

REARRANGEMENT SPINAL EN SERIE A/B cis : CONVERSION DU LITHOCHOLATE DE METHYLE EN DERIVES DU
D-HOMOANDROSTANE*

C. Aubert, J.P. Bégué* et D. Bonnet-Delpon
C.E.R.C.O.A., C.N.R.S., 2 rue H. Dunant 94320 Thiais (France)

(Received in France 23 September 1984)

Abstract :

A new backbone rearrangement is observed in A/B cis methyl lithocholate derivatives. It is initiated from the C-3 carbon either by dehalogenation of the chloroesters 1 by AgSbF₆ or by the action of the triflic anhydride on the silylated ether 2. This rearrangement leads to methyl diacholenate 3 and new lactones in D-homoandrostande series 5 and 6. The differences of behaviour between A/B cis and A/B trans series and the mechanism of rearrangements are discussed.

Dans le cadre de recherches sur l'hydroxylation sélective de stéroïdes par des processus cationiques de fonctionnalisation à distance (1,2), nous avons été amenés à nous intéresser à la déshalogénéation, dans des conditions électrophiles, d'esters halogénés de stéroïdes, en particulier celle des esters 1a et 1b dérivés du lithocholate de méthyle. Les fonctionnalisations à distance attendues n'ont pas eu lieu, mais par contre nous avons pu mettre en évidence le premier réarrangement spinal observé en série A/B cis. De plus, la présence de la chaîne latérale des acides biliaires a permis une terminaison originale conduisant à des lactones de squelette D-homoandrostande.

Nous décrivons également dans ce mémoire de nouvelles conditions particulièrement douces pour réaliser ce même réarrangement spinal à partir de l'éther silylé 2 par traitement avec l'anhydride triflique.

Résultats

La déshalogénéation des esters 1a et 1b, par AgSbF₆ dans le chlorure de méthylène, est rapide à température ambiante (10 min.). Une hydrolyse immédiate du mélange réactionnel conduit majoritairement aux diacholénates de méthyle 3a et 3b (4) ; par contre, en laissant évoluer le milieu réactionnel on obtient en outre les lactones épimères en C-20 4a et 4b (Rdt : 14 %) en proportion 1-1, les lactones 5 et 6 et les hydroxyesters correspondants 7 et 8 (Rdt : 17 %) ; le rapport 5 + 6/7 + 8 varie beaucoup selon les expériences, du fait de la très grande facilité de lactonisation de ces hydroxyesters durant les traitements, mais le rapport 5 + 7/6 + 8 est toujours proche de 1-1. Les résultats détaillés sont rassemblés dans le tableau I.

* Ce travail constitue une partie de la thèse de Doctorat d'Etat de D. Bonnet-Delpon.

Tableau I : Déshalogénéation des esters chlorés 1a et 1b par AgSbF_6 (1,1-équivalent) dans CH_2Cl_2 à température ambiante.

Exp.	Substrat	Temps	Δ -2 et Δ -3 cholénate Me	<u>3a</u>	<u>3b</u>	<u>4a</u>	<u>4b</u>	<u>5</u>	<u>6</u> +
(a)	<u>1a</u>	10 mn	16 %	56 %		11 %		4 %	
				27%	29%	5,5%	4,5%		
(b)	<u>1b</u>	2.5 h	4 % (4 %)	42% (37%)		14% (14%)		20% (17%)	
				(19%)	(18%)			(8,5%)	(8,5%)
(b)	<u>1b</u>	10 mn	25 %	53 %		9 %		7 %	
(b)	<u>1b</u>	2.5 h	5 %	35 %		11 %		29 %	
				15%	20%				

Les rendements indiqués ont été déterminés par CPG, entre parenthèses figurent les rendements en produits isolés.

* On isole également selon les expériences les hydroxyesters 7 et 8, mais le rendement global $\underline{5} + \underline{6} + \underline{7} + \underline{8}$ est toujours constant (17 %) et le rapport $\underline{5} + \underline{7} / \underline{6} + \underline{8}$ toujours proche de 1.

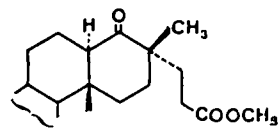
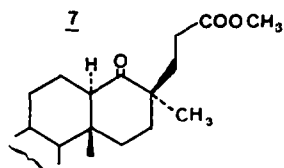
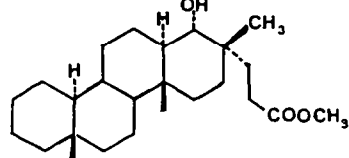
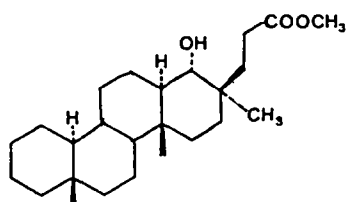
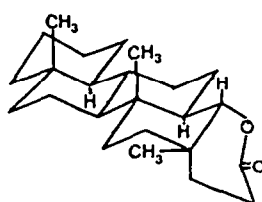
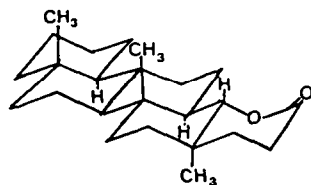
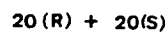
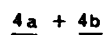
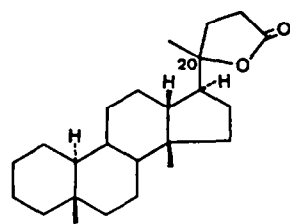
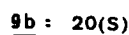
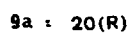
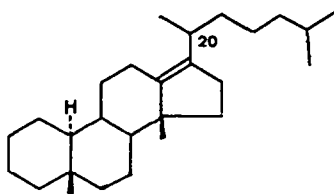
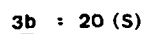
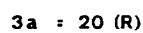
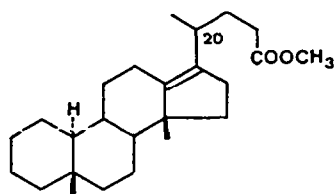
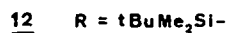
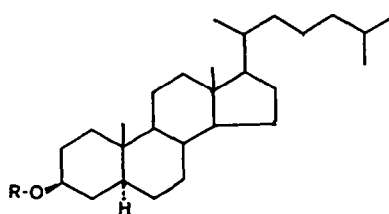
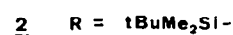
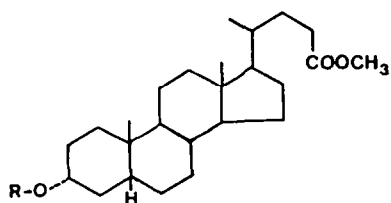
Les lactones 5 et 6 sont obtenues de manière beaucoup plus sélective en traitant l'éther silylé 2, en solution dans un mélange 1-1 : chlorure de méthylène-hexafluoroisopropanol (HFIP), par 3 équivalents d'anhydride triflique (Tf_2O) à 0° C pendant 18 heures. On isole par cette voie 39 % de ces lactones 5 et 6 ($\underline{5}/\underline{6} = 45/55$) ainsi que 9 % des lactones 4a et 4b ($\underline{4a}/\underline{4b} = 55/45$). Comme le montre le tableau II, la nature des produits obtenus dans cette réaction est étroitement dépendante du temps de réaction et du solvant : dans le chlorure de méthylène seul, on obtient après 6 min. de réaction 73 % des Δ -2 et Δ -3 cholénates de méthyle (exp. c) et après 32 heures 40 % des esters réarrangés 3a et 3b (exp. d).

Tableau II : Réactivité de l'éther silylé 2.

Exp.	Réactif et solvant	Temps de réaction	Δ -2 et Δ -3 cholénate Me	<u>3a</u> + <u>3b</u>	<u>4a</u> + <u>4b</u>	<u>5</u> + <u>6</u>	<u>16</u>
(c)	Tf_2O CH_2Cl_2 (3 équiv.)	0.1 h	73 %	5 %	10 %	---	---
(d)	Tf_2O CH_2Cl_2 (3 équiv.)	32 h	8 % (5 %)	41% (30%)	8% (8%)	10% (10%)	---
(e)	Tf_2O HFIP (3 équiv.)	0.5 h	6 %	10 %	30 %	3 %	8 %
(f)	Tf_2O HFIP (3 équiv.)	18 h	5 % (3 %)	---	11% (9%)	46% (39%)	6 %
(g)	TfOH CH_2Cl_2 (3 équiv.)	3 h	--	---	---	---	80 % (+20% de <u>2</u>)

- Toutes les expériences sont effectuées à 0°C.

- Les rendements sont déterminés par CPG (colonne capillaire), les rendements en produits isolés figurent entre parenthèse.



Nous avons également étudié les composés analogues à 1a et à 2 mais de jonction A/B trans, dans la série du cholestane. L'ester 13, traité par AgSbF_6 (CH_2Cl_2) conduit à 80 % de Δ -2 cholestène. L'éther silylé 12 donne avec Tf_2O également le Δ -2 cholestène dont l'isomérisation dans le milieu est plus lente que celle des Δ -2 et Δ -3 cholénates de méthyle (Tableau IV).

Tableau III : Expériences complémentaires avec le lithocholate de méthyle et les Δ -2 et Δ -3 cholénates de méthyle.

Exp.	Réactif et Solvant	Temps Température	Δ -2 et Δ -3 cholénate Me	<u>3a</u> + <u>3b</u>	<u>4a</u> + <u>4b</u>	<u>5</u> + <u>6</u>	<u>16</u>
(h)	Tf_2O , Py, DMAP, CH_2Cl_2	18h 0°C	> 95 %	---	---	---	--
(i)	Tf_2O CH_2Cl_2 (3 équiv.)	1.5h 42°C	23 %	41 %	3 %	3 %	15 %
(j)	Tf_2O HFIP- CH_2Cl_2 (3 équiv.)	18h 0°C	7 %	5 %	13 %	36 %	25 %
(k)	Tf_2O CH_2Cl_2 (3 équiv.)	16h 20°C	13 %	80 %	---	---	--

Tableau IV : Expériences en série cholestane-5H α .

Exp.	Réactif et Solvant	Temps Température	Δ 2cholestène	Diacholestène ⁹
(l)	Tf_2O (3 équiv.), CH_2Cl_2	10mn 0°C	85 %	6 %
(m)	Tf_2O (3 équiv.), CH_2Cl_2	18h 0°C	60 %	20 %
(n)	AgSbF_6 , CH_2Cl_2	10mn 20°C	80 %	20 %

Identification des produits de réaction*

a) Esters éthyléniques 3a et 3b

L'attribution des structures 3a et 3b a été faite sur la base des données spectrales (Masse et RMN) en les comparant à celles des diacholest- 13(17)ènes 9a et 9b (6,7). Les spectres de masse de 3a et 3b sont pratiquement identiques : le pic de masse M^+ ($m/e=372$) est accompagné de deux pics importants de fragmentation à 357 ($\text{M}-15$) $^+$ et 257 ($\text{M}-115$) $^+$ correspondant respectivement à la perte du méthyle Me-21 et à celle de la chaîne latérale (fragmentation allylique), comme dans le cas des diacholestènes 9 (6).

La position 13-17 de la double liaison tétrasubstituée (singulets à 132,5 et à 143 ppm dans le spectre RMN ^{13}C partiellement découplé) ainsi que l'identité des structures tétracycliques se déduisent de la similitude des spectres ^{13}C des diachol- 12(17)ènes 9a et 9b, qui ont été récemment analysés en détail et complètement attribués par MAZUR et coll. (7) (Tableau V). L'identité des déplacements chimiques des méthyles Me-5 β et Me-14 β en RMN ^1H avec ceux des diacholestènes 9 en est une autre confirmation (Tableau VI).

* La nomenclature et la numérotation des composés à squelette réarrangé sont reportées au début de la partie expérimentale.

Comme dans le cas des diacholestènes 9a et 9b, épimères en C-20, les spectres RMN ^1H et ^{13}C de 3a et 3b présentent seulement des différences significatives au niveau du méthyle Me-21. Les attributions effectuées en série diacholestène par KIRK et coll. (8), puis confirmées récemment par MAZUR et coll. (7) montrent que le méthyle Me-21 résonne à champ plus faible dans le composé 20(R) que dans le composé 20(S) : ce serait donc le composé 3a (plus polaire que 3b) qui serait l'épimère 20(R).

Tableau V : Déplacements chimiques RMN ^{13}C de 9a, 9b, 4a, 4b, et 16 (ppm).

	<u>9b</u> (20S) ^(a)	<u>9a</u> (20R) ^(a)	<u>3b</u> (20S)	<u>3a</u> (20R)	<u>4a</u>	<u>4b</u>	<u>16</u> ^(b)
C-1	24,5	24,5	24,4	24,4	24,8	24,8	35,1
C-2	27,4	27,4	27,4	27,4	27,3	27,3	26,4
C-3	21,7	21,7	21,7	21,7	21,7	21,7	73,3
C-4	42,3	42,3	42,2	42,2	42,1	42,1	32,4
C-5	38,1	38,3	33,9	33,9	33,9	33,9	42,1
C-6	42,5	42,4	42,4	42,4	42,4	42,4	27,1
C-7	22,2	22,1	22,1	22,2	22,1	22,1	26,8
C-8	55,8	55,4	55,4	55,4	55,4	55,4	35,9
C-9	36,6	36,6	36,5	36,5	36,0	36,0	40,6
C-10	50,9	50,8	50,7	50,7	51,1	51,1	34,7
C-11	31,5	31,5	32,5	32,5	—	—	20,9
C-12	22,9	23,1	22,8	22,9	—	—	40,2
C-13	141,4	143,0	143,0	143,0	51,2	51,2	34,7
C-14	50,4	50,3	50,4	50,4	48,1	48,1	56,1
C-15	38,0	38,0	38,0	37,8	—	—	24,2
C-16	28,1	27,9	27,8	28,1	—	—	28,2
C-17	133,9	134,1	132,3	132,5	—	—	56,1
C-18	18,2	18,3	18,0	18,5	—	—	12,1
C-19	16,9	16,9	16,9	16,9	17,0	17,0	23,4
C-20	31,7	31,5	30,2	30,5	90,1	90,1	35,4
C-21	19,7	20,3	19,5	20,0	—	—	18,3
C-22	—	—	31,3	31,3	—	—	—
C-23	—	—	31,3	31,3	—	—	—
C-24	—	—	174,4	174,4	176,8	176,7	174,7

(a) référence (7), (b) référence (8).

Tableau VI : RMN ^1H : Déplacements chimiques des méthyles 5 β , 14 β , et 21^(*)

	<u>9b</u> (20S)	<u>9a</u> (20R)	<u>3b</u> (20S)	<u>3a</u> (20R)	<u>4a</u>	<u>4b</u>	<u>1a</u> et <u>1b</u>
Me-5 β (ex-19)	0,83	0,83	0,83	0,83	0,80	0,80	0,95
Me-14 β (ex-18)	0,89	0,89	0,88	0,89	0,97	0,97	0,65
Me-21	0,90 (d, J= 7Hz)	0,99 (d, J= 7Hz)	0,95 (d, J= 7Hz)	0,99 (d, J= 7Hz)	1,35 (s)	1,35 (s)	—

(*) Spectres enregistrés dans CDCl_3 (δ :ppm).

b) Lactones tertiaires 4a et 4b

Ces composés possèdent un cycle γ -lactonique ($\nu_{\text{CO}}=1780 \text{ cm}^{-1}$) ; le carbone lié à l'oxygène est tertiaire (singulet à 90,1 ppm dans le spectre off-résonance RMN ^{13}C). Ils diffèrent entre eux essentiellement par le déplacement chimique du méthyle Me-21 (singulets à 1,35 et 1,40 ppm). Ce fort déblindage et la multiplicité du méthyle Me-21 indiquent sa position en α de l'oxygène lactonique.

De plus, ces lactones peuvent être obtenues par protonation des esters éthyléniques 3a et 3b. Ceci montre que ces lactones ont le même squelette réarrangé du diacholane, dont on retrouve les signaux caractéristiques des cycles A et B dans le spectre RMN ^{13}C (Tableau V). En RMN ^1H , le déplacement chimique du méthyle Me-14 à 0,97 ppm (Tableau VI) semble indiquer une jonction cis des cycles C et D (9). Cette configuration est attendue, étant donné la plus grande stabilité du système cis-hydrindanique ; cette jonction cis entraîne vraisemblablement la configuration α pour l'hydrogène H-17 ; en effet, les contraintes stériques, évidentes sur les modèles moléculaires font exclure une configuration 17α pour la chaîne latérale.

c) Lactones secondaires 5 et 6 et hydroxyesters 7 et 8

La fréquence du carbonyle ($\nu_{\text{CO}}=1735 \text{ cm}^{-1}$), l'absence de groupement méthoxy en RMN (^1H et ^{13}C) indiquent la structure δ -lactonique de 5 et 6. Leur hydrolyse alcaline, suivie d'une méthylation par le diazométhane conduit respectivement aux hydroxyesters 7 et 8. Inversement 8 se cyclise par un léger chauffage à 50° C en lactone 6.

Le carbone porteur de l'oxygène dans les composés 5, 6, 7, 8 est secondaire : on observe un doublet respectivement à 83,7 et 87,4 ppm dans le spectre RMN ^{13}C partiellement découplé des lactones 5 et 6. En RMN ^1H , l'hydrogène au pied de l'oxygène apparaît comme un doublet ($J=11 \text{ Hz}$ dans 5, $J=10 \text{ Hz}$ dans 6) ; ces valeurs des constantes de couplage sont caractéristiques d'un couplage trans diaxial. Enfin le signal du méthyle Me-21 est un singulet en RMN ^1H , ce qui montre qu'il est porté par un carbone tertiaire (Tableau VII).

Les hydroxyesters 7 et 8, obtenus par ouverture des lactones 5 et 6 suivie d'une méthylation, sont oxydés par le chlorochromate de pyridinium. Ils conduisent respectivement aux cétones 10 et 11. La fréquence de vibration du carbonyle ($\nu_{\text{CO}}=1715 \text{ cm}^{-1}$) caractéristique d'une cyclohexanone démontre la structure D-homo du cycle D. D'autre part, ces cétones ne s'épimérisent pas en milieu basique ; il est donc vraisemblable d'envisager un système trans-décalinique, le plus stable, pour les cycles C et D. Cet arrangement trans-décalinique a, du reste, pu être prouvé par une étude RMN ^1H à haut champ (400 MHz) effectuée sur les cétones 10 et 11, en solution dans le benzène. L'irradiation sélective de l'hydrogène équatorial H-12 α fait disparaître le couplage de 3 Hz, le signal de H-13 devient un doublet : les constantes de couplage ($J=12 \text{ Hz}$ pour 11 et $J=13 \text{ Hz}$ pour 10) sont caractéristiques d'un couplage trans- diaxial (Figure 1).

Enfin, sans qu'il soit possible de faire l'attribution complète de spectres RMN ^{13}C de 5 et 6, leur comparaison à ceux des esters éthyléniques 3a et 3b et des lactones 4a et 4b, ainsi que la comparaison des valeurs des déplacements chimiques RMN ^1H des méthyles Me-5 β et Me-14 β , suggèrent la même structure réarrangée pour l'enchaînement des cycles A, B et C.

L'ensemble de ces données montrent que les deux céto-esters 10 et 11, et partant les deux lactones 5 et 6 desquelles ils sont respectivement issus ne diffèrent entre eux que par la configuration du carbone C-17. Cette configuration a pu être précisée par l'analyse des effets de solvants (CDCl_3 et C_6D_6) sur le déplacement chimique du méthyle Me-21 en RMN ^1H : dans C_6D_6 , le signal du méthyle Me-21 est peu déplacé dans le produit 11, contrairement au cas de la cétone 10 ($\Delta\delta=-0,38 \text{ ppm}$). Ce fort blindage implique une configuration axiale pour le méthyle dans la cétone 10 ; dans la cétone épimère 11, c'est donc la chaîne propionique qui est axiale, et le méthyle équatorial. (Tableau VII).

Tableau VII : RMN ^1H des lactones 5 et 6 et céto-esters 10 et 11 (δ en ppm).

	Me-5 β (ex.Me-19)		Me-14 β (ex.Me-18)		Me-17a(ex.Me-21)		-CH ₂ -COO-		H-17 ou H-13	
	CDCl ₃	C ₆ D ₆	CDCl ₃	C ₆ D ₆	CDCl ₃	C ₆ D ₆	CDCl ₃	C ₆ D ₆	CDCl ₃	C ₆ D ₆
<u>5</u>	0,80	0,82	0,97	0,67	0,83	0,56	2,63 (t, J= 8Hz)	2,24	3,92 (d, J= 11Hz) (H-17)	3,40
<u>6</u>	0,80	0,79	1,01	0,87	0,80	0,50	2,53 (t, J= 8Hz)	2,20	3,95 (d, J= 10Hz) (H-17)	3,68
<u>10</u>	0,84	0,75	0,69	0,50	1,25	0,87	2,34 (m)	2,36	1,92 (H-13)	2,19
<u>11</u>	0,84	0,76	0,70	0,53	1,03	1,01	2,28 (m)	1,98 2,28 (m)	1,91 (H-13)	2,07

- Les signaux des méthyles Me-5 β , Me-14 β et Me-17a sont des singulets.

Tableau VIII : Déplacements chimiques RMN ^{13}C des composés 5, 6, 10, 11, 7 et 8 (ppm).

	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>10</u>	<u>11</u>	<u>7</u> et <u>8</u>
C-1	24,0	24,0	24,0	24,0	24,0
C-2	27,2	27,2	27,2	27,2	27,2
C-3	21,5	21,5	21,5	21,5	21,5
C-4	42,1	42,1	42,1	42,1	42,1
C-5	33,7	34,2	33,6	33,6	33,3
C-6	42,3	42,3	42,3	42,3	42,3
C-7	20,2	20,1	20,8	20,9	20,1
C-8	54,8	54,8	54,6	54,6	54,8
C-9	35,0	35,0	35,0	35,0	35,0
C-10	51,0	51,1	50,9	50,9	51,0
C-11	33,1	32,9	33,4	33,2	33,5
C-13	45,0	48,5	54,6	54,3	47,2 46,6
C-14	33,8	31,6	43,1	42,8	--
C-17	38,0	38,5	46,9	46,2	37,7
C-17a	83,7	87,4	216,2	216,3	74,8 78,1
C-18	13,4	12,9	14,0	13,8	13,6
C-19	17,0	17,0	17,0	17,0	16,9
C-21	16,4	--	22,0	23,9	15,2
C-24	172,3	170,7	174,6	173,9	174,9 175,5

Les attributions ont été faites sur la base des spectres off-résonance et des données de la littérature (7,26) et sont données à titre indicatif, certaines peuvent donc être inversées dans une même colonne.

Les carbones 12, 22 et 23 n'ont pas été attribués aux autres signaux présents dans les spectres (5 : 21,9; 30,3; 35,3; 6 : 22,9; 25,8; 26,4 30,3; 10 : 29,2; 29,4; 33,7; 11 : 29,3; 29,5; 33,8; 7 et 8 : 24,8; 26,0; 29,0; 30,6)

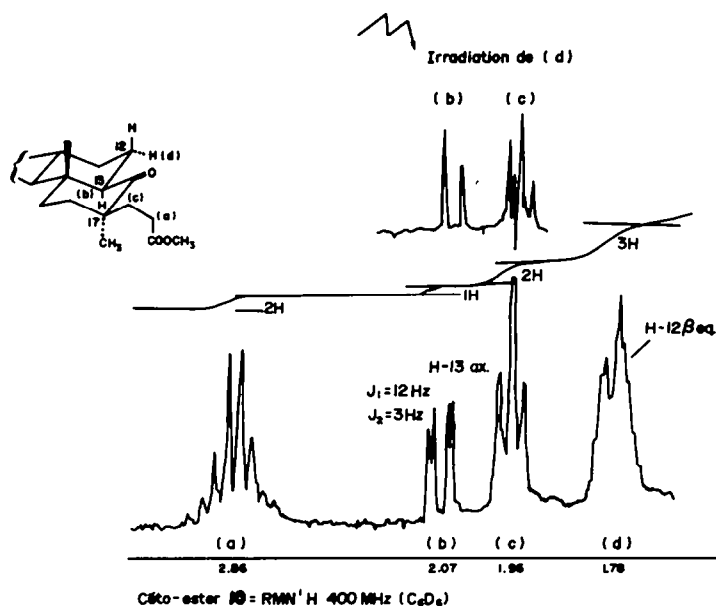


Figure 1.

Discussion

Ces résultats montrent qu'il est possible de déclencher dans des conditions douces une transposition spinale à partir d'un composé possédant une jonction A/B *cis*, 5 β . Curieusement, de telles transpositions n'avaient pas été décrites dans la littérature (11). En effet, les réarrangements spinaux décrits sont le plus souvent déclenchés à partir du carbone C-5 (par protonation d'oléfinas par exemple), et de plus, les quelques exemples de déclenchement de transpositions spinales à partir du carbone C-3 (12,13) ont été observés pour des composés de jonction A/B *trans*. Enfin, la présence de la chaîne latérale des acides biliaires permet, dans notre cas, une terminaison efficace qui conduit à une meilleure sélectivité et à de meilleurs rendements que ceux souvent rapportés.

Comme l'ont établi de nombreuses études (14,15,19), la création d'une entité cationique en C-5 déclenche une série de réarrangements pour conduire finalement à un ion carbénium en C-13, qui à son tour pourra évoluer de façon différente selon la nature des substituants du cycle D et selon les conditions expérimentales. Nous n'aborderons pas dans cette discussion les problèmes liés à ces réarrangements (protonation-déprotonation ou migrations d'hydrures 1-2) qui ont été largement débattus dans la littérature (19,27) ; nous nous limiterons aux deux aspects suivants :

- i- Déclenchement de la transposition spinale par ionisation de la liaison C-3—O, en particulier dans le cas où celle-ci est provoquée par l'action de l'anhydride triflique sur l'éther silylé 2.
- ii- Evolution de l'ion carbénium en C-13 vers les produits de terminaison.

1°) Déclenchement de la transposition spinale

Les résultats obtenus montrent clairement que les Δ -2 et Δ -3 cholénates de méthyle sont des produits primaires de la réaction (exp. c). Ces composés s'isomérisent ensuite, dans le milieu réactionnel devenu acide par suite de leur formation, par une suite de protonation-déprotonation (13). En suivant l'évolution du milieu réactionnel, il nous a été possible de mettre en évidence en CPG l'apparition d'une autre oléfine qui ne s'accumule pas dans le milieu réactionnel, probablement le Δ -4 ou Δ -5 cholénate de méthyle, dont la protonation enclenche la transposition

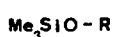
spinale. Le tableau IV montre qu'au contraire le Δ -2 cholestène s'isomériser plus lentement que le Δ -3 cholénate de méthyle dans les mêmes conditions expérimentales. De plus, les expériences (e) et (f) montrent que l'ensemble de ces isomérisations sont très accélérées en présence de HFIP qui rend le milieu plus dissociant et plus acide.

Ces résultats amènent deux questions : (i)- Sur l'origine de la différence de facilité d'isomérisation des oléfines Δ -2 et Δ -3 en série A/B *cis* et A/B *trans*. (ii)- Sur la formation de ces oléfines à partir des éthers silylés 2 et 12 avec F_2O .

- Pour tenter de répondre à la première de ces questions, il faut d'abord considérer que les conditions réactionnelles mises en jeu (AgSbF_6 , CH_2Cl_2 ; F_2O , CH_2Cl_2) sont beaucoup plus douces que celles généralement décrites dans la littérature ($\text{FeCl}_3/\text{SiO}_2$; H_2SO_4 concentré ; etc.) ; les travaux de MAZUR et coll. (12) montrent clairement que le déclenchement d'une transposition spinale à partir du carbone C-3 nécessite des conditions nettement plus sévères que le déclenchement à partir du carbone C-5. Par ailleurs, il est bien connu qu'une double liaison est plus stable en série A/B *trans*, $5\text{H}\alpha$ en position 2-3 qu'en position 3-4, alors que la stabilité relative inverse est observée en série A/B *cis*, $5\text{H}\beta$ (20,28). Il est donc vraisemblable d'admettre que dans les conditions douces que nous utilisons le basculement des doubles liaisons Δ -2 et Δ -3 vers les carbones C-4 et C-5 sera en série A/B *trans* plus difficile qu'en série A/B *cis* : la formation de l'ion carbénium en C-5 nécessitera des conditions plus sévères en série A/B *trans* qu'en série A/B *cis*.

- En ce qui concerne la formation des oléfines Δ -2 et Δ -3, à partir des éthers silylés 2 et 12, l'hypothèse la plus plausible serait qu'elles soient issues de la décomposition "in situ" d'un triflate intermédiaire instable*. Il est, en effet, connu que les triflates dérivés d'alcools secondaires sont souvent peu stables (21). Pour vérifier cette hypothèse, nous avons dans un premier temps placé le lithocholate de méthyle 17 dans les conditions usuelles de formation d'un triflate (pyridine, DMAP, F_2O), il se forme quantitativement les Δ -2 et Δ -3 cholénates de méthyle.

Dans un deuxième temps, nous avons étudié le comportement d'autres éthers silylés vis-à-vis de plusieurs anhydrides d'acide; les résultats en sont rapportés sur le tableau IX. C'est ainsi que l'action de F_2O sur l'éther silylé de l'octanol-1 16 permet d'obtenir quantitativement le triflate d'octyle, stable puisque primaire**. Opposé à l'éther silylé du cyclooctanol 15, l'anhydride trifluoroacétique conduit au trifluoroacétate correspondant (F_2O donne le cyclooctène) ; par contre, l'anhydride acétique n'est capable de transformer un éther silylé en acétate qu'en présence d'un acide de Lewis (22). La formation d'un ester par action d'un anhydride d'acide sur un éther silylé n'est possible que si cet anhydride est suffisamment électrophile (Schéma I).



14 : R = Cyclooctyl

15 : R = n-Octyl-1

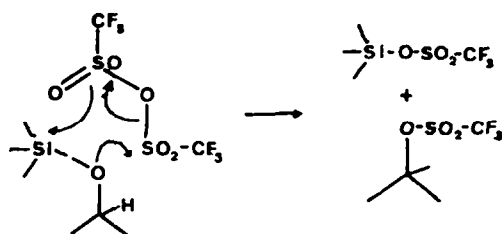
* Il a été vérifié que ce ne sont pas des traces d'acide qui provoquent la formation des oléfines : F_2OH (3 équiv.) coupe l'éther 2 relativement lentement (80 % de coupure après 3 h à 0° C) en donnant le lithocholate de méthyle stable dans le milieu réactionnel (exp. g dans le tableau II).

** Cette réaction permet la préparation facile et commode de triflates primaires avec d'excellents rendements (23).

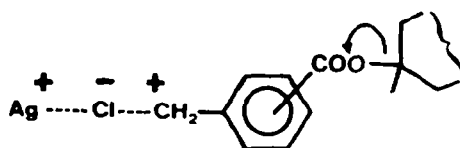
Tableau IX : Réactivité des éthers silylés 14 et 15 avec les anhydrides d'acide^(*)

	Réactif	Temps	Cyclooctène	Cyclooctanol	Ester	<u>14</u>
<u>14</u>	Tf ₂ O (1.3 équiv.)	15 mn	100 %	----	---	---
<u>14</u>	(CF ₃ CO) ₂ O (1.3 équiv.)	15 mn	---	----	100 %	---
<u>14</u>	Ac ₂ O (1.3 équiv.)	18 h	---	----	---	100 %
<u>15</u>	Tf ₂ O (1.3 équiv.)	15 mn	---	----	100 %	---

(*) Toutes ces expériences ont été effectuées à 0°C dans le chlorure de méthylène comme solvant; les rendements ont été calculés par CPG et (ou) par RMN.

Schéma I

En ce qui concerne la déshalogénéation par AgSbF₆ des esters chlorés 1a, 1b et 13, l'analogie de comportement de ces substrats dans cette réaction avec celui des éthers silylés correspondants en présence de Tf₂O, permet de penser que les processus de déclenchement de la réaction sont étroitement apparentés : l'ionisation du chlore par AgSbF₆ transforme le résidu ester en un excellent groupe partant, comparable à CF₃-SO₃⁻ et déclenche donc le même type d'évolution.

Schéma II

2°) Evolution de l'ion carbénium en C-13 : formation des produits de terminaison

Comme cela a été montré en série diacholestène (16), on peut supposer que la déprotonation de l'ion carbénium en C-13 [A] conduit à l'ester éthylénique 3a, de configuration 20 (R), et que ce dernier s'isomériserait partiellement en son isomère 3b. Les expériences (d) et (e) (e) et (f) montrent que ces esters éthyléniques 3a et 3b sont les précurseurs des lactones 4a et 4b^{*} qui elles-mêmes conduisent aux lactones 5 et 6. Ces isomérisations impliquent un équilibre dans le milieu réactionnel entre les carbocations en C-13 [A], C-17 [B] et [F] et C-20 [C] et [G] qui évoluent plus ou moins rapidement selon le milieu (plus ou moins acide et dissociant) vers la formation des composés plus stables (3 → 4 → 5 + 6).

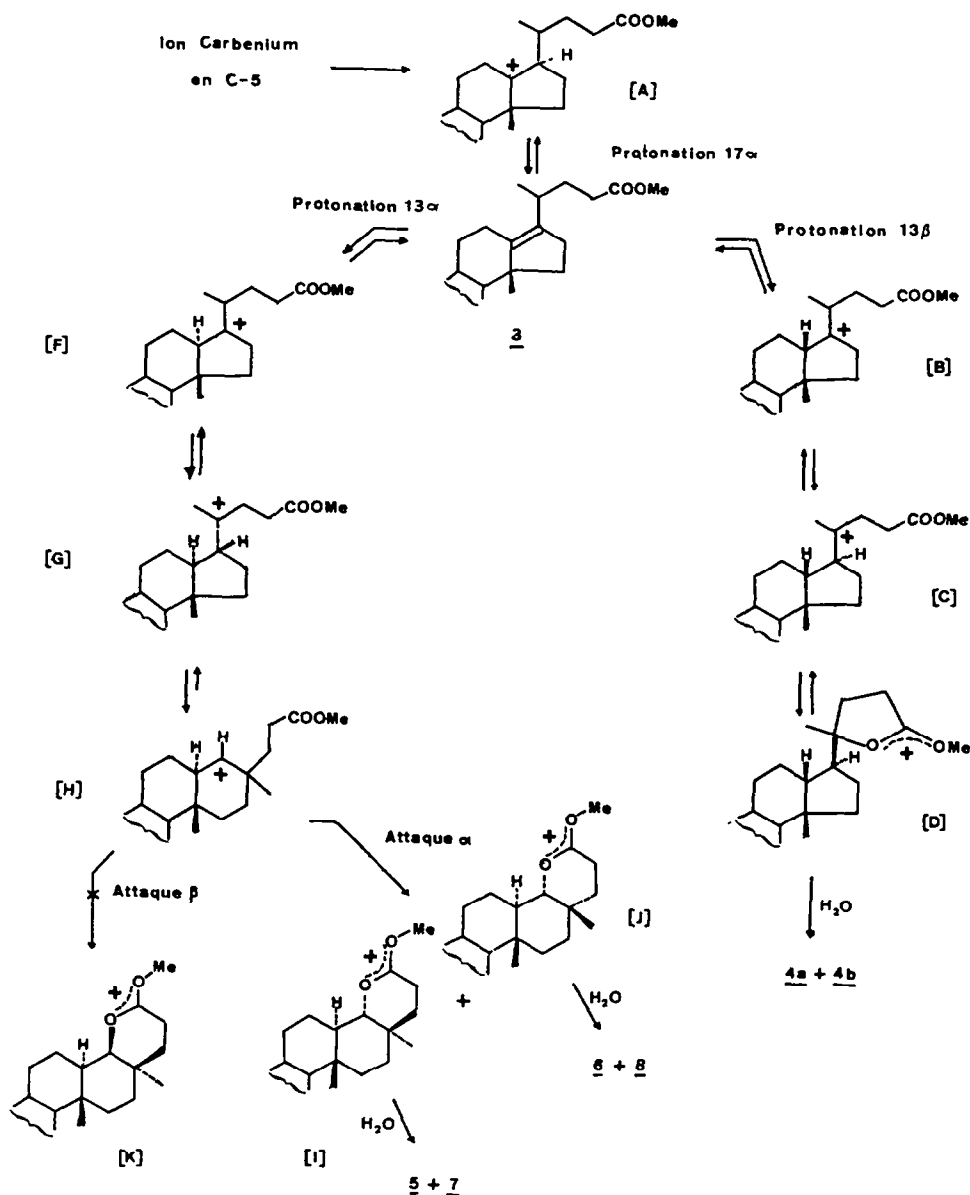
- Par protonation 13β des oléfines 3a et 3b, suivie de la migration de l'hydrogène H-20, l'ion carbénium en C-20 [C] se forme ; l'hydrogène est vraisemblablement 17α , les contraintes stériques devant défavoriser considérablement l'isomère avec la stéréochimie H- 17β . A partir de l'ion [C] l'engagement du carbonyle de l'ester de la chaîne latérale conduit aux sels d'oxonium [D], précurseurs par hydrolyse des lactones 4a et 4b.

- Par protonation 13α des oléfines 3a et 3b, suivie de la migration de l'hydrogène H-20, l'ion carbénium en C-20 [G] se forme. Comme l'ont discuté YOSHIZAWA et coll. (17), en raisonnant sur les stabilités relatives des diverses conformations de ce cation, l'évolution la plus favorable est la migration du chaînon C-16 - C-17 qui conduit au cation D-homo avec localisation de la charge en $17a$ [H]. L'attaque α de ce dernier par l'oxygène du carbonyle mène aux oxoniums [I] et [J], précurseurs des lactones et hydroxyesters 5, 6, 7 et 8. Il a été montré que les sels d'oxonium à six chaînons, tels que [I] et [J] conduisent par hydrolyse à des mélanges de lactones et d'hydroxyesters correspondants (18). La formation du sel d'oxonium [K], qui résulterait d'une attaque par la face α du cation [H] par l'oxygène du carbonyle doit être empêchée par la présence d'interactions 1-3 diaxiales.

Nos expériences montrent que les lactones 5 et 6, qui résultent d'une protonation 13α des oléfines 3a et 3b, se forment par isomérisation des lactones 4a et 4b, qui elles résultent d'une protonation 13β . Or cette protonation implique une attaque par la face la plus encombrée. Pour résoudre cette contradiction apparente, il faut remarquer que la protonation par la face α , la moins encombrée, conduit à un système trans-hydrindanique moins stable que le système cis-hydrindanique résultant de la protonation par la face β . Par contre, la grande stabilisation apportée par la formation de la structure D-homo, par migration du chaînon à partir de l'ion [G] de structure trans-hydrindanique permettra le déplacement des équilibres vers la formation majoritaire des lactones D-homo.

* Il a également été montré que les esters 3a et 3b conduisent sélectivement aux lactones 4a et 4b (Rdt : 80 %) par protonation par HF, SbF₅ à -80° C.

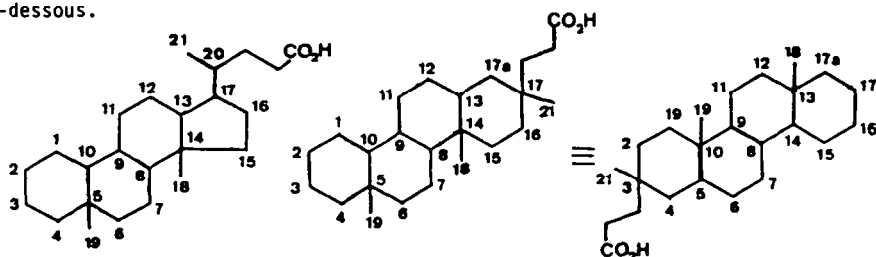
Pour expliquer le passage de l'ion [A] (carbénium en C-13) aux ions carbénium en C-20 [C] et [G], il serait également possible d'invoquer un processus mettant en jeu une migration d'hydrure 1-3, comme l'ont fait JACQUESY et coll. (9) lors d'une étude de fluoration par HF en série cholestane. Ces auteurs étayaient leur hypothèse par la stéréosélectivité qu'ils observent au niveau du carbone C-20. Dans notre cas, l'absence de sélectivité en ce centre (mélange environ 50-50 des lactones 4a et 4b et des lactones 5 et 6) nous a conduit à écarter cette possibilité.



SCHEMA III

PARTIE EXPERIMENTALE

Afin de simplifier l'exposé, nous avons utilisé la numérotation utilisée en série diacholestane et en série D-homo, sans tenir compte que les composés du type 5, 6 etc. peuvent être considérés comme des dérivés du D-homo-androstane 3,3-disubstitué. Cette numérotation est reportée sur le schéma ci-dessous.



AgSbF₆ (Alfa-Ventron) et l'anhydride triflique (Aldrich) sont utilisés sans purification. Les points de fusion sont pris avec un microscope à platine chauffante Leitz. Les spectres infra-rouge sont enregistrés dans CCl₄ sur un spectromètre Perkin-Elmer 157. Les rotations optiques sont mesurées sur un polarimètre Perkin-Elmer 242MC. Les spectres RMN ¹H ont été enregistrés, dans CDCl₃, sur un spectromètre Brücker WH-90 (90 MHz) et sur un spectromètre expérimental de la Faculté des Sciences d'Orsay à 400 MHz. Les spectres RMN ¹³C ont été enregistrés dans CDCl₃ sur un spectromètre Varian CFT20 (20 MHz). L'étalon interne pour ces spectres ¹H et ¹³C est le TMS. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre VG micromass 70-70 F.

Les chromatographies en phase gazeuse ont été réalisées sur un appareil Carlo Erba, équipé d'une colonne capillaire CP Sil-5 de 10 m (Ø interne 0,5 mm), gaz vecteur Hélium (0,4 Bar). Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur gel de silice 60 (0,06-0,20 mm) Merck ainsi qu'avec le système Lobar sous pression (Merck). Les plaques de Kieselgel PF 252 (Merck) ont été utilisées pour les chromatographies sur couche mince et ont été révélées à l'acide sulfurique.

Les chlorométhylbenzoates du lithocholate de méthyle et du cholestanol 1a, 1b et 13 ont été préparés à partir des chlorures d'acide correspondants disponibles commercialement et des stérols, en présence de pyridine et de diméthylamino-4 pyridine (DMAP), en solution dans le chlorure de méthylène.

Méta-chlorométhylbenzoxy-3 α cholanate de méthyle 1a

On obtient, après chromatographie sur gel de silice (hexane-CH₂Cl₂, 3-1) l'ester 1a (Rdt=76 %). F=91-95° C (MeOH). RMN ¹H: δ : 0,65 (s, 3H, Me-18), 0,95 (s, 3H, Me-19), 3,72 (s, 3H, -COOMe), 4,75 (s, 2H, -CH₂Cl), 5,05 (m, 1H, H-3), 7,70 et 8,22 (m, 4H, -C₆H₄) ; RMN ¹³C: δ (ppm) 174,7 (COOMe), 165,5 (-COO-C-3), 51,4 (-COOMe), 45,6 (-CH₂Cl). Analyse: (Calc. pour C₃₃H₄₇O₄Cl : C:73,06 ; H:8,67 ; Cl:6,54). Trouvé : C:72,81 ; H:8,74 ; Cl:6,55).

Para-chlorométhylbenzoxy-3 α cholanate de méthyle 1b

Après chromatographie, de la même manière qu'avec 1a, on obtient l'ester 1b (Rdt : 80 %). F=162-164° C (MeOH). La RMN ¹³C et ¹H est identique à celle de 1a, en dehors des massifs aromatiques (quadruplet centré à 7,84 ppm en RMN ¹H. Analyse : (Calc. pour C₃₃H₄₇O₄Cl : C:73,06 ; H:8,67 ; Cl:6,54). Trouvé : C:72,96 ; H:8,35 ; Cl:6,42.

Méta-chlorobenzoxy-3 β cholestane 13

Après chromatographie sur gel de silice (hexane-CH₂Cl₂, 4-1), on isole l'ester 13 (Rdt=83 %). F=140-143,5° C. RMN ¹H: δ (ppm) : 0,65 (s, 3H, Me-18), 2,49 (s, 2H, CH₂Cl), 4,92 (m, 1H, C-3-H), 7,50 et 8,10 (m, 4H, -C₆H₄). Analyse : (Calc. pour C₃₃H₄₇O₄Cl : C:77,30 ; H:9,92 ; Cl:6,06 ; Cl:6,73). Trouvé : C:77,03 ; H:6,69 ; Cl:6,35 ; Cl:6,92.

Les éthers silylés 2, 12, 14, et 15 ont été préparés par la méthode classique (24), par addition de 4,7.10⁻² mole de chlorure de t-butyl diméthyl silyle (ou de triméthyl silyle) à une solution de 4.10⁻² moles d'alcool, 1.3.10⁻² mole de DMAP et 4.4.10⁻² mole de triéthylamine en solution dans 30 ml de CH₂Cl₂. Après 18 h à température ordinaire, le traitement usuel conduit à l'éther silylé avec un rendement d'environ 90 %.

Diméthyl t-butyl silyloxy-3 α cholanate 2

F=93-95° C (pentane-Et₂O). RMN ¹H: δ (ppm) : 0,63 (s, 3H, Me-18), 0,88 (s, 3H, Me-19), 3,55 (m, 1H, H-3), 3,65 (s, 3H, COOMe) ; RMN ¹³C: δ (ppm) : 51,3 (COOMe) ; 54,4 et 56,0 (C-14 et C-17), 72,8 (C-3), 174,6 (COOMe).

Diméthyl t-butyl silyloxy-3 β cholestane 12

F=148-149,5° C (CH₂Cl₂-pentane) ; litt. : F=138-140° C (25).

Triméthyl silyloxy cyclooctane 14

RMN ¹H: δ (ppm) : 0,10 (s, 9H, t-butyl), 1,55-1,90 (m, 14H), 3,77 (m, 1H, H-C-O).

Triméthyl silyloxy-1 n-octane 15

RMN ¹H: δ (ppm) : 0,12 (s, 9H, Me-Si), 0,90 (m, 3H), 1,30 (m, 12H) 3,36 (d, 2H, CH₂-O-Si).

Déshalogénation des chloroesters 1a, 1b et 13

On ajoute AgSbF₆ (1,1 équiv.) à 1,8.10⁻³ mole de chloroester dissous dans 3 ml de CH₂Cl₂. Après agitation un temps donné (voir tableaux I et IV) à température ordinaire, le mélange réactionnel est hydrolysé par une solution saturée de NaHCO₃. Après extraction (CH₂Cl₂) et séchage (Na₂SO₄), la phase organique est concentrée sous vide et analysée (CPG et CCM).

1a : La réaction d'une durée de 2 h 30 est reproduite 5 fois ; les produits bruts de réaction sont rassemblés (4 g) pour être chromatographiés sur colonne de gel de silice. Une élution par un mélange hexane-CH₂Cl₂ (3-1) conduit successivement à 450 mg de 20(S)-diachol-13(17) énéate de méthyle 3a (17 %), 460 mg de 20(R)-diachol-13(17) énéate de méthyle 3b (17 %), 160 mg d'une oléfine non identifiée et 120 mg de Δ-3 cholénate de méthyle (4 %). L'élution par le mélange ternaire hexane-CH₂Cl₂-Et₂O (40-59-1) conduit à 380 mg des lactones tertiaires 4a et 4b (14 %) et à 635 mg des lactones secondaires 5 et 6 (17 %). Dans certaines autres conditions, il a été possible d'isoler ensuite des quantités variables des hydroxyesters 7 et 8.

1b : Résultats analogues à ceux de 1a.

13 : Après chromatographie sur gel de silice (hexane), on sépare 600 mg de Δ-2 cholestène (Rdt=80 %) ; F=69° C (litt. F=75° C(26)) ; RMN ¹H: δ (ppm) : 5,55 (m, 2H, HC=CH) ; RMN ¹³C: δ (ppm) : 125,9 et 126 (C-2 et C-3).

Réactions des éthers silylés 2, 12, 14 et 15 avec Tf₂O, TFAA et Ac₂O

A travers un bouchon-jupe, on ajoute avec une seringue 1,3 (ou 3) équivalents (selon les expériences) d'anhydride à une solution maintenue à 0° C de 1,5.10⁻³ mole d'éther silylé dans 5 ml de CH₂Cl₂. Après réaction, le mélange réactionnel est repris par une solution saturée de NaHCO₃, séché et concentré pour être analysé par CPG et RMN.

2 : Dans le cas des expériences (d) et (f), la manipulation a été reproduite 4 fois, les produits bruts ont été rassemblés pour être séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice (cf. la déshalogénation de 1a).

12 : Résultats : Tableau IV.

14 : Trifluoroacétate de cyclooctyle (Rdt=quantitatif). IR: ν_{CO}=1785 cm⁻¹, RMN ¹H: δ (ppm) : 1,5-1,9 (m, 9H), 5,16 (m, 1H, CH-OCO-CF₃).

15 : Triflate de n-octyl-1: IR: ν_{CO}=1785 cm⁻¹ ; RMN ¹H: δ (ppm) : 0,9 (m, 3H), 1,18-1,90 (m, 14H), 5,16 (m, 1H, CH-OSO₂-CF₃).

Caractérisation des produits

20(S)-diacholèn-13(17)-ate de méthyle 3b ; IR: ν_{CO}=1730 cm⁻¹. SM (70 eV): m/e (int. rel.) : 372 (8 % ; M⁺) ; 357 (27 %, M⁺-CH₃) ; 257 (100 %, M⁺-C₆H₁₁CO₂) ; RMN ¹H: δ (ppm) : 0,83 (s, 3H, Me-5β), 0,88 (s, 3H, Me-14β), 0,99 (d, 3H, Me-21) ; 2,26 (m, 2H). RMN ¹³C: voir tableau V.

20(R)-diacholèn-13(17)-ate de méthyle 3a : IR: ν_{CO}=1730 cm⁻¹. SM (70 eV): m/e (int. rel.) : 372 (9 %, M⁺) ; 357 (25 %, M⁺-CH₃) ; 257 (100 %, M⁺-C₆H₁₁CO₂) ; RMN ¹H: δ (ppm) : 0,83 (s, 3H, Me-5β), 0,88 (s, 3H, Me-14β), 0,99 (d, 3H, Me-21), 2,2 (m, 2H). RMN ¹³C: voir tableau V.

Lactones 4a et 4b : IR: ν_{CO}=1780 cm⁻¹. RMN ¹H: δ (ppm) : 0,80 (s, 3H, Me-5β), 0,97 (s, 3H, Me-14β), 1,35 et 1,40 (s, 3H, Me-21), 2,55 (m, 2H, CH₂-COO). RMN ¹³C: δ (ppm) : 176,7 et 176,8 (C=O), 90,1 (s, C-20), 51,3 (d), 48,1 (s, C-14), 33,9 (s, C-5), voir également le tableau V.

Après séparation partielle par chromatographie sur colonne, suivie d'une cristallisation fractionnée, on isole un des deux isomères pur (4a ou 4b) : F=187,5-190° C ; [α]_D²⁰ = +29° (CH₂Cl₂, c=2,8). SM (70 eV): m/e=358 (M⁺), 343 (M-15)⁺, 301 (M-57)⁺, 257, 157, 149, 99. 546 (C₂₄H₃₈O₂)⁺ pic de base. Analyse : (Calc. pour C₂₄H₃₈O₂ : C:80,39 ; H:10,68 ; O:8,92). Trouvé : C:80,33 ; H:10,73 ; O:8,94.

Lactone 5 : F=231-234° C (EtOH). IR: ν_{CO}=1735 cm⁻¹. [α]_D²² = -48,7° (CH₂Cl₂, c=2,4). MS (70 eV): m/e=358 (M⁺), 343 (M-15)⁺ pic de base, 301, 257, 149, 127, 95. RMN ¹H : Tableau VII, ¹³C : Tableau VIII. Analyse : (Calc. pour C₂₄H₃₈O₂ : C:80,39 ; H:10,68 ; O:8,92). Trouvé : C:80,15 ; H:10,64 ; O:9,21.

Lactone 6 : F=185-191° C (EtOH). IR: ν_{CO}=1735 cm⁻¹. [α]_D²² = +9,7° (CH₂Cl₂, c=0,5). RMN : voir les tableaux VII et VIII. Analyse : (Calc. pour C₂₄H₃₈O₂ : C:80,39 ; H:10,68 ; O:8,92). Trouvé : C:80,10 ; H:10,45 ; O:9,42.

Hydroxyester 8 : IR(CC1₄) : ν_{OH}=3640 cm⁻¹ ; ν_{CO}=1735 cm⁻¹. RMN ¹H (CDC1₃) : δ (ppm) : 0,80 (s, 6H, Me-5β et Me-21), 0,98 (s, 3H, Me-14β), 3,65 (m, 1H, H-C-O), 3,78 (q, 3H, COOMe). RMN ¹³C, voir tableau VIII.

Céto-esters 10 et 11 : 107 mg (3.10^{-4} mole) des lactones 5 et 6 sont maintenus une nuit à reflux dans 10 ml de potasse méthanolique à 15 %. Le produit de réaction est acidifié par AcOH, extrait par CH_2Cl_2 pour être méthylé avec du diazométhane. Le produit brut de cette méthylation est oxydé immédiatement par le chlorochromate de pyridinium (lorsque la réaction n'est pas faite aussitôt ou si l'on veut isoler les hydroxyesters 7 et 8, on récupère en fait les lactones 5 et 6). Après les traitements usuels, une séparation sur colonne de gel de silice (éluant : hexane- Et_2O 95-5) permet d'isoler successivement les cétones 11 et 10.

Cétone 11 : $F=83-86,5^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{22} = -60^\circ$ (CH_2Cl_2 , $c=0,52$) ; IR: $\nu_{\text{C=O}}=1710\text{ cm}^{-1}$ et 1735 cm^{-1} . MS (70 eV) : m/e (int. rel.) 388 (80 %, M^+), 373 (36 %, M^+-CH_3), 357 (19 %, M^+-OCH_3), 341 (30 %), 302 (39 %, $\text{M}^+-\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOMe}$), 245 (45 %), 225 (24 %), 170 (43 %), 67 (98 %), 55 (100 %). RMN ^1H et ^{13}C : voir tableaux VII et VIII.

Cétone 10 : $F=136-140^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{22} = -20,5^\circ$ (CH_2Cl_2 , $c=0,75$) ; IR: $\nu_{\text{C=O}}=1710\text{ cm}^{-1}$ et 1735 cm^{-1} . MS (70 eV) : m/e (int. rel.) 388 (12 %, M^+), 302 (100 %, $\text{M}^+-\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOMe}$), 245 (24 %), 170 (18 %). RMN ^1H et ^{13}C : voir tableaux VII et VIII.

Cyclisation des esters éthyléniques 3a et 3b en lactones 4a et 4b

372 mg des esters 3a et 3b, en solution dans 10 ml de CH_2Cl_2 , sont maintenus à -80°C pendant deux heures en présence de quelques cristaux de HF, SbF_5 (1-f). Après hydrolyse (NaHCO_3 - H_2O) et extraction (CH_2Cl_2), on obtient 280 mg de cristaux blancs des lactones 4a et 4b (Rdt=80 %) en proportion 50-50. Lorsque la réaction est effectuée en milieu plus acide, ou à plus haute température, on obtient des produits de dégradation.

Remerciements : Nous remercions vivement M. C. MERIENNE pour les spectres RMN à 400 MHz enregistrés sur l'appareil mis au point au Laboratoire d'Electronique Fondamentale par M. PIEW-KUONG KAN à la Faculté des Sciences d'Orsay, ainsi que Mme A. DRUILHE pour les analyses en chromatographie en phase gazeuse.

Nous remercions également Mme M. CHARPENTIER-MORIZE pour de fructueuses discussions, et le Professeur HODGE (Univ. de Lancaster) pour la fourniture d'un échantillon authentique.

Références

- (a) J.P. Bégué, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **20**, 610 (1981).
(b) J.P. Bégué, *J. Org. Chem.*, **47**, 4268 (1982).
- J.P. Bégué et M. Charpentier-Morize, *Acc. Chem. Res.*, **13**, 207 (1980).
- J.P. Bégué et D. Bonnet-Delpon, *Chem. Comm.*, 402 (1984).
- Par analogie avec la nomenclature proposée par P. ALBRECHT et coll. (5) pour les cholest-13(17)ènes réarrangés par transposition spinale du cholestanol.
- A. Ensminger, G. Joly et P. Albrecht, *Tetrahedron Letters* 1575 (1979).
- D.E. Akporiaye, R.D. Farrant et D.N. Kirk, *J. Chem. Research. (S)* 210 (1981).
- D.M. Tal, H.E. Gottlieb, C. Ben-Ari et Y. Mazur, *Tetrahedron*, **37**, 4331 (1981).
- J.N. Blunt et J.B. Stothers, *Org. Magn. Res.*, **9**, 439 (1977).
- A. Ambles, C. Berrier et R. Jacquesy, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 835 (1975).
- N.S. Bhacca et D.H. Williams, *Applications of NMR spectroscopy on organic chemistry*, Holden-day Inc., p. 165 (1966).
- Le seul autre exemple de réarrangement spinal en série A/B *cis* a été mentionné récemment sans aucun détail par Mazur et coll. (12).
- D.L. Tal, E. Keiman et Y. Mazur, *Tetrahedron*, **37**, 4327 (1981).
- J. Bascoul, E. Noyer et A. Crastes de Paulet, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2744 (1972).
- B.N. Blackett, J.M. Coxon, M.P. Hartshorn et K.E. Richards, *Tetrahedron*, **25**, 4999 (1969).
- J.W. Blunt, M.P. Hartshorn et D.N. Kirk, *Tetrahedron*, **25**, 149 (1969).
- D.N. Kirk et P.M. Shaw, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 806 (1970).
- I. Yoshizawa, S. Itoh, K. Nagata et N. Kawahara, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 3819 (1983).
- J.P. Bégué, M. Charpentier-Morize et C. Pardo, *Tetrahedron*, **31**, 1919 (1975).
- D.N. Kirk et M.P. Hartshorn, *Steroid reaction mechanisms*, Elsevier, Amsterdam, p. 292 (1968).
- Ibidem*, p. 162.
- P.J. Stang, M. Hanack et L.R. Subramanian, *Synthesis* 85 (1982).
- B. Ganem et V.R. Small, *J. Org. Chem.*, **39**, 3728 (1974).
- C. Aubert et J.P. Bégué, *Synthesis*, sous presse.
- S.K. Chaudhary et D. Hernandez, *Tetrahedron Letters* 99 (1970).
- R.J. Batten, A.J. Dixon, R.J.K. Taylor et R.F. Newton, *Synthesis* 234 (1980).
- D. Marciano, A. Rojas, B. Mendez et J. de Mendez, *Organic Magnetic Res.*, **16**, 205 (1981).
- J. Thierry, F. Frappier, M. Pais et F.X. Jarreau, *Tetrahedron Letters*, **24**, 2149 (1974).
- R. Bucourt, *Top. Stereochem.*, **8**, 205 (1974).