

INTRODUCTION D'UNE FONCTION AZOTÉE EN 14 β DU NOYAU STÉROÏDE . APPLICATION À LA PRÉPARATION D'UNE MOLÉCULE CARDIOACTIVE, LE 14 β -AMINO-5 β -PRÉGNANE-3 β ,20 β -DIOL, À PARTIR DE LA PROGESTÉRONE ET DE L'ACIDE DÉSOXYCHOLIQUE

S.B. Adéoti, B. Charpentier, A. Montagnac, A. Chiaroni, C. Riche et M. Païs

Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91198 Gif-sur-Yvette (France)

(Received in Belgium 15 March 1989)

Résumé - Deux méthodes ont été utilisées pour l'introduction d'une fonction azotée en 14 β d'un stéroïde : π -cyclisation d'un 12,13-séco- Δ^{13} -stéroïde portant un groupe méthane sulfonyl en 12 en présence de N₃H, BF₃.Et₂O ou d'ammoniac et action de N₃H, BF₃.Et₂O sur une oléfine Δ^{14} . En série prégnane, pour la préparation du 14 β -amino-5 β -prégnane-3 β ,20 β -diol 23a, seule cette dernière méthode a permis d'obtenir 23a à partir de matières premières facilement accessibles : l'acide désoxycholique et la progestérone.

Summary - Two methods were studied for introducing a 14 β -amino function into a steroid molecule : (i) π -cyclisation of a 12,13-seco- Δ^{13} -steroid bearing a 12-methanesulfonyl group in the presence of N₃H, BF₃.Et₂O or ammonia, (ii) treatment of a Δ^{14} -steroid with N₃H, BF₃.Et₂O. This second method allowed the preparation of the cardioactive 14 β -amino-5 β -pregnane-3 β , 20 β -diol 23a starting from the easily available steroids deoxycholic acid and progesterone.

Il a été montré que des stéroïdes possédant comme la digitoxigénine un squelette AB *cis* et CD *cis*, mais dépourvus de la chaîne lactonique en 17 β et portant un groupe NH₂ en 14 β à la place de l'OH en 14 β , en particulier le 14 β -amino-5 β -prégnane-3 β ,20 β -diol 23a, étaient doués de propriétés cardioactives marquées.^{1,2,3}

Ces molécules avaient été préparées à partir de la digitoxigénine,^{2,3} mais il est apparu intéressant de chercher d'autres voies de synthèses partant de stéroïdes plus accessibles comme l'acide désoxycholique et la progestérone.

Pour ces synthèses, le principal problème à résoudre était celui de l'introduction de la fonction azotée en 14 β . Deux voies possibles ont été successivement étudiées :

1. π -cyclisation d'un 12,13-séco-stéroïde portant un groupe méthane sulfonyl en 12 et une double liaison Δ^{13} en présence d'un nucléophile azoté.

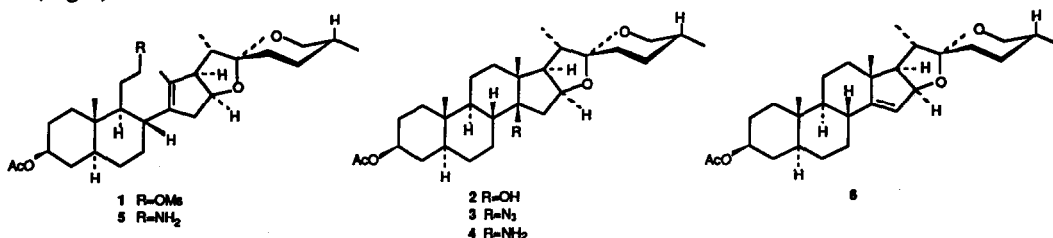
2. action de N₃H en présence d'un acide de Lewis, essentiellement BF₃.Et₂O, sur une oléfine Δ^{14} .

Première méthode - π -cyclisation

La préparation du dérivé hydroxylé en 14 β , 2 par π -cyclisation dans des conditions solvolytiques (acétone aqueuse, acide oxalique) du méthanesulfonate 1 facilement accessible à partir de l'hécogénine avait été décrite.⁴ Nous avons pensé pouvoir introduire de la même façon une fonction azide ou amine en 14 β d'un stéroïde en remplaçant l'attaque par OH⁻ par une attaque par N₃⁻ ou NH₂⁻.

Effectivement, après des essais infructueux utilisant N₃Na dans des conditions solvolytiques, le méthanesulfonate modèle 1, traité par N₃H en solution benzénique (3 N) en présence de BF₃.Et₂O (2 éq.), réactif permettant des substitutions par N₃⁻ de type S_Ni ou S_N1,⁵ conduit de façon stéréospécifique à l'azide

en 14 β 3 avec un rendement de 34%, aucun autre produit net ne pouvant être isolé de la réaction. Il est possible aussi de remplacer N₃H par N₃SiMe₃⁶ moins toxique; la réaction, réalisée dans le chlorure de méthylène en présence de SnCl₄ (1 éq.), donne 3 avec un rendement de 47%. Une corrélation avec un stéroïde connu s'étant révélée difficile, la configuration en 14 β de 3 a été déterminée sans ambiguïté par diffraction des R.X. (Fig. 1).



De même, traité par NH₃ liquide à 100°, 1 conduit à l'amine 4 (Rdt 38%) accompagnée de l'amine en 12, 5, qui résulte de toute évidence de la substitution S_N2 du groupe méthanesulfonyle, et de l'oléfine Δ^{14} 6. L'amine 4 est obtenue également par réduction catalytique de l'azide 3 et possède bien la configuration 14 β recherchée.

La configuration 14 β des azide et amine 3 et 4, identique à celle précédemment observée pour la réaction de solvolysse conduisant à l'alcool en 14 β 2 à partir de 1, peut s'expliquer en admettant que la réaction passe par l'intermédiaire d'un ion non classique A (C-12--C-13--C-14)⁺, qui ne peut subir d'attaque par la face α occupée par les électrons venant former la liaison C-12--C-13. Le fait que l'attaque de cet ion ait lieu en 14 et que l'attaque initiale de la double liaison se fasse de préférence par la face α du cycle D est évidemment gouvernée par des facteurs inhérents à la molécule; ainsi une attaque de la double liaison par la face β implique une conformation bateau du cycle C peu favorable.⁷ Cependant, dans le cas de la réaction mettant en jeu N₃H en présence de BF₃.Et₂O, il est probable que, la réaction étant réversible, l'attaque ait lieu plutôt sur un ion C⁺-14 issu de A conduisant à l'azide 14 β thermodynamiquement le plus stable. Il est connu, en particulier, qu'en série sapogénine les isomères 14 β -H sont plus stables que les isomères 14 α -H, l'épimérisation d'une 15-céto-14 α -sapogénine donnant l'isomère 14 β .⁸

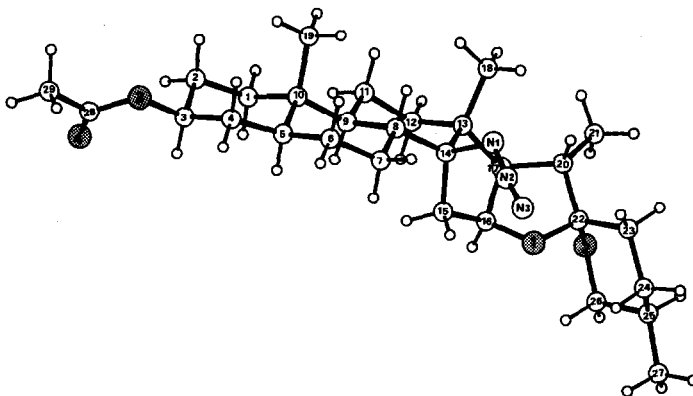
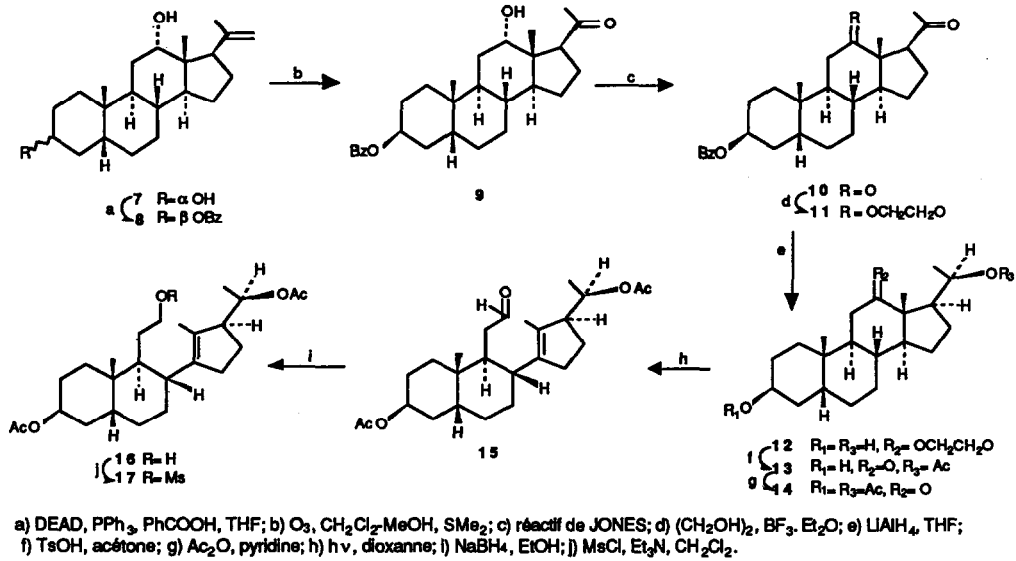


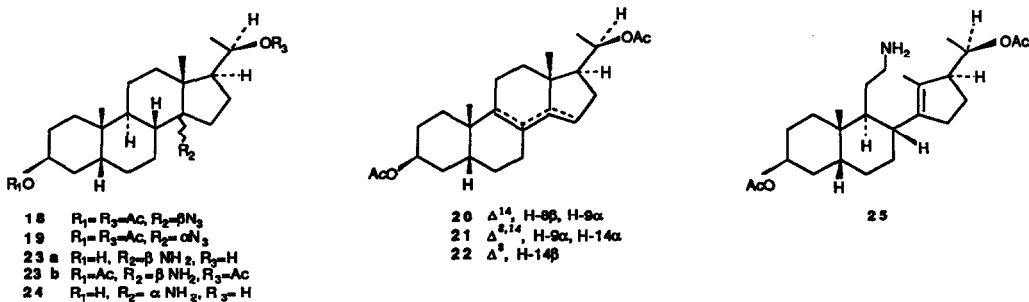
Fig. 1. Dessin par ORTEP du dérivé 3 d'après les coordonnées obtenues par Rayons X.

La même voie de synthèse de 14 β -amino-stéroïdes ainsi testée en série hécogénine était *a priori* applicable à la préparation du 14 β -amino-5 β -prégnane-3 β ,20 β -diol 23a en partant du méthane sulfonate 17. Ce dernier pouvait être préparé (Schéma I) à partir de la cétone 12, 14 facilement accessible à partir de l'acide désoxycholique par l'intermédiaire de 7, qui résulte de la coupure photochimique⁹ de la chaîne latérale de cet acide. L'ouverture photochimique du cycle C de 14 est réalisée comme décrit en série sapogénine.^{2,10} L'aldéhyde 15 obtenu (Rdt 85%) est réduit par le borohydrure de sodium, ce qui conduit à l'alcool primaire 16. Ce dernier est enfin métylé pour donner 17.

Schéma I



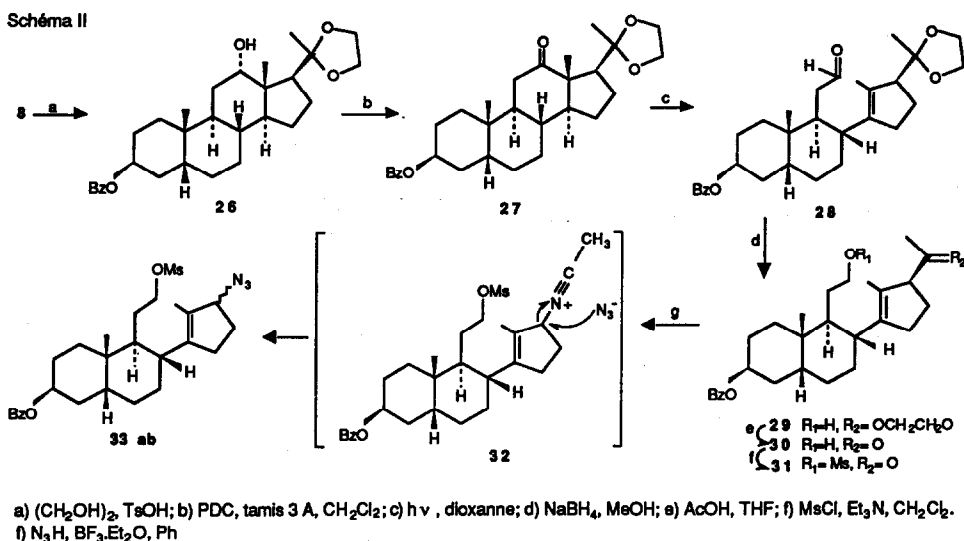
Traité comme 1 par N₃H, BF₃·Et₂O ou N₃SiMe₃, SnCl₄, 17 ne fournit que de très faibles quantités d'azides. Cependant, en utilisant une plus forte concentration en N₃H (6 N) et 5 éq. de BF₃·Et₂O, nous avons finalement pu obtenir avec un rendement de 18% les deux azides en 14 β 18 et 14 α 19, facilement séparables par chromatographie, dans les proportions de 2/1. La réduction de ces derniers par AlLiH₄ conduit aux amines 23a et 24 déjà préparées à partir de la digitoxigénine.^{2,3} Les autres produits isolés de la réaction sont des oléfines (47%), soit un mélange d'oléfines Δ^{14} 20, $\Delta^{8,14}$ 21 et Δ^8 22 (Tableau 1).



Avec NH_3 à 100° , une seule amine de configuration 14β **23b** est isolée, mais avec un faible rendement (11%), accompagnée de l'amine en 12 , **25** (29%) et surtout de l'oléfine Δ^{14} **20**. L'amine **23b** peut être préparée par réduction catalytique de l'azide **18**, ce qui établit sans ambiguïté sa configuration en 14 .

Si la formation de la seule amine 14β pouvait s'expliquer de la même façon qu'en série hécogénine en admettant que la réaction passe par l'intermédiaire d'un ion non classique semblable à **A**, par contre, l'obtention de deux azides isomères en 14 montrait à l'évidence que la réaction mettant en jeu N_3H , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ passe par un C^+-14 . Ce résultat devait alors être rapproché de ceux précédemment obtenus concernant l'action du même réactif sur les oléfines Δ^{14} et l'alcool en 14β dérivés du 20-OAc- 5α ou 5β -prégnane.^{11,2} La formation à partir du C^+-14 intermédiaire de la réaction¹¹ d'azide 14α avait été observée à côté de l'azide 14β , alors que celui-ci était le seul isolé en série 5α - ou 5β -androstane avec un rendement quantitatif.^{11b} La perte de stéréospécificité et la présence d'oléfine en série 20-OAc-prégnane apparaissait donc bien due à la chaîne en 17β .¹¹ Il devait en être de même pour la π -cyclisation.¹²

Cependant la nature exacte du rôle de la chaîne en 17 n'apparaissant pas clairement, nous avons également tenté d'appliquer la π -cyclisation en présence de N_3H , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ au méthanesulfonate **31** possédant une fonction cétone en 20 , facile à réduire ultérieurement en alcool, préparé à partir de **8** (Schéma II). Dans ce cas, seuls les azides isomères **33ab**, qui résultent de toute évidence d'une attaque en C- 17 par N_3^- de l'intermédiaire de la réaction de Schmidt **32** (Schéma II) ont été obtenus.

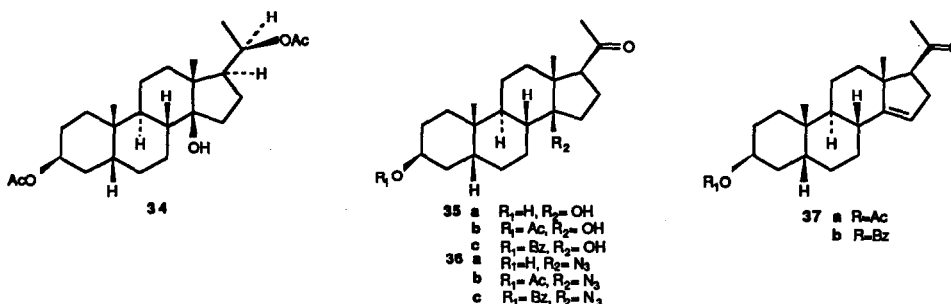


Deuxième méthode. Action de N_3H , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ sur les oléfines Δ^{14}

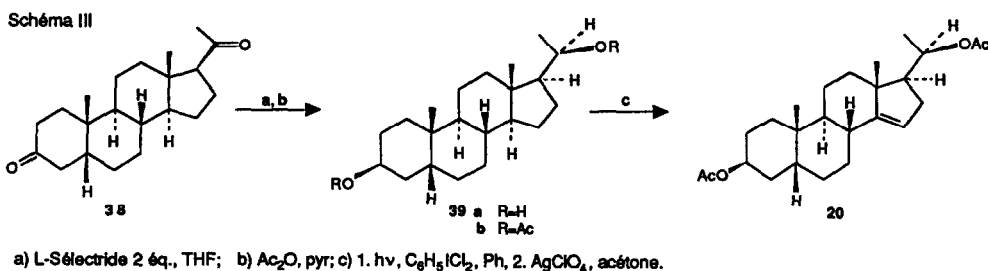
KHUONG-HUU et coll. avaient étudié cette réaction,^{11,14,15} qui apparait comme générale pour les oléfines trisubstituées et les alcools tertiaires; cependant, de faibles rendements (10-15%) avaient été décrits pour la préparation de l'azide 14β en série 5β -H en présence d'une chaîne 17β -(CHOAc) CH_3 ^{11b} ou de la lactone en 17β de la digitoxigénine.¹⁵ Ultérieurement,^{2,3} par modification des conditions réactionnelles, de meilleurs rendements (50-61%) en azides 14β **18** et **36ab** avaient été obtenus respectivement à partir des

alcools en 14 β 34 et 35ab, la réduction de ces azides conduisant ensuite dans des conditions convenables au 14 β -amino-5 β -prégnane-3 β ,20 β -diol 23a.

Les alcools 34 et 35c étaient *a priori* accessibles par π -cyclisation des méthanesulfonates 17 et 31 possédant respectivement la même chaîne en 17 β . En réalité, seul 31 conduit par solvolysé dans les conditions décrites pour l'hérogénine (acide oxalique 0,4 M, acétone-eau 2-1, 85°) à un bon rendement en l'alcool 14 β 35c (73%) précurseur de l'azide 36c.



Nos efforts ont porté essentiellement sur l'étude des oléfines, soit la préparation, puis l'étude de l'action de N₃H, BF₃.Et₂O sur l'oléfine Δ^{14} 20 dérivée du 20 β -OAc-5 β -prégnane (précurseur de l'azide 18), qui pouvait être obtenue à partir de l'acide désoxycholique et aussi de la progestérone. L'oléfine 37a quant à elle dérivée du 20-oxo-5 β -prégnane, facile à préparer par déshydratation de l'alcool en 14 35b (POCl₃, pyridine)³ et précédemment synthétisée à partir de la progestérone¹⁷, en présence de N₃H, BF₃.Et₂O, donne seulement un mélange de produits polaires azotés résultant d'une réaction de Schmidt sur la cétone en 20.³ L'oléfine Δ^{14} 20 est obtenue soit par solvolysé du méthanesulfonate 17 dérivé de l'acide désoxycholique dans des conditions anhydres (isopropanol, reflux, Rdt 80%), soit à partir de la dicétone 38, qui résulte de l'hydrogénation catalytique de la progestérone,¹⁸ selon la suite de réactions indiquée dans le schéma III. Pour l'obtention de 20, cette voie est évidemment plus courte que celle partant de l'acide désoxycholique.



En présence d'une concentration élevée en N₃H dans le benzène (6 N) et d'une forte quantité de BF₃.Et₂O (5 éq.), l'oléfine 20 conduit en 30 mn à un mélange d'azides 14 β 18 et 14 α 19 (Rendt 42%, $\beta/\alpha = 2/1$) accompagné des oléfines $\Delta^{14,15}$ 20, $\Delta^{8,14}$ 21 et Δ^8 22 (Tableau 1). En étudiant de plus près cette réaction, nous avons observé que :

- la proportion d'azides diminue avec le temps,
- chacun d'eux placé dans les conditions initiales de la réaction donne à son tour un mélange des deux azides et des oléfines précédentes ((Tableau 1),
- le mélange d'oléfines $\Delta^{8,14}$ et Δ^8 (20-80) obtenu après 24 heures ne réagit plus avec N_3H , $BF_3.Et_2O$,
- la proportion d'oléfine Δ^8 par rapport à l'oléfine $\Delta^{8,14}$ augmente avec le temps. Il est d'ailleurs bien connu que la première est plus stable que la deuxième en série 5 β -H.¹⁹

Ces résultats permettent de conclure que la réaction suit manifestement deux voies différentes : 1. substitution en C-14 donnant un mélange thermodynamique d'azides 14 β et 14 α où l'azide β domine; 2. élimination des protons en 15 et en 8 conduisant aux oléfines Δ^{14} et $\Delta^{8,14}$ et suite de protonation et de déprotonation aboutissant au produit thermodynamique : mélange d'oléfines Δ^8 et $\Delta^{8,14}$ ou oléfine Δ^8 pure. Cette dernière voie est légèrement préférentielle à la première et conduit finalement à un produit qui ne réagit plus avec N_3H , $BF_3.Et_2O$ pour donner les azides, dont la proportion diminue avec le temps.

Tableau 1 : Pourcentages d'azide 14 β 18 et 14 α 19 et d'oléfines 20, 21, 22 obtenus à partir de 17, 20, 18 et 19

Dérivés	Conditions	Azide 14 β	Azide 14 α	Oléfines		
	réactionnelles	18	19	20 ^b	21 ^b	22 ^b
17	N_3SiMe_3 , $SnCl_4$ 1h 30	9%	4%	63%		
				76	24	0
17	N_3H (6N), $BF_3.Et_2O$ (5 éq) 1h 30	12%	6%	47%		
				20	40	40
20	N_3H (6N), $BF_3.Et_2O$ (5 éq) 30 mn	28%	14%	45%		
				30	45	25
20	N_3H (6N), $BF_3.Et_2O$ (5 éq) 24h	6% ^a		32%		
		66	33	0	20	80
18	N_3H (6N), $BF_3.Et_2O$ (5 éq) 30 mn	34%	18%	43%		
				30	60	10
19	N_3H (6N), $BF_3.Et_2O$ (5 éq) 30 mn	30% ^a	15% ^a	45% ^a		

a proportion relative évaluée par CCM

b proportion relative évaluée par RMN

En fonction de cette étude, nous avons pu augmenter le rendement en azide 14 β 18 à partir de l'oléfine 20 de la façon suivante : la réaction est effectuée pendant un temps court (5 mn), puis l'azide en 14 β est séparé de l'azide en 14 α et des oléfines ; enfin, ce dernier mélange est remis en réaction pendant le même temps et 18 formé est à nouveau séparé. Le rendement global en 18 est de 51%.

Par ailleurs, on peut expliquer alors le moins bon rendement en azide obtenu par π -cyclisation du méthanesulfonate **17** dans les mêmes conditions de concentration en N_3H et $BF_3 \cdot Et_2O$: la formation de l'intermédiaire C^+-14 est, en effet, beaucoup plus lente pour **17** que pour **20**, car il faut 1,5 h avant que le produit de départ ait disparu, ce qui abaisse d'autant la proportion d'azides, celle-ci diminuant avec le temps de réaction.

Conclusion

Nos premiers essais d'introduction d'une fonction amine en 14β d'un stéroïde par π -cyclisation, en présence d'un nucléophile azoté, d'un 12,13-séco- Δ^{13} -stéroïde portant un groupe méthane sulfonyle en 12 ont montré que cette méthode, s'il elle donne de bons résultats en série hécogénine et androstane,¹² n'est pas valable en série 20 β -OAc ou 20-oxo-5 β -prégnane, où elle ne conduit finalement qu'à des rendements faibles ou nuls en 14 β -amino-5 β -prégnane-3 β ,20 β -diol **23a**. Ce dernier peut être obtenu, par contre, à partir de l'oléfine Δ^{14} **20** préparée en partant de la progestérone (5 étapes) ou de l'acide désoxycholique. En particulier, une étude détaillée de l'action de N_3H , $BF_3 \cdot Et_2O$ sur **20** a permis d'augmenter le rendement en l'azide en 14 β **18**, dont la réduction ($LiAlH_4$) fournit **23a**.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion pris en tubes capillaires ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés au moyen du polarimètre PERKIN-ELMER 141 MC. Les spectres infra-rouges ont été enregistrés sur un spectromètre PERKIN-ELMER 257. Les spectres de RMN ont été enregistrés dans $CDCl_3$ sur les appareils VARIAN T-60, VARIAN EM-360-L, BRUKER WP-200-SY ou BRUKER WM-400. Les déplacements chimiques mesurés à partir du tétraméthylsilane sont exprimés en ppm et les constantes de couplage en Hertz. Les spectres de masse (SM) ont été obtenus à l'aide des spectrographes AEI MS-50 ou AEI MS-9. Tous les composés pour lesquels le mot "analyse" est indiqué suivi d'une formule moléculaire explicite ont fourni des résultats analytiques correspondant à la théorie $\pm 0,2\%$.

(25R)-3 β -Acétoxy-14-azido-5 α ,14 β -spirostan (3) :

1. avec le réactif N_3H , $BF_3 \cdot Et_2O$: à une solution de (25R)-3 β -Acétoxy-12-méthanesulfonyloxy-12,13-séco-5 α -spirost-13-en **1** (0,24 g, 0,44 mM) dans 10 ml de benzène contenant N_3H (solution 2,5 N), on ajoute $BF_3 \cdot Et_2O$ (0,11 ml, 0,89 mM). Après 6 h d'agitation à la température ambiante, on verse dans une solution saturée de $NaHCO_3$ glacée et extrait par CH_2Cl_2 . Le produit obtenu (0,247 g) est chromatographié sur silice (hexane-AcOEt 85-15), ce qui donne **3** (0,074 g, 34%) pur en CCM, qui cristallise dans le méthanol. F 212°; $[\alpha]_D^{-15}$ ($c=1$, $CHCl_3$); IR (nujol) : 2115 cm^{-1} (azide), 1735 cm^{-1} (ester); RMN : 0,78 (3H, d, $J=7$, CH_3-27), 0,81 (3H, s, CH_3-19), 0,95 (3H, d, $J=7$, CH_3-21), 1,01 (3H, s, CH_3-18), 2,00 (3H, s, OAc), 3,45 (2H, m, CH_2-26), 4,45 (1H, d, $J=7$, H-16), 4,70 (1H, m, H-3 α); SM : m/z 499 (M^+), 471, 457; Analyse : $C_{29}H_{45}O_4N_3 = 499,67$.

2. avec le réactif N_3SiMe_3 , $SnCl_4$: à une solution du méthanesulfonate **1** (0,250 g, 0,45 mM) dans 6 ml de CH_2Cl_2 anhydre refroidie à 0°, on ajoute sous argon N_3SiMe_3 (0,13ml, 0,98 mM) et $SnCl_4$ (0,05 ml, 0,05 mM). On laisse agiter 15 mn à 0°, puis 30 mn à la température ambiante. Après ce temps, on verse dans une solution saturée de $NaHCO_3$ glacée et extrait par CH_2Cl_2 . Le produit brut obtenu (0,262 g) est chromatographié sur silice (hexane-AcOEt 85-15), ce qui fournit le dérivé **3** (0,106 g, 47%) identique à celui ci-dessus.

Etude par diffraction aux rayons X du (25R)-3 β -acétoxy-14-azido-5 α ,14 β -spirostan (3) :

3 cristallise dans le système orthorhombique, groupe spatial $P2_12_12_1$, $Z=4$; $a = 6,768$ (4), $b = 13,061$ (5), $c = 31,286$ (7) Å, $V = 2765,6$ Å³, $dc = 1,20$ g cm^{-3} , $F(000) = 1056$, $\mu = 5,16$ cm^{-1} . 5682 intensités se ramenant à 2895 réflexions indépendantes ($R_{int} = 0,066$) ont été enregistrées sur un diffractomètre PHILIPS PW1100, équipé d'un monochromateur de graphite et de la longueur d'onde du cuivre ($\lambda = 1,5418$ Å), selon la technique $\theta-2\theta$ jusqu'à $\theta = 65^\circ$ (corrections de Lorentz-polarisation, absorption négligée). La structure a été résolue par les méthodes directes²⁰ et affinée par la technique des moindres carrés minimisant la fonction $\sum w(F_o - |F_c|)^2$, où $w = 1/\sigma^2(F_o)$, $\sigma(F_o)$ étant dérivé des méthodes statistiques de comptage. Les atomes d'hydrogène repérés sur des séries de Fourier différence ont été introduits dans l'affinement en position théorique (d C-H = 1,0 Å), avec un facteur de température isotrope équivalent à celui de l'atome porteur. La valeur du facteur R conventionnel converge à $R = 0,065$ ($R_w = [\sum w$

$(F_o - |F_c|)^2 / \sum w F_o^2 = 0,070$, valeurs calculées à partir des 2505 plans observés tels que $I > 3\sigma(I)^2$. Les listes des coordonnées atomiques, des distances interatomiques et des angles de valence ont été fournies comme Documents Supplémentaires déposés au Cambridge Crystallographic Data Centre, Royaume Uni.

(25R)-3 β -Acétoxy-14-amino-5 α ,14 β -spirostan (4) :

- à partir du (25R)-3 β -acétoxy-12-méthanésulfonyloxy-12,13-séco-5 α -spirost-13-en 1 : au méthanésulfonate 1 (0,340 g, 0,62 mM), on ajoute dans un autoclave de l'ammoniac liquide (25 ml) et chauffe pendant 3 h à 100°. Après évaporation de l'excès de NH₃, le résidu (0,280 g) est chromatographié sur silice. On élue en tête par CH₂Cl₂ pur le (25R)-3 β -acétoxy-5 α -spirost-14-en 6 (0,069 g, 24%), qui cristallise dans le méthanol, puis par un mélange CH₂Cl₂-CH₃OH 98-2 le dérivé 4 (0,116, 40%) qui cristallise dans l'éther, et enfin, par un mélange CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH (90-10-0,5) le (25R)-3 β -acétoxy-12-amino-12,13-séco-5 α -spirost-13-en 5 (0,084 g, 29%) pur en CCM, qui ne cristallise pas. Dérivé 4 : F 191-2°; $[\alpha]_D$ -76° (c=1, CHCl₃); IR (nujol) : 1725 cm⁻¹ (ester); RMN : 0,75 (3H, d, J=7, CH₃-27), 0,80 (3H, s, CH₃-19), 0,96 (3H, s, CH₃-18), 0,98 (3H, d, J=7, CH₃-21), 1,98 (3H, s, Ac), 3,38 (2H, m, CH₂-26), 4,46 (1H, m, H-16), 4,59 (1H, m, H-3 α) ; Analyse : C₂₉H₄₇O₄N = 473,67.
- à partir du (25R)-3 β -acétoxy-14-azido-5 α ,14 β -spirostan 3 : une solution de 3 (0,029 g, 0,06 mM) dans un mélange EtOH-CH₂Cl₂ 70-30 (2 ml) est hydrogénée en présence de 0,020 g de Pd 5%/CO₃Ca pendant 2 h à la température ambiante et à la pression atmosphérique, puis le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat évaporé à sec. On obtient ainsi le dérivé 4 (0,026 g, 96%) pur en CCM, spectre de RMN identique à celui décrit ci-dessus.

(25R)-3 β -Acétoxy-12-amino-12,13-séco-5 α -spirost-13-en (5) : obtenu à partir de 1 en même temps que le dérivé 4 selon la technique décrite pour ce dernier. IR (laque) : 1725 cm⁻¹ (ester); RMN : 0,80 (3H, d, J=7, CH₃-27), 0,82 (3H, s, CH₃-19), 1,08 (3H, d, J=7, CH₃-21), 1,60 (3H, s élargi, CH₃-18), 2,00 (3H, s, OAc), 2,39 (2H, m, CH₂N), 3,45 (2H, m, CH₂-26), 4,49 (1H, d, J=7, H-16), 4,60 (1H, m, H-3 α).

(25R)-3 β -Acétoxy-5 α -spirost-14-en (6) : obtenu à partir de 1 en même temps que le dérivé 4 selon la technique décrite pour ce dernier. F 154° (Lit.⁴ 154-60°); IR (CCl₄) : 1735 cm⁻¹ (ester); RMN : 0,80 (3H, d, J=7, CH₃-27), 0,87 (3H, s, CH₃-19), 1,02 (3H, d, J=7, CH₃-21), 1,04 (3H, s, CH₃-18), 2,01 (3H, s, OAc), 3,45 (2H, m, CH₂-26), 4,65 (1H, m, H-3 α), 4,87 (1H, m, H-16), 5,28 (1H, m, H-15); SM : m/z 456 (M⁺).

23,24-Dinor-5 β -chol-20(22)-ène-3 β ,12 α -diol 3-monobenzoate (8) : à une solution de 23,24-dinor-5 β -chol-20(22)-ène-3 α ,12 α -diol ⁷ (2 g, 6,02 mM) dans le THF (72 ml), on ajoute sous agitation de la triphénylphosphine (3,14 g, 12 mM), puis de l'acide benzoïque (1,46 g, 12 mM) et enfin goutte à goutte une solution de diéthylazodicarboxylate (DEAD) (2,09 g, 12 mM) dans le THF (12 ml). Après une nuit d'agitation à la température ambiante, on évapore à sec et chromatographie le résidu (9,0 g) sur silice (hexane-AcOEt 90-10), ce qui fournit le dérivé 8 (2,34 g, 89%), qui cristallise dans le MeOH-CHCl₃. F 224-5°, $[\alpha]_D$ +38° (c=1, CHCl₃); IR (nujol) : 3500 cm⁻¹ (OH), 1710,1585 cm⁻¹ (ester benzoïque), 1640,960 cm⁻¹ (CH₂=); RMN : 0,60 (3H, s, CH₃-18), 1,00 (3H, s, CH₃-19), 1,79 (3H, s élargi, CH₃-21), 3,86 (1H, m, H-12 β), 4,78 (2H, d, J=10, CH₂=), 5, 26 (1H, m, H-3 β), 7,35-8,10 (5H, PhCO); Analyse : C₂₉H₄₀O₃ = 436,61.

20-Oxo-5 β -prégnane-3 β ,12 α -diol 3-monobenzoate (9) : dans une solution de 23,24-dinor-5 β -chol-20(22)-ène-3 β ,12 α -diol 3-monobenzoate 8 (1,90 g, 4,35 mM) dans un mélange de MeOH (110 ml) et de CH₂Cl₂ (65 ml) refroidi à -78°, on fait passer un courant d'ozone pendant 55 mn, puis un courant d'azote jusqu'à décoloration. On ajoute ensuite, tout en maintenant l'agitation à -78°, (CH₃)₂S (0,45ml, 6,2 mM) et laisse réchauffer jusqu'à 0°. L'agitation est maintenue pendant 20 mn à cette température, puis on évapore à sec et reprend par CH₂Cl₂. La solution méthylénique, lavée à l'eau, puis séchée et évaporée à sec fournit un produit brut (1,90 g), qui est purifié par chromatographie sur silice (CH₂Cl₂-MeOH 99-1). On obtient ainsi le dérivé 9 (1,77 g, 93%), qui cristallise dans l'acétone. F 203°, $[\alpha]_D$ +82° (c=1, CHCl₃); RMN : 0,65 (3H, s, CH₃-18), 1,00 (3H, s, CH₃-19), 2,15 (3H, s, CH₃-21), 4,00 (1H, m, H-12 β), 5, 34 (1H, m, H-3 β), 7,35-8,10 (5H, PhCO); Analyse : C₂₈H₃₈O₄ = 438,58.

12,20-Dioxo-5 β -prégnan-3 β -yl benzoate (10) : à une solution de 20-oxo-5 β -prégnane-3 β ,12 α -diol 3-monobenzoate 9 (1,756 g, 4,01 mM) dans l'acétone (90 ml) refroidie à 0°, on ajoute goutte à goutte du réactif de Jones (1,55 ml, 4,14 mM). Après 20 mn d'agitation à 0°, on dilue par l'eau, alcalinise par NH₄OH et extrait par de l'éther. On obtient ainsi le dérivé 10 (1,765 g, Rdt quantitatif), qui cristallise dans l'acétone. F 196-7°, $[\alpha]_D$ +128° (c=0,79, CHCl₃); IR (nujol) : 1695, 1600, 1585 cm⁻¹ (C=O et ester); RMN : 0,95 (3H, s, CH₃-18), 1,10 (3H, s, CH₃-19), 2,25 (3H, s, CH₃-21), 5, 33 (1H, m, H-3 β), 7,35-8,10 (5H, PhCO); Analyse : C₂₈H₃₆O₄ = 436,57.

12-Ethylènedioxy-20-oxo-5 β -prégnan-3 β -yl benzoate (11) : une solution de 12,20-dioxo-5 β -prégnan-3 β -yl benzoate 10 (1,75 g, 4,02 mM) dans CH₂Cl₂ anhydre, à laquelle on ajoute de l'éthylèneglycol (0,7 ml), puis BF₃.Et₂O (2 ml) est agitée à la température ambiante pendant 72 h. Après ce temps, on dilue par de la glace et extrait par CH₂Cl₂. La solution méthylénique, lavée par une solution de NaHCO₃, puis séchée et évaporée à sec, fournit le dérivé 11 (1,90 g, 98%), qui cristallise dans l'éther. F 173-4°, $[\alpha]_D$ +97° (c=1,37, CHCl₃); IR (nujol) : 1695, 1600, 1585 cm⁻¹ (C=O et ester); RMN : 0,88 (3H, s, CH₃-18), 1,01 (3H, s, CH₃-19), 2,13 (3H, s, CH₃-21), 4,05 (4H, m, OCH₂CH₂O), 5, 35 (1H, m, H-3 β), 7,35-8,10 (5H, PhCO); Analyse : C₃₀H₄₀O₅ = 480,62.

12-Éthylènedioxy-5 β -prégnane-3 β ,20 β -diol (12) : à une solution de 12-éthylènedioxy-20-oxo-5 β -prégnan-3 β -yl benzoate 11 (1,73 g, 3,61 mM) dans le THF anhydre (226 ml), on ajoute à la température ambiante par petites fractions et sous agitation magnétique LiAlH₄ (0,782 g, 20,58 mM). Après 10 mn, l'excès d'hydruure est détruit par addition d'une solution saturée de NH₄Cl. Le précipité d'alumine est séparé par filtration, lavé par du CH₂Cl₂, puis par un mélange CH₂Cl₂-MeOH 95-5. Le filtrat et le solvant de lavage sont évaporés à sec et le résidu repris par du CH₂Cl₂. La solution méthylénique, lavée, séchée et évaporée fournit une huile, que l'on reprend plusieurs fois par un mélange H₂O-CHCl₃ en finissant l'évaporation sous vide poussé, pour éliminer l'alcool benzylique. On obtient ainsi un produit (1,479 g) contenant quelques impuretés (CCM), qui n'est pas purifié plus avant. RMN : 0,88 (3H, s, CH₃-18), 0,95 (3H, s, CH₃-19), 1,06 (3H, d, J=6, CH₃-21), 3,98 (4H, m, OCH₂CH₂O), 3,58 (1H, m, H-20), 4,75 (1H, m, H-3 β).

3 β ,20 β -Dihydroxy-5 β -prégnane-12-one (13) : à une solution de 12-éthylènedioxy-5 β -prégnane-3 β ,20 β -diol 12 (1,61 g, 4,27 mM) dans de l'acétone anhydre (70 ml), on ajoute de l'acide p-toluènesulfonique (0,213 g, 1,24 mM). On porte à reflux avec agitation magnétique pendant 2 h. Le mélange réactionnel est versé dans une solution de NaHCO₃ glacée, puis extrait par CH₂Cl₂. Le produit brut obtenu (1,47 g) est chromatographié sur silice (CH₂Cl₂-MeOH 98-2), ce qui fournit le dérivé 13 (1,162 g, 88% basé sur 11), qui cristallise dans l'éther. F 228-9°, [α]_D +93° (c=1, CHCl₃); IR (nujol) : 3400-3300 cm⁻¹ (OH), 1685 cm⁻¹ (C=O); RMN : 1,04 (3H, s, CH₃-18), 1,05 (3H, s, CH₃-19), 1,13 (3H, d, J=6, CH₃-21), 3,50 (1H, m, H-20), 4,50 (1H, m, H-3 β); SM : m/z 334 (M⁺), 291 (M-43); Analyse : C₂₁H₃₄O₃ = 334,48.- La configuration en 20 de 13 doit être 20R, comme en série 5 α -H²², cet isomère constituant de façon générale le produit majoritaire de la réduction par un hydruure d'un stéroïde portant une chaîne acétyle en 17 β . Dans le cas présent, aucun produit correspondant à l'isomère 20 α n'est isolé de la chromatographie de 13.

12-Oxo-5 β -prégnane-3 β ,20 β -diol diacétate (14) : à une solution de 3 β ,20 β -dihydroxy-5 β -prégnane-12-one 13 (1,15 g, 3,44 mM) dans la pyridine (6 ml), on ajoute de l'anhydride acétique (4 ml) et chauffe à 100° sous agitation magnétique pendant une nuit. On ajoute de la glace et extrait par CH₂Cl₂. La solution méthylénique lavée par une solution de HCl à 5%, puis par une solution saturée de NaHCO₃, séchée et évaporée à sec fournit le dérivé 14 (1,42 g, Rdt quantitatif), qui cristallise dans l'éther. F 132-3°, [α]_D +105° (c=1,1, CHCl₃); IR (nujol) : 1700, 1710 cm⁻¹ (C=O et ester); RMN : 1,00 (3H, s, CH₃-18), 1,05 (3H, s, CH₃-19), 1,22 (3H, d, J=6, CH₃-21), 1,98, 2,03 (2 x 3H, 2s, OAc), 4,78 (1H, m, H-20), 5,08 (1H, m, H-3 β); Analyse : C₂₅H₃₈O₅ = 418,55.

12-Oxo-12,13-séco-5 β -prégn-13-ène-3 β ,20 β -diol diacétate (15) : une solution de 12-oxo-5 β -prégnane-3 β ,20 β -diol diacétate 14 (1,113 g, 2,66 mM) dans le dioxanne anhydre (113 ml), également répartie dans deux récipients en pyrex, est irradiée au moyen d'une lampe HANOVIA moyenne pression de 100 W pendant 2 h 30. Après ce temps, on évapore à sec et obtient un produit brut (1,108 g), qui est purifié par cristallisation dans dans l'éther-hexane, ce qui donne le dérivé 15 (0,757 g). Les eaux-mères sont chromatographiées sur silice (hexane-AcOEt 85-15) et fournissent une nouvelle quantité du dérivé 15 pur en CCM (0,189 g) (Rdt global 85%). F 137-8°, [α]_D +33° (c=1, CHCl₃); RMN : 0,98 (3H, s, CH₃-19), 1,02 (3H, d, J=6, CH₃-21), 1,63 (3H, s élargi, CH₃-18), 2,00, 2,02 (2 x 3H, 2s, OAc), 4,95 (1H, m, H-20), 5,07 (1H, m, H-3 β), 9,35 (1H, s élargi, CHO); SM : m/z 418 (M⁺), 358 (M-60), 314 (M-60-44); Analyse : C₂₅H₃₈O₅ = 418,55.

12,13-Séco-5 β -prégn-13-ène-3 β ,12,20 β -triol 3,20-diacétate (16) : à une solution de 12-oxo-12,13-séco-5 β -prégn-13-ène-3 β ,20 β -diol diacétate 15 (0,420 g, 1,00 mM) dans l'éthanol (20 ml), on ajoute du NaBH₄ (0,023g, 0,6 mM). Après 15 mn d'agitation à la température ambiante, on dilue à l'eau et extrait par CH₂Cl₂, ce qui fournit le dérivé 16 (0,42 g, Rdt quantitatif), qui cristallise dans l'éther-hexane. F 140°, [α]_D +13° (c=1, CHCl₃); RMN : 0,96 (3H, s, CH₃-19), 1,02 (3H, d, J=6, CH₃-21), 1,60 (3H, s élargi, CH₃-18), 2,25, 2,28 (2 x 3H, 2s, OAc), 3,44 (2H, m, CH₂O), 4,98 (1H, m, H-20), 5,14 (1H, m, H-3 β); Analyse : C₂₅H₄₀O₅ = 420,57.

12,13-Séco-5 β -prégn-13-ène-3 β ,12,20 β -triol 3,20-diacétate 12-méthanesulfonate (17) : à une solution de 12,13-séco-5 β -prégn-13-ène-3 β ,12,20 β -triol 3,20-diacétate 16 (0,420 g, 1,00 mM) dans CH₂Cl₂ anhydre (11 ml) refroidie à -25°, on ajoute sous argon NEt₃ (0,23 ml, 1,6 mM), puis du chlorure de méthanesulfonyle (0,12 ml, 1,5 mM). Après 30 mn d'agitation à -20°, on dilue par CH₂Cl₂ et verse dans l'eau glacée. La solution méthylénique, lavée à l'eau, séchée et évaporée à sec fournit le dérivé 17 (0,500 g, Rdt quantitatif), pur en CCM, qui ne cristallise pas. RMN : 0,98 (3H, s, CH₃-19), 1,05 (3H, d, J=6, CH₃-21), 1,65 (3H, s élargi, CH₃-18), 2,01, 2,04 (2 x 3H, 2s, OAc), 2,93 (3H, s, CH₃S), 4,00 (2H, m, CH₂O), 4,98 (1H, m, H-20), 5,14 (1H, m, H-3 α).

14 β -Azido-5 β -prégnane-3 β ,20 β -diol diacétate (18) :

1. à partir du 12,13-séco-5 β -prégn-13-ène-3 β ,12,20 β -triol 3,20-diacétate 12-méthanesulfonate 17 : 17 (0,120 g, 0,24 mM) est traité comme le méthanesulfonate 1 par une solution benzénique de N₃H (6 N, 4ml) et BF₃.Et₂O (0,16 ml, 1,3 mM) pendant 1 h 30 à la température ambiante. Le produit brut obtenu (0,101 g) est chromatographié sur silice (hexane-AcOEt 96-4), ce qui fournit en tête un mélange des trois oléfines, les 5 β -prégn-14, -8,14 et -8-ène-3 β ,20 β -diol 3,20-diacétate 20, 21 et 22 (0,040 g, 47%),

dont les proportions sont évaluées approximativement d'après la hauteur des pics des méthyles 18 et 19 sur le spectre de RMN du mélange (Tableau 1), puis le 14 α -azido-5 β -prégnane-3 β ,20 β -diol diacétate 19 (0,005 g, 6%) et enfin le dérivé 18 (0,011g), 12%.

2. à partir du 5 β -prégn-14-ène-3 β ,20 β -diol 3,20-diacétate 20 : a) par action de N₃H (6 N), BF₃.Et₂O en une seule étape : 20 (0,135 g, 0,34 mM) est traité comme le 12,13-séco-5 β -prégn-13-ène-3 β ,12,20 β -triol 3,20-diacétate 12-méthanésulfonate 17 par une solution benzénique de N₃H (6 N, 5,4ml) et BF₃.Et₂O (0,20 ml, 1,62 mM) pendant 30 mn à la température ambiante. Le résidu obtenu (0,149 g) est chromatographié sur silice (hexane-AcOEt 96-4), ce qui fournit en tête un mélange des trois oléfines 20, 21 et 22 (0,061 g, 45%, proportions données dans le Tableau 1), puis le 14 α -azido-5 β -prégnane-3 β ,20 β -diol diacétate 19 (0,021 g, 14%) et enfin le dérivé 18 (0,042g, 28%). b) par action de N₃H (6 N), BF₃.Et₂O en deux étapes : 20 (0,173g, 0,43 mM) est traité comme ci-dessus par une solution benzénique de N₃H (6 N, 6,9ml) et BF₃.Et₂O (0,26 ml, 2,15 mM) pendant 5 mn à la température ambiante. Le produit brut obtenu (0,189 g) est chromatographié sur silice (hexane-AcOEt 96-4). On élue en tête un mélange des trois oléfines 20, 21 et 22 et d'azide en 14 α 19, puis le dérivé 18 (0,061 g). Le mélange d'oléfinés et d'azide précédent est traité à nouveau par une solution benzénique de N₃H (6 N, 4,6 ml) et BF₃.Et₂O (0,17 ml, 1,41 mM) pendant 5 mn à la température ambiante. Le résidu (0,124 g) est chromatographié sur silice comme ci-dessus fournissant en tête un mélange des trois oléfines 20, 21 et 22 et d'azide-14 α 19, qui n'est pas étudié plus avant, puis le dérivé 18 (0,037 g) (Rdt global en 18 51%)

Le dérivé 18 cristallise dans le mélange hexane-éther. F 202-3°, [α]_D -6° (c=1, CHCl₃); IR (nujol) : 2100 cm⁻¹ (azide), 1730 cm⁻¹ (ester); RMN : 0,96 (3H, s, CH₃-18), 0,96 (3H, s, CH₃-19), 1,18 (3H, d, J=6, CH₃-21), 2,03, 2,04 (2 x 3H, 2s, OAc), 4,91 (1H, m, H-20), 5,08 (1H, m, H-3 β); SM : m/z 445 (M⁺), 416 (M-29); Analyse : C₂₅H₃₉O₄N₃ = 445,59.

14 α -Azido-5 β -prégnane-3 β ,20 β -diol diacétate (19) : il est obtenu en même temps que l'azide en 14 β 18 par action de N₃H, BF₃.Et₂O sur le méthanésulfonate 17 et l'oléfine 20 comme décrit ci-dessus. 19 cristallise dans l'hexane. F 144°, [α]_D +11° (c=1, CHCl₃); IR (nujol) : 2100 cm⁻¹ (azide), 1730 cm⁻¹ (ester); RMN : 0,80 (3H, s, CH₃-18), 0,96 (3H, s, CH₃-19), 1,20 (3H, d, J=6, CH₃-21), 2,00, 2,05 (2 x 3H, 2s, OAc), 4,90 (1H, m, H-20), 5,06 (1H, m, H-3 β); Analyse : C₂₅H₃₉O₄N₃ = 445,59.

5 β -prégn-14-ène-3 β ,20 β -diol 3,20-diacétate (20) :

1. à partir du 12,13-séco-5 β -prégn-13-ène-3 β ,12,20 β -triol 3,20-diacétate 12-méthanésulfonate 17 : a) par action de NH₃ liquide : à 17 (0,163 g, 0,326 mM), on ajoute dans un autoclave de l'ammoniac liquide (2 ml) et chauffe à 100° pendant 1h 30. Après évaporation de l'excès de NH₃ le résidu est chromatographié sur silice. On élue en tête par CH₂Cl₂ le dérivé 20 (0,076 g, 58%), puis par un mélange CH₂Cl₂-MeOH (94-6) le 14 β -amino-5 β -prégnane-3 β ,20 β -diol diacétate 23b (0,014 g, 12%) et enfin par un mélange CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH (90-10-0,5) le 12-amino-12,13-séco-5 β -prégn-13-ène-3 β ,20 β -diol diacétate 25 (0,040 g, 29%). 20, 23b et 25 sont purs en CCM mais ne cristallisent pas. b) par solvolysé dans l'isopropanol : une solution de 17 (0,122 g, 0,25 mM) dans l'isopropanol anhydre (5 ml) est portée à reflux pendant 50 mn. Le même traitement que ci-dessus fournit un résidu (0,094 g), qui est purifié par chromatographie sur silice (hexane-AcOEt 95-5) et donne le dérivé 20 (0,079 g, 80%) pur en CCM.

2. à partir du 5 β -prégnane-3 β ,20 β -diol 3 β ,20 β -diacétate 39b : à une solution de 39b (0,962 g, 2,38 mM) dans le benzène anhydre (240 ml), dans laquelle on a fait passer un courant d'azote pendant 30 mn, on ajoute PhICl₂ (0,611 g, 2,62 mM) et irradie au moyen d'une lampe visible de 300 W placée à 10 cm du centre du ballon réactionnel immergé dans de l'eau maintenue à 15°. Après 35 mn d'irradiation, la solution est évaporée à sec. Le résidu (1,779 g) en solution dans un mélange acétone-eau 80-20 (25,6 ml) est additionné sous agitation magnétique de AgClO₄. H₂O (0,370 g, 1,79 mM). Après 1 h d'agitation à la température ambiante et à l'abri de la lumière, le mélange réactionnel est filtré. Le filtrat est additionné de CH₂Cl₂, lavé abondamment à l'eau, séché et évaporé à sec. Le résidu (1,257 g) est chromatographié sur silice (hexane-AcOEt 95-5) donnant un mélange (0,667 g) contenant essentiellement le produit de départ et le dérivé 20 (proportions respectives 35 et 47% estimées par HPLC dans les conditions suivantes: Appareil WATERS Ass., colonne Ultrasphère ODS 5 μ , éluant MeOH-H₂O 90-10, débit 2 ml/mn, détection réfractomètre.- Rdt en 20, 37%). La séparation a été réalisée au moyen d'un appareil moyenne pression WATERS Ass. Prep PAK 500/C-18 (éluant : MeOH-H₂O 80-20, débit 0,2 l/mn détection réfractomètre). Après 3 recyclages, la séparation n'est que partielle, donnant 20 (0,204 g).

Dérivé 20 : IR : 1735 cm⁻¹ (ester); RMN : 0,84 (3H, s, CH₃-18), 0,96 (3H, s, CH₃-19), 1,19 (3H, d, J=6, CH₃-21), 2,00, 2,03 (2 x 3H, 2s, OAc), 4,97 (1H, m, H-20), 5,05 (1H, m, H-3 β), 5,09 (1H, m, H-15); SM : m/z 402 (M⁺), 342 (M-60).

Etude de l'action de N₃H (6 N), BF₃.Et₂O (5 éq.) sur les dérivés 20, 18, 19 (Tableau 1) :

1. sur 20 : a) 30 mn : voir préparation du 14 β -azido-5 β -prégnane-3 β ,20 β -diol diacétate 18. b) 24 h : 20 (0,037 g, 0,092 mM) est traité selon la technique habituelle par une solution benzénique de N₃H (6 N, 1,48 ml) en présence de BF₃.Et₂O (0,057 ml, 0,46 mM). Le produit brut obtenu est chromatographié sur silice (hexane-AcOEt 97-3). On élue en tête un mélange d'oléfinés 21 et 22 (0,012 g, 32%), puis un mélange des azides 18 et 19 (0,0025 g, 6%).

2. sur 18 : 18 (0,080 g, 0,180 mM) est traité par la solution benzénique de N₃H (6 N, 2,8 ml) en présence de BF₃.Et₂O (0,11 ml, 0,89 mM). Le produit brut obtenu (0,083 g) est chromatographié sur silice (hexane-AcOEt 97-3). On élue en tête un mélange d'oléfinés 20, 21 et 22 (0,031 g, 43%), puis l'azide 19 (0,014g, 18%) et enfin l'azide 18 (0,027 g, 34%).

3. sur 19 : 19 (0,040 g, 0,09 mM) est traité par la solution benzénique de N_3H (6 N, 1,4 ml) en présence de $BF_3 \cdot Et_2O$ (0,055 ml, 0,44 mM). On obtient un mélange d'oléfines 20, 21 et 22 et d'azides 18 et 19 (0,037g), dont la composition est déterminée par CCM.

5 β -Prégn-8,14 et -8-ène-3 β ,20 β -diol 3,20-diacétate (21 et 22) : les oléfines 21 et 22 sont obtenues sous forme d'un mélange contenant ou non l'oléfine Δ^{14} 20 par action de N_3H (6 N), $BF_3 \cdot Et_2O$ (5 éq.) sur le 12,13-séco-5 β -prégn-13-ène-3 β ,12,20 β -triol 3,20-diacétate 12-méthanesulfonate 17 ou sur 20 lui-même (voir ci-dessus). RMN : les chiffres trouvés pour le déplacement chimique des CH_3 -18 et 19 sont en bon accord avec les chiffres calculés (entre parenthèses) selon la règle d'additivité des incréments de Zürcher en prenant pour base respectivement le déplacement des CH_3 -18 et 19 du 5 β ,14 α - et du 5 β ,14 β -androstane. Dérivé 21 : CH_3 -18 : 0,80 (0,792); CH_3 -19 : 0,83 (0,833). Dérivé 22 : CH_3 -18 : 0,83 (0,834); CH_3 -19 : 1,05 (1,075).

Action de N_3H (6 N), $BF_3 \cdot Et_2O$ (5 éq.) sur les oléfines 21 et 22 : le mélange de 21 et 22 (0,012 g) obtenu par action de N_3H (6 N), $BF_3 \cdot Et_2O$ (5 éq.) sur 20 (24 h, voir ci-dessus) est traité par le même réactif (0,5 ml; 0,015 ml, 0,14 mM) pendant 5 mn à la température ambiante. Le spectre IR du produit brut obtenu (0,010 g) ne montre pas de bande azide (2100 cm^{-1}).

14 β -Amino-5 β -prégnane-3 β ,20 β -diol (23a) : à une solution de 14 β -azido-5 β -prégnane-3 β ,20 β -diol diacétate 18 (0,100 g, 0,225 mM) dans le THF anhydre (3 ml), on ajoute sous agitation magnétique par petites fractions $LiAlH_4$ (0,060 g, 1,58 mM), puis porte à reflux pendant 30 mn. Après refroidissement l'excès d'hydruure est détruit par addition d'une solution saturée de NH_4Cl et la mixture traitée comme décrit plus haut pour le dérivé 12. On obtient un produit brut (0,088 g) qui est chromatographié sur silice. On élue par le mélange CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH (95-5-0,5) le dérivé 23a (0,063 g, 90%), qui cristallise dans AcOEt. F 199°, $[\alpha]_D^{23}$ (c=1, $CHCl_3$ -MeOH 4-1); IR (solution diluée dans CCl_4) : 3618 cm^{-1} (OH libre), 3200 cm^{-1} (OH lié = existence d'une liaison H entre l'OH en 20 β et le doublet libre de l'amine 14 β ¹¹), 3390 cm^{-1} (NH₂); RMN : 0,93 (3H, s, CH_3 -19), 1,16 (3H, s, CH_3 -18), 1,26 (3H, d, J=6, CH_3 -21), 3,69 (1H, m, H-20), 4,05 (1H, m, H-3 β); SM (I.E.) : m/z 335 (M^+), 291 (M-44), 290 (M-45), 274 (M-44-17), 248 (M-87), 96, 94 (ces pics sont identiques à ceux précédemment décrits pour l'amine 5 α -H correspondante. Les pics à m/z 290, 248 et 96 sont communs avec les isomères 14 α -NH₂. Les pics m/z 291 et 274, qui n'existent pas dans les amines 14 α traduisent la proximité spatiale des groupes 20 β -OH et 14 β -NH₂, car ils impliquent un transfert initial d'hydrogène OH — NH₂); SM (I.C.) : m/z 336 (MH^+) intense, 318 (MH^+ -18) faible (Ces pics traduisent comme pour l'isomère 5 α -H l'existence de la liaison H entre l'OH-20 β et le NH₂-14 β ²³); Analyse : $C_{21}H_{37}O_2N = 335,51$.

14 β -Amino-5 β -prégnane-3 β ,20 β -diol diacétate (23b):

1. à partir du 12,13-séco-5 β -prégn-13-ène-3 β ,12,20 β -triol,3,20-diacétate 12-méthanesulfonate 17 : 23b est obtenu en même temps que 5 β -prégn-14-ène-3 β ,20 β -diol 3,20-diacétate 20 par action de NH_3 liquide sur 17. RMN : 0,91 (3H, s, CH_3 -18), 0,94 (3H, s, CH_3 -19), 1,16 (3H, d, J=6, CH_3 -21), 2,01, 2,03 (2 x 3H, 2s, OAc), 5,03 (1H, m, H-20), 5,07 (1H, m, H-3 β).

2. par réduction du 14 β -azido-5 β -prégnane-3 β ,20 β -diol diacétate 18 : une solution de 18 (0,042 g, 0,93 mM) dans l'éthanol (2,3 ml) est traitée comme décrit pour l'obtention de l'amine 4 à partir de l'azide 3 par l'hydrogène en présence de Pd 5%/CO₃Ca (0,038 g) pendant une nuit. Le produit brut obtenu (0,043 g) est chromatographié sur silice (CH_2Cl_2 -MeOH 94-6) fournissant le dérivé 23b (0,012 g) pur en CCM, spectre de RMN identique à celui décrit ci-dessus.

14 α -Amino-5 β -prégnane-3 β ,20 β -diol diacétate (24) : une solution de 14 α -azido-5 β -prégnane-3 β ,20 β -diol diacétate 19 (0,129 g, 0,29 mM) dans le THF anhydre (4 ml) est traitée par $LiAlH_4$ (0,077 g, 2,03 mM), puis portée à reflux pendant 1 h 30 comme décrit pour la préparation de 23a à partir de l'azide 18. Le produit brut obtenu (0,087 g) est chromatographié sur silice. On élue par le mélange CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH (95-5-0,5) le dérivé 24 (0,050 g, 52%), qui cristallise dans l'isopropanol. F 217°, $[\alpha]_D^{+17}$ (c=1,36, $CHCl_3$ -MeOH 4-1); IR (solution diluée dans CCl_4) : 3610 cm^{-1} (OH libre), pas de OH lié, 3360 cm^{-1} (NH₂); RMN : 0,91 (3H, s, CH_3 -19), 1,03 (3H, s, CH_3 -18), 1,18 (3H, d, J=6, CH_3 -21), 4,18 (1H, m, H-3 β), 3,75 (1H, m, H-20); SM (I.E.) : m/z 335 (M^+), 290 (M-45), 248 (M-87), 96; SM (I.C.) : m/z 336 (MH^+) faible, 318 (MH^+ -18) intense, 301 (MH^+ -18-17) (Ces pics indiquent comme pour l'isomère 5 α -H l'absence de liaison H entre l'OH-20 β et le NH₂-14 α ²⁰); Analyse : $C_{21}H_{37}O_2N = 335,51$.

12-Amino-12,13-séco-5 β -prégn-13-ène-3 β ,20 β -diol diacétate (25) : 25 est obtenu en même temps que l'oléfine 20 et l'amine 23b par action de NH_3 liquide sur 12,13-séco-5 β -prégn-13-ène-3 β ,12,20 β -triol 3,20-diacétate 12-méthanesulfonate 17. RMN : 0,98 (3H, s, CH_3 -19), 1,04 (3H, d, J=6, CH_3 -21), 1,68 (3H, s, CH_3 -18), 2,00, 2,04 (2 x 3H, 2s, OAc), 2,68 (2H, m, CH_2N), 5,03 (1H, m, H-20), 5,05 (1H, m, H-3 β).

20-Ethylènedioxy-5 β -prégnane-3 β ,12 α -diol 3-monobenzoate (26) : à une solution de 20-oxo-5 β -prégnane-3 β ,12 α -diol 3-monobenzoate 8 (1,35 g, 3,08 mM) dans l'éthylène glycol (75 ml), on ajoute de l'acide p-toluènesulfonique (0,063 g, 0,30 mM), puis chauffe à 80° sous vide (0,4 mm/Hg) pendant 7 h. Après ce temps, le mélange réactionnel est alcalinisé par NH_4OH et extrait par CH_2Cl_2 . Le résidu obtenu (1,50 g) est chromatographié sur silice (hexane-acétone 88-12). On obtient 26 (1,20 g, 81%), qui cristallise dans l'acétone-hexane. F 168-170°, $[\alpha]_D^{+36}$ (c=0,86, $CHCl_3$); IR : 3500 cm^{-1} (OH), 1712, 1600, 1580 cm^{-1} (ester

aromatique); RMN : 0,81 (3H, s, CH₃-18), 1,01 (3H, s, CH₃-19), 1,27 (3H, d, J=6, CH₃-21), 3,96 (4H, m, OCH₂CH₂O), 5,30 (1H, m, H-20), 5,36 (1H, m, H-3β), 7,4-8,1 (5H, PhCO); Analyse : C₃₀H₄₂O₅ = 482,64.

12-Oxo-20-éthylènedioxy-5β-prégnan-3β-yl benzoate (27) : à une solution de 20-éthylènedioxy-5β-prégnane-3β,12α-diol 3-monobenzoate 26 (0,35 g, 0,72 mM) dans CH₂Cl₂ (13 ml), on ajoute à la température ambiante du tamis moléculaire 4 Å pulvérisé (1,8 g), puis sous agitation magnétique du dichromate de pyridinium (0,67 g, 1,8 mM) par fractions sur une période de 30 mn. On laisse agiter pendant une heure, puis le mélange réactionnel est filtré sur 2 g de silice et la silice lavée par 100 ml de CH₂Cl₂. Le filtrat et le solvant de lavage sont évaporés à sec, ce qui fournit 27 (0,345 g, Rdt quantitatif), qui cristallise dans l'acétone-hexane. F₁₉₀-192°, [α]_D +74° (c=0,90, CHCl₃); IR (nujol) : 1710, 1715 cm⁻¹ (C=O et ester); RMN : 1,13 (3H, s, CH₃-18), 1,11 (3H, s, CH₃-19), 1,31 (3H, d, J=6, CH₃-21), 3,95 (4H, m, OCH₂CH₂O), 5,30 (1H, m, H-20), 5,30 (1H, m, H-3β), 7,4-8,1 (5H, PhCO); Analyse : C₃₀H₄₀O₅ = 480,62.

12-Oxo-20-éthylènedioxy-12,13-séco-5β-prégn-13-en-3β-yl benzoate (28) : une solution de 12-oxo-20-éthylènedioxy-5β-prégnan-3β-yl benzoate 27 (0,62 g, 1,28 mM) dans le dioxanne (62 ml) est irradiée comme décrit précédemment pour le dérivé 15 pendant 4 h. Une partie du produit brut obtenu (soit 0,140 g) est purifiée par chromatographie sur silice (CH₂Cl₂-MeOH 99,4-0,6). On élue en tête 28 (0,050 g) pur en CCM, qui ne cristallise pas, puis un mélange de produit de départ 27 et de 28 (0,06 g). RMN : 1,05 (3H, s, CH₃-19), 1,16 (3H, d, J=6, CH₃-21), 1,73 (3H, s, CH₃-18), 3,95 (4H, m, OCH₂CH₂O), 5,30 (1H, m, H-20), 5,42 (1H, m, H-3β), 7,4-8,1 (5H, PhCO), 9,54 (1H, s élargi, CHO).

20-Ethylènedioxy-12,13-séco-5β-prégn-13-en-3β,12-diol 3-monobenzoate (29) : à une solution de 12-oxo-20-éthylènedioxy-12,13-séco-5β-prégn-13-en-3β-yl benzoate 28 brut (0,59 g, 1,22 mM) dans l'éthanol (23 ml), on ajoute sous agitation magnétique du NaBH₄ (0,045 g, 1,18 mM). Après 40 mn, on dilue par de l'eau glacée et extrait par CH₂Cl₂. On obtient un produit brut (0,54 g) qui est chromatographié sur silice (hexane-acétone 92-8), ce qui fournit 29 (0,492 g, 79% à partir de 27) pur en CCM, qui ne cristallise pas. RMN : 1,05 (3H, s, CH₃-19), 1,17 (3H, d, J=6, CH₃-21), 1,73 (3H, s, CH₃-18), 3,45 (2H, m, CH₂O) 3,93 (4H, m, OCH₂CH₂O), 5,31 (1H, m, H-20), 5,38 (1H, m, H-3β), 7,4-8,1 (5H, PhCO).

20-Oxo-12,13-séco-5β-prégn-13-en-3β,12-diol 3-monobenzoate (30) : une solution de 20-éthylènedioxy-12,13-séco-5β-prégn-13-en-3β,12-diol 3-monobenzoate 29 (0,636 g, 1,31 mM) dans un mélange AcOH-THF-H₂O 3-2-1 (24 ml) est agitée à la température ambiante pendant 48 h. Après ce temps, on dilue par CH₂Cl₂, lave à l'eau, puis par une solution saturée de NaHCO₃, sèche et évapore à sec. On obtient 30 (0,572 g, 99%), qui cristallise dans l'hexane-CH₂Cl₂. F 159-161°, [α]_D -14° (c=1,07, CHCl₃); IR (nujol) : 3520 cm⁻¹ (OH), 1710, 1715 cm⁻¹ (C=O et ester); RMN : 1,01 (3H, s, CH₃-19), 1,63 (3H, s, CH₃-18), 2,01 (3H, s, CH₃-21), 3,40 (2H, m, CH₂O), 5,31 (1H, m, H-20), 5,38 (1H, m, H-3β), 7,4-8,1 (PhCO).; Analyse : C₂₈H₃₈O₄ = 438,58.

20-Oxo-12,13-séco-5β-prégn-13-ène-3β,12-diol 3-benzoate 12-méthanesulfonate (31) : à une solution de 20-oxo-12,13-séco-5β-prégn-13-en-3β,12-diol 3-monobenzoate 30 (0,518 g, 1,18 mM) dans CH₂Cl₂ (10 ml) refroidie à -20°, on ajoute sous agitation magnétique et sous argon NEt₃ (0,28 ml, 3,8 mM) et du chlorure de méthanesulfonyle (0,14 ml, 1,77 mM). Après 30 mn, l'extraction par CH₂Cl₂ fournit 31 (0,612 g, Rdt quantitatif) pur en CCM, qui ne cristallise pas. RMN : 1,03 (3H, s, CH₃-19), 1,65 (3H, s, CH₃-18), 2,05 (3H, s, CH₃-21), 2,95 (3H, s, CH₃S), 3,95 (2H, m, CH₂O), 5,30 (1H, m, H-3β), 5,30 (1H, m, H-20), 7,3-8,1 (5H, PhCO).

17ξ-Azido-12,13-séco-5β-androst-13-ène-3β,12-diol 3-benzoate 12-méthanesulfonate (33a,b) :

le 20-oxo-12,13-séco-5β-prégn-13-ène-3β,12-diol 3-benzoate 12-méthanesulfonate 31 (0,238 g, 0,461 mM) est traité selon la technique habituelle par une solution benzénique de N₃H (1 N, 9 ml) en présence de BF₃.Et₂O (0,06 ml, 0,50 mM) pendant 1 h à la température ambiante. Le produit brut obtenu (0,244 g) est chromatographié sur silice (hexane-AcOEt 88-12). On élue en tête l'isomère le moins polaire 33a (0,064 g 27%), qui cristallise dans l'hexane-éther, puis l'isomère le plus polaire 33b (0,068 g, 28%) pur en CCM, qui ne cristallise pas. Dérivé 33a : F 123°, [α]_D +77° (c=1,33, CHCl₃); IR (laque) : 2100 cm⁻¹ (azide), 1705, 1600, 1585 cm⁻¹ (ester benzoïque); RMN : 1,08 (3H, s, CH₃-19), 1,77 (3H, s, CH₃-18), 3,05 (3H, s, CH₃S), 4,04 (2H, système AB, δ_{AB}=0,13, CH₂O), 4,21 (1H, m, H-17), 5,38 (1H, m, H-3β), 7,5-7,9 (5H, PhCO).; Analyse : C₂₇H₃₇O₅SN₃ = 515,59. Dérivé 33b : IR (laque) : 2100 cm⁻¹ (azide), 1705, 1600, 1585 cm⁻¹ (ester benzoïque); RMN : 1,05 (3H, s, CH₃-19), 1,78 (3H, s, CH₃-18), 2,98 (3H, s, CH₃S), 3,96 (2H, système AB, δ_{AB}=0,22, CH₂O), 4,11 (1H, m, H-17), 5,39 (1H, m, H-3β), 7,6-8,0 (5H, PhCO).

La structure de 33ab est confirmée par réduction au moyen de LiAlH₄ dans le THF à reflux, qui fournit deux dérivés isomères, les 17ξ-amino-12,13-séco-5β-androst-13-en-3β-ol, où les groupes azide et CH₂OMs de 33ab sont remplacés respectivement par des groupes NH₂ et CH₃. Isomère a : RMN : 0,82 (3H, m, CH₃-12), 0,94 (3H, s, CH₃-19), 1,64 (3H, s, CH₃-18), 3,71 (1H, m, H-17), 4,19 (1H, m, H-3β); SM : m/z 291 (M⁺), 290 (M-1), 276 (M-15), 96. Isomère b : RMN : 0,78 (3H, m, CH₃-12), 0,89 (3H, s, CH₃-19), 1,65 (3H, s, CH₃-18), 3,70 (1H, m, H-17), 4,10 (1H, m, H-3β); SM : m/z 291 (M⁺), 290 (M-1), 276 (M-15), 96.

20-Oxo-5 β -prégnane-3 β ,14 β -diol 3-monobenzoate (35c) : une solution de 20-oxo-12,13-séco-5 β -prégn-13-ène-3 β ,12-diol 3-benzoate 12-méthanesulfonate 31 (0,258 g, 0,50 mM) dans un mélange acétone-eau 2-1 (10 ml) contenant de l'acide oxalique (solution 0,4M) est chauffée à 85° pendant 1 h. Après ce temps, on dilue à l'eau et extrait par CH₂Cl₂. La solution organique est lavée à l'eau, puis par une solution de NaHCO₃, enfin séchée et évaporée à sec. Le résidu (0,190 g) est chromatographié sur silice (hexane-AcOEt 87-13). On élue en tête le 20-oxo-5 β -prégn-14-en-3 β -yl 3-monobenzoate 37b (0,021 g, 10%) pur en CCM, qui ne cristallise pas [RMN : 0,86 (3H, s, CH₃-18), 1,03 (3H, s, CH₃-19), 2,12 (3H, s, CH₃-21), 5,15 (1H, m, H-15), 5,28 (1H, m, H-3 β), 7,4-8,8 (5H, PhCO)] , puis le dérivé 35c (0,157, 73%), qui cristallise dans l'éther. F 187-9°, [α]_D +45° (c=1, CHCl₃); IR (nujol) : 3400 cm⁻¹ (OH), 1710, 1600, 1585 cm⁻¹ (ester benzoïque), 1690 cm⁻¹ (C=O); RMN : 1,01 (3H, s, CH₃-18), 0,98 (3H, s, CH₃-19), 2,24 (3H, s, CH₃-21), 5,35 (1H, m, H-3 β), 7,5-8,1 (5H, PhCO). Analyse : C₂₈H₃₆O₄ = 436,56.

20-Oxo-5 β -prégnan-3 β -yl acétate (39a) : à une solution de progestérone (5 g, 15,92 mM) dans l'éthanol (550 ml), on ajoute du Pd 5%/CO₃Ca (0,450 g), puis une solution aqueuse de KOH (0,9 g dans 2ml d'eau). Après 40 mn d'agitation sous atmosphère d'hydrogène à la température ambiante et à la pression atmosphérique, le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat concentré, dilué à l'eau et extrait par de l'éther. On obtient un produit brut (5,0 g) contenant essentiellement la 5 β -prégnane-3,20-dione 38, qui n'est pas purifiée plus avant. A ce produit (2,0 g, 6,33 mM) dans le THF anhydre (60 ml), on ajoute à 0° une solution de L-Sélectride dans le THF (1 M, 13,9 ml). Après 40 mn, la mixture est additionnée de soude (3 N, 4ml), puis goutte à goutte H₂O₂ à 30 volumes (4,2 ml). L'extraction par l'éther fournit un produit brut (2,55 g), qui est cristallisé deux fois dans le méthanol. On obtient ainsi le dérivé 39a (1,21 g). Les eaux-mères sont chromatographiées sur silice (hexane-AcOEt 75-25) et fournissent une fraction pure en CCM, qui est recristallisée dans le méthanol donnant 39a (0,230 g.- Rdt global 71% à partir de la progestérone). F 173-4°, [α]_D +2° (c=1, CHCl₃); RMN : 0,72 (3H, s, CH₃-18), 0,95 (3H, s, CH₃-19), 1,12 (3H, d, J=6, CH₃-21), 3,76 (1H, m, H-20), 4,14 (1H, m, H-3 β); Analyse : C₂₁H₃₆O₂ = 320,50.

5 β -Prégnane-3 β ,20 β -diol diacétate (39b) : à une solution de 5 β -prégnane-3 β ,20 β -diol 39a (1,89 g, 5,98 mM) dans la pyridine anhydre (15 ml), on ajoute Ac₂O (9,5 ml) et chauffe à 90° pendant 2 h 30. Le traitement habituel fournit le dérivé 39b (2,38 g, Rdt quantitatif), qui cristallise dans l'hexane. F 108°, [α]_D +32° (c=1,23, CHCl₃); RMN : 0,63 (3H, s, CH₃-18), 0,97 (3H, s, CH₃-19), 1,15 (3H, d, J=6, CH₃-21), 2,01, 2,04 (2 x 3H, 2s, OAc), 4,88 (1H, m, H-20), 5,12 (1H, m, H-3 β); Analyse : C₂₅H₄₀O₄ = 404,57.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- JARREAU, F.-X.; KOENIG, J.-J.; FENARD S. *Eur. Heart J.* 1984, 5 (Supplément F), 309.
- JARREAU, F.-X.; KOENIG, J.-J. *Eur. Pat. Appl.* EP 101, 383; *Chem. Abstr.* 1984, 101, 91348n
- JARREAU, F.-X.; KOENIG, J.-J. communication personnelle.
- MILKOVA, T.; STEIN, H.; BÖTTGER, D.; WELZEL, P. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 143.
- SCRIVEN, E.F.V.; TURNBULL, K. *Chem. Rev.* 1988, 88, 297.
- NISHIYAMA, K.; KARIGONI, H. *Chem. Lett.* 1982, 1477.
- WELZEL, P.; JANSSEN, B.; DUDDECK, H. *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 546.
- HANACK, M. *Conformation Theory*; Academic Press; New-York and London, 1965, p. 233.
- WOLFF, G.; OURISSON, G. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 1442.
- BLADON, P.; Mc MEEKIN, W.; WILLIAMS, I.A. *J. Chem. Soc.* 1963, 5227.
- a) ASTIER, A.; PANCRAZI, A.; KHUONG-HUU, Q. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1976, 1581. b) KHUONG-HUU, Q.; PANCRAZI, A.; KABORÉ, I. *Tetrahedron* 1978, 34, 1481.
- L'azide 14 β est bien obtenu stéréosélectivement (Rdt 80%) par π -cyclisation (SnCl₄, CH₂Cl₂) du méthanesulfonate de série 5 β -androstane homologue du méthanesulfonate de série prégnane 17, S.B. ADEOTI, *Thèse de Doctorat ès Sciences Physiques*, Orsay 1973.
- FOUDOR, G.; NAGUBUNDI, S. *Tetrahedron* 1980, 36, 1279.
- ASTIER, A. *Thèse de Doctorat ès Sciences Physiques*, Orsay 1973.

15. a) KHUONG-HUU, Q.; LUKACS, G.; PANCRAZI, A.; GOUTAREL, R. *Tetrahedron Lett.* 1972, 379. b) KHUONG-HUU, Q.; PANCRAZI, A.; KABORÉ, I. *Tetrahedron* 1974, 30, 2579. c) PANCRAZI, A.; KHUONG-HUU, Q. *Ibid.* 2337. d) ASTIER, A.; PANCRAZI, A.; KHUONG-HUU, Q. *Tetrahedron* 1978, 34, 1487.
16. WELZEL, P.; STEIN, H.; MILKOVA, T. *Liebigs Ann. Chem.* 1982, 2119.
17. BRESLOW, R.; CORCORAN, P.J.; SNIDER, B.D.; DOLL, R.J.; KHANNA, P.L.; KALEYA, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 905. CORCORAN, R.J. *Tetrahedron Lett.* 1976, 317.
18. SUVOROV, N.N.; YAROSLAVTSEVA, Z.A. *Zhur. Obshch. Khim.* 1961, 31, 1372. COMBE, M.G.; HENBEST, H.B.; JACKSON, W.R. *J. Chem. Soc. (C)* 1971, 1256. CAPITAINE J.; ENGEL, C.R. *Can. J. Chem.* 1968, 46, 733.
19. MAMMLOCK, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1967, 3827.
20. RICHE, C. *Program DEVIN*, Abstracts of the 7th European Crystallographic Meeting, Jerusalem 1982, p.25.
21. SHELDRIK, G.M. *SHELX 76*, Program for Crystal Structure Determination, Univ. of Cambridge, U.K.
22. ENGEL, CH.; RAKHIT, S. *Can. J. Chem.* 1962, 40, 2153.
23. LONGEVIALLE, P.; EINHORN, J.; ALAZARD, J.P.; DIATTA, C; MILLIET, P.; MONNERET, C.;KHUONG-HUU, Q.; LUSINCHI, X. *Org. Mass. Spectrom.* 1970, 5, 471. LONGEVIALLE, P.; MILNE, G.W.A.; FALES, H.M. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 95, 6666.