

## LES DIMETHYL-2 $\xi$ , 17 $\alpha$ , $\Delta^9$ ET $\Delta^{9,11}$ NOR-19-TESTOSTERONES. CONFORMATION DU CYCLE A ET EQUILIBRES EN SOLUTION<sup>a</sup>

L. NEDELEC,<sup>b</sup> J. C. GASC, V. DELAROFF, R. BUCOURT et G. NOMINE  
Centre de Recherches Roussel Uclaf 93230 Romainville, France

(Received in France 13 January 1978; Received in the UK for publication 13 March 1978)

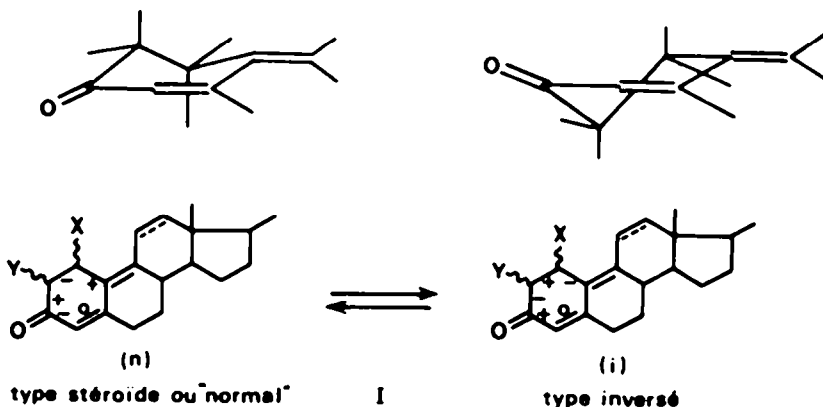
**Résumé**—On décrit la préparation des isomères  $\alpha$  et  $\beta$  en position 2 des diméthyl-2,17 hydroxy-17 $\beta$  estradiène-4,9 ones-3, 4, et des diméthyl-2,17 hydroxy-17 $\beta$  estratriène-4,9,11 ones-3, 21. La configuration en 2 est établie par voie chimique. Les courbes de dichroïsme circulaire (DC) de ces composés montrent qu'ils existent en solution sous forme d'un mélange en équilibre de deux conformères; la proportion de chacun d'eux dépendant de la configuration du méthyle en 2. Il apparaît que le cycle A des isomères 2 $\beta$  se trouve de préférence sous la conformation "demi-chaise inversée" tandis que la conformation "demi-chaise normale" du type stéroïde est stabilisée par la présence du méthyle en configuration 2 $\alpha$ . En milieu alcalin le méthyle en 2 des diénones 4 et des triénones 21 est artificiellement isomérisé. A l'équilibre, les courbes de DC obtenues sont identiques à celles de la diénone 1 et de la triénone 15 non substituées. Une explication de ce phénomène est donnée.

**Abstract**—The preparation of 2 $\alpha$ - and 2 $\beta$ -isomers of the 2,17-dimethyl-17 $\beta$ -hydroxy estra-4,9 diene-3-ones, 4 and the 2,17-dimethyl-17 $\beta$ -hydroxy estra-4,9,11 triene-3-ones, 21, is described and the configuration at C<sub>2</sub> established by chemical means. CD spectra show that these compounds exist in solution as an equilibrium mixture of two conformers, the proportion depending on the configuration of the methyl group on carbon 2. It appears that ring A of the 2 $\beta$  isomers is in a preferred "inverted half-chair" conformation while the "normal half-chair" conformation is favoured with the methyl group in the 2 $\alpha$ -configuration. In alkaline medium the methyl group at C<sub>2</sub> of the dienones 4 and the trienones 21 is partially isomerised and at equilibrium the resulting CD spectra are identical to those of the unsubstituted dienone 1 and trienone 15. An explanation of this phenomenon is given.

Les études conformationnelles entreprises par dichroïsme circulaire dans la série des diénones et triénones du type I (X = Y = H) ont montré que ces composés présentent en solution un équilibre entre les deux formes (n) et (i) caractérisées par une inversion du signe des dièdres au niveau du cycle A.<sup>1</sup>

Comme dans le cas des énones stéroïdes 1 $\xi$  méthylées céto-3  $\Delta^4$ , l'origine de cette stabilisation est essentiellement stérique, le méthyle en 1 se plaçant en position pseudoaxiale correspondant au minimum d'interactions avec le méthylène ou le méthine en 11.

Poursuivant l'étude conformationnelle des cétones



Il a été observé également que l'introduction d'un méthyle en position 1 (I, X = CH<sub>3</sub>, Y = H) stabilise la conformation du cycle A de telle sorte que les cétones 1 $\alpha$  méthylées ont la conformation (n) dite stéroïde<sup>1</sup> alors que les cétones 1 $\beta$  méthylées adoptent de préférence la conformation (i) dite inversée.<sup>2</sup>

<sup>a</sup>En hommage au Professeur E. Lederer pour son 70<sup>ème</sup> anniversaire.

<sup>b</sup>Par référence à la conformation la plus stable du cycle A des céto-3 $\Delta^4$  stéroïdes.

polyinsaturées I en relation avec leurs propriétés biologiques, il nous a paru intéressant d'examiner à l'aide du dichroïsme circulaire (DC) l'influence d'un méthyle en 2 (I, Y = CH<sub>3</sub>, X = H) sur la position d'équilibre entre les deux formes (n) et (i).

Ce travail sera complété par une étude de l'équilibre conformationnel en milieu alcalin, qui se trouve compliqué par l'existence d'un équilibre chimique entre les isomères 2 $\alpha$  et 2 $\beta$  méthylés provenant de la possibilité d'énolisation vers le carbone 2.

Mais, pour éviter toute erreur dans l'interprétation des

courbes de DC, il importait, dans un premier temps, de s'assurer par voie chimique de la configuration du méthyle en 2 des diénones, 4a, 4b et des triénones 21a et 21b obtenues par synthèse.

#### Synthèse, structure

Diméthyl-2 $\xi$ ,17 $\alpha$  hydroxy-17 $\beta$  estradiène-4,9 ones-3, 4a, 4b. L'introduction d'un méthyle sur le carbone 2 de la diénolone 1 a été réalisée par l'intermédiaire de l'hydroxy-méthylèneécétone 2, elle-même obtenue par condensation du formiate d'éthyle sur 1 selon Claisen. L'alcoylation de 2 par I CH<sub>3</sub> dans le diméthylformamide à température ambiante en présence de CO<sub>2</sub>K<sub>2</sub> a conduit directement, sans isolement de l'intermédiaire formylé 3, au mélange des deux dérivés monométhylés attendus 4a et 4b.<sup>c</sup>

Du fait de leurs différences de mobilité en CCM, ceux-ci ont été séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice. On a ainsi isolé environ 14% de l'isomère  $\alpha$  4a et 30% de l'isomère  $\beta$  4b dont les constantes physiques et les absorptions en DC sont indiquées dans le Tableau 1.

Pour déterminer l'orientation du méthyle en 2 de ces produits, nous avons envisagé de les réduire en méthyl 2 $\alpha$  et 2 $\beta$  nor-19-testostérone 6a et 6b.

La configuration en 2 de ces composés, décrits à l'origine par Yamato *et al.*,<sup>4</sup> est en effet connue avec

<sup>c</sup> Ces dérivés méthylés sont également accessibles par méthylation directe, dans des conditions cinétiques, de la diénolone 1 dont l'hydroxyle en 17 a été au préalable protégé sous forme de dérivé tétrahydropyranyle (voir Ref. 3).

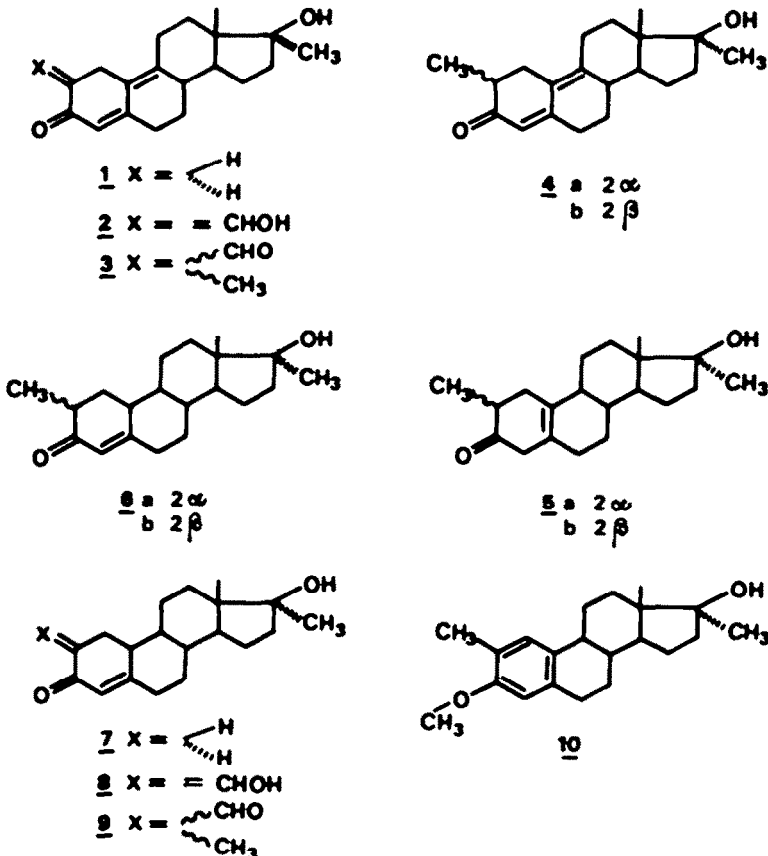
Tableau 1.

	2 $\alpha$ Me 4a	2 $\beta$ Me 4b
F. inst.	152°	158°
[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> CHCl <sub>3</sub>	-112°	-406°
$\Delta M_{D1} \rightarrow 4$	+577	-307
DC (EtOH)	340 (-3.1)	342 (+3.3)
nm ( $\Delta\epsilon$ )	300(-26)	300(2.6)
	215(+11)	210(+14.5)

certitude en raison notamment de l'analogie spectrale (ORD et RMN) constatée entre l'un des épimères, 6b, et la méthyl-2 $\beta$  nor-19 testostérone non méthylée en 17 $\alpha$ , laquelle a fait récemment l'objet d'une détermination de structure par RX sous forme du *p*-bromobenzènesulfonate en 17.<sup>5</sup>

La réduction par l'hydrogène de 4b en présence de catalyseur type Lindlar conduisant principalement à des composés 10 iso, nous avons utilisé le lithium dans l'ammoniac, méthode qui évite en outre l'épimérisation du centre en 2. Alors que l'épimère  $\beta$  4b fournit principalement la cétone déconjuguée 5b, (55%), l'épimère  $\alpha$  4a donne, à côté du produit d'addition 1-4 attendu 3a (45%), une petite quantité, de l'ordre de 10%, de méthyl-2 $\alpha$  nor-19 testostérone 6a provenant de la protonation en 10 $\beta$  de l'énolate de lithium formé dans la réaction.

L'obtention de 6a, exempt d'isomère  $\beta$  6b, permet d'attribuer la configuration 2 $\alpha$  à l'isomère fondant le plus bas et dont l'effet Cotton négatif est le plus faible à 300 nm. Il est en effet exclu que la cétone 2 $\alpha$  méthylée 6a ainsi obtenue puisse provenir de l'isomérisation de la



cétone déconjuguée **5b** car celle-ci soumise à un traitement isomérisant en milieu alcalin conduit à un mélange des deux nor-testostérone-19 méthylées **6a** et **6b** (DC).

En opérant en milieu acide, il est toutefois possible de limiter l'épimérisation en 2 lors de l'isomérisation des cétones déconjuguées **5** en cétones conjuguées **6**.

Ainsi, traitée par HCl 0.1 N dans le méthanol à 0.5 p. cent d'eau dans des conditions relativement douces (1 h à 25°), la cétone **2a** méthylée **3a** fournit en majorité (70%) la méthyl-2 $\alpha$  nor-19 testostérone **6a** à côté de l'épimère **2\beta** **6b** tandis que, dans des conditions identiques, la cétone **2\beta** méthylée **3b** conduit à un mélange où la méthyl-2 $\beta$  nor-19 testostérone **6b** prédomine nettement (66%) par rapport à l'épimère **2\alpha** **6a**. Ces proportions sont déduites de la valeur du pouvoir rotatoire des mélanges obtenus, mais, dans chaque cas, les produits ont été isolés par chromatographie puis identifiés avec des échantillons authentiques préparés par méthylation de l'hydroxyméthylène cétone **8** selon la séquence réactionnelle **7** → **8** → **9** → **6a** et **6b**.<sup>4</sup>

L'épimérisation partielle observée au cours du traitement acide doit se produire vraisemblablement avant la conjugaison au niveau des réactifs de départ **3a** et **3b** car, dans les conditions utilisées, les cétones conjuguées **6a** et **6b** ne s'isomérisent pratiquement pas.<sup>5</sup> Ces résultats suggèrent qu'en milieu acide l'isomérisation de la double liaison est plus rapide que l'épimérisation en 2.

L'attribution de la configuration **2\beta** à l'épimère ayant

le pouvoir rotatoire négatif le plus fort conduit à inverser la stéréochimie attribuée antérieurement aux benzoates de méthyl-2 $\alpha$  et **2\beta** diénolones **13** obtenus dans notre laboratoire<sup>6</sup> par cyclisation alcaline de la dicétone **11** préparée par synthèse totale.

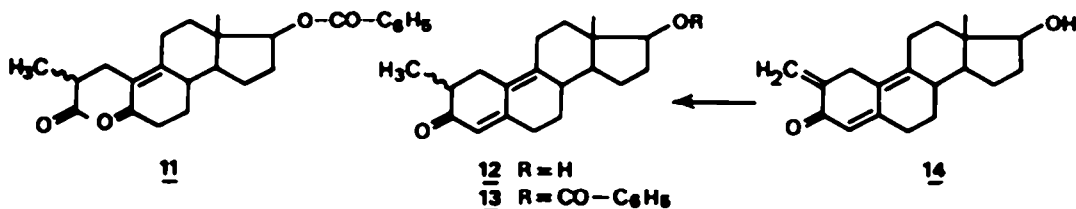
Il s'en suit que l'orientation **2\alpha** attribuée récemment par A. A. Shishkina *et al.*<sup>7</sup> à la diénolone méthylée **12**, provenant de la réduction catalytique de **14**, doit également être inversée puisque l'orientation en 2 donnée par les auteurs a été déduite de la comparaison du pouvoir rotatoire de leur produit ( $\Delta_{\text{MD}}$  diénolone non méthylée → **12** =  $361^\circ$  dans  $\text{CHCl}_3$ ) avec ceux précédemment indiqués pour les benzoates méthylés **13**.

*Diméthyl-2 $\beta$ , 17 $\alpha$  hydroxy-17 $\beta$  estratriène-4,9,11 ones-3, 21a et 21b*

Pour accéder aux triénones méthylées en 2 **21a** et **21b**, nous avons, lors d'une première tentative, suivi une voie parallèle à celle qui vient d'être décrite pour les diénones **4a** et **4b**.

La méthylation de l'hydroxyméthylène cétone **16**, issue de la triénolone **15**<sup>8</sup> dans des conditions analogues à celles décrites pour **2** conduit en fait à des résultats médiocres en raison de l'instabilité du dérivé formylé.

Toutefois, si on prend la précaution de ne pas isoler ce dernier mais d'utiliser directement le sel de sodium qui résulte de la condensation du formiate d'éthyle sur **15** en présence d'HNa, il est possible d'obtenir, sans isoler les

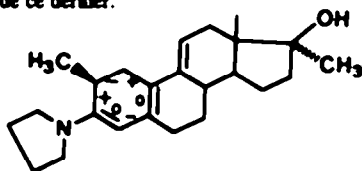


<sup>4</sup>Ces produits ont été obtenus antérieurement à partir des cétones déconjuguées **3a** et **3b** résultant de la réduction selon Birch de l'éther méthylique du diméthyl-2,17 $\alpha$  estradiol **10**.<sup>4</sup>

<sup>5</sup>En opérant dans des conditions un peu différentes (HCl N dans l'éthanol aqueux, 1 h à 25°) il a d'ailleurs été possible d'isoler une petite quantité d'isomère **2\beta** méthylé **5b** à partir de **3a**.

<sup>6</sup>Ce composé qui possède d'intéressantes propriétés biologiques a été obtenu par la suite avec de bons rendements par méthylation en 2 de l'énolate cinétique de la triénolone **15** dont l'hydroxyle en 17 était bloqué sous forme d'éther tétrahydropyranique.<sup>7</sup> La formation de **18** à partir de l'énolate sodique de **16** s'explique ici par la présence d'HNa dans le sel de sodium utilisé.

<sup>8</sup>On serait tenté de conclure que le fait d'isoler une seule énamine reflète une homogénéité conformationnelle du cycle A. La forme 1-3-diplanaire ci-dessous correspondant au substituant **2\beta** axial serait alors la conformation la plus stable pour laquelle les interactions 1-11 et celles entre le méthyle en 2 et le méthylène  $\alpha$  de la pyrrolidine sont les plus faibles. Mais il se peut aussi que le phénomène observé soit la conséquence d'une solubilité moins grande de l'isomère à méthyle axial  $\beta$  vis-à-vis de l'isomère axial  $\alpha$  ou simplement de l'absence d'amorces cristallines de ce dernier.



dérivés formylés intermédiaires **17**, un mélange des deux triénones méthylées **21a** et **21b** (~45%) et du produit de gemdiméthylation **18** (~14%).<sup>7</sup>

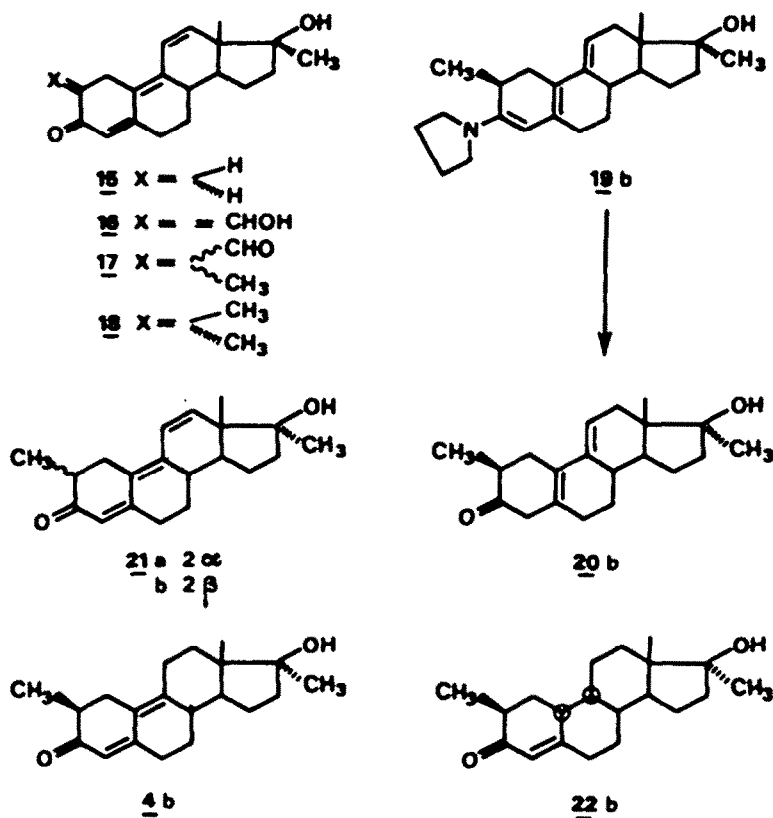
Contrairement aux diénones méthylées **4a** et **4b**, les triénones **21a** et **21b** ne sont pas séparables par chromatographie sur gel de silice et seul l'un des deux épimères, identifié par la suite comme étant l'isomère  $\alpha$  **21a**, a pu être isolé avec un faible rendement par cristallisation du mélange.

Devant ces difficultés, nous avons préféré introduire la double liaison 11-12 sur les diénones méthylées **4a** et **4b** en procédant de la manière classique, dans cette série, par déshydrogénation des diénones déconjuguées correspondantes (**20b** par exemple).

Pour accéder à ces dernières on a traité séparément les diénones **4a** et **4b**, ou le mélange des deux, par la pyrrolidine dans le méthanol, ce qui a donné une seule énamine cristallisée **19b** (rendement 67 à 80%) dont la configuration du méthyle en 2 est  $\beta$  comme on le verra plus loin.<sup>8</sup>

L'hydrolyse acétique de **19b** fournit alors la diénone déconjuguée **20b**, qui, traitée par la dichloro-2,3 dicyano-5,6 benzoquinone-1,4 (DDQ), conduit sans difficulté à la triénolone **2\beta** méthylée **21b** dont les caractéristiques physiques et spectrales sont très différentes de celles de l'isomère **2\alpha** **21a** (Tableau 2).

Une vérification de l'orientation en 2 a été obtenue par



réduction de l'isomère à pouvoir rotatoire négatif, 21b, préparé par l'intermédiaire de l'énamine.

Alors que la réduction de 21b par Li/NH<sub>3</sub> délivre comme substance unique la diénone déconjuguée 20b, on a pu isoler une petite quantité de diénolone 2β méthylée 4b par hydrogénation catalytique. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec un catalyseur type Lindlar<sup>9</sup> ou Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> désactivé par addition de pyridine au milieu réactionnel.

Avec ce dernier catalyseur il se forme, à côté du produit majoritaire d'addition 1-6 20b, environ 6% de diénolone 4b et une troisième substance de structure probable 22b résultant de la réduction en 9-10 par la face α de 4b. L'obtention de 4b permet ainsi de relier la triénolone à pouvoir rotatoire négatif à la série diénique 2β méthylée.

#### Equilibres conformationnels

*Milieu neutre.* Pour une diénone ou une triénone non substituée en 2 (1, 15) l'intensité dichroïque Δε est en

Tableau 2.

	2α 21a	2β 21b
F. inst	149°	151°
(α) <sub>D</sub> (EtOH)	+230°	-403°
ΔM <sub>D</sub> 15 → 21	+856	-1030
DC (EtOH)	350 (+5)	367 (+7.5)
nm (Δε)	232 (-13)	324 (-20.7)
		220 (+7.5)

première approximation représentative de la concentration des deux conformères (n) et (i) et le rapport entre ces deux formes peut être calculé facilement, pour une longueur d'onde donnée, à partir des absorptions dichroïques des méthyl-1α et 1β diénolones et triénolones I (Y = H, X = CH<sub>3</sub>) considérées comme correspondant à des conformères purs.<sup>2</sup>

Ainsi pour la triénolone non substituée en 2 15, les proportions des deux conformères (n) et (i) dans

Tableau 3.

Substance	Conformère (n) Conformère (i)	Epimère α Epimère β après équilibre alcalin
Diénolone 1	1:4	} 40:60
2α Me diénolone 4a	~1:1	
2β Me diénolone 4b	<1:10	
2,2 diméthyl diénolone	1:4	} 45:55
Triénolone 15	1:1	
2α Me triénolone 21a	4:1	
2β Me triénolone 21b	1:4	
2,2 diméthyl triénolone 18	1:1	

l'éthanol sont à peu près égales (Tableau 3), les interactions étant sensiblement les mêmes dans l'un et l'autre des deux conformères envisagés par suite de la planéité de la molécule. Cette symétrie locale est absente chez la diénolone 1 et, dans ce cas, la forme inversée (i) se trouve stabilisée ((i) ~ 80%).

Ce résultat est qualitativement en accord avec les calculs d'énergie conformationnelle réalisés par N.C. Cohen et G. Lemoine sur une diénone du type I ( $X = Y = H$ ) selon la méthode Gemo<sup>10</sup> ainsi qu'avec les déterminations de structure effectuées par diffraction RX sur des diénones diversement substituées en 17.<sup>11</sup>

De même, on peut connaître les proportions des formes (n) et (i) en série 2 méthylée; l'effet du méthyle en tant que tel sur l'intensité dichroïque étant supposé négligeable devant celui de la chiralité du chromophore diénone ou triénone. Mais alors que pour 1 et 15 l'équilibre conformationnel était déterminé par la différence d'enthalpie libre  $G_{n-i}$  entre les deux conformations inverses du cycle A (et les interactions à longue distance avec les autres cycles), dans leurs analogues méthylés en

2, il intervient en outre la différence AG e-a d'enthalpie libre entre les orientations équatoriale et axiale du méthyle.

On constate dans tous les cas (Tableau 3) que l'introduction du méthyle en 2 stabilise le conformère où le méthyle équatorial éclipe la cétone en 3, si bien que la diénone 2 $\beta$  méthylée 4b, par exemple, n'existe pratiquement en solution éthanolique que sous la forme inversée.

Du fait de l'absence d'interaction métadiaxiale entre hydrogènes, la moins grande stabilité du conformère à méthyle axial doit provenir en grande partie de l'existence d'interactions "gauche" entre le méthyle en 2 en les carbones 4 et 10.

Lorsqu'il y a deux méthyles en 2, comme c'est le cas pour la triénolone 18 les effets respectifs des substituants en 2 $\alpha$  et 2 $\beta$  s'annulent et on retrouve un dichrogramme voisin de celui du produit non substitué traduisant le même état d'équilibre entre les formes (n) et (i).

**Milieu alcalin.** Les triénolones 2 $\alpha$  et 2 $\beta$  méthylées 21a et 21b, de même que les diénolones correspondantes 4a et 4b s'isomérisent facilement en solution. Dans l'éthanol en présence de NaOH N/10 l'équilibre est atteint en moins d'une heure à température ambiante. L'épimérisation peut être suivie en DC, et à l'équilibre les courbes obtenues (Figs. 1 et 2) montrent qu'il existe environ 45% d'isomère 2 $\alpha$  méthylé en série triénique et 40% en série diénique.

Il est remarquable de constater que ces courbes d'équilibre sont pratiquement superposables à celles des

<sup>a</sup> La différence d'énergie  $\Delta E$  trouvée entre les 2 formes (n) et (i) est de 2,9 kcal mole<sup>-1</sup> en faveur du conformère (i). Cette différence étant due principalement à des énergies du type Pitzer résultant d'interactions carbone-carbone (2,5 kcal mole<sup>-1</sup>), les interactions H-H n'intervenant que pour une faible part (0,4 kcal mole<sup>-1</sup>).

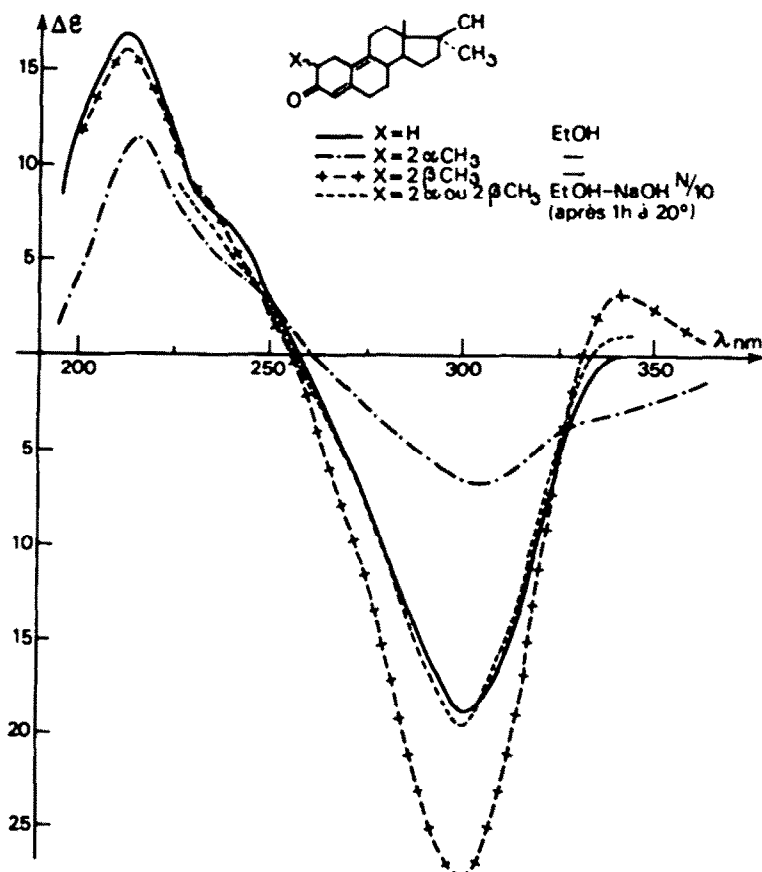


Fig. 1. DC des diénolones 4 en milieu neutre et après équilibrage en milieu alcalin.

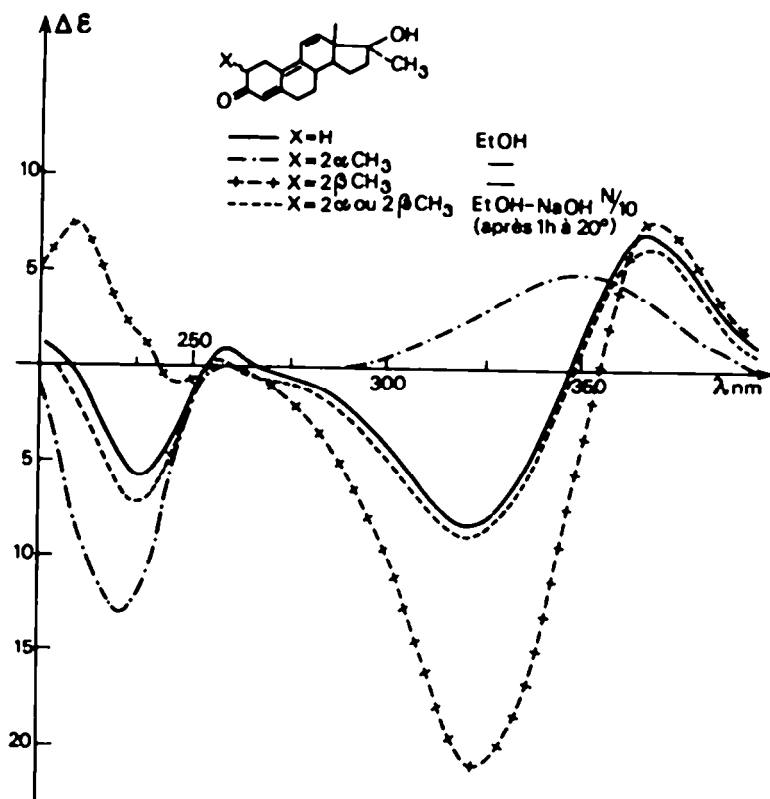
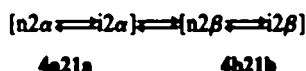


Fig. 2. DC des triénolones 21 en milieu neutre et après équilibre en milieu alcalin.

triénolones et diénolones correspondantes non substituées sur le cycle A.<sup>1</sup>

Ce phénomène peut s'interpréter en faisant intervenir les équilibres conformationnels présents après équilibre alcalin:



Tout se passe en effet comme si, par comparaison avec l'analogue non méthylié, le déplacement de l'équilibre conformationnel vers la forme normale pour les isomères 2 $\alpha$  méthyliés était compensé par un déplacement vers la forme inversée pour les dérivés 2 $\beta$  méthyliés de telle sorte que le rapport entre la concentration des formes normales n2 $\alpha$ , n2 $\beta$  et celle des formes inversées i2 $\alpha$ , i2 $\beta$  reste sensiblement identique au rapport n/i existant chez les cétones non méthyliées:

$$\frac{n2\alpha + n2\beta}{i2\alpha + i2\beta} \sim \frac{n}{i} \quad (1, 15).$$

On peut d'ailleurs montrer en écrivant les relations d'équilibre du type:

$$RT \log_e \frac{[i]}{[n]} = -\Delta G^\circ$$

<sup>1</sup> Les courbes indiquées sur les Figs. 1 et 2 pour les cétones 1 et 15 sont celles obtenues en milieu neutre dans l'éthanol. Nous avons vérifié qu'elles étaient identiques en présence de soude N/10, ce qui montre que l'équilibre conformationnel n'est pas modifié en milieu alcalin.

<sup>1</sup> Avec la participation de Michel Chéou et Christian Richard.

pour les différentes espèces présentes que le dichroïsme du produit non substitué et celui d'un analogue 2 méthylié, équilibré en milieu alcalin, seront en première approximation identiques à condition que le terme  $\Delta G^\circ$  n-i ne change pas lors d'une substitution en 2, que le terme  $\Delta G^\circ$  Me eq./Me ax. soit le même en série 2 $\alpha$  et 2 $\beta$  et qu'enfin ces deux termes soient additifs.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été faites sur gel de silice (Kieselgel GF 254 Merck). Les points de fusion ont été déterminés sur banc de Kofler; les pouvoirs rotatoires sur polarimètre électronique Roussel-Jouan, à la température de 20°. Les analyses centésimales ont été effectuées sur tous les produits dont la formule moléculaire est indiquée. Elles sont conformes aux normes couramment admises ( $\pm 0.3\%$ ). Les spectres IR ont été enregistrés sur spectrophotomètre Spectromaster dans CHCl<sub>3</sub> et les spectres UV sur spectrophotomètre Cary (modèle 14) dans l'éthanol sauf indications contraires. Les spectres RMN ont été effectués dans le deutério chloroforme sur appareil Varian A 60. Le tétraméthylsilane a été pris comme étalon interne. Les spectres de DC ont été enregistrés sur Dichrographe Roussel-Jouan.

*Hydroxy méthylène-2 hydroxy-17 $\beta$  méthyl-17 $\alpha$  estradiène-4,9 one-3, 2*

A une soim de 25.75 g de 1 (12) dans 1250 ml de benzène et 26 ml de formiate d'éthyle, on ajoute à 20-25°C et on agitant 12.8 g d'HNa à 55% dans l'huile minérale. Après 19 h à 20-25°C, on ajoute 500 ml d'eau et extrait la phase aqueuse à l'éther éthylique. Le précipité jaune orangé formé par acidification de la phase aqueuse à pH 1.5 est filtré, lavé à l'eau puis séché sous vide. On obtient 26.6 g de composé 2 (Rdt 94%).  $F = 190^\circ$  environ. IR  $\nu_{\text{max}} = 3606 \text{ cm}^{-1}$  (OH libre et associé); 1690, 1661, 1648, 1640, 1632, 1603 et  $1570 \text{ cm}^{-1}$  (C=O et C=C); UV  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH-NaOH N/10) = 239 nm ( $\epsilon = 8400$ ), 270-271 nm ( $\epsilon = 18100$ ), 300 nm ( $\epsilon = 10400$ ), 395 nm ( $\epsilon = 7700$ ); RMN: 1 ppm (CH, 18);

1.2 ppm (CH<sub>3</sub>, 17); 5.52 ppm (H<sub>A</sub>); 7.68 ppm (Haldéhyde); DC (dioxanne):  $\Delta\epsilon = -1.44$  à 335 nm,  $-2.9$  à 295.5 nm,  $+3.5$  à 230 nm.

#### Diméthyl-2,17 $\alpha$ hydroxy-17 $\beta$ estradiène-4,9 one-3, 4a et 4b

A une suspension agitée de 14 g de CO<sub>2</sub>K<sub>2</sub> neutre dans 100 ml de DMF, on ajoute 22 g de 2, 82 ml de ICH<sub>3</sub> et 0.22 g d'hydroquinone. Après 2 h d'agitation en atmosphère inerte, on verse le mélange réactionnel dans 1500 ml d'eau et extrait par un mélange éther éthylique/éther isopropylique (1-1). Le produit obtenu est chromatographié sur gel de silice avec le mélange éther éthylique—essence B (2-1). On sépare 7.2 g de 4b (Rdt 33%), F = 156°, et 3.1 g de 4a (Rdt 13%), F = 148°.

Un échantillon pur de 4b est obtenu par recristallisation dans l'acétate d'éthyle, F = 158°,  $[\alpha]_D^{20} = -406$  (0.6% CHCl<sub>3</sub>). Analyse = C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub>; IR  $\nu_{max} = 3600$  cm<sup>-1</sup> (OH); 1660 cm<sup>-1</sup>, 1653 cm<sup>-1</sup>, 1653 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1607 cm<sup>-1</sup> (C=C); UV  $\lambda_{max} = 303-304$  nm ( $\epsilon = 20850$ ); RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1.02 ppm (CH<sub>3</sub>, 18); 1.14 ppm (doublet, J = 6 Hz, CH<sub>3</sub>, 2); 1.22 ppm (CH<sub>3</sub>, 17); 5.65 ppm (H<sub>A</sub>); (benzène): 0.90 ppm (CH<sub>3</sub>, 18); 1.03 ppm (CH<sub>3</sub>, 17); 1.2 ppm (doublet, J = 5.5 Hz, CH<sub>3</sub>, 2); DC dans EtOH: voir Tableau 1. Dans dioxanne:  $\Delta\epsilon = +3$  à 340 nm,  $-29.8$  à 293 nm,  $+5.6$  à 230 nm.

Par recristallisation dans l'éther isopropylique, on obtient 4a pur, F = 152°,  $[\alpha]_D^{20} = -112$  (0.6% CHCl<sub>3</sub>). Analyse = C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub>; IR  $\nu_{max} = 3600$  cm<sup>-1</sup> (OH); 1662 cm<sup>-1</sup>, 1660 cm<sup>-1</sup>, 1653 cm<sup>-1</sup>, 1151 cm<sup>-1</sup>, 1646 cm<sup>-1</sup>, 1647 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1615 cm<sup>-1</sup>, 1593 cm<sup>-1</sup> (C=C); UV  $\lambda_{max} = 306$  nm ( $\epsilon = 21100$ ); RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1.02 ppm (CH<sub>3</sub>, 18); 1.13 ppm (doublet, J = 6 Hz, CH<sub>3</sub>, 2); 1.22 ppm (CH<sub>3</sub>, 17); 5.63 ppm (H<sub>A</sub>); (benzène): 0.90 ppm (CH<sub>3</sub>, 18); 1.03 ppm (CH<sub>3</sub>, 17); 1.2 ppm (doublet, J = 5.5 Hz, CH<sub>3</sub>, 2); DC dans EtOH: voir Tableau 1. Dans dioxanne:  $\Delta\epsilon = -3.2$  à 350 nm,  $-2.9$  à 285 nm,  $+7.3$  à 217 nm.

#### Diméthyl-2 $\beta$ ,17 $\alpha$ hydroxy-17 $\beta$ estrène-5 (10) one-3, 5b

A 10 g de 4b en soin dans 133 ml d'ammoniac, on ajoute à  $-65^\circ$  sous atmosphère inerte, 50 ml de méthanol et 140 ml de tétrahydrofurane, puis en 20 min environ 1.17 g de lithium. Après 15 min d'agitation à  $-65^\circ$ , on verse la solution réactionnelle sur un mélange d'eau et de glace, puis extrait au chlorure de méthylène. L'extrait sec est chromatographié sur gel de silice avec le mélange benzène-acétate d'éthyle 7-3. On obtient 5.5 g (Rdt 55%) de 5b F = 140°, puis 2.2 g de diénone 4b n'ayant pas réagi. On purifie par recristallisation dans le cyclohexane puis l'éther isopropylique F = 145°,  $[\alpha]_D^{20} + 174.5$  (0.5% CHCl<sub>3</sub>); Analyse = C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub>; IR  $\nu_{max} = 3602$  cm<sup>-1</sup> (OH); 1712 cm<sup>-1</sup> (C=O); RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0.89 ppm (CH<sub>3</sub>, 18); 1.07 ppm (doublet, J = 6 Hz, CH<sub>3</sub>, 2); 1.25 ppm (CH<sub>3</sub>, 17); benzène: 0.85 ppm (CH<sub>3</sub>, 18); 1.09 ppm (doublet, J = 5.5 Hz, CH<sub>3</sub>, 2); 1.1 ppm (CH<sub>3</sub>, 17); DC (dioxanne):  $\Delta\epsilon = +0.85$  à 292 nm.

#### Réduction de la diméthyl-2 $\alpha$ ,17 $\alpha$ hydroxy-17 $\beta$ estradiène-4,9 one-3, 4a par le lithium dans l'ammoniac

A 6 g de 4a dissous dans 80 ml d'ammoniac, on ajoute à  $-60^\circ$ , 84 ml de THF et 30 ml de méthanol. Sous bonne agitation on introduit en 20 min, 0.7 g de lithium. Après 10 min d'agitation à  $-60^\circ$  on verse la solution réactionnelle sur un mélange d'eau et de glace. On extrait au chlorure de méthylène et purifie par chromatographie sur gel de silice en benzène acétate d'éthyle (7-3). Le diméthyl-2 $\alpha$ ,17 $\alpha$  hydroxy-17 $\beta$  estrène-5(10)one-3 5a est élué en premier (4.2 g, Rdt = 69.7%, F = 126°). Un échantillon pur est obtenu par recristallisation dans un mélange d'essence B et d'éther isopropylique, F = 130°,  $[\alpha]_D^{20} = +272$  (0.4% CHCl<sub>3</sub>). Analyse = C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub>; IR  $\nu_{max} = 3602$  cm<sup>-1</sup> (OH); 1710 cm<sup>-1</sup> (C=O); RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0.88 ppm (CH<sub>3</sub>, 18); 1.08 ppm (doublet, J = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>, 2); 1.21 ppm (CH<sub>3</sub>, 17); (benzène): 0.86 ppm (CH<sub>3</sub>, 18); 1.06 ppm (doublet J = 6 Hz, CH<sub>3</sub>, 2); 1.1 ppm (CH<sub>3</sub>, 17); DC (dioxanne):  $\Delta\epsilon = -0.1$  à 315 nm,  $-0.23$  à 304 nm,  $-0.29$  à 292 nm.

Dans les fractions suivantes on recueille 0.73 g de diméthyl-2 $\alpha$ ,17 $\alpha$  hydroxy-17 $\beta$  estrène-4 one-3, 6a, F = 120°, Rdt 12%, identifié en IR, UV et CCM.

#### Isomérisation de 5a en milieu acide (HCl 0.1 N)

La solution de 0.252 g de 5a dans 5 ml de méthanol chlorhydrique 0.1 N à 0.5% d'eau est agitée pendant 1 h à  $20-25^\circ$ . D'après CCM (solvant éther éthylique—essence B 75-25), le

mélange réactionnel est composé de 5a (minoritaire), de 6b et de 6a (majoritaire).

On sépare par chromatographie sur plaque, 0.232 g d'énone 6b insaturée (Rdt 90%),  $[\alpha]_D^{20} + 36$  (0.75% CHCl<sub>3</sub>). Taux de transformation 5a  $\rightarrow$  6a = 70% d'après la valeur de  $[\alpha]_D$ .

#### Isomérisation de 5b en milieu acide (HCl 0.1 N)

On agite pendant 1 h à  $20-25^\circ$ , une solution de 0.261 g 5b dans 5 ml de méthanol chlorhydrique 0.1 N à 0.5% d'eau. Le mélange réactionnel est constitué, d'après CCM (éther éthylique—essence B 3-1) de 5b (minoritaire), 6a + 6b (majoritaire). On sépare par chromatographie sur plaque préparative, le mélange 6a + 6b, Pds 0.244 g (Rdt 93.5%)  $[\alpha]_D^{20} = -26$  (0.6% CHCl<sub>3</sub>). Taux de transformation 5b  $\rightarrow$  6b = 66.5% d'après la valeur du pouvoir rotatoire.

A partir de 0.5 g de 5b traité dans les mêmes conditions, il a été isolé et caractérisé 0.240 g de 6b, F = 137°,  $[\alpha]_D^{20} = -55.5$  (CHCl<sub>3</sub>).

#### Diméthyl-2 $\alpha$ ,17 $\alpha$ hydroxy-17 $\beta$ estrène-4 one-3, 6a, et diméthyl-2 $\beta$ ,17 $\alpha$ oxo-3 hydroxy-17 $\beta$ estrène-4 one-3, 6b

A une solution de 5 g de 8, préparé selon Chaisen (13), dans 31 ml de DMF on ajoute 3.1 g de CO<sub>2</sub>K<sub>2</sub> et 18.5 ml de ICH<sub>3</sub>. Après 3 h 30 d'agitation à  $20-25^\circ$  on verse dans l'eau et extrait à l'éther isopropylique. L'extrait sec est chromatographié sur silice avec le mélange éther éthylique—essence B 75-25. On obtient 4.1 g (Rdt: 86%) de [mélange d'isomères, IR  $\nu_{max} = 3603$  cm<sup>-1</sup> (OH); 1730, 2720 cm<sup>-1</sup> (CHO); 1660 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1620 cm<sup>-1</sup> (C=C)].

A 2.6 g de 9 dissous dans 26 ml d'éthanol, on ajoute à  $20-25^\circ$ , 7 ml d'éthylate de potassium 1.36 M dans l'éthanol. On agite 3 h à  $20-25^\circ$ , verse sur un mélange d'eau et de glace, extrait au chlorure de méthylène et chromatographie sur gel de silice (éther éthylique—essence B 75-25) le produit brut (2.6 g). On élue successivement 1.06 g de 6a (44.5%, F = 124°), 0.45 g de mélange 6a et 6b puis 0.27 g de 6b (8.8%, F = 135°).

0.807 g de 6a brut (F = 124°) sont recristallisés dans l'éther éthylique hexane 1-1 puis dans l'éther isopropylique pour donner 0.74 g de 6a pur, F = 128°,  $[\alpha]_D^{20} = +65$  (1% CHCl<sub>3</sub>); Analyse = C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub>; IR  $\nu_{max} = 3600$  cm<sup>-1</sup> (OH); 1665 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1623 cm<sup>-1</sup> (C=C); UV  $\lambda_{max} = 240$  nm ( $\epsilon = 16100$ ); RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0.92 ppm (CH<sub>3</sub>, 18); 1.10 ppm (doublet J = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>, 2); 1.21 ppm (CH<sub>3</sub>, 17), 5.8 ppm (H<sub>A</sub>); (benzène): 0.86 ppm (CH<sub>3</sub>, 18); 1.21 ppm (doublet J = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>, 2); 1.07 ppm (CH<sub>3</sub>, 17); DC (éthanol):  $\Delta\epsilon = -3.03$  à 320 nm,  $+12.1$  à 239 nm.

L'échantillon de 6b est obtenu par recristallisation dans l'éther isopropylique, F = 140°,  $[\alpha]_D^{20} = -63.5$  (1% CHCl<sub>3</sub>); IR  $\nu_{max} = 3600$  cm<sup>-1</sup> (OH); 1667, 1659, 1651 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1630, 1620 cm<sup>-1</sup> (C=C); UV  $\lambda_{max} = 241$  nm ( $\epsilon = 16000$ ); RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0.93 ppm (CH<sub>3</sub>, 18); 1.1 ppm (doublet J = 7 Hz, CH<sub>3</sub>, 2); 1.21 ppm (CH<sub>3</sub>, 17); 5.73 ppm (H<sub>A</sub>); (benzène): 0.83 ppm (CH<sub>3</sub>, 18); 1.08 ppm (CH<sub>3</sub>, 17); 1.09 ppm (doublet J = 7 Hz, CH<sub>3</sub>, 2).

#### Diméthyl-2 $\alpha$ ,17 $\alpha$ hydroxy-17 $\beta$ estradiène-4,9,11 one-3, 21a

(a) Formylation. A 25 g de 15 en suspension dans 1250 ml de benzène on ajoute successivement, en atmosphère inerte, 40 ml de formiate d'éthyle, 8.45 g d'HN<sub>3</sub> à 50% dans l'huile minérale puis 2.5 ml de méthanol. Après 5 h d'agitation à  $20-25^\circ$ , on filtre le précipité rouge orangé du sel de sodium de 16, lave au benzène et sèche sous vide (46 g).

(b) Méthylation. On ajoute 8.6 g de CO<sub>2</sub>K<sub>2</sub> et 55 ml de ICH<sub>3</sub> à la solution de 41.4 g de sel de sodium brut de 16 dans 142 ml de DMF, agite 1 h à  $20-25^\circ$  et verse dans l'eau glacée, extrait à l'éther éthylique et distille à sec (Pds 24 g). On purifie par chromatographie sur gel de silice dans l'éther éthylique—essence B 75-25. On élue en tête 3.5 g de produit gem diméthylé 18' puis 10.7 g (45%) de produits monoéthylés cristallisés, 21a et 21b. On purifie dans l'éther isopropylique-acétate d'éthyle 75-25 à point de fusion et pouvoir rotatoire constants. L'échantillon de 21a possède les constantes suivantes: F = 149°,  $[\alpha]_D^{20} = +230$  (éthanol). IR  $\nu_{max} = 3600$  cm<sup>-1</sup> (OH); 1657, 1642 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1572 cm<sup>-1</sup> (C=C); UV  $\lambda_{max} = 341-342$  nm ( $\epsilon = 29850$ ); RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1.01 ppm (CH<sub>3</sub>, 18); 1.14 ppm (doublet J = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>, 2); 1.26 ppm (CH<sub>3</sub>, 17); 5.76 ppm (H<sub>A</sub>); 6.37 ppm et 6.51 ppm (deux H éthyléniques couplés en 11 et 12, J = 10 Hz); (benzène): 0.92 ppm

(CH<sub>3</sub>, 18); 1.06 ppm (CH<sub>3</sub>, 17); 1.14 ppm (doublet  $J = 6.5$  Hz CH<sub>3</sub>, 2).

*Diméthyl-2β,17α pyrrolidyl-3 estratriène-3,5(10), 9(11) ol-17, 19b*

(a) A partir de 4a. On agite 15 h 0.15 g de diénone 4a dissous dans 0.1 ml de pyrrolidine et 0.9 ml de méthanol. On filtre l'énamine cristallisée et isole 0.14 g de 19b (Rdt: 79.5%),  $F = 110^{\circ}$ – $150^{\circ}$ . RMN: 0.91 ppm (CH<sub>3</sub>, 18); 0.93 ppm (doublet  $J = \sim 8$  Hz CH<sub>3</sub>, 2); 1.23 ppm (CH<sub>3</sub>, 17); 4.33 ppm (H<sub>2</sub>); 5.33 ppm (multiplet, H<sub>11</sub>). IR  $\nu_{\max} = 3600$  cm<sup>-1</sup> (OH); 1620, 1601, 1552 cm<sup>-1</sup> forte (C=C).

(b) A partir de 4b. Dans les mêmes conditions que (a) 0.15 g de diénone 4b donnent 0.131 g d'énamine 19b, Rdt: 74.5%,  $F = 110^{\circ}$ – $150^{\circ}$ . IR identique à l'échantillon précédent.

(c) A partir du mélange 4a et 4b. A la solution de 39.45 g de diénone 4a et 4b (brut de chromatographie) dans 240 ml de méthanol on ajoute 40 ml de pyrrolidine. Après 16 h d'agitation on filtre les cristaux et obtient 31.4 g de 19b (Rdt: 67.5%),  $F = 110^{\circ}$ – $150^{\circ}$ .

*Diméthyl-2β,17α hydroxy-17β estratriène-5(10), 9(11) one-3, 20b*

La suspension de 32.4 g de 19b dans 160 ml d'eau, 16 ml d'acide acétique et 160 ml d'éther éthylique est agitée pendant 6 h en atmosphère inerte. On filtre les cristaux obtenus. Pds: 22.95 g (Rdt: 83%),  $F = 157^{\circ}$ . L'échantillon pur fond à  $158^{\circ}$  (acétate d'éthyle). Analyse: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>; IR  $\nu_{\max} = 3600$  cm<sup>-1</sup> (OH); 1714 cm<sup>-1</sup> (C=O); UV  $\lambda_{\max} = 240$  nm ( $\epsilon = 20150$ ); RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0.84 ppm (CH<sub>3</sub>, 18); 1.11 ppm (doublet  $J = 6$  Hz, CH<sub>3</sub>, 2); 1.23 ppm (CH<sub>3</sub>, 17); 5.7 ppm (multiplet H<sub>11</sub>); (benzène): 0.87 ppm (CH<sub>3</sub>, 18); 1.07 ppm (doublet  $J = 5.5$  Hz, CH<sub>3</sub>, 2); 1.08 ppm (CH<sub>3</sub>, 17).

*Diméthyl-2β,17α hydroxy-17β estratriène-4,9,11 one-3, 21b*

A la solution de 18.5 g de 20b dans 370 ml de dioxane on ajoute 28.2 g de DDQ. Après 3 h d'agitation à  $20$ – $25^{\circ}$  on filtre l'hydroquinone formée. Le filtrat est versé dans une solution aqueuse saturée de CO<sub>2</sub>HNa puis extrait au benzène. L'extrait sec dissous dans le chlorure de méthylène est filtré sur silicate de magnésium. Après évaporation du solvant, on isole 16.2 g de produit cristallisé. On purifie dans l'acétate d'éthyle et obtient 11.3 g de triénone 21b (Rdt: 57%),  $F = 151^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D = -403^{\circ}$  (0.52% éthanol). Analyse: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>; IR  $\nu_{\max} = 3600$  cm<sup>-1</sup> (OH); 1667, 1645 cm<sup>-1</sup> complexe (C=O); 1586, 1575 cm<sup>-1</sup> (C=C); UV  $\lambda_{\max} = 340$  nm ( $\epsilon = 29050$ ); RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1.01 ppm (Me 18); 1.13 ppm (doublet  $J = 6.2$  Hz CH<sub>3</sub>, 2); 1.25 ppm (Me 17); 6.32 et 6.51 ppm (deux protons éthyléniques couplés  $J = 10$  Hz, H<sub>11</sub> et H<sub>12</sub>); (benzène): 0.91 ppm (Me 18); 1.13 ppm (doublet  $J = 5.8$  Hz, CH<sub>3</sub>, 2); 1.08 ppm (Me 17).

*Réduction de 21b par Li-NH<sub>3</sub>*

On ajoute, en 15 min à  $-60^{\circ}$ , 0.235 g de lithium à une solution de 1.5 g de 21b dans 20 ml d'ammoniac, 20 ml de THF et 7.5 ml de méthanol. Après 15 min d'agitation à  $-60^{\circ}$  on verse sur de l'eau glacée et extrait au chlorure de méthylène. L'extrait sec est filtré sur silicate de magnésium dans le chlorure de méthylène. Par recristallisation dans l'éther isopropylique on obtient 0.83 g de 20b (Rdt: 55%),  $F = 153$ – $155^{\circ}$ .

*Hydrogénation catalytique de 21b*

A la solution de 0.6 g de 21b dans 10 ml d'acétone à 5% de pyridine on ajoute 30 mg d'alumine à 5% de palladium. On agite sous hydrogène et arrête la réaction après absorption de 1.4 équivalents d'hydrogène par mole de 21b. Le catalyseur est filtré. L'extrait sec (0.6 g) est purifié sur gel de silice dans l'éther éthylique—essence B 75–25. On sépare 3 fractions: (1) 0.241 g de diénone 20b (42%) identifié par CCM et IR. (2) 0.120 g de 22b, (21%),  $F = 187^{\circ}$ . L'échantillon pur est obtenu par recristallisation dans l'acétate d'éthyle,  $F = 188$ – $189^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D = -228^{\circ}$  (0.86% CHCl<sub>3</sub>). Analyse: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>; IR  $\nu_{\max} = 3600$  cm<sup>-1</sup> (OH); 1667, 1651 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1626 cm<sup>-1</sup> (C=C); spectre différent de 6a et 6b; UV  $\lambda_{\max} = 242$ – $243$  nm ( $\epsilon = 15400$ ); DC (Ethanol)  $\Delta\epsilon = -1.4$  à 330 nm,  $-1.75$  à 244 nm,  $-9.2$  à 207 nm; RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0.81 ppm (Me 18); 1.16 ppm (doublet  $J = 7$  Hz, CH<sub>3</sub>, 2); 1.22 ppm (Me 17); 5.83 ppm (H<sub>2</sub>); (benzène): 0.68 ppm (Me 18); 1.22 ppm (doublet  $J = 6.5$  Hz, CH<sub>3</sub>, 2); 1.09 ppm (Me 17). Dans EtOH–NaOH 0.1 N on constate par CCM et DC que 22b s'isomérisent en un mélange de 6a et 6b dans la proportion 2–1. (3) 0.074 g de 6b impur (d'après CCM), Rdt = 13%,  $F = 155^{\circ}$ . Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle on isole 0.032 g de 6b (Rdt: 55%),  $F = 157^{\circ}$ , homogène en CCM, identifié par IR et UV.

*Remerciements*—Nous remercions vivement MM. Ratble, P. Boila, R. Viennet et Mlle Pabian pour leur participation dans l'interprétation des spectres ainsi que Mmes H. Bartos et C. Dollé pour la détermination des analyses élémentaires.

**BIBLIOGRAPHIE**

- <sup>1</sup>V. Delaroff, Mme N. Dupuy, L. Nedelec et M. Legrand, 18ème Colloquium Spectroscopicum Internationale, Grenoble, France (18–23 Septembre 1975).
- <sup>2</sup>L. Nedelec, V. Torelli, G. Costerousse et V. Delaroff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 669 (1977).
- <sup>3</sup>L. Nedelec, J. C. Gasc et R. Bucourt, *Tetrahedron* 30, 3263 (1974).
- <sup>4</sup>Y. Yamato et H. Kaneko, *Tetrahedron* 21, 2501 (1965).
- <sup>5</sup>V. Cody, W. L. Duax, K. Yasuda, Y. Osawa et D. A. Norton, *Tetrahedron* 28, 5683 (1972).
- <sup>6</sup>L. Velluz, G. Nomine, R. Bucourt, A. Pierdet et J. Tessier, *C.R. Acad. Sci.* 282, 3903 (1961).
- <sup>7</sup>A. A. Shishkina, T. I. Ivanenko et K. K. Pivnitski, *Izvest. Akad. Nauk S.S.S.R., Ser. Khim.* 10 (1975).
- <sup>8</sup>L. Velluz, G. Nomine, R. Bucourt et J. Mathieu, *C.R. Acad. Sci.* 257, 569 (1963).
- <sup>9</sup>H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta* 35, 446 (1952).
- <sup>10</sup>N. C. Cobea, *Tetrahedron* 27, 789 (1971).
- <sup>11</sup>B. Busetta, G. Comberton, C. Couraille et M. Hospital, *Acta Crystallogr.* B30, 2759 (1974); <sup>12</sup>C. Couraille, B. Busetta, G. Comberton et M. Hospital, *Acta Crystallogr.* B31, 2290 (1975).
- <sup>13</sup>M. Perelman, E. Farkas, E. J. Fornfeldt, R. J. Kraay et R. T. Rapala, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 2402 (1960).
- <sup>14</sup>H. J. Ringold, E. Barres, O. Halpern et E. Necoechea, *J. Am. Chem. Soc.* 81, 427 (1959).