Ces alcools sont obtenus par réduction de la cétone 9b, au moyen de l'hydruire de tritertiobutoxyaluminium. Il se forme 30% d'alcool axial 11 et 70% d'alcool équatorial 10. Ces attributions de configuration sont effectuées à partir des données de RMN. L'alcool 5 α axial est celui pour lequel la largeur à mi hauteur du signal de l'hydrogène géminé à l'alcool est la plus faible (6.5 Hz). L'hydrogène géminé à l'alcool 5 β équatorial donne un signal $W_{1:2} = 14$ Hz, résultant du couplage transdiaxial avec H-6.⁶

Ceci suppose que la conformation du cycle B soit conservée ce qui est vraisemblable, puisque ainsi la chaîne latérale reste équatoriale. La déshydratation de ces alcools dans SOCl_2 -pyridine à 0° permet les séquences 11 \rightarrow 13 (RMN, Tableau 1) et 10 conduit au sulfite correspondant.^{7,8} La coupure sélective de la double liaison exocyclique de l'éthylénique 13 dans CrO_3 -AcOH à 60° en 10 min s'accompagne de la solvolysse partielle de l'ester en 17 pour conduire au carboxy alcool 14, en présence de traces de 15. Ensuite l'oxydation, l'estérification, la cétalisation^{9,10} et la réduction de 14, conduisent respectivement à 16, 17, 18 et 19. Le passage de l'alcool primaire 19 au dérivé iodé 1 se fait par l'intermédiaire du tosylate que l'on traite par NaI dans l'acétone à reflux.

L'analyse des spectres de RMN (Tableau 1) de ces sécostéroïdes montre que l'on peut les diviser en deux classes: (a) la première comprenant les composés 9, 10 et 13 qui présentent en RMN un système ABX probablement parce que la rotation autour des liaisons C₁-C₂ et C₁-C₁₀ est partiellement ou totalement empêchée; (b) la seconde comprenant les composés 11 et 12, pour lesquels H_A est équivalent à H_B. Ceci correspond à une libre rotation autour de la liaison C₁-C₁₀.

Le composé 2 est préparé à partir du dioxo-3-17 androstène-4 21 par extension du cycle D selon la méthode de Tiffeneau.^{11,12} Le passage à la cyanhydrine 22, à son acétate 23, puis à l'oxazolidine 24 conduit à un mélange de D-homoandrosténolone 25 et de l'isomère carbonylé en 17a 26. Il est nécessaire, pour cétaliser le carbonyl en 17a, d'oxyder l'alcool allylique qui se déshydrate dans les conditions de la préparation du dioxolane. La cétalisation effectuée sur 27 conduit à 2 et à 5% de 28.

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

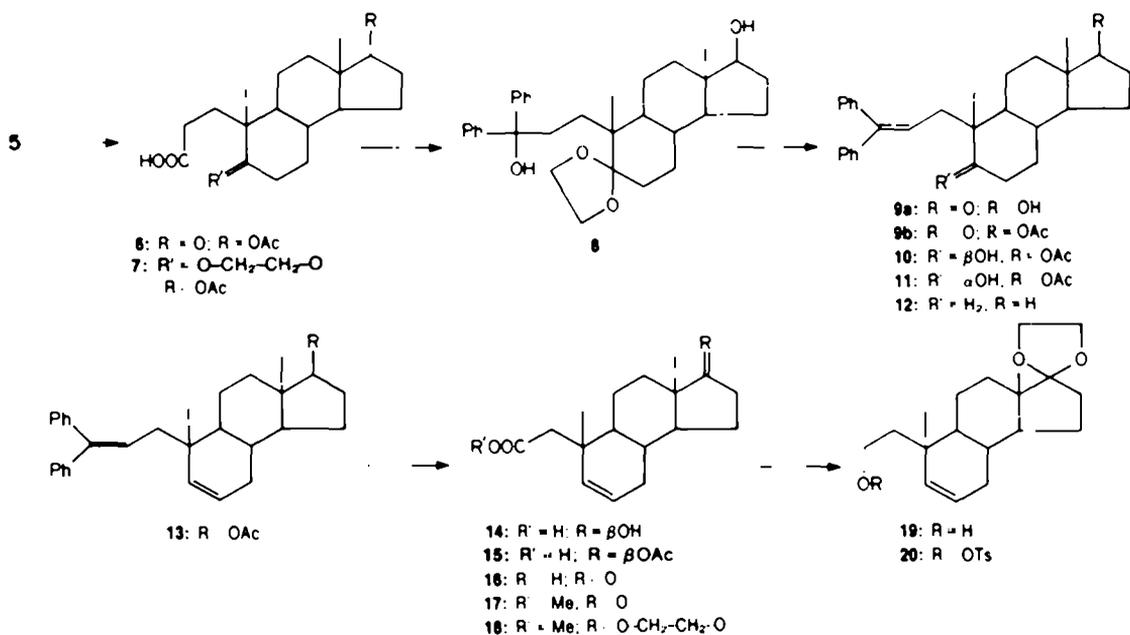


Fig. 1.

Tableau 1.

	H _x		H _A		H _B	
	q	4.00	q	7.29	q	7.94
	J _{AX}	-4.5	J _{AB}	-15	J _{AB}	-15
	J _{BX}	=9.5	J _{AX}	-4.5	J _{BX}	-9.5
	t	3.87	q	7.56	q	7.92
	J _{AX} = J _{BX}	= 8	J _{AB}	= 15	J _{AB}	-15
			J _{AX}	-8	J _{BX}	-8
	t	3.77		d		7.77
	J _{AX} = J _{BX}	= 8		J _{AX} = J _{BX}		= 8
	t	3.83		d		7.92
	J _{AX} = J _{BX}	= 8		J _{AX} = J _{BX}		= 8
	q	3.97	q	7.72	q	7.80
	J _{AX}	= 9.5	J _{AB}	-15	J _{AB}	-15
	J _{BX}	= 5.5	J _{AX}	-9.5	J _{BX}	-5.5
				t		6.37
				J _{AH} = J _{BH}		= 8
			Octet	6.89	Sextuplet	7.03
			J _{H2BH1H}	-6.5	J _{H2BH2}	-6
			J _{H2BH1H}	-12	J _{H2BH1H}	-6.5
			J _{H2BH2H}	-9	J _{H2BH2H}	-9

Les glissements chimiques τ sont exprimés en ppm, les constantes de couplage et les largeurs à mi-hauteur en Hz.

s, d, t, q, désignent respectivement singulet, doublet, triplet, quadruplet.

La letter A a été attribuée au proton sortant au champs le plus faible.

La condensation du dérivé halogéné 1 sur la cétone $\alpha\beta$ éthylénique 2, (Fig. 3) effectuée dans le tertibutylate de potassium à reflux sous N₂ selon la méthode d'Atwater,¹⁰ conduit au composé 29. La réduction de Birch suivie d'un traitement à l'aluminohydure de lithium fournit l'alcool équatorial 30. Les essais de cyclisation sur le

tosylate 31 correspondant¹¹ conduisent à un diène non cyclisé (M⁺ = 530).

Cette cyclisation a dû être envisagée selon une autre voie, celle qui fait intervenir la cétone 42, voie initialement écartée parce que présentant sur la précédente l'inconvénient d'introduire deux liaisons éthyléniques.

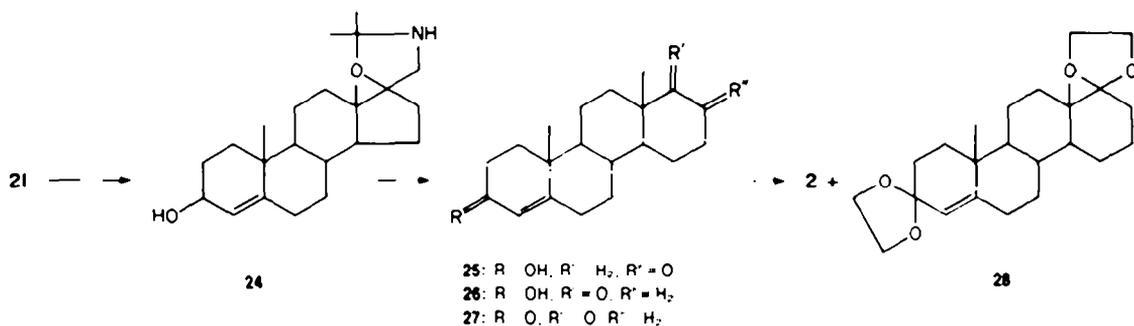


Fig. 2.

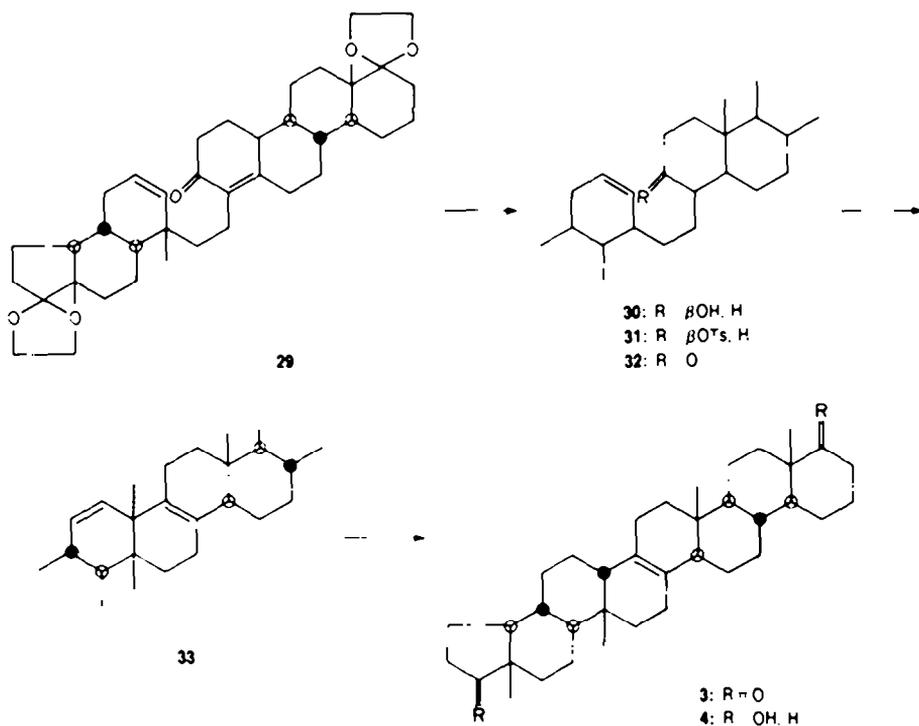


Fig. 3.

L'oxydation de l'alcool 30, par le réactif de Jones donne la cétone 32 qui présente l'absorption caractéristique des cyclohexanones à 1700 cm^{-1} . Le méthyle 19 se situant à la limite du cône d'anisotropie de la cétone en 3, est déplacé vers les champs faibles ($\tau = 9.00$) (Tableau 2).

L'action de l'éthérate de trifluorure de bore à 1% dans le benzène anhydre sur cette cétone 32, provoque à la fois la cyclisation intramoléculaire attendue, conformément aux résultats obtenus dans la synthèse totale des stéroïdes^{12*} et la libération des cétones 17' et 17a, comme l'indique en IR l'absorption caractéristique à 1740 cm^{-1} (cyclopentanone) et 1695 cm^{-1} (cyclohexanone).

Le produit 33 obtenu donne un pic unique en CPV, sur colonne de SE 30 à 1% (température 290°). Le pic moléculaire correspondant ($M^+ = 528$) montre que 33 n'est pas hydroxylé, ce qui est confirmé par la spectrométrie IR. Ce composé résultant donc à la fois de la déprotonation et de la deshydratation du carbénium cyclisé est un diène non conjugué ($\lambda_{\text{max}} = 205 \text{ nm}$).

Deux stéréoisomères sont possibles pour 33. Ils correspondent aux configurations axiale ou équatoriale de

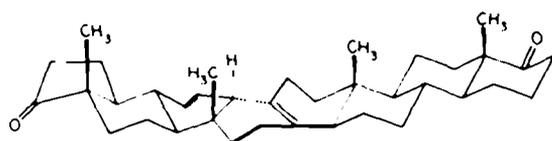


Fig. 4.

l'hydrogène lié au carbone 5'. En tenant compte des valeurs de τ pour les méthyles de la cétone 32 (Tableau 2) et des incréments de Zurcher,¹¹ on peut attribuer au méthyle 18, 18' et 19 les signaux de RMN, respectivement situés à $\tau = 8.91, 9.10$ et 9.28 ; on en déduit que le méthyle 19 résonne à $\tau = 9.09$.

Cette faible valeur est incompatible avec la configuration trans des cycles A' et B' dans 33 où CH₃-19' se trouverait à la fois dans les cônes de blindage des doubles liaisons Δ^1 et Δ^6 : elle est par contre compatible avec la configuration cis. La structure la plus probable compatible avec le glissement chimique du méthyle est celle donnée dans la Fig. 4.

Tableau 2

	Me 18'	Me 19'	Me 19	Me 18	H vinyliques		H divers
29	9.15	9.15	8.88	9.02	H _v d. 4.62 J _{H_vH_{18'}} = 10	H _v q. 4.39 J _{H_vH_{19'}} = 10 J _{H_vH₁₉} = 5.5 J _{H_vH₁₈} = 0	(cétal) s. 6.10
30	9.14	9.12	9.21	9.06	d. 4.70 J _{H_vH_{18'}} = 10	q. 4.42 J _{H_vH_{19'}} = 10 J _{H_vH₁₉} = 5.5 J _{H_vH₁₈} = 0	s. 6.10 H. sextuplet 6.68 J _{H_{18'}H_{19'}} = 5 J _{H_{18'}H₁₉} = 10 J _{H_{18'}H₁₈} = 10
32	9.13	9.13	9.00	9.02	d. 4.68 J _{H_vH_{18'}} = 10	q. 4.38 J _{H_vH_{19'}} = 10 J _{H_vH₁₉} = 5.5	s. 6.10
33	9.10	9.09	9.28	8.91	s. 4.32 m. 4.70 W1/2 = 14		
3	9.18	8.99	9.31	8.93			
4	9.30	9.00	9.32	9.19			H _{17-t} 6.39 J = 8 H _{17-m} 6.84 W1/2 = 20 H _{17-s} 6.31 W1/2 = 6

L'hydrogénation sélective de Δ^6 du diène 33, en présence d'oxyde de platine fournit le produit 3 qui donne un pic unique en CPV sur colonne de SE30 à 1%, avec un temps de rétention supérieur à celui de 33. Le pic moléculaire $M^+ = 530$, la disparition des signaux dus aux protons vinyliques en RMN, et l'absorption UV ($\lambda_{max} = 205$ nm, $\epsilon = 8.500$) sont en faveur de la structure 3 possédant une double liaison tétrasubstituée. Le déplacement des méthyles 18', 19 et 19' (Tableau 2) sont également en accord avec cette structure.

La réduction de la dicétone 3 en diol 4 est effectuée par le borohydrure de sodium dans le dioxane. Elle s'accompagne de la formation d'une faible quantité de ceto-alcool qui résulte de la réaction plus lente du carbonyle en 17' et de 20% d'un diol épimère 17 α -hydroxylé, que l'on met en évidence en RMN par le multiplet de l'hydrogène 17 α \beta, qui apparaît à $\tau = 6.31$ (W 1/2 = 6 Hz) à côté de l'hydrogène 17 α du diol 4: $\tau = 6.84$ (W 1/2 = 20 Hz). La réduction de l'oxo-17a D-homo androstène-5, dans les mêmes conditions, conduit à des résultats analogues.¹⁴

Transposition du diol 4

Elle est effectuée dans le système étherate de BF₃-benzène anhydre (70/30 en vol) à reflux pendant 1 h. On isole sur couche mince préparative, à côté de produits apolaires, 25% d'un alcool éthylénique auquel est attribuée la structure 34 (Fig. 5) sur la base des résultats suivants: (a) le pic moléculaire $M^+ = 516$ montre que la réaction s'est effectuée avec perte d'une molécule d'eau; (b) l'hydroxyle restant est fixé sur un cycle à cinq atomes de carbone puisque par oxydation on observe la formation d'un produit carbonylé 34a qui absorbe à 1740 cm⁻¹; et (c) le produit de réduction de 34a conduit à l'alcool 34b épimère de 34. La même inversion de configuration s'observe dans la séquence 35 → 36 → 37 (Fig. 5) qui est caractéristique du motif cis hydrindénone des stéroïdes. Elle a déjà été signalée par Jacquesy *et al.*¹⁵

Par conséquent, les cycles C' et D' dans 34, 34a et 34b sont en jonction cis, le méthyle 18' a la même position que dans le produit de départ 4 et la double liaison a migré en 8'. C'est le résultat d'une transposition spinale partielle. Elle s'accompagne de l'inversion des carbones 5', 9' et 10'. Ceci définit donc la structure de l'ensemble des cycles A' B' C' et D' dans 34, 34a et 34b.

Au niveau du cycle D, la perte de l'hydroxyle en 17a s'accompagne de l'apparition d'une liaison éthylénique comme le montrent à la fois la spectrographie de masse ($M^+ = 516$) et de RMN (pas d'hydrogènes vinyliques). Cette modification structurale est identique à celle intervenant sur 38 qui conduit à 39 dans les mêmes conditions expérimentales. On retrouve en effet pour le composé octacyclique 34, les signaux de RMN du D-homo stéroïde 39: un doublet à 9.26 τ ($J = 6$) et un singulet à 9.23 τ correspondant au méthyle 19.

Tableau 3.

	CH,18'	CH,5'	CH,19	CH,17a	CH,18
34	9.00	9.15	9.23	d 9.25 J = 6 Hz	
37	9.05	9.16			
39			9.23	d 9.25 J = 6 Hz	
40	9.13	9.13	9.13		8.92
41	9.09	9.14	9.23		8.92

La réaction conduisant de 4 à 34 est donc une transposition spinale qui se traduit par la migration de la double liaison Δ^1 vers le cycle pentagonal, accompagnée de la deshydratation de l'hydroxyle 17a et de la migration du méthyle 19. Ce résultat est confirmé par l'absence d'absorption UV, caractéristique du diène conjugué qui aurait sûrement pris naissance si la liaison éthylénique avait migré vers le cycle D hexagonal.

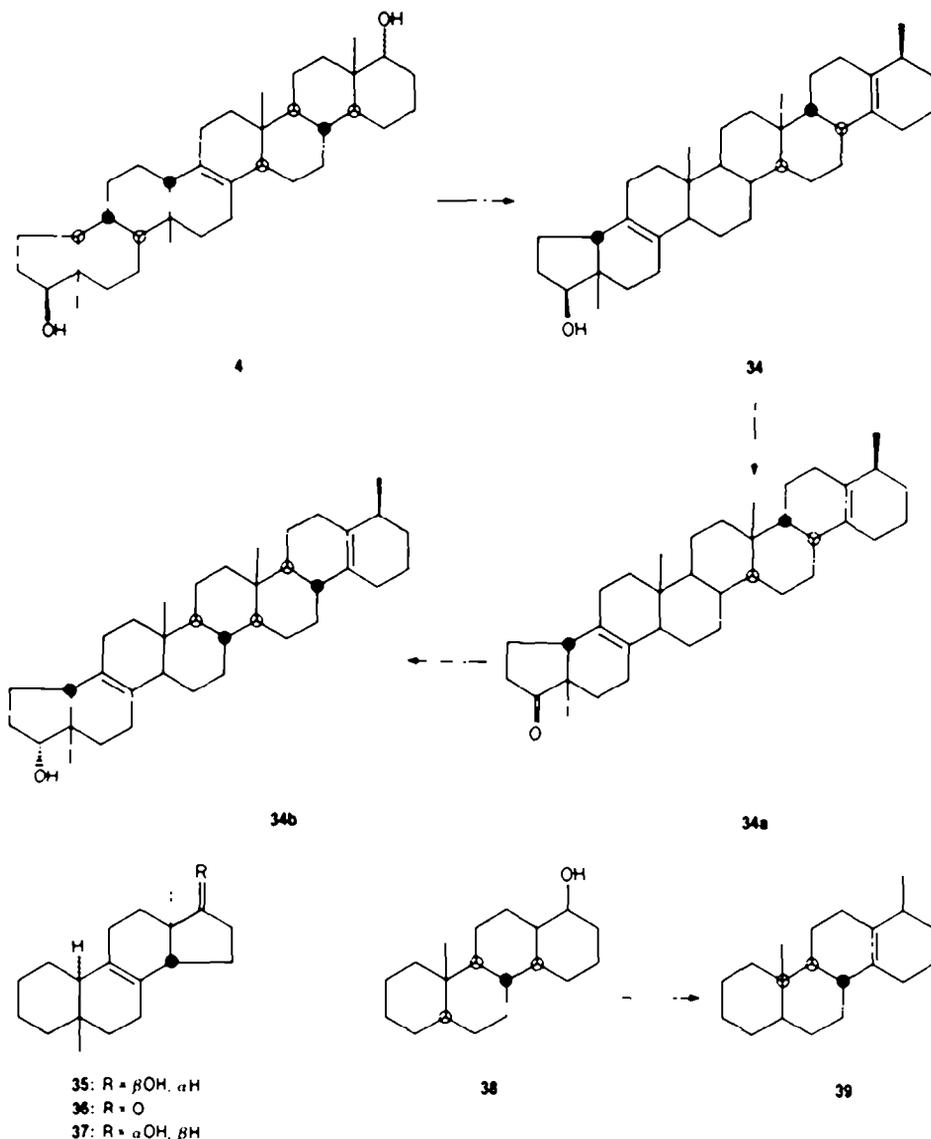


Fig. 5.

Transposition de la dicétone 3

Elle est effectuée dans le système méthanol/acide sulfurique 50/50, car la transposition ne s'effectue pas dans les conditions précédemment utilisées pour le diol 4.

Le produit brut de réaction donne en CPV des pics de temps de rétention très faibles correspondant à des produits sans fonctions oxygénées (50% environ), qui n'ont pas été analysés et deux pics de temps de rétention supérieur à celui du produit de départ. Ces deux composés sont isolés par chromatographie sur colonne; ils présentent les caractères suivants: (a) l'IR montre la présence de deux bandes carbonyle à 1710 et 1740 cm^{-1} , caractéristiques d'une cyclohexanone et d'une cyclopentanone; (b) même pic moléculaire $M^+ = 530$; ce sont donc deux isomères du produit de départ 3.

Les données spectrométriques et analytiques limitées par les faibles quantités de produits obtenus ne nous ont pas permis de définir avec certitude leur structure globale. On a cependant établi la structure au niveau des cycles terminaux et proposé pour chacun d'eux une formule probable.

Le plus retenu sur silice **40** possède un spectre de RMN sur lequel on observe *seulement* deux signaux: l'un à 8.92 τ , l'autre à 9.13 τ dont l'intensité correspond à trois méthyles (Tableau 3).

Le premier de ces signaux est attribué au méthyle 18 que l'on retrouve au même champ dans les précurseurs 3 et 33, ainsi que chaque fois que l'on a ce même motif trans α -décalone (Tableau 2). Le signal commun aux trois autres méthyles permet de supposer que les méthyles 19 et 19' occupent des positions relatives analogues et sont proches du plan de la double liaison éthylénique, donc déblindés, ce qui justifie qu'ils soient superposés au méthyle 18'. Les jonctions AB cis et A'B' cis et la double liaison en 3 de la formule **40** satisfont à ces données.

Le dichroïsme circulaire de **40** est positif: $\Delta\epsilon = -1.65$ à 305 nm et possède l'allure caractéristique du chromophore transhydrindanone que l'on trouve dans de nombreux stéroïdes comme par exemple l'épiandrostérone.¹⁶ Ceci montre que le carbonyle pentagonal a même environnement dans **40** et dans le produit de départ 3 si l'on admet que le DC du carbonyle hexagonal (qui est faible:

$\Delta\epsilon = -0.23$ à 287 nm et additif dans une telle structure) ne minore que de très peu le dichroïsme total.

L'autre isomère **41** possède une RMN différente (Tableau 3) et un dichroïsme nul. Le signal de RMN à 8.92 indique que le motif méthyl transdéalone n'est pas modifié. La position des autres signaux par rapport à ceux de **40** est d'interprétation difficile. La valeur faible de l'absorption dichroïque montre que le motif transhydrindanone a disparu. Cette valeur est compatible avec le motif cishydrindanone proposé dans **41** qui résulterait de la migration du méthyle 19' et de la localisation de la double liaison en position 8'. Bien que l'on ne puisse pas proposer une structure qui soit indubitable, les résultats expérimentaux montrent que les modifications apportées au produit de départ **3** concernent seulement les cycles A', B', C' et D'.

CONCLUSION

Le fait que dans les deux transpositions étudiées, la double liaison se rapproche du système hydrindane, montre que la tension intracyclique qui lui est associée a un effet orienteur très net sur le cours de ces réactions. En d'autres termes, ces résultats sont en accord avec l'hypothèse que la tension intracyclique constitue l'effet directeur des transpositions spinales dans le cas où le squelette est seulement hydrocarboné ou peu fonctionnalisé. Dans le cas présent, la position des fonctions (OH ou C=O) à l'extrémité de la chaîne spinale et leur symétrie sont telles que l'on peut considérer leur effet orienteur comme nul.

PARTIE EXPERIMENTALE

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°C dans le chloroforme anhydre sur un polarimètre Roussel-Jouan électronique. Les spectres IR sont enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 450. Les spectres UV sont enregistrés dans l'éthanol (sauf indication contraire) sur un appareil Unicam SP 700.

Les spectres RMN ont été pris dans le deutérochloroforme sur appareil Varian A 60 ou HA 100. Les déplacements chimiques sont exprimés en τ les constantes de couplage en Hz, le tétraméthylsilane servant de référence interne. Les spectres des composés **34**, **40** et **41** ont été enregistrés sur appareil Cameca, à 250 Mz en transformées de Fourier, au laboratoire du Professeur Crevat à la Faculté de Pharmacie de Marseille, par Mademoiselle Noailly que nous remercions vivement pour son aide.

Les déterminations microanalytiques du carbone et de l'hydrogène ont été réalisées au laboratoire du CNRS à Montpellier, celles de l'oxygène au laboratoire du CNRS de Thiais.

Les spectres de masse ont été enregistrés à la Faculté des Sciences de Montpellier, sur appareil JEOL J M S D 100.

Acide cétonique **6**

Le cétone **6** a été préparé par oxydation périodique-permanganique de l'acétate de testostérone **5**, selon la méthode de Edward *et al.*¹⁷ A partir de 10 g de produit de départ, on recueille 8 g d'une huile ayant les caractéristiques de l'acide cherché. IR 3200, 2600, 1735, 1705, 1250 cm^{-1} .

Action de l'éthylène glycol sur **6**

10 g d'acide cétonique dissous dans 160 ml de benzène et 5 ml d'éthylène glycol avec 150 mg d'acide paratoluène sulfonique sont portés à reflux pendant 1.5 h avec séparateur d'eau. L'extraction habituelle donne 9 g d'une huile visqueuse **7** que l'on utilise sans autre purification.

Dihydroxy-3,17 β éthylènedioxy-5 diphenyl-3,3 séco-3,5 nor-4 androstane **8**

On prépare environ 27 g de bromure de phényl magnésium par action de 3 g de magnésium sur 24 g de bromobenzène dans l'éther anhydre. On ajoute 9 g de dicétal **7** dans 30 ml de benzène anhydre. Après 1 h d'ébullition à reflux, on procède à l'extraction habituelle qui permet de recueillir 15 g d'huile. Cette huile est chromatographiée sur colonne de 350 g de silice. L'éluion par le mélange benzène-éther 50/50 donne 11 g de produit **8**. F = 89-91°C, $[\alpha]_D^{25} = -3^\circ$, IR (KBr): 3440, 3080, 3060, 3020, 1600, 1495 cm^{-1} . Analyse: Calc. (C₃₂H₄₂O₄) C, 78.83; H, 8.63; O, 13.04; Tr. C, 78.72; H, 8.26; O, 13.04%.

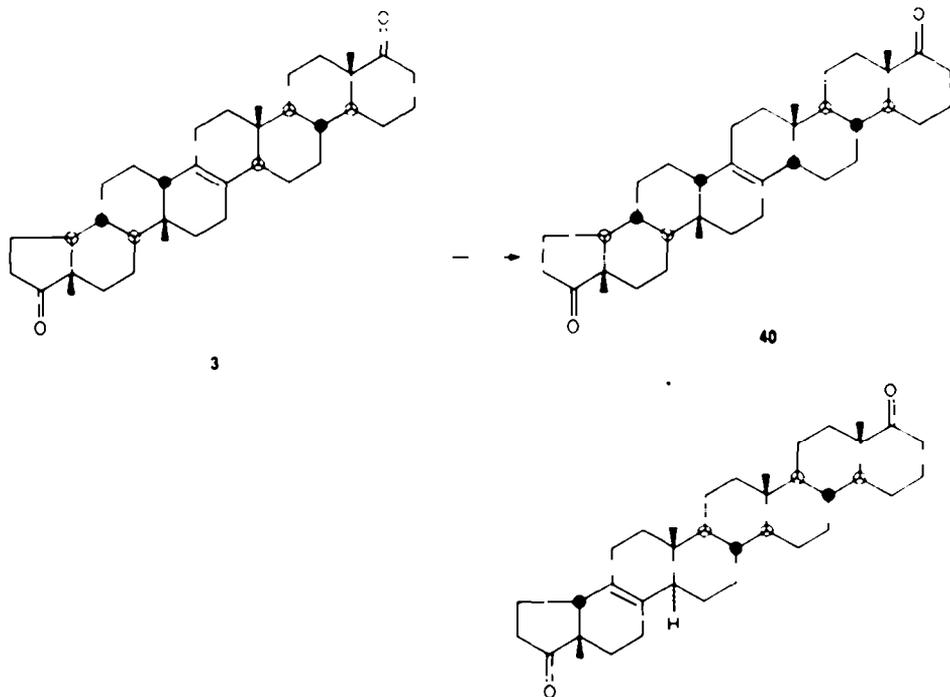


Fig. 6.

Hydroxy-17 β oxo-5 diphenyl-3,3 s \acute{e} co-3,5 nor-4 androst \acute{e} ne-2 9

11 g de diphenyl carbinol 8 dissous dans 500 ml d'acide acétique à 10% d'eau, sont portés 1 h à reflux. Par addition d'eau, on obtient un précipité qui est essoré et chromatographié sur 200 g de silice. L'éther de pétrole/éther 70/30 élue 1,3 g de **9b**. L'éther de pétrole/éther 50/50 élue 6 g de **9a**. F = 81–83°C, $[\alpha]_D^{25} = +113^\circ$. UV $\lambda_{max} = 253$ nm, ϵ , 15.000. IR (KBr): 3440, 3080, 3060, 3020, 1700, 1600, 1492 cm⁻¹. Calc. (C₂₆H₃₀O₂) C, 84.07; H, 8.47; O, 7.47; Tr. C, 83.50; H, 8.56; O, 8.02%.

Acétoxy-17 β oxo-5 diphenyl-3,3 s \acute{e} co-3,5 nor-4 androst \acute{e} ne-2 9b

6 g de l'alcool **9a** sont acétylés dans 50 ml de pyridine et 50 ml d'anhydride acétique jusqu'à disparition du produit de départ. L'addition d'eau fait précipiter 6 g d'acétate **9b**. F = 179–181°C, $[\alpha]_D^{25} = +110^\circ$. UV $\lambda_{max} = 253$ nm, ϵ , 15.000. IR (KBr): 3080, 3060, 3020, 1735, 1730, 1705, 1600, 1495 cm⁻¹. Calc. (C₂₈H₃₀O₃) C, 81.66; H, 8.14; O, 10.20; Tr. C, 81.10; H, 8.17; O, 10.89%.

Hydroxy-5 acétoxy-17 β diphenyl-3,3 s \acute{e} co-3,5 nor-4 androst \acute{e} ne-2 10 et 11

7 g de l'acétate **9b** dissous dans 100 ml de benzène anhydre sont versés sur 7 g de tertibutoxy alumino hydrure de lithium dans 100 ml d'éther anhydre, et protégés à reflux durant 3 h. Après décomposition de l'excès d'hydrure et extraction habituelle, on recueille 7 g d'un mélange de **10** et **11**. Une chromatographie sur 280 g d'alumine (activité II, III) permet d'éluer par le mélange éther de pétrole/éther 80/20, 4 g de **10**. F = 71–73°C, $[\alpha]_D^{25} = +14^\circ$. UV $\lambda_{max} = 252$ nm, ϵ , 16.500. IR (KBr): 3460, 3080, 3060, 3020, 1730, 1725, 1600, 1495 cm⁻¹. (CHCl₃): (0.02 M) 3585 cm⁻¹ (0.1 M) 3585 cm⁻¹. Calc. (C₂₇H₃₀O₂) C, 81.31; H, 8.53; O, 10.16; Tr. C, 81.44; H, 8.94; O, 10.02%. Par le mélange éther de pétrole/éther 70/30, 1.5 g de **11** est obtenu. F = 143–5°C, $[\alpha]_D^{25} = +90^\circ$. UV $\lambda_{max} = 252$ nm, ϵ , 15.500. IR (KBr): 3460, 3080, 3060, 3020, 1735, 1730, 1600, 1495, 770, 760 cm⁻¹. Calc. (C₂₇H₃₀O₂) C, 81.31; H, 8.53; O, 10.16; Tr. C, 80.70; H, 8.70; O, 10.75%.

Action du chlorure de thionyle sur 1 alcool 11

1.5 g d'alcool **1** est dissous à 0°C dans 70 ml de pyridine anhydre. On ajoute goutte à goutte 10 ml de chlorure de thionyle. Après 1 h de réaction l'excès de SOCl₂ est décomposé sur de la glace pilée.

On neutralise à la soude, extrait à l'éther et recueille 1.5 g de produit brut. Une chromatographie sur 50 g de silice donne par élution avec le mélange éther de pétrole/éther 90/10, 900 mg de diène **13**. F = 108–110°C, $[\alpha]_D^{25} = +71.5^\circ$. UV $\lambda_{max} = 252$ nm, ϵ , 17.000. IR (KBr): 3080, 3060, 3010, 1735, 1600, 1495 cm⁻¹. Calc. (C₂₇H₃₀O₂) C, 84.54; H, 8.43; O, 7.04; Tr. C, 84.46; H, 8.40; O, 6.90%.

Dihydroxy-5 β 17 β diphenyl-3,3 s \acute{e} co-3,5 nor-4 androst \acute{e} ne-2

500 mg de l'alcool **10** dissous dans 20 ml d'éther anhydre sont traités à reflux par 300 mg d'aluminohydrure de lithium pendant 1 h. Après décomposition de l'excès d'hydrure et élimination habituelle du solvant, on recueille 490 mg de diol **15**. F = 85–87°C. IR (KBr): 3330, 3080, 3060, 3020, 1600, 1495 cm⁻¹.

Dioxo-5,17 diphenyl-3,3 s \acute{e} co-3,5 nor-4 androst \acute{e} ne-2

400 mg du diol précédent dissous dans le minimum d'acétone sont traités par 0.5 ml de réactif de Jones. L'addition d'eau fait précipiter la dicétone que l'on recristallise dans le méthanol. F = 58–60°C. IR (KBr): 3080, 3060, 3020, 1735, 1700, 1600, 1495 cm⁻¹.

Diphenyl-3,3 s \acute{e} co-3,5 nor-4 androst \acute{e} ne-2 12

300 mg de dicétone sont portés une 1/2 h à reflux dans 10 ml d'éthylène glycol auxquels sont ajoutés 0.3 ml d'hydrazine à 98%. Après refroidissement et addition de 300 mg de soude dissous dans le minimum d'eau, la solution est portée 0.5 h à ébullition. Ensuite, on distille l'eau et l'excès d'hydrazine. Lorsque la température a atteint 190°, le mélange réactionnel est porté 2 h à reflux. Après refroidissement, addition d'eau, extraction à l'éther et évaporation des solvants, on recueille une huile marron qui, par filtration sur 10 g de silice, donne 100 mg d'une huile incolore. IR: 3080, 3060, 3020, 1600, 1495 cm⁻¹. Calc. (C₂₆H₂₆) C, 90.39; H, 9.61; Tr. C, 90.75; H, 9.80%.

Hydroxy-17 β s \acute{e} co-2,5 dinor-3,4 androst \acute{e} ne-5 oïque-2 14

3.5 g de diène **13** dissous dans 150 ml d'acide acétique sont portés à 65°C. On ajoute en 15 min 23 ml d'une solution de 3.15 g d'anhydride chromique dans 30 ml d'acide acétique à 10% d'eau. On suit l'évolution de la réaction par CCM. Dès que le produit de départ a disparu (environ 20 min), on stoppe la réaction par addition d'eau. Une première extraction à l'éther donne un résidu huileux qu'on reprend par une solution 1 N de soude jusqu'à pH basique. Une deuxième extraction à l'éther élimine les produits secondaires. Les eaux basiques acidifiées par une solution à 20% de HCl sont extraites trois fois à l'éther. Les éthers lavés à l'eau, séchés et concentrés donnent 1.9 g d'acide **14** qu'on purifie par élution au mélange benzène/éther 70/30 sur 100 g de silice. F = 166–168°C, $[\alpha]_D^{25} = -1^\circ$. IR (KBr): 3430, 3015, 1712, 1450 cm⁻¹.

Oxo-17 s \acute{e} co-2,5 dinor-3,4 androst \acute{e} ne-5 oïque-2 16

1.9 g d'acide **14** dissous dans le minimum d'acétone sont traités par 2 ml de réactif de Jones. L'addition d'eau fait cristalliser 1.8 g du s \acute{e} co acide **16**. F = 161–162°C, $[\alpha]_D^{25} = -42^\circ$. IR (KBr): 3140, 3080, 3015, 1730, 1710, 1460, 1400 cm⁻¹. Calc. (C₂₇H₃₀O₂) C, 73.88; H, 8.75; O, 17.37; Tr. C, 73.59; H, 8.69; O, 17.63%.

Oxo-17 s \acute{e} co-2,5 dinor-3,4 androst \acute{e} ne-5 oate-2 de méthyle 17

1.8 g de l'acide **16** sont portés 0.5 h à reflux dans 180 ml de méthanol avec 18 ml d'HCl concentré. Après addition d'eau, extraction à l'éther et séchage des solvants, une chromatographie sur 90 g de silice permet d'éluer au mélange éther de pétrole/éther 65/35, 1.3 g de l'ester méthylique **17** (huileux). IR (NaCl): 3015, 1735, 1460, 1380, 1250 cm⁻¹. Calc. (C₂₈H₃₀O₂) C, 74.44; H, 9.03; Tr. C, 73.30; H, 8.94%.

Ethylènedioxy-17 s \acute{e} co-2,5 dinor-3,4 androst \acute{e} ne-5 oate-2 de méthyle 18

1 g d'ester méthylique **17** sont portés 5 min à reflux dans 3 ml d'une solution de 60 mg d'APTS dans 1 ml d'éthylène glycol et 2 ml d'orthoformiate d'éthyle. L'addition d'eau suivie de la neutralisation au bicarbonate et de l'extraction à l'éther donne 950 mg du produit **18** que l'on recristallise dans le méthanol contenant une goutte de pyridine. F = 118–120°C, $[\alpha]_D^{25} = -33^\circ$. IR (KBr): 3020, 1730, 1220, 1180 cm⁻¹. Calc. (C₂₉H₃₀O₄) C, 71.82; H, 9.04; O, 19.14; Tr. C, 71.65; H, 9.03; O, 18.49%.

Hydroxy-2 éthylènedioxy-17 s \acute{e} co-2,5 dinor-3,4 androst \acute{e} ne-5 19

900 mg d'ester **18** dissous dans 60 ml d'éther anhydre sont traités 0.5 h à reflux par 900 mg d'aluminohydrure de lithium dans 30 ml d'éther anhydre. Après décomposition de l'excès d'hydrure par une solution saturée de tartrate de potassium et de sodium, une extraction à l'éther donne 800 mg d'une huile incolore qu'on utilise sans autre purification. $[\alpha]_D^{25} = -21^\circ$. IR (NaCl): 3350, 3015, 1660 cm⁻¹. Calc. (C₂₉H₃₀O₃) C, 74.47; H, 9.87; Tr. C, 73.44; H, 9.75%.

Tosyloxy-2 éthylène dioxy-17 s \acute{e} co-2,5 dinor-3,4 androst \acute{e} ne-5 20

A 800 mg de **19** dissous dans le minimum de pyridine, on ajoute 2.5 g de chlorure de tosyloxy. La solution est abandonnée 2 h à 4°C. L'addition d'eau ne faisant pas précipiter le produit, on procède à une extraction à l'éther; les éthers acidifiés par HCl 20%, puis neutralisés par NaOH 10%, sont lavés à l'eau, séchés et concentrés. On recueille 1.1 g de tosylate huileux **20**. IR (NaCl): 3070, 3015, 1660, 1495, 1190, 1180, 1100 cm⁻¹.

Iodo-2 éthylènedioxy-17 s \acute{e} co-2,5 dinor-3,4 androst \acute{e} ne-5 1

1.1 g de tosylate **20** sont dissous dans 30 ml d'acétone auxquels on ajoute 1.1 g d'iodure de sodium, et portés à reflux 1 nuit. Le précipité formé est essoré et lavé à l'acétone. Le solvant est évaporé, et les cristaux obtenus repris par l'éther qu'on lave avec une solution de Na₂S₂O₃; la phase étherée est lavée à l'eau, séchée puis concentrée: on obtient 850 mg de cristaux qu'on recristallise dans le méthanol. F = 108–110°C, $[\alpha]_D^{25} = -11^\circ$. IR (KBr): 3015, 1660, 1360, 1340 cm⁻¹. UV $\lambda_{max} = 205$ nm, ϵ , 2000, ϵ , 258 nm, ϵ , 850. Calc. (C₂₉H₃₀O₃I) C, 54.80; H, 6.97; O, 7.69; Tr. C, 55.43; H, 7.11; O, 7.80%. Masse: M⁺ 416.

Préparation de l'oxazolidine 24 à partir du dioxo-3,17 androstène-4 21. Hydroxy-17 β cyano-17 oxo-3 androstène-4 22

10 g de dioxo-3,17 androstène-4 21 sont dissous dans 100 ml d'acétone cyanhydrine auxquels on ajoute 2 ml de soude aqueuse à 10%. On maintient la solution 1.5 h sous forte agitation, entre 10 et 15°. Le mélange est jeté dans 2.5 l d'eau contenant 2.5 ml d'acide acétique. Le précipité est essoré puis séché; on recueille 9 g de cyanhydrine 22. $F = 200-203^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +50^\circ$. IR (KBr): 3240, 2230, 1600, 1610 cm^{-1} . UV $\lambda_{\text{max}} = 240 \text{ nm}$, ϵ , 16,500. Calc. ($\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{N}$) C, 76.64; H, 8.68; Tr. C, 76.40; H, 8.65%.

Acétoxy-17 β cyano-17a oxo-3 androstène-4 23

9 g de cyanhydrine 22 sont dissous dans 50 ml de pyridine et 50 ml d'anhydride acétique. Après 24 h à température ambiante, le mélange est jeté sur de la glace pilée. Le précipité essoré et séché donne 9 g de produit 23. $F = 154-156^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +38^\circ$. IR (KBr): 2240, 1758, 1675, 1620 cm^{-1} . UV $\lambda_{\text{max}} = 240 \text{ nm}$, ϵ , 16,500. Calc. ($\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{N}$) C, 74.33; H, 8.22; Tr. C, 74.16; H, 8.35%.

Hydroxy-3 β oxazolidine-17,17 androstène-4 24

9 g d'aluminohydrure de lithium sont dissous dans 300 ml d'éther anhydre. 9 g de 23 dissous dans 300 ml de benzène anhydre sont versés goutte à goutte à température ambiante, en 40 min. On maintient l'agitation 30 min puis on porte à reflux 30 min. L'excès d'hydrure est décomposé par l'eau, les solvants organiques évaporés et le précipité obtenu filtré et séché soigneusement. Le solide est extrait au soxhlet par l'acétone. Après évaporation du solvant et élimination de l'oxyde de mésityle formé au cours de l'extraction on recueille 5 g d'oxazolidine que l'on utilise sans autre purification.

Hydroxy-3 β oxo-17a D homo androstène-4 26

A 5 g du produit précédent dissous dans 30 ml d'acide acétique dilués par 600 ml d'eau, on ajoute à 0° et par petites fractions, une solution de 1.5 g de nitrite de sodium dans 60 ml d'eau. Après 3 h à 0° et une nuit à température ambiante, on filtre le précipité que l'on reprend par l'acétate d'éthyle. La phase organique traitée de façon habituelle conduit à 2 g de produit. Une chromatographie sur 100 g d'alumine permet d'éluer au mélange éther de pétrole/éther 75/25 (a) 1.1 g de 26. $F = 135-137^\circ$, IR (KBr): 3460, 1690, 1270 cm^{-1} . Calc. ($\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_2$) C, 79.42; H, 10.00; Tr. C, 78.80; H, 9.78%; (b) 20 mg de 25. $F = 208-210^\circ$, IR (KBr): 3410, 1695, 1280 cm^{-1} .

Dioxo-3,17a D-homo androstène-4 27

850 mg de l'alcool 26 dissous dans le minimum d'acétone sont oxydés par le réactif de Jones. L'addition d'eau fait apparaître des cristaux qui, après séchage et recristallisation dans MeOH/CHCl₃, donnent 750 mg de 27. $F = 175-177^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +54^\circ$. IR (KBr): 1700, 1670, 1615 cm^{-1} . UV $\lambda_{\text{max}} = 240 \text{ nm}$, ϵ , 16,000; Calc. ($\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_2$) C, 79.95; H, 9.39; O, 10.65; Tr. C, 79.24; H, 9.34; O, 10.63%. Masse M⁺ Calc. 300.42; Tr. 300.

Oxo-3 éthylène dioxy-17a d-homo androstène-4 2

750 mg de la dicétone 27 sont dissous dans 17 ml d'éthylène dioxy-2,2 butane préparés suivant la méthode de Ringold,¹⁸ auxquels on ajoute 15 mg d'acide paratoluène sulfonique. Après 3 h d'agitation à température ambiante, on neutralise l'APTS, élimine les solvats et recueille 1 g d'huile. Une chromatographie sur 60 g d'alumine permet d'éluer successivement: (a) au mélange éther de pétrole/éther 80/20, 150 mg de dicétal 28. $F = 222-224^\circ$, IR (KBr): 1260, 1190, 1185, 1135, 1110 cm^{-1} ; Calc. ($\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_4$) C, 74.19; H, 9.34; O, 16.47; Tr. C, 74.64; H, 9.16; O, 16.40%. (b) au mélange éther de pétrole/éther 70/30, 750 mg de monocétal 2, $F = 142-144^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +33^\circ$, IR (KBr): 1675, 1615, 1230, 1130, 1095 cm^{-1} ; UV $\lambda_{\text{max}} = 241 \text{ nm}$, ϵ , 15,500; Calc. ($\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_2$) C, 76.70; H, 9.36; O, 13.93; Tr. C, 76.43; H, 9.33; O, 14.19%. (c) au mélange éther de pétrole/éther 50/50, 100 mg de produit de départ 27.

Composé de condensation 29.

On porte à reflux sous azote 15 ml d'une solution de tertibutylate de potassium formée par dissolution de 1 g de K dans 50 ml d'alcool tertibutylque. On ajoute 300 mg de cétone éthylénique 2 dans 15 ml de tertibutanol bouillant. 400 mg de

dérivé iodé 1, dissous dans 50 ml de tBuOH sont ajoutés par petites fractions en 1.5 h. Après avoir maintenu le reflux 1.5 h, on ajoute de l'eau, évapore le solvant et extrait 3 fois au CHCl₃. On recueille 700 mg d'un résidu huileux. La chromatographie préparative sur plaque de silice fluorescente (épaisseur 2 mm) (solvant de migration benzène/acétate d'éthyle 70/30) permet de séparer trois fractions: (a) 250 mg de cétone éthylénique 2; (b) 120 mg de produit de condensation 29, $F = 108-110^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +14^\circ$, IR (KBr): 1665, 1605, 1190, 1175 cm^{-1} , UV $\lambda_{\text{max}} = 251 \text{ nm}$, ϵ , 9800; Masse $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}$, 632.89; Trouvé M⁺ 632.5, (c) 280 mg de produit iodé 1.

Réaction de Birch sur le composé 29

A une solution de 30 mg de lithium dans 30 ml de NH₃ liquide on ajoute goutte à goutte 120 mg de 29 dans 5 ml de dioxane. Après 5 min d'agitation on décompose le complexe par 500 mg de NH₄Cl et on extrait au CHCl₃. On recueille 118 mg d'un mélange de cétone 32 et d'alcool 30 que l'on traite par 50 mg d'aluminohydrure de lithium à reflux dans 20 ml de benzène anhydre. La purification sur 5 g de silice du produit obtenu, donne 85 mg de l'alcool 30. $F = 85-84^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = -4^\circ$; IR (KBr): 3440, 1130, 1105 cm^{-1} ; Masse $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}$, 636.92; Trouvé M⁺ 637.

Oxydation de l'alcool 30

70 mg de l'alcool 30 dissous dans le minimum d'acétone sont oxydés par 0.2 ml de réactif de Jones. On obtient 70 mg de composé 32 que l'on recristallise dans MeOH/CHCl₃. 32 fond en se décomposant. UV $\lambda_{\text{max}}(\text{cristallisé}) = 205 \text{ nm}$, ϵ , 7000; IR (KBr): 1700, 1610, 1175, 1100 cm^{-1} . Masse $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}$, 634.91. Trouvé M⁺ 635.

Cyclisation de la cétone 32

On maintient sous agitation à température ambiante pendant 3 h une solution de 60 mg de 32 dans 7 ml de benzène anhydre et 0.1 ml d'éthérate de trifluorure de bore fraîchement redistillé. Après neutralisation au bicarbonate de sodium et élimination des solvants, on recueille 80 mg d'une huile qui, par chromatographie sur 5 g de silice donne, au mélange éther de pétrole/éther 80/20, 40 mg de 33a. $F = 285-287^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +14^\circ$; IR (KBr): 1740, 1695 cm^{-1} . UV $\lambda_{\text{max}}(\text{cristallisé}) = 205 \text{ nm}$, ϵ , 16,000; Masse: $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_2$, 528.79. Trouvé M⁺ 528.

Hydrogénation du diène 33a

20 mg de diène 33a dissous dans 3 ml d'acétate d'éthyle sont hydrogénés pendant 1 h sous 1 atmosphère, en présence d'oxyde de platine. Après élimination du catalyseur et des solvants, on obtient un produit pâteux 3, même après purification sur 1 g de silice. IR (CHCl₃): 1740, 1710 cm^{-1} . UV $\lambda_{\text{max}}(\text{cristallisé}) = 207 \text{ nm}$, ϵ , 8700; Masse $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}$, 530.80. Trouvé M⁺ 530.

Réduction de la dicétone 3

20 mg de 3 dissous dans 5 ml de dioxane sont traités 1 h à température ambiante par 20 mg de borohydrure de sodium. On obtient un mélange de diol 4 et de monocétone que l'on sépare par CCM préparative de silice (solvant de migration: hexane/acétate d'éthyle 80/20). On obtient (a) diol octacyclique 4 (12 mg), IR (CHCl₃): 3602, 1450, 1380, 1050 cm^{-1} , Masse: $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}$, 534.83. Trouvé M⁺ 534. (b) monocétone (3 mg), IR (CHCl₃): 3620, 3020, 1740, 1450 cm^{-1} .

Transposition du diol 4

8 mg de diol, dissous dans 0.5 ml de benzène anhydre, sont traités à température ambiante pendant 2 h, par 1 ml d'éthérate de BF₃. Le milieu réactionnel, dilué à l'éther, est neutralisé par une solution saturée de bicarbonate de Na. Après séchage et évaporation de solvants, on recueille 8 mg d'huile. Une chromatographie sur 1 cc d'alumine conduit à 2 mg de 34, semi cristallisé IR (CHCl₃) OH: 3460 cm^{-1} . M⁺ = 516. RMN, voir Tableau 3.

Transposition de la dicétone 3

A 8 mg de dicétone dissous dans 1 ml MeOH, on ajoute goutte à goutte en 0.5 h, 1 ml d'acide sulfurique concentré. L'agitation est maintenue à la température de 40° pendant 1 h. Après addition d'eau, l'extraction au chloroforme s'effectue de manière habituel-

le. On recueille 8 mg de produit semi cristallisé. Une chromatographie sur 3 g d'Al₂O₃ permet d'éluer successivement au mélange éther de pétrole/éther 50/50. (a) 1 mg de **40**. IR (CHCl₃): 1740, 1695 cm⁻¹. M⁺: 530; (b) 2 mg de **40** + **41**; (c) 1 mg de **41** qui présente les mêmes caractéristiques spectrales que **40**.

Hydroxy-17β méthyl-5β nor-19 (14β) androstène-8 35

A 1 g d'hydroxy-17β androstène-5 dissous dans 10 ml MeOH, on ajoute en 15 mn. 100 ml de H₂SO₄ concentré en veillant à ce que la température ne dépasse pas 15°. Le mélange est versé sur de la glace pilée et extrait au CHCl₃. La phase organique, neutralisée à la soude, est lavée, séchée et concentrée. On recueille 1 g d'huile qu'on chromatographie sur 50 g d'alumine. L'alcool **35**, huileux, est élué au mélange éther de pétrole/éther 80/20. [α]_D²⁰ = +65°; IR (NaCl): 3360, 1120, 1050 cm⁻¹. Calc. (C₁₉H₃₀O) C, 83.15; H, 11.02; O, 5.83; Tr. C, 83.25; H, 11.10; O, 5.78%.

Oxo-17 méthyl-5β nor-19 (14β) androstène-8 36

200 mg de l'alcool **35** dissous dans le minimum d'acétone sont traités par 0,5 ml de réactif de Jones. Après traitement habituel, on recueille 200 mg de cétone **36** sous forme d'une huile. IR: 1730 cm⁻¹. Calc. (C₁₉H₂₈O) C, 83.77; H, 10.36; O, 5.87; Tr. C, 83.48; H, 10.30; O, 5.95%.

Hydroxy-17α méthyl-5β nor-19 (14β) androstène-8 37

100 mg de cétone **36** dissous dans 20 ml d'éther anhydre sont traités à reflux, pendant 1 h par 50 mg d'AlLiH₄. Après traitement habituel, on recueille 100 mg de **37** qu'on purifie par filtration sur 5 g d'alumine. IR (KBr): 3350, 1115, 1105 cm⁻¹.

Méthyl-17 D-homo androstène-13 39

A 30 mg d'hydroxy-17β D-homo androstane **38** dissous dans 0,5 ml de benzène anhydre, on ajoute 1 ml d'étherate de trifluorure de bore. Le mélange réactionnel est porté 0,5 h à reflux. Après neutralisation et extraction habituelle, on recueille 30 mg d'un résidu que l'on chromatographie sur alumine. Le produit **39** est élué à l'éther de pétrole. F: 168-170°. IR: 1445, 1380, 1350, 775, 710 cm⁻¹.

BIBLIOGRAPHIE

¹J. Bascoul, B. Cocton et A. Crastes de Paulet, *Tetrahedron Letters* 2401 (1969).

- ²R. Bucourt et D. Hainaut, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1366 (1965).
³C. Djerassi, *Steroid Reactions*, p. 258. Holden Day, San Francisco (1963).
⁴R. B. Boar, D. W. Hawkins, J. F. McGhie et D. H. R. Barton, *J. Chem. Soc. Perkin I* 654 (1973).
⁵D. N. Jones, D. A. Lewton, J. D. Msonthi et R. J. K. Taylor, *Ibid.* 2637 (1974).
⁶N. S. Baccha et D. H. Williams, *Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, pp. 50-51. Holden Day, San Francisco (1964).
⁷P. E. Georghiou et G. Just, *J. Chem. Soc. Perkin I* 70 (1973);
⁸G. Just et E. Lee-Ruff, *Can. J. Chem.* **44**, 2587 (1966); ⁹J. Levisalles, E. Rose et I. Tkatchenko, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 347 (1975).
¹⁰J. Fried et J. Edwards, *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, Van Nostrand-Reinhold, New York, Vol. I, p. 407; ¹¹A. Marquet, M. Dvolaitzky, H. B. Kagan, L. Mamlok, C. Ouannes et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim.* 1822 (1961).
¹²M. W. Guldberg et E. Wydler, *Helv. Chim. Acta* **26**, 1142 (1943); ¹³M. W. Gulberg, J. Sice, H. Robert et Pl. A. Plattner, *Ibid.* **30**, 1441 (1947); ¹⁴H. Heusser, P. Th. Herzig, A. Furst et Pl. A. Plattner, *Ibid.* **33**, 1093; (1950); ¹⁵M. Tiffeneau, P. Weill et B. Tchoubar, *Compt. rend.* **205**, 54 (1937).
¹⁶N. W. Atwater, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 847 (1960).
¹⁷I. Rothberg, J. C. King, S. Kirsch et H. Skinadow, *Ibid.* **92**, 2570 (1970).
¹⁸G. H. Douglas, J. M. H. Graves, D. Hartley, G. A. Hughes, B. J. McLoughlin, J. Didall et H. Smith, *J. Chem. Soc.* 5072 (1963); ¹⁹A. V. Zakharichev, I. Hora, S. M. Ananchenko et I. V. Torgov, *Tetrahedron Letters* 3583 (1966); ²⁰A. V. Zakharichev, S. N. Ananchenko et I. V. Torgov, *Steroids* **4**, 31 (1964).
²¹Ref. 6, p. 19.
²²C. Chavis, Thèse doctorat es-sciences Montpellier (1976) No. CNRS A0. 12.495.
²³J. C. Jacquesy, R. Jacquesy et G. Joly, *Tetrahedron Letters* 4739 (1972).
²⁴P. Crabbé, Applications de la dispersion rotatoire optique et du dichroïsme circulaire optique en chimie organique, p. 57. Gauthiers Villars, Paris (1968).
²⁵J. T. Edward, D. Holder, W. H. Lunn et I. Puskas, *Can. J. Chem.* **89**, 599 (1961).
²⁶H. J. Dauben, B. Loken et H. J. Ringold, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 1359 (1954).