Tetrahedron Vol. 40, No. 24, pp. 5135 to 5141, 1984
Printed in the U.S.A.

0040-4020/84 $3.00 + .00
© 1984 Pergamon Press Ltd.

HYDROXYLATION DE L'ESTRONE ET DE SON ACÉTATE PAR LE PEROXYDE D'HYDROGÈNE EN MILIEU SUPERACIDE

C. BERRIER, J. C. JACQUESY et M. P. JOUANNETAUD
Laboratoire de CHIMIE XII, E.R.A. 556 "Synthèse et Réactivité de Produits Naturels",
Faculté des Sciences, 40 Avenue du Recteur Pineau, 86022 Poitiers, France

(*Received in France* 22 *September* 1983)

Abstract—Estrone **1a** and its acetate **1b** react with hydrogen peroxide in SbF_5–HF to give hydroxylated compounds. The formation of the dienone **2** can be accounted for by reaction of the electrophile $H_3O_2^+$ on the neutral substrate, whereas formation of compound **3b** implies electrophilic attack on the protonated ester **1b**. Higher acidity favours rearrangement of the resulting ion **9** to yield, through a spiro intermediate, the ester **4b**. Under the reaction conditions esters **3b** and **4b** are slowly converted into the corresponding phenols **3a** and **4a**.

En raison de leurs propriétés pharmacologiques et de leur intervention dans le métabolisme des estrogènes,[1] de nombreux dérivés oxygénés de l'estrone, diversement substitués sur le cycle aromatique, ont été synthétisés. Leur obtention procède par synthèse totale[2] ou par hémi-synthèse à partir de stéroïdes naturels comme l'estrone elle-même.[3]

Les travaux de Olah *et al.*[4] et ceux effectués dans notre laboratoire[5] ont montré qu'en milieu superacide le peroxyde d'hydrogène constitue un excellent oxydant des composés organiques. Sur les dérivés aromatiques[4b] et en particulier sur les phénols[5] on réalise ainsi des hydroxylations sélectives qui n'ont pas leur équivalent avec les réactifs usuels.

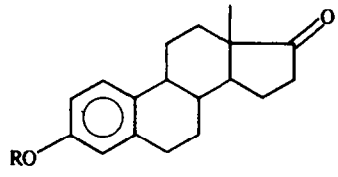
Afin de vérifier la généralité des réactions observées sur les dérivés monocycliques et dans le but d'accéder en une seule étape à des produits nouveaux ou déjà connus mais préparés par des voies plus longues, nous avons étudié en milieu superacide l'action du peroxyde d'hydrogène sur l'estrone **1a** et son acétate **1b**. Le choix de ce dernier substrat est justifié par des résultats obtenus au laboratoire faisant apparaître une réactivité différente des phénols et de leurs esters.[6]

RESULTATS

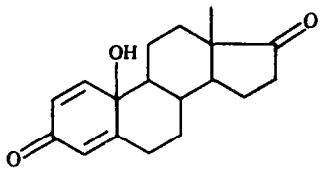
Toutes les réactions ont été effectuées dans des conditions similaires. Au mélange HF–SbF_5 (24 ml—rapport molaire SbF_5/HF = 0.02 ou 0.04) refroidi à −57°, on ajoute successivement et sous agitation magnétique le peroxyde d'hydrogène (4 mmoles) puis le stéroïde (2 mmoles). L'ensemble est maintenu à −57°C pendant 45 secondes (ou 15 minutes) puis extrait de la manière habituelle. Le brut est ensuite chromatographié sur gel de silice.

Les résultats sont consignés dans le Tableau 1.

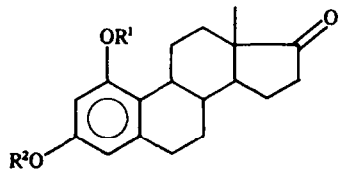
Il faut noter la faible réactivité de l'estrone. Une modification d'acidité ou de température ne modifie pas sensiblement le bilan de la réaction avec ce substrat. Par contre, l'acétate **1b**, très actif conduit à des produits d'hydroxylation en position 1 ou 10,



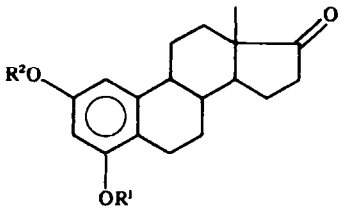
1a R = H
1b R = Ac
1c R = CO_2CH_3



2



3



4

a $R^1 = R^2 = H$
b $R^1 = H, R^2 = Ac$
c $R^1 = Ac, R^2 = H$
d $R^1 = H, R^2 = CO_2CH_3$

Tableau 1.

Substrat	Rapport molaire SbF_5/HF	Produits %
1a[a]	0.04	**1a**(90) + **2**(5)
1b[a]	0.04	**1a**(12) + **2**(12) + **3a**(5) + **3b**(12) + **4a**(2) + **4b**(39)
1b[b]	0.02	**1a**(2) + **1b**(72) + **2**(16) + **3a**(2) + **3b**(4)

[a]Temps de réaction 45 sec.
[b]Temps de réaction 15 min.

et/ou à des produits hydroxylés réarrangés **4a** et **4b**, suivant l'acidité du milieu réactionnel.

DETERMINATION DE LA STRUCTURE DES PRODUITS

(1) *Diénone* 2

Sa structure résulte de ses propriétés physiques et spectroscopiques en accord avec celles rapportées dans la littérature.[3a,f]

Le spectre de RMN du proton est en accord avec la structure de ce composé. L'hydrogène en position 1 se présente sous forme de doublet de constante de couplage 10 Hz, centré à 7.20 ppm; l'hydrogène en position 2 à 6.07 ppm résonne sous forme de doublet ($J_1 = 10$ Hz, $J_2 = 2$ Hz); et enfin l'hydrogène en position 4 donne un doublet (J = 2 Hz) centré à 5.97 ppm.

(2) *Composés* **3a** *et* **3b**

Les caractéristiques spectrales du composé **3b** (pour lequel nous admettrons cette structure pour la commodité de l'exposé) montrent qu'il s'agit d'un hydroxyacétate.

Son hydrolyse alcaline conduit à un phénol qui présente en RMN deux hydrogènes aromatiques à 6.10 et 6.21 ppm, en *méta* l'un de l'autre (J = 3 Hz). Les caractéristiques de ce diol sont celles du composé **3a** déjà décrit[3j] et sont différentes de celles de son isomère **4a**[2a] (vide infra).

Les deux substituants sont donc en position 1 et 3 dans le cycle A et le spectre de RMN du proton de l'hydroxy-acétate (2 hydrogènes résonnant à 6.43 ppm) ne permet pas de choisir entre les structures **3b** et **3c** (le composé **3c** a déjà été décrit,[3j] mais ses caractéristiques physiques sont trop proches de celles du produit obtenu pour que cette structure puisse dès maintenant être écartée).

Les déplacements chimiques des carbones étant très sensibles aux modifications structurales intervenant dans leur voisinage, nous avons mesuré les déplacements chimiques des carbones aromatiques dans le phénol **3a** et l'hydroxyacétate **3b** obtenu dans la réaction, et calculé les déplacements chimiques attendus dans les composés **3a**, **3b** et **3c**. Les valeurs calculées pour les carbones aromatiques du phénol **3a** l'ont été en utilisant comme référence l'estrane et l'estrone[7] et les incréments proposés par Stothers.[8]

Il apparaît que les valeurs mesurées sur l'acétate **3b** sont non seulement en accord avec les valeurs calculées pour cette structure, mais sont aussi compatibles avec la structure **3c**.

La mesure des déplacements chimiques des carbones ne permettant pas de lever l'ambiguité entre les structures **3b** et **3c**, l'acétate **3b** a été mis en solution dans un mélange de méthanol deutérié CH_3OD et de méthanol, de façon à provoquer un échange partiel de l'hydrogène hydroxylique. Le remplacement d'un hydrogène par un atome de deutérium devant se traduire par un blindage des carbones voisins,[9] le spectre de RMN du ^{13}C a été repris sur un appareil WM 400 Bruker (tableau 3).

Le spectre obtenu fait apparaître à côté des signaux plus intenses correspondant au produit non deutérié un nouveau pic pour chacun des carbones C_1, C_2 et C_{10} à champ plus fort. Ceci confirme que l'hydroxyle est effectivement en position 1 et donc que la structure **3c** peut être rejetée. Il faut signaler que la deutériation provoque un effet à longue distance inverse sur le signal du carbone 5 ($\Delta\nu$) = 1.2 Hz).

(3) *Composés* **4a** *et* **4b**

On retrouve une situation analogue à celle rencontré pour les composés **3a** et **3b**. Le composé **4a** a les caractéristiques physiques et spectroscopiques du produit déjà décrit dans la littérature.[2a] Le spectre de RMN du proton est en accord avec cette structure, les deux hydrogènes aromatiques résonnant sous forme de doublets (J = 3 Hz) à 6.27 et 6.40 ppm.

Par hydrolyse alcaline le composé **4b** (pour lequel nous admettrons cette structure) qui est un monoacétate conduit à **4a** et il convient donc de préciser la position du groupe acétoxy en 2 ou 4.

Tableau 2.

Carbone \ Substrat	**3a**			**3b**		**3c**
	$\delta_{mes.}$	$\delta^a_{cal.}$	$\delta^b_{cal.}$	$\delta_{mes.}$	$\delta^c_{cal.}$	$\delta^c_{cal.}$
1	157.7[d]	153.7	153.8	157.2	157.6	151.8
2	101.3	100.7	100.8	107.7	107.4	107.4
3	155.9[d]	155.0	157.5	149.5	150.0	155.8
4	107.7	107.8	108.0	113.7	114.2	114.4
5	140.7	139.9	140.0	140.8	140.8	140.8
10	118.5	119.4	119.3	124.4	125.2	125.0

Référence interne: signal du TMS ($\delta = 0$).
[a]Valeurs calculées en utilisant comme référence l'estrane.
[b]Valeurs calculées en utilisant comme référence l'estrone.
[c]Les valeurs ont été calculées pour les composés **3b** et **3c** en prenant comme références les déplacements chimiques *mesurés* sur le diol **3a**.
[d]Les valeurs mesurées pour les carbones 1 et 3 dans **3a** sont très proches et peuvent a priori être échangées, mais il y a meilleure concordance entre les valeurs calculées et mesurées pour l'acétate **3b** en retenant la valeur la plus élevée pour le carbone 1.

Tableau 3.

	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5	C_{10}
$\Delta\nu$ (Hz)	−11.2	−10.5	0	0	+1.2	−6.7

Tableau 4.

	4a		4b		4c
	$\delta_{mes.}$	$\delta^a_{cal.}$	$\delta_{mes.}$	$\delta^b_{cal.}$	$\delta^b_{cal.}$
C_1	104.2	104.8	110.3	110.7	110.9
C_2	156.1	154.6	149.9	150.2	156.0
C_3	100.3	101.1	106.1	106.4	106.4
C_4	156.1	157.0	155.4	156.0	150.2
C_5	115.0	115.8	121.3	121.7	121.5
C_{10}	142.6	143.2	142.9	142.7	142.7

Référence interne: signal du TMS ($\delta = 0$).
[a]Valeurs calculées en utilisant comme référence l'estrane.
[b]Valeurs calculées en utilisant comme référence les déplacements chimiques mesurées sur le phénol **4a**.

La RMN du proton (voir Partie Expérimentale) et celle du carbone 13 (voir Tableau 4) ne permettent pas de trancher entre les deux structures **4b** et **4c** possibles.

Nous avons alors effectué comme précédemment, mais avec le composé **4b**, un échange avec le méthanol deutérié et examiné le spectre du produit partiellement marqué. Bien que la résolution n'ait pas été excellente, les signaux correspondant aux espèces deutériées et non deutériées étant confondus, on observe une forte diminution des pics dus aux carbones 3, 4 et 5. Ceci implique que l'hydroxyle est en position 4 et que le composé étudié a la structure **4b**.

MECANISME DE LA REACTION

Réaction sur l'estrone **1a**

Nous avons montré qu'en milieu superacide, l'estrone **1a** est sous forme diprotonée, par suite d'une protonation du carbonyle et en position 10.[10]

La protonation du cycle aromatique est toutefois réversible dans les conditions utilisées,[11] la forme *C*-protonée étant en équilibre avec la forme neutre et la forme *O*-protonée.

La formation de la diénone **2** sous l'action de l'ion $H_3O_2^+$ résultant de la protonation du peroxyde d'hydrogène[4,5,12] ne peut s'expliquer que par l'intervention de la forme neutre, en concentration faible mais très réactive, réagissant avec l'électrophile (Schéma 2). L'ion résultant **6** par déprotonation conduit à la diénone **2**.

Après la protonation[10] et l'acétoxylation de l'estrone[3f,18] et la fluoration[13] de son éther méthylique, l'hydroxylation observée en position 10 est un nouvel exemple illustrant la réactivité remarquable de cette position vis-à-vis des électrophiles.

Réaction sur l'acétate **1b**

Nous avons tout d'abord vérifié que les produits réarrangés **4a** et **4b** ne résultent pas de l'hydroxylation de l'acétate de départ réarrangé (**1b** dans les mêmes conditions, mais en l'absence de H_2O_2 se transforme lentement en estrone **1a**), ni d'une isomérisation dans le milieu des produits "normaux" **3a** et **3b**. Replacés dans le milieu le composé **3a** reste inchangé alors que l'acétate **3b** est partiellement transformé en **3a** (rapport **3b**/**3a** # 2 après 45 secondes).

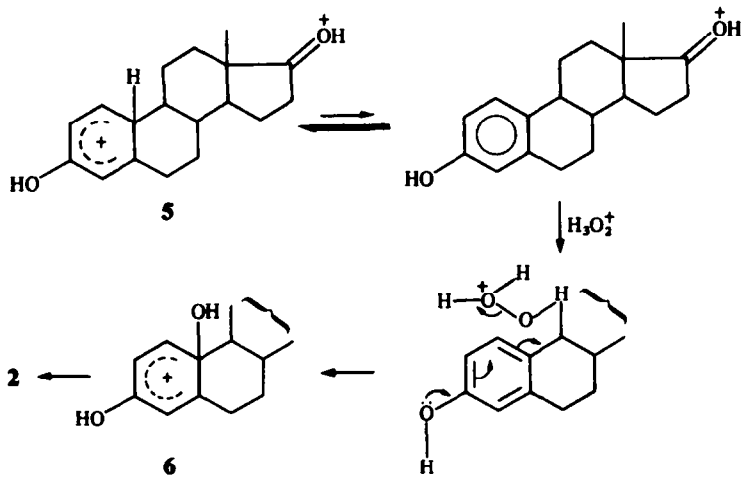
Les produits réarrangés sont eux aussi stables dans les conditions utilisées, l'ester **4b** se transforme lentement en **4a**.

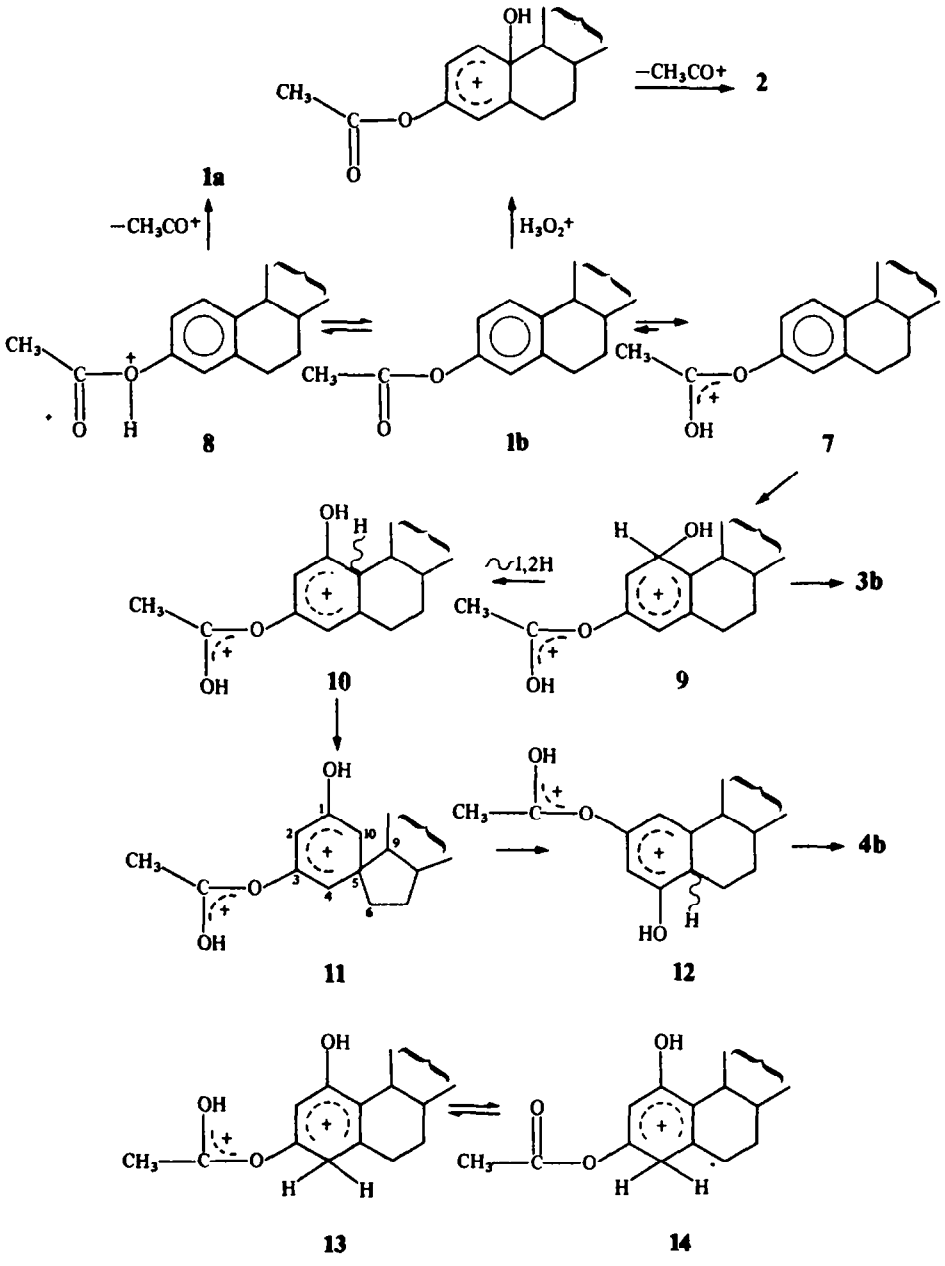
Il revient donc à rendre compte de la formation de l'estrone **1a**, de la diénone **2**, des composés hydroxylés en position 1, **3a** et **3b** et de celle des produits réarrangés **4a** et **4b**.

Par suite de son extrême réactivité, il n'a pas été possible d'examiner en RMN les formes protonées de l'ester **1b**. Toutefois, l'examen en RMN des ions formés à partir des esters placés en milieu superacide[14] montre que la protonation du carbonyle est seule observée et que l'échange avec le milieu est lent. L'ion **7** qui résulterait de cette protonation est fortement stabilisé par les deux atomes d'oxygène et par le cycle aromatique. La protonation sur l'autre atome d'oxygène doit toutefois être envisagée même si elle n'a pas été observée en RMN (elle a été postulée pour rendre compte de la coupure des esters[14,15]), l'ion correspondant **8** étant lui-même stabilisé par le système aromatique.

La formation d'estrone **1a** doit procéder par un mécanisme de type A_{Ac^1},[15] avec libération de l'ion acétylium CH_3CO^+, par l'intermédiaire de l'ion **8**.

Le rendement en diénone **2** observé en effectuant la réaction sur l'acétate **1b** exclut le passage par l'estrone





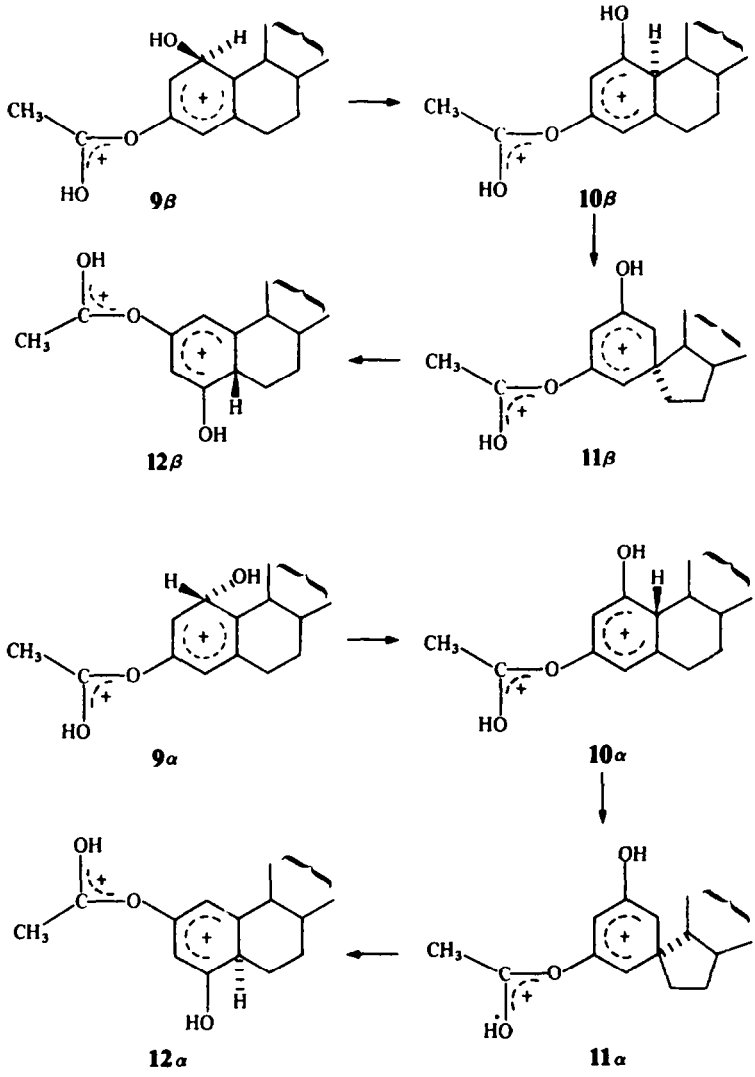
1a. De plus, une diminution d'acidité se traduisant par une amélioration de ce rendement, la diénone 2 doit provenir de l'hydroxylation directe du système non protoné. Ceci est corroboré par le fait que, si la réaction est effectuée sur le carbonate 1c[6] on obtient uniquement les hydroxycarbonates 3d et 4d,† la forte basicité du groupe carbonate (dans la forme protonée la charge positive est délocalisée sur trois atomes d'oxygène) excluant l'intervention du substrat neutre.[17]

La formation des composés 3a, 3b, 4a et 4b s'explique à partir de l'ion 7 résultant de la protonation du carbonyle de la fonction ester. L'électrophile $H_3O_2^+$ réagit en position 1 sur cet ion, dans une réaction analogue à celle observée sur les phénols[5] pour conduire à l'ion 9.

L'ester 3b peut se former directement par déprotonation de cet ion instable de haute énergie (équivalent d'une forme *C*-protonée ipso d'un phénol), ou de celle de l'ion 10, résultant d'une migration 1,2 d'hydrure.

En milieu plus acide, les processus de déprotonation sont ralentis. Au niveau de l'ion 10, qui est de nature comparable à celle des ions intervenant lors du réarrangement diénone-phénol, l'interaction répulsive des charges favorise la migration de la liaison C_9–C_{10} vers la position 5. L'intermédiaire spirannique résultant 11, par migration de la liaison

†L'absence d'estrone 1a et des résorcinols 3a et 4a dans les produits de la réaction du carbonate 1c est en accord avec un mécanisme de type A_{Ac1} pour rendre compte de la coupure des esters 1b, 3b et 4b.



C_5–C_6 vers le carbone 10† conduit alors à l'ion **12**, forme protonée de l'acétate réarrangé **4b**.

L'hydroxylation de l'ion **7** peut a priori intervenir par la face α ou la face β du substrat.

Le réarrangement de l'ion **9** (α ou β) par le mécanisme postulé conduit alors par l'intermédiaire des ions **10** et **11** correspondants aux espèces **12** (α ou β).

Si une attaque de l'électrophile par l'une ou l'autre face peut parfaitement rendre compte de la formation du composé **3b** par déprotonation des ions **9** ou **10** (α ou β), il est peu probable que les produits réarrangés proviennent d'une hydroxylation initiale "β". L'examen des modèles moléculaires montre en effet que dans l'ion résultant 10β, les interactions stériques sont importantes, le cycle B se présentant sous forme bateau, ce qui favorise une déprotonation précoce (peut-être au niveau de l'ion 9β) plutôt que le réarrangement. De plus, l'ion final 12β est également de très haute énergie, le cycle B étant sous forme bateau.

Il revient maintenant à rendre compte du "moteur" du réarrangement, c'est-à-dire du passage de l'ion **10** à l'ion **12**. Ces deux espèces sont des formes protonées du même type, résultant formellement de la protonation du groupe ester et d'une C-protonation en ortho de l'hydroxyle. L'ion **12** doit toutefois être plus stable, en raison d'une meilleure stabilisation par les deux bras du cycle B de la charge portée par le cycle A et d'autre part d'une interaction stérique importante dans l'ion **10** entre l'hydroxyle et le méthylène situé en position 11.

Les acétates **3b** et **4b** remis dans le milieu ne s'interconvertissent pas. Ceci est dû au fait que le substrat neutre conduit à des formes protonées différentes de celles intervenant dans le réarrangement. Il est probable que l'ester **3b** conduit par protonation à l'ion **13** plutôt qu'à l'ion **10**.

Enfin, le passage des hydroxyacétates **3b** et **4b** aux résorcinols correspondants **3a** et **4a** doit procéder par un mécanisme A_{Ac^1} (analogue à celui postulé pour

†Dans l'ion **11**, la présence en position 3 du groupement ester protoné doit défavoriser une déficience électronique notable en position 4 et donc entraîner la migration de la liaison C_5–C_6 de préférence vers la position 10, plutôt que vers le carbone 4.[16]

passer de **1b** à **1a**) ou par l'intermédiaire de formes *C*-protonées† (comme l'ion **14**) qui conduiraient par perte du cation CH_3CO^+ à des diénones tautomères instables des résorcinols **3a** et **4a**.

CONCLUSION

En milieu superacide l'action du peroxyde d'hydrogène sur l'estrone **1a** et surtout sur son acétate **1b** conduit à des produits hydroxylés résultant d'une attaque de l'électrophile $H_3O_2^+$, soit en position 10 sur le substrat neutre, soit en position 1 sur l'ester protoné suivie éventuellement d'un retournement du cycle A.

On retrouve donc l'hydroxylation en "méta" des dérivés phénoliques déjà réalisée sur des substrats plus simples et une attaque électrophile en position 10 observée avec d'autres réactifs.

Il est remarquable qu'aucune réaction n'intervienne en position 2 ou 4, positions les plus réactives vis-à-vis des électrophiles dans les milieux plus classiques.

PARTIE EXPERIMENTALE

On entend par "extraction habituelle" une extraction à l'éther suivie de lavage par une solution basique ou acide jusqu'à neutralisation. Un dernier lavage à l'eau est effectué, suivi de lavage par une solution saturée de chlorure de sodium et ensuite de séchage de la solution éthérée sur sulfate de sodium, puis évaporation du solvant au bain-marie et sous vide.

Les chromatoplaques ont été utilisées pour suivre le déroulement des réactions, l'adsorbant utilisé étant le Kieselgel G de Merck, et les éluants des mélanges éther de pétrole-acétate d'éthyle. Pour les chromatographies sur colonne, nous avons utilisé le Kieselgel 0.05–0.2 m de Merck et pour éluer des mélanges acétate d'éthyle-éther de pétrole. Les points de fusion instantanés ont été pris avec un appareil Büchi 510. Les spectres de RMN du proton ont été enregistrés sur un appareil JNM PMX 60 Jeol dans $CDCl_3$ ou CD_3COCD_3 ou le dioxanne d_8 en prenant comme référence interne le tétraméthylsilane. Les spectres de RMN du carbone 13 ont été enregistrés sur un appareil FX 60 Jeol et WM 400 Bruker. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Kratos MS 25 à introduction directe. Les analyses centésimales ont été effectuées dans le laboratoire de Microanalyse du CNRS à Solaize.

(1) *Hydroxylation de l'acetate d'estrone* (**1b**) *dans* Hf–SbF_5

A une solution de HF–SbF_5 (24 ml, rapport molaire SbF_5/HF = 0.02) contenu dans un flacon en téflon et refroidi à −57°, on ajoute le peroxyde d'hydrogène à 70% (4 mmoles) puis l'acétate d'estrone (**1b**) (2 mmoles). Le brut est maintenu à −57° sous agitation magnétique pendant 45 secondes puis est traité de la manière habituelle. Le brut est chromatographié sur silice par HPLC.

Le mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole 20–80 élue successivement:

(i) L'estrone (**1a**) (60 mg – 12%);

(ii) L'acétoxy-3 hydroxy-1 estrone (**3b**) (80 mg – 12%), F = 259 – 261°.

RMN ^1H (CD_3COCD_3): δ 0.95 (3H, s, $CH_3$18): 2.23 (3H, s, $COCH_3$): 6.43 (2H, s large, H aromatiques); 8.17 (1H, s, OH). S.M.: *m/e* = 162, 188, 201, 286, 328. Analyse centésimale: $C_{20}H_{24}O_4$: Calc.: C = 73.15; H = 7.4%. Tr.: C = 73.3; H = 7.5%.

(iii) L'acétoxy-2 hydroxy-4 estratriène-1,3,5(10) one-17 **4b** (260 mg, 39%), F = 214°.

RMN ^1H (Dioxanne d_8): δ 0.85 (3H, s, $CH_3$18); 2.17 (3H, s, $COCH_3$); 6.31 et 6.54 (2H, 2d, J = 3 Hz, H aromatiques); 7.69 (1H, s, –OH). M: 328.1669 ($C_{20}H_{24}O_4$).

(iv) Un mélange complexe de produits de masse *m/e* 328 non identifiés (8.5%).

Le mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole 35–65 élue successivement:

(i) L'hydroxy-1 estrone **3a**[3f] (30 mg – 5%), F = 247° (F_{Litt} = 249–250°). RMN ^1H (CD_3COCD_3): δ 0.93 (3H, s, $CH_3$18); 6.10 et 6.20 (2H, 2d, J = 3 Hz, H aromatiques); 7.77 et 7.99 (2H, 2s, 2-OH). S.M.: *m/e* = 286.

(ii) La dihydroxy-2,4 estratriène-1,3,5(10) one-17 **4a**[2a] (10 mg; 2%), F = 277° ($F_{Litt.}$ = 277–278°).

RMN ^1H (CD_3COCD_3): δ 0.90 (3H, s, $CH_3$18); 6.27 et 6.40 (2H, 2d, J = 3 Hz, H aromatiques); 7.73 et 7.83 (2H, 2s, 2-OH). S.M.: *m/e* = 286.

Le mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole 50–50 élue l'hydroxy-10β estradiène-1,4 dione-3,17 **2**[3e–f] (70 mg; 12%), F = 213–214° (F_{Litt} = 213–215°). I.R. ($CHCl_3$): 3600, 3400, 1735, 1670 cm^{-1}.

RMN ^1H (CD_3COCD_3): δ 0.95 (3H, s, $CH_3$18); 4.65 (1H, s, OH); 5.97 (1H, d, J = 2 Hz, H, C_4); 6.07 (1H, d de d, J_1 = 10 Hz, J_2 = 2 Hz, H, C_2); 7.20 (1H, J = 10 Hz, H, C_1). S.M.: *m/e* = 286.

(2) *Hydroxylation de l'estrone* **1a** *dans* HF–SbF_5

Les conditions expérimentales sont les mêmes que celles utilisées avec l'acétate **1b**. Après hydrolyse et extraction au chlorure de méthylène, le brut est chromatographié sur silice par HPLC.

Le mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole 20–80 élue l'estrone la qui n'a pas réagi (484 mg – 90%).

Le mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole 50–50 élue l'hydroxy-10β estradiène-1,4 dione-3,17 **2**[3e–f] (15 mg – 5%).

Remerciements—Nous remercions le CNRS pour son aide financière. Nous tenons à remercier tout particulièrement le Docteur G. Lukacs de l'I.C.S.N. qui a suggéré pour lever l'ambiguité de structure existant au niveau des composés **3b** et **4b**, l'emploi en RMN du ^{13}C de méthanol deutérié et qui a bien voulu effectuer la prise et l'interprétation des spectres correspondants.

BIBLIOGRAPHIE

[1]M. Numazawa et Y. Ogura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 533 (1983) et réf. citées.

[2a]P. N. Rao, E. J. Jacob et L. R. Axelrod, *J. Chem. Soc. C* 2855 (1971); [b]P. N. Rao et L. R. Axelrod, *Ibid.* 2861 (1971); [c]P. N. Rao, B. E. Edwards et L. R. Axelrod, *Ibid.* 2863 (1971).

[3a]M. M. Coombs et M. B. Jones, *Chem. Ind.* 169 (1972); [b]Y. Yamada, K. Hosaka, T. Sawakata, Y. Watanabe et K. Iguchi, *Tetrahedron Letters* 2675 (1977); [c]T. M. Zydowsky, C. E. Totten, D. M. Piatak, M. J. Gasic et J. Stankovic, *J. Chem. Soc. Perkin I* 1679 (1980); [d]E. Santaniello et P. Ferraboschi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 217 (1981); [e]D. N. Kirk et C. J. Slade, *Ibid.* 563 (1982); [f]A. M. Gold et E. Schwenk, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 5683 (1958); [g]E. Santaniello, A. Fiecchi et P. Ferraboschi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1157 (1982).

[4a]G. A. Olah, D. G. Parker et N. Yoneda, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **17**, 909 (1978); [b]G. A. Olah et R. Ohnishi, *J. Org. Chem.* **43**, 865 (1978).

[5]J. P. Gesson, J. C. Jacquesy et M. P. Jouannetaud, *Nouv. J. Chim.* **6**, 477 (1982).

[6]J. C. Jacquesy, M. P. Jouannetaud et G. Morellet, résultats non publiés.

[7]E. Breitmaier et W. Voelter, *^{13}C NMR Spectroscopy*,

†L'intervention de telles formes protonées est ici plus favorable qu'à partir de l'ester **1b**, par suite de la présence de l'hydroxyle.

Verlag, 2nd Edn, pp. 235–296. Chemie, Weinheim, New York (1978).
[8]J. B. Stothers, [13]*C NMR Spectroscopy*, p. 197. Academic Press, New York (1972).
[9]D. Gagnaire et M. Vincendon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 509 (1977).
[10]J. P. Gesson, J. C. Jacquesy et R. Jacquesy, *Bull. Soc. Chim. France* 1433 (1973).
[11]G. A. Olah et Y. K. Mo, *J. Org. Chem.* **38**, 353 (1973).
[12]K. A. Christie, W. W. Wilson et E. C. Curtis, *Inorg. Chem.* **18**, 2578 (1979).
[13]D. H. R. Barton, A. K. Ganguly, R. Hesse, S. N. Loo et M. M. Pecket, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 806 (1968).
[14]G. A. Olah, D. H. O'Brien et A. M. White, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5694 (1967).
[15]C. K. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, p. 771. Bell and Sons, Londres (1953).
[16]D. N. Kirk et M. P. Hartshorn, *Steroid Reaction Mechanisms*, Chap. 5. Elsevier, Amsterdam (1968).
[17]G. A. Olah et A. M. White, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 1884 (1968).
[18a]E. Hecker, *Naturwissenschaften* **46**, 514 (1959); E. Hecker et E. Walk, *Chem. Ber.* **93**, 2928 (1960); [b]E. Hecker, *Chem. Ber.* **92**, 1386 (1959); [c]E. Hecker et R. Lattrell, *Ann. Chem.* **662**, 48 (1963).