

SELECTIVITE DE LA REDUCTION DE L'ANDROSTEN-4 DIONE-3,17 ET DE LA PROGESTERONE PAR DIVERS BOROHYDRURES: ROLE DE L'ASSISTANCE ELECTROPHILE PAR LE CATION OU UN SOLVANT HYDROXYLE

E. D'INCAN, A. LOUPY, A. RESTELLI,† J. SEYDEN-PENNE et P. VIOUT
GR 12 du CNRS, BP 28, 94320-Thiais, France

(Received in France 29 December 1981)

Abstract—The reduction of Δ^4 -androsten-3, 17 dione **1** and of progesterone **2** by $n\text{Bu}_4\text{NBH}_4$ is highly chemioselective: in THF only the α -enone moiety is reduced, the saturated C_{17} or C_{20} keto group being kept unchanged. When TMEDA is added, saturated alcohols are obtained, without any allylic alcohol when the reaction goes to completion. However this reduction is poorly stereoselective as 70:30 mixtures of A/B *cis* and *trans* ring junction compounds are obtained. In MeOH, the saturated keto group is more than 90% selectively reduced. However, the reduction of **1** and **2** by LiBH_4 and $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ is poorly chemioselective. These results are interpreted in terms of competition between electrophilic assistance and steric effects.

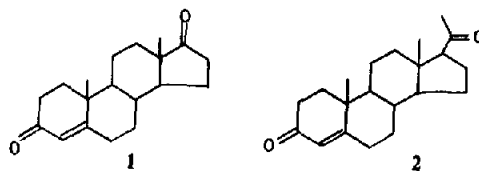
Lors de la réduction de cétones saturées ou aromatiques, Lansbury et Mc Leay¹ ont souligné dès 1965, l'importance de l'assistance électrophile par le cation associé aux borohydrures. Ces auteurs ont montré qu'une cétone saturée est plus rapidement réduite qu'une cétone aromatique par LiBH_4 dans le diglyme alors que la réactivité inverse est observée dans la pyridine. Ils ont interprété ces résultats en termes d'assistance électrophile plus efficace dans le diglyme qui entraîne une réactivité plus élevée de la cétone saturée.

Par ailleurs, Kupfer² avait constaté que le borohydrure de sodium dans la pyridine attaque préférentiellement le motif α -énone de la progestérone tandis que ce même réactif dans le méthanol conduit principalement au produit résultant de la réduction du groupe cétonique en 20.

De plus, la comparaison des réactivités relatives de la cyclohexanone et de la cyclohexèn-2 one vis à vis de LiAlH_4 en milieu étheré en présence de cryptand [2.1.1]³ ou vis à vis de $\text{LiAlH}(\text{OtBu})_3$ va dans le même sens: quand le cation lithium peut participer au processus réactionnel, les cyclohexanones sont plus vite réduites que les cyclohexèn-2 ones⁴ alors que le phénomène inverse est observé quand le lithium est complexé par le cryptand.³

Par conséquent, en l'absence d'intervention du cation lithium (solvant basique tel que la pyridine ou addition de cryptand), les cétones conjuguées (aromatiques ou α,β éthyléniques) sont plus réactives que les cétones saturées. Au contraire, quand le cation peut intervenir ou qu'il y a assistance électrophile par liaison hydrogène, les cétones saturées sont plus vite réduites. Le contrôle orbitalaire de la réaction permet d'interpréter ces résultats.^{3,5}

Ceux-ci doivent être généralisables à d'autres molécules comportant simultanément une fonction cétone saturée et cétone α,β éthylénique, telles que l'androstèn-4 dione-3,17 **1** et la progestérone **2**. Nous examinons dans

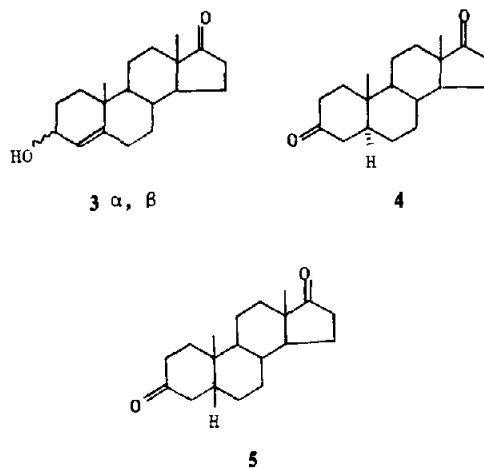


ce mémoire la réduction de ces deux céto-énones stéroïdes par des borohydrures dont le cation peut, de par sa nature, participer plus ou moins au processus réactionnel ($\text{Li}, \text{Zn} > \text{Na} > \text{NBu}_4$) et ce dans des solvants plus ou moins basiques ou donneurs de liaisons hydrogène (éther éthylique, tétrahydrofuranne, méthanol).

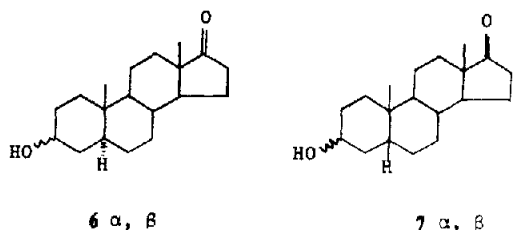
Nous comparerons les résultats obtenus à ceux déjà décrits dans la littérature^{2,6-10} notamment en milieu alcoolique.^{2,6}

Reduction de l'Androst-4 dione-3,17 **1**

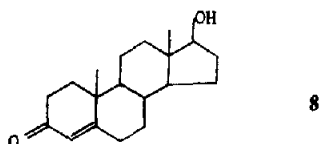
Nature et identification des produits. Nous avons caractérisé les composés suivants: (a) les produits résultant de la seule attaque du motif α -énone: l'attaque du carbonyle conduit à **3 α** et **3 β** ; l'attaque de la double liaison mène aux diones **4** et **5** et aux céto alcools **6 α** ou **6 β** et **7 α** ou **7 β** ;



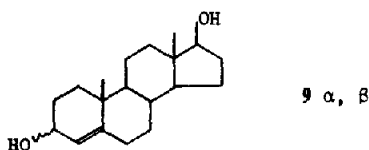
†Détaché du laboratoire du Prof. Montanari, Université de Milan. Ce travail a été soutenu par l'A.T.P. Internationale du C.N.R.S.



(b) le produit résultant de la seule réduction de la fonction céton saturée par sa face la moins encombrée: la testostérone **8**



(c) parmi les produits résultant de la réduction des deux motifs nous n'avons mis en évidence que ceux provenant de l'attaque du carbonyle de l' α énone et du CO en 17: **9**



Ceux provenant de l'attaque du CO en 17 et de la double liaison 4,5 n'ont pas été trouvés.

Les différents composés sont aisément caractérisables par IR, $^1\text{H RMN}^{10,11,12}$ et spectrométrie de masse; ils sont dosables en CPG, éventuellement après oxydation du mélange brut par le chlorochromate de pyridinium¹⁵ (voir partie expérimentale).

Résultats. Nous indiquons dans le Tableau 1 les différents produits formés lors des diverses réductions.

Seul le borohydrure de tétrabutylammonium conduit dans des conditions bien précises à la réduction d'un seul groupe fonctionnel: dans le THF (exp. 6 et 7) le carbonyle en 17 n'est pas attaqué; de plus par addition de TMEDA seuls les alcools **6** et **7 α** ou **β** sont obtenus et la formation d'alcools allyliques **3 α** ou **β** est supprimée (exp. 7); au contraire, dans le méthanol la réduction du CO en 17 est presque exclusive (exp. 8). Rappelons que NaBH_4 dans le même solvant conduit à environ 20% de diols **9 α** et **β** à côté de 80% de testostérone **8**.²

Par ailleurs, les dicétones **4** et **5** ont été caractérisées lors de réactions incomplètes (exp. 7 note c).

La réduction par les borohydrures de lithium ou de zinc est peu sélective: la réduction de la céton saturée semble toutefois un peu plus rapide que celle de l' α -énone en alcool allylique: en effet, des quantités notables de **8** sont mises en évidence en cours d'expérience à côté de faibles proportions de **3**.

Avec les deux réactifs, on obtient, en prolongeant suffisamment le temps de réaction, essentiellement les diols-3,20 **9**, tout comme avec LiAlH_4 ¹⁴ ou le DiBAH .¹⁵

Tableau 1. Réduction de l'androstèn-4 dione-3,17 **1** par les borohydrures (rapport molaire 1:1)

Exp. n°	Réducteur	Solvant	temps t°	% 3	% 6	% 7	% 8	% 9
1	LiBH_4	Et_2O	2h ^{a)}	-	-	-	-	100
		reflux						
2	$\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ ^{b)}	Et_2O	1h	-	-	-	40	40
		reflux						
3	NaBH_4 ^{b)}	EtOH	15 mn	-	-	-	20	-
		20°C						
4	NaBH_4	EtOH	2h	-	-	-	70	30
		20°C						
5	NaBH_4	THF	24h	40	30	30	-	-
		60°C						
6	nBu_4NBH_4	THF	24h	10	27	63	-	-
		60°C						
7	nBu_4NBH_4 ^{c,d,e)}	THF	24h	-	30	70	-	-
	+ 2,5 eq. TMEDA	60°C						
8	nBu_4NBH_4	MeOH	2h	-	-	-	90	10
		20°C						

a) La réaction effectuée pendant 15 mn conduit à un mélange contenant essentiellement **1** et **8** à côté de **3** et **9** en faibles quantités; en 2h un mélange, difficilement dosable, de **9 α** et **9 β** est obtenu.

b) Le complément à 100% est **1**; le seul diol **9 β** est observé à côté de **8**.

c) La réaction effectuée pendant 3h conduit à 46% de **1**, 6% de céto-alcools **6** et **7**, 13% de dicétone **4** et 35% de dicétone **5**.

d) Après oxydation, on obtient **4/5** dans le rapport 30/70.

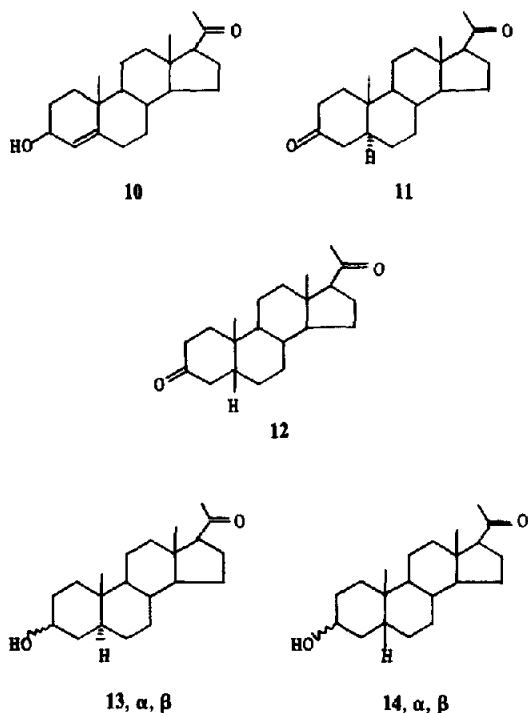
e) La stéréosélectivité est identique en utilisant d'autres amines [triéthylamine, éphédrine, quinidine, tétraméthyl-p-phénylènediamine].

Enfin, la comparaison des produits formés par action de NaBH_4 (exp. 5) ou $n\text{Bu}_4\text{NBH}_4$ (exp. 6) dans le THF montre un comportement du motif α -énone de **1** tout à fait comparable à celui d' α -énones mono ou bicycliques.¹⁶⁻¹⁸ Avec $n\text{Bu}_4\text{NBH}_4$, la proportion d'alcools allyliques est plus faible, elle est même négligeable en présence de TMEDA.

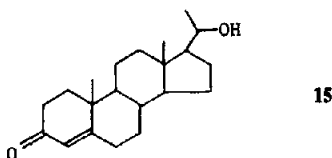
Réduction de la Progesterone 2

Nature et identification des produits formés. Comme précédemment, nous avons caractérisé les composés suivants:

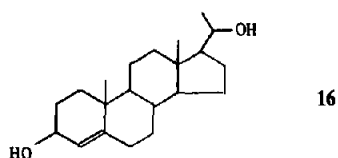
(a) ceux résultant de la seule attaque du motif α -énone: l'attaque du carbonyle conduit à **10**; l'attaque de la double liaison donne les diones **11** et **12** et les cétoalcools **13** et **14**



(b) le produit résultant de la seule réduction de la fonction cétone saturée par la face la plus dégagée: **15**



(c) parmi les produits résultant de la réduction des deux motifs, nous n'avons mis en évidence que **16** qui



provient de la réduction des deux groupes CO. Les divers composés sont caractérisés par IR, ^1H RMN,^{10,12,19} spectrométrie de masse et dosés par CPG avant et après oxydation par le chlorochromate de pyridinium.¹³

Résultats. Les résultats obtenus sont consignés dans le Tableau 2.

Comme précédemment, la réaction touche sélectivement un seul groupe fonctionnel lorsqu'on utilise le borohydrure de tétrabutylammonium dans le THF ou dans le méthanol. Dans le THF, le groupe CO en **20** est inattaqué et on obtient des alcools saturés en présence de TMEDA (exp. 12 et 13). Dans le méthanol (exp. 14) la cétone saturée est touchée presque exclusivement.

La réaction des borohydrures de lithium et de zinc dans l'éther conduit au diol allylique 3β - 20β , **16**. En début de réaction, on constate toutefois la formation prépondérante d'alcool allylique **10 β** .

DISCUSSION

Il ressort de l'ensemble des résultats que les réductions sont beaucoup plus rapides quand le cation Li^+ ou Zn^{2+} peut intervenir, ce qui montre, une fois encore, l'importance de l'assistance électrophile sur la vitesse des réductions par les hydrures.^{1,3}

(a) Conditions d'attaque de la cétone saturée

Lorsque l'assistance électrophile se manifeste, la chimiosélectivité de la réduction dépend non seulement du réactif et du milieu mais aussi de la structure de la dicétone de départ.

Dans le méthanol, le borohydrure de tétrabutylammonium réduit très sélectivement le carbonyle saturé de **1** et de **2**. Avec NaBH_4 dans ce même solvant, Norymberski et Woods⁶ obtiennent également l'attaque prépondérante du même site. Ces résultats montrent que l'assistance électrophile par liaison hydrogène met en jeu le site le plus basique, en l'occurrence le carbonyle saturé de **1** et de **2**. Cependant la proportion de diol **9**, obtenu à partir de **1**, est plus importante avec Na^+ , ce qui indique que l'assistance électrophile par ce cation se manifeste même dans MeOH, dans le domaine de concentration où la réaction est effectuée.

Avec LiBH_4 et $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ dans l'éther, on obtient à partir de **1** et **2** les diols allyliques **9** et **16**, mais la réduction suit un cours différent selon les cas:

(i) avec l'androstène-4-dione-3, **1** on observe l'attaque privilégiée du carbonyle saturé en C17 qui précède l'attaque du carbonyle en C3. Ce résultat est en accord avec celui de Fajkos⁸ qui obtient la testostérone **8** par action de $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{Bu})_3$ dans le THF sur **1**. Le comportement du poly-[N-alkyliminoalane] est différent:¹⁰ ce réactif conduit majoritairement aux alcools allyliques 3α et 3β .

(ii) dans le cas de la progestérone **2**, avec LiBH_4 et $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ dans l'éther, tout comme avec le diborane⁹ ou le poly[N-alkyliminoalane],¹⁰ on observe l'attaque privilégiée du carbonyle en C3 suivie de celle du carbonyle en C17.

Comme ces deux cétones ont des basicités voisines,²⁰ on ne peut attribuer cette différence de comportement qu'à une accessibilité plus ou moins grande du site réactionnel, un C=O en **20** étant stériquement plus encombré qu'un C=O en **17**, lui-même moins accessible qu'un C=O en C3. Ce facteur ne prend de l'importance que dans la mesure où le réactif est plus volumineux.

Dans tous les cas, la réduction du motif α -énone de **1**

Tableau 2. Réduction de la progestérone **2** par les borohydrures (rapport molaire 1:1)

Exp. n°	Réducteur	Solvant	temps	% 10	% 13	% 14	% 15	% 16
9	LiBH ₄	Et ₂ O ^{a)}	2h	-	-	-	-	> 90
10	Zn(BH ₄) ₂	Et ₂ O ^{b)}	1h	40	-	-	-	40
11	nBu ₄ NBH ₄	THF	5h	5	18	77	-	-
12	nBu ₄ NBH ₄ + 2,5 eq. TMEDA	THF ^{b)}	5h	-	14	56	-	-
13	nBu ₄ NBH ₄ + 2,5 eq. TMEDA	THF	24h	-	20	80	-	-
14	nBu ₄ NBH ₄	MeOH ^{c)}	2h	-	-	-	> 90	-

a) La réaction effectuée pendant 15mn conduit à un mélange contenant **2**, **10β** et une faible proportion de **15β**; après 2h de réaction, on obtient essentiellement **16β**.

b) Le complément à 100% est **2**.

c) 1 équivalent de nBu₄NBH₄ est rajouté après 30mn de réaction. Le complément à 100% est **16β**.

et de **2** conduit aux alcools allyliques quand l'interaction α-énone-cation est forte, ce qui est en accord avec nos résultats antérieurs^{3,16,18} et implique un contrôle orbitalaire de la réaction qui provoque cette sélectivité.⁵

(b) Conditions d'attaque de l'α-énone

Lors des réactions effectuées avec nBu₄NBH₄, conditions où la complexation du cation par un groupe carbonyle ne peut avoir lieu, on observe la seule attaque du motif α-énone, le groupe cétone saturée en C₁₇ de **1** ou en C₂₀ de **2** restant intact. Ces résultats sont en accord avec ceux de Lansbury et Mc Leay **1** et de Kupfer.² L'attaque du motif α-énone se fait sur la double liaison C=C (attaque 1-4) malgré l'encombrement de celle-ci, ce qui est en accord avec les considérations théoriques.⁵ Elle conduit, comme dans les cas précédents,^{17,18} à un intermédiaire qui, par hydrolyse, donne les cétones saturées **4** et **5** (exp. 7 note c) ou est réduit en précurseurs d'alcools saturés **6**, **7**, **13** et **14** (qui sont seuls obtenus en fin de réaction). En l'absence de TMEDA, on obtient également de faibles proportions d'alcools allyliques **3** et **10** (exp. 6 et 11) comme nous l'avions déjà signalé.^{17,18}

Enfin, quand la complexation du cation par le carbonyle est moins efficace (LiBH₄ ou NaBH₄ dans le THF), on observe des résultats intermédiaires: attaque du C=O saturé et du motif α-énone à la fois en 1-2 et en 1-4.

CONCLUSION

L'ensemble de ces résultats montre que la chimiosélectivité de la réaction est principalement déterminée par la possibilité de formation de liaison hydrogène ou de complexation du cation par le carbonyle soit de la cétone saturée soit de l'α-énone. Si cette interaction a lieu (solvant de faible DN²¹ tel que l'éther et cation Li⁺ ou Zn²⁺, ou solvant bon donneur de liaison H²¹ tel que le méthanol), le carbonyle de la cétone saturée est attaqué en premier lieu: c'est ce qu'on observe avec l'androstèn-4 dione-3,17 et la progestérone

dans le méthanol. Cependant quand le groupe CO saturé est stériquement encombré (cas de la progestérone **2**) et que le réactif est plus volumineux, l'attaque du carbonyle de l'α-énone est alors prépondérante et il se forme préférentiellement des alcools allyliques conservant le groupe cétonique en **20**. Lorsque cette complexation ne peut avoir lieu, seul le motif α-énone est attaqué, le groupement cétone saturé restant intact. On obtient alors des cétones et/ou des alcools saturés avec une stéréosélectivité médiocre dans les deux cas examinés.

L'ensemble de ces résultats peut être interprété par l'approche théorique qui a déjà proposée,^{3,5} en tenant compte de la basicité de chaque site et de sa possibilité d'interaction avec l'électrophile.

Lorsque la complexation ne se manifeste pas, l'α-énone dont l'orbitale BV est de niveau énergétique plus bas que celle de la cétone saturée, réagit plus vite. Au contraire, quand il y a complexation du C=O soit par liaison hydrogène soit par le cation, le site le plus basique est le mieux complexé, le niveau de l'orbitale BV est très abaissé et le carbonyle saturé devient le site le plus réactif.^{3,5} Cette interprétation va à l'encontre de celle proposée par Haubenstock⁴ selon laquelle la réactivité serait régie par la stabilité relative des composés carbonyles de départ, l'α-énone conjuguée étant la plus stable.

PARTIE EXPERIMENTALE

LiBH₄, NaBH₄ et nBu₄NBH₄ sont des produits commerciaux Fluka. Le THF est purifié par distillation sur LAH sous courant d'azote. Les spectres de ¹H RMN sont effectués sur un appareil Varian T60 (TMS étalon interne) ou Brücker WH90. Les spectres IR sont enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 157.

Série de l'androstèn-4 dione-3,17 **1**

Les composés **6α**, **6β**, et **8** sont commerciaux. Des échantillons authentiques de **4** sont obtenus par oxydation de l'androstanol-17 one-3 **5α** par le chlorochromate de pyridinium,¹³ de **5** par hydrogénation catalytique de **1**,²² de **7α** et **7β** par réduction de **5** par NaBH₄ dans la pyridine ou le méthanol.²³ **9α** et **9β** résultent de la réduction de **1** ou de **8** par LAH.¹⁴ Les différents composés sont dosables en CPG (colonne OV 17 à 5% de chromosorb

0.16–0.20 WAW de 3 m, gaz vecteur N₂, (p 2.7 bar), température du four 220°, température de l'injecteur et du détecteur 240°. Temps de rétention: 1: 38 mn; 3 et 9 pics larges entre 8 et 12 mn; 4: 28 mn; 5: 24 mn; 6 α : 20.8 mn; 6 β : 22 mn; 7 α et 7 β : 17.8 mn; 8: 35.5 mn. La formation des alcools allyliques 3 α et 3 β est décelable en RMN de ¹H (s. à 0.87 ppm) et par S.M. en l'absence de 8(m/e = 288) 9 α et 9 β sont caractérisés par RMN de ¹H¹² et S.M. (m/e = 290). Les alcools et diols allyliques 3 et 9, après oxydation du mélange réactionnel brut par le chlorochromate de pyridinium régénèrent l'androstène-4 dione-3,17 1. L'analyse chromatographique et la S.M. sont effectuées sur le brut réactionnel avant et après oxydation.

Série de la progestérone 2

15 et 16 sont obtenus en mélange par réduction de 2 par NaBH₄ dans le méthanol,^{2,6} 10 et 13 par réduction de 2 par NaBH₄ dans iPrOH^{2,6} ou la pyridine.² 11 et 12 résultent de l'hydrogénation catalytique de 2 dans EtOH (rapport 35/65).²⁴ Leur réduction par NaBH₄ dans EtOH conduit aux alcools 13 et 14.²⁵ Par ailleurs, la RMN de ¹H permet de mettre en évidence la fonction COCH₃ (s. 2 ppm), les protons oléfiniques en α de CO ou de CHO et les doublets caractéristiques des divers alcools.^{10,19} Les différents composés sont dosables en CPG (mêmes conditions que l'autre série). Temps de rétention: 2: 23 mn; 10 et 16 pics larges entre 6 et 9 mn; 11: 17.3 mn; 12: 14.7 mn; 13 et 14 pics mal résolus entre 12 et 18 mn. Comme précédemment, l'analyse chromatographique et la S.M. sont effectuées sur le brut réactionnel avant et après oxydation par le chlorochromate de pyridinium.

Caractéristiques IR. ν CO en 17: 1740 cm⁻¹; ν CO de Δ^4 énone-3 1660 cm⁻¹; ν CO de cyclohexanone ou de CO en 20: 1700 cm⁻¹

Caractéristiques RMN (CDCl₃). H₄ de Δ^4 one-3: 5,7 ppm;¹¹ CHOH d'alcools allyliques 4,10 à 4,20;¹⁰ CH = d'alcools allyliques: 5,30 à 5,50;¹⁰ CHOH d'alcools saturés: 3,7 à 3,8; CH₃ en 19 de Δ^4 énone-3: 1,20 à 1,25;^{11,12,19} CH₃ en 19 d'alcools allyliques en -3: 1 à 1,05;¹⁰ CH₃ en 18 de cétones 17: 0,90.¹² CH₃ en 18 d'alcools 17: 0,80 à 0,90;¹⁹ CH₃ en 18 de cétones 20: 0,6 à 0,7;^{10,19} CH₃ en 18 d'alcools 20: 0,6 à 0,7;¹⁹ COCH₃ en 21: 2,10.^{10,19}

Mode opératoire général

1 mmole de dicétone est dissoute dans 20 cm³ d'éther, d'alcool ou dans 40 cm³ de THF; on ajoute 1 mmole de LiBH₄, NaBH₄ ou nBu₄ NBH₄ et, le cas échéant, 2,5 mmole d'amine tertiaire. On porte alors sous agitation à la température désirée, pendant un temps variable (voir tableaux); le mélange réactionnel refroidi est alors jeté dans une solution aqueuse d'acide acétique puis extrait à l'éther. La phase organique est décantée, lavée avec une solution aqueuse de Na₂CO₃, à l'eau jusqu'à neutralité puis séchée sur MgSO₄. Le mélange réactionnel brut est analysé par CPG, IR, ¹H RMN et spectrométrie de masse.

Réductions par Zn (BH₄)₂

Une solution étherée de borohydrure de zinc est préparée selon:²⁶ à 1 mmole d' α -énone dissoute dans 20 cm³ d'éther, on ajoute 2 cm³ de cette solution qui contient 100 mg de Zn (BH₄)₂. On porte au reflux de l'éther et traite comme précédemment.

Oxydation du mélange réactionnel

A environ 100 mg de chlorochromate de pyridinium¹³ en suspension dans 5 cm³ de CH₂Cl₂, on ajoute le mélange réactionnel brut dissous dans le minimum de CH₂Cl₂. La solution devient homogène puis un précipité noir se dépose petit à petit. On laisse sous agitation à température ambiante 24 à 48 h et traite le mélange réactionnel par 5 volumes d'éther. Le solvant est décanté, le solide lavé deux fois à l'éther. La phase étherée est rapidement filtrée sur Florisil, le solvant est évaporé et le résidu analysé par CPG après avoir vérifié en IR la disparition des bandes OH.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹P. T. Lansbury et R. E. Mc Leay, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 831 (1965).
- ²D. Kupfer, *Tetrahedron* **15**, 193 (1961).
- ³A. Loupy et J. Seyden-Penne, *Tetrahedron Lett.* 2571 (1978) et références citées.
- ⁴H. Haubenstein, *J. Org. Chem.* **37**, 656 (1972); ^bH. Haubenstein et P. Quezada, *Ibid.* **37**, 4067 (1972).
- ⁵J. M. Lefour et A. Loupy, *Tetrahedron* **34**, 2597 (1978) et références citées.
- ⁶J. K. Norymberski et G. F. Woods, *J. Chem. Soc.* 3426 (1955).
- ⁷A. L. Gemal et J. L. Luche, *J. Org. Chem.* **44**, 4187 (1979).
- ⁸J. Fajkos, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **24**, 2284 (1959).
- ⁹M. Stefanovic et S. Lajsic, *Tetrahedron Letters* 1777 (1967).
- ¹⁰M. Paglialunga-Paradisi, G. P. Zecchini et A. Romeo, *Ibid.* 2369 (1977).
- ¹¹R. F. Zürcher, *Helv. Chem. Acta* **46**, 2054 (1963).
- ¹²K. Jankowski et H. Selye, *Steroids* **19**, 189 (1972).
- ¹³E. J. Corey et J. W. Suggs, *Tetrahedron Letters* 2647 (1975).
- ^bE. J. Corey, H. E. Ensley et J. W. Suggs, *J. Org. Chem.* **41**, 380 (1976).
- ¹⁴F. Sondheimer, C. Amendolla et G. Rosenkranz, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 5930 (1953).
- ¹⁵V. Eder, *Chem. Ber.* **109**, 2954 (1976).
- ¹⁶A. Loupy et J. Seyden-Penne, *Tetrahedron* **36**, 1937 (1980) et références citées.
- ¹⁷E. d'Incan et A. Loupy, *Ibid.* **37**, 1171 (1981).
- ¹⁸E. d'Incan, A. Loupy, A. Maia, J. Seyden-Penne et P. Viout, *Ibid.*, article précédent; ^bE. d'Incan, A. Loupy et A. Maia, *Tetrahedron Letters* 941 (1981).
- ¹⁹H. Lee et M. E. Wolff, *J. Org. Chem.* **32**, 192 (1967); ^bG. Cooley, D. N. Kirk, R. E. Morgan, M. L. Sa e Melo, *J. Chem. Soc. Perkin I* 1390 (1977).
- ²⁰R. I. Zalewski, *Bull. Acad. Pol. Sci.* **18**, 353 (1970).
- ²¹C. Reichardt, *Solvent Effects in Organic Chemistry*. Verlag Chemie New-York (1979).
- ²²R. T. Rapala et E. Farkas, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 1008 (1958).
- ²³E. Elisberg, H. Vanderhaghe et T. F. Gallagher, *Ibid.* **74**, 2814 (1952).
- ²⁴M. G. Combe, H. B. Henbest et W. R. Jackson, *J. Chem. Soc. (C)* 2467 (1967).
- ²⁵C. Djerassi, A. J. Lemin, H. Martinez, G. Rosenkranz et F. Sondheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 4885 (1953).
- ²⁶W. J. Gensler, F. A. Johnson et A. D. Sloan, *Ibid.* **82**, 6074 (1960).