

LE LONGIFOLÈNE—XVIII*

SOLVOLYSE DES TOSYLATES DE (7 α H)-LONGIFOLANYLE-3 α ET 3 β

Y. TANAHASHI, J. LHOMME et G. OURISSON

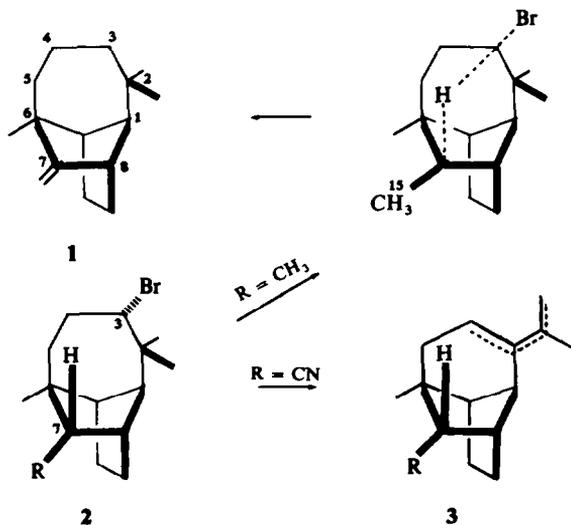
Laboratoire associé au CNRS, Université Louis Pasteur, Institut de Chimie,
1 rue Blaise Pascal, Strasbourg, France

(Received in France 16 October 1971; Received in the UK for publication 25 January 1972)

Abstract—Solvolysis of the 3 α - and 3 β -tosylates of (7 α H)-longifolanyl gives only products of ring contraction, but no longifolene. The mechanism of the solvolysis is discussed, on the basis of a *ring inversion* in the case of the 3 β substituent. This ring inversion is proved by the NMR spectrum of 4 α -²H(7 α H)-longifolan-3 β -ol. obtained by stereoselective monodeuteration of (7 α H)-longifolan-3-one and reduction.

Résumé—La solvolyse des tosylates épimères de (7 α H)-longifolanyle-3 α et -3 β donne des produits de contraction de cycle, mais pas de longifolène. Le mécanisme de la solvolyse est discuté et on montre qu'il faut admettre une inversion du grand cycle du longifolène, dans le cas du substituant 3 β . Cette inversion est prouvée par le spectre de RMN de l'alcool 3 β , deutérié stéréosélectivement en 4.

LE LONGIFOLÈNE (1) est un sesquiterpène très répandu dans la nature. Bien que l'élucidation de sa structure et la synthèse totale aient été faites il y a déjà plus de dix ans, il continue à susciter de l'intérêt au point de vue chimique.¹ Par exemple, plusieurs transpositions intéressantes ont été découvertes.² Récemment, Stéhelin, Lhomme et Ourisson ont démontré, lors de la solvolyse des dérivés 3 α -bromés (2), l'assistance de la liaison C₇—H dans l'étape déterminant la vitesse.³ Dans la discussion de ce



* Le Longifolène (XVII): Y. Tanahashi, J. Lhomme et G. Ourisson, publication précédente.

phénomène, on a mis en évidence un rôle important de la géométrie de l'hydrogène qui migre. L'étude cristallographique a montré que l'hydrogène 7β se trouve entre C-3 et C-7, dans le plan défini par C-15, C-7, C-3 et Br,⁴ ce qui permettrait le recouvrement maximum de la liaison C₇—H avec l'orbitale *p* qui se développe au cours de la rupture de la liaison C₃—Br.

Cette étude nous a amenés à étudier un autre système, les (7 α H)-longifolan-ols-3 (**6** et **7**), qui ont été préparés par l'action de l'oxygène sur le longifolylborane (**4**).⁵

L'examen du modèle moléculaire suggère que l'un des atomes d'hydrogène porté par le carbone C-15 pourrait assister l'ionisation de C₃-OTs, comme indiqué dans le Schéma 1, à condition que la conformation de **6** ou **7** soit très proche de celle de **2**. Un tel processus pourrait conduire, en partie, à un transfert d'hydrure, observable, au niveau des produits de solvolysse, par la formation de longifolène. En effet, une fois l'ion "(8)" formé, on sait déjà qu'il donne le longifolène (**1**), comme cela se manifeste lors de la solvolysse du tosylate de (7 α H)-longifolanyle-15 (**9**).⁶ La distance estimée entre C₃ et C₁₅ dans (**6**) est entre 2.5 et 3 Å, ce qui est conforme aux critères proposés par Fry et Karabatsos pour déterminer la facilité d'une migration intramoléculaire d'ion hydrure.⁷ Il faut reconnaître cependant qu'il existe ici un facteur *défavorable* pour une telle migration; la différence d'énergie entre un ion secondaire et un ion primaire pourrait être tellement grande (estimée à 22 kcal/mole⁸) que la migration ne serait pas efficacement compétitive par rapport aux autres processus possibles. Rappelons que, dans le cas cité ci-dessus, la contraction du cycle (**2** → **3**) est un processus compétitif avec la migration de l'hydrogène 7 → 3.

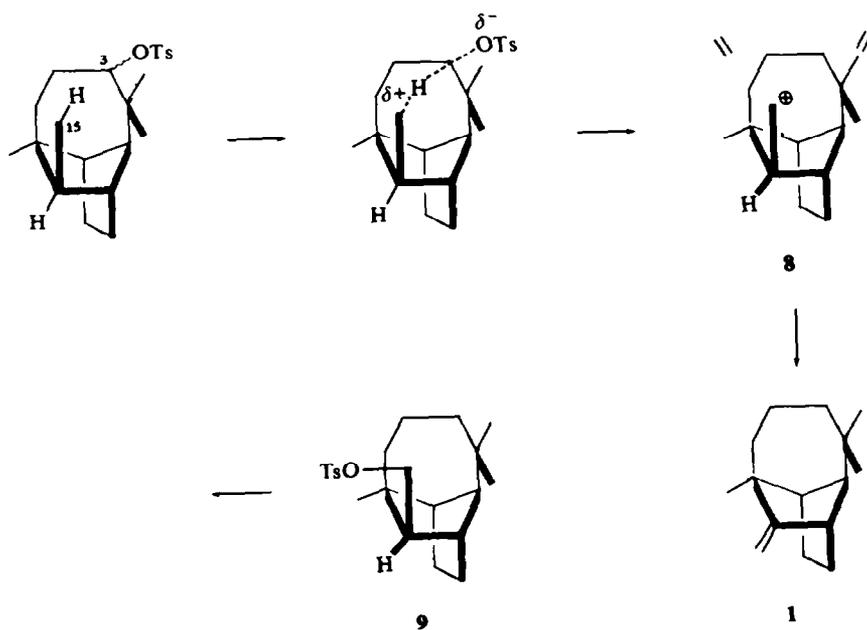
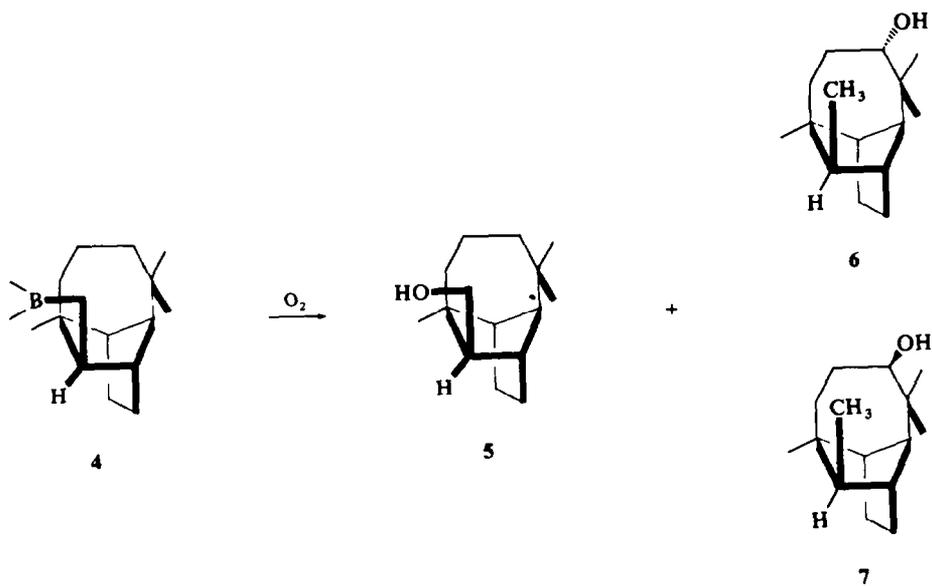
Cette analyse nous a incités à entreprendre une étude de la solvolysse des tosylates de (7 α H)-longifolanyle-3 (**11** et **13**). Mais le résultat obtenu n'a pas été celui que nous avions espéré. Nous avons constaté l'absence *totale* du longifolène (**1**) parmi les produits de solvolysse, ce qui reflète sans doute l'importance de l'aspect énergétique de la migration d'hydrogène. En étudiant les produits, nous avons d'autre part pu mettre en évidence une conformation différente de celles qui ont été trouvées jusqu'ici pour les dérivés du longifolène.⁹ Nous allons donc discuter cet aspect plus à fond.

Préparation des tosylates

Après quelques essais vains pour préparer des tosylates ou des mésylates par les méthodes ordinaires (TsCl/Pyridine à la temp. ambiante, 4 jours → produits de départ; TsCl/Pyridine à reflux, 1 nuit → uniquement des hydrocarbures (voir ci-dessous); LiBu/hexane suivi de TsCl/éther → des hydrocarbures et des alcools de départ), nous avons employé la méthode proposée par Coates et Chen.¹⁰

La réaction du (7 α H)-longifolanol-3 β (**7**) avec le chlorure de *p*-toluènesulfinyle donne presque quantitativement le *p*-toluènesulfinate correspondant (**10**), dont le spectre de RMN montre la présence de deux diastéréoisomères (env. 1:1, 2 paires de quartets vers 4.2 ~ 4.7 ppm correspondant à 1H de H—C—OSO—Ar et 2 paires de quartets du type AB correspondant aux 4 protons sur le noyau aromatique). Une chromatographie sur silice, suivie de cristallisation, nous a permis d'isoler le plus polaire (**10b**) de ces isomères à l'état pur et l'autre (**10a**) à 75% de pureté.

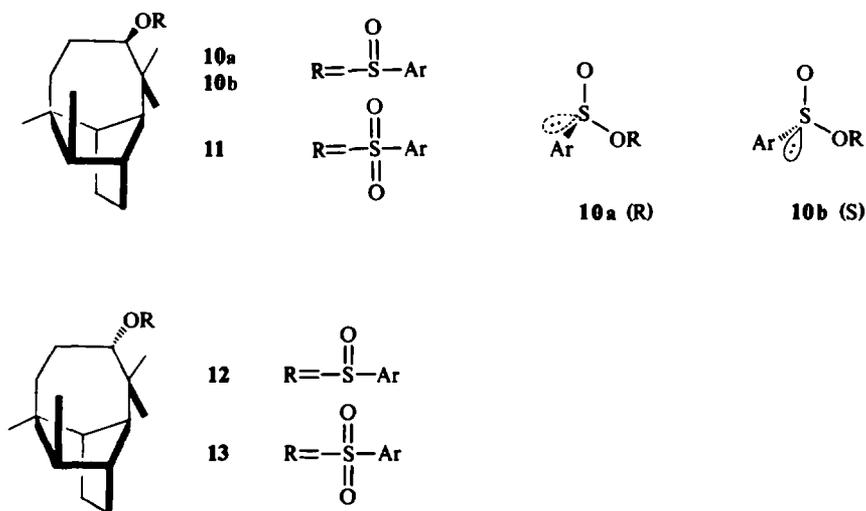
Le dichroïsme circulaire de l'isomère **10b** (S) montre un effet Cotton positif à 250 nm et négatif à 220–225 nm, et celui de l'isomère **10a** (R) est inverse, bien que son intensité soit la moitié de celle de **10b**. La configuration absolue autour du soufre a été établie sur la base des résultats obtenus par Mislow *et al.*,¹¹ qui ont démontré



SCHEMA 1

que l'effet Cotton dans cette région est provoqué par la dissymétrie inhérente au groupement $-\text{SO}-\text{O}-$ et que la perturbation due à l'asymétrie dans R est négligeable.^{11a} L'intensité faible de l'effet Cotton de l'isomère **10a** peut être expliquée par un dédoublement incomplet, assez souvent observé dans les sulfinate.*

La différence des déplacements chimiques des protons aromatiques *ortho* par rapport au groupement $-\text{SO}_2\text{R}$ (**10b**, $\delta = 7.55$; **10 a**, $\delta = 7.60$) a pu être mise à profit. En effet, Mislow *et al.* ont mis au point une application générale de la synthèse asymétrique partielle de sulfinate pour déterminer la configuration absolue des alcools secondaires.¹² Un alcool R donne de préférence le sulfinate R au niveau du soufre (Schéma 2). Pour déterminer la configuration du diastéréoisomère



prépondérant, une méthode spéciale est nécessaire dans le cas général. Cette méthode comprend une transformation du *p*-toluènesulfinate d'alcoyle partiellement dédouble en méthyl *p*-tolyl sulfoxide optiquement actif par action de l'iodure de méthylmagnésium. Cette dernière étape élimine la perturbation éventuellement provoquée par l'assymétrie du groupement alcoyle. Si on peut attribuer la configuration absolue autour du soufre des diastéréoisomères des *p*-toluènesulfinate, et si on peut estimer le rapport des deux isomères par un autre moyen que la mesure du pouvoir rotatoire, il devient raisonnable de considérer le mélange de diastéréo-

* Nous n'avons pas tenté de vérifier la pureté diastéréoisomérique en transformant le sulfinate en sulfone.^{11a} Nous croyons que l'isomère **10b** est pratiquement pur par comparaison de la courbe de DC de **10b** avec celle du *p*-toluènesulfinate de (-)-menthyle.^{11b}

isomères des *p*-toluènesulfonates au lieu des méthyl *p*-tolyl sulfoxides. En effet, dans notre cas, nous avons pu déterminer les configurations absolues des deux diastéréoisomères des sulfonates, et de plus, grâce à la différence de déplacements chimiques, nous pouvons connaître leur rapport dans un mélange brut de sulfonylation. Le spectre de RMN du mélange brut de **10a** et **10b** montre une prépondérance de **10a**, bien qu'elle soit peu élevée. Ce fait nous a amenés à l'attribution de la configuration absolue R au (7 α H)-longifolanol-3 β , ce qui est en accord avec les résultats obtenus par la méthode d'Horeau.^{5a}

L'oxydation de l'un de ces diastéréoisomères, ainsi que de leur mélange, par l'acide *p*-nitroperbenzoïque à 0°¹⁰ a fourni le tosylate de (7 α H)-longifolanyle-3 β (**11**), dont la structure a été confirmée par ses données spectrales (RMN, quartet AB à 7.56 ppm, $\Delta\delta_{AB} = 0.45$ ppm, $J_{AB} = 8$ Hz; IR, $\nu_{S=O}$ 1335 et 1175 cm⁻¹) conformément aux critères proposés par Coates et Chen. Une cristallisation dans le pentane sec donne, avec un mauvais rendement, le tosylate cristallin, qui est instable à la température ambiante; ceci nous a empêchés de le caractériser plus précisément.

La réaction du (7 α H)-longifolanol-3 α (**6**) avec le chlorure de *p*-toluènesulfinyle est facilement réalisée, et donne un mélange des diastéréomères des *p*-toluènesulfonates correspondants (**12a** et **12b**; RMN, 2 paires de quartets à 4.2 ~ 4.7 ppm dues à H—COCOAr, et 2 paires de quartets AB à 7.43 et 7.45 ppm, $\nu_{S=O}$ 1123, 1113 cm⁻¹). Dans ce cas on n'obtient qu'une faible séparation des deux diastéréoisomères sur la colonne de silice.

L'oxydation de ces toluènesulfonates par l'acide *p*-nitroperbenzoïque donne le tosylate de (7 α H)-longifolanyle-3 α (**13**); RMN, quartet AB à 7.51 ppm, $\Delta\delta_{AB} = 0.48$ ppm, $J_{AB} = 8$ Hz; IR, 1335, 1190 et 1170 cm⁻¹). Une cristallisation dans le pentane sec donne le tosylate cristallin, un peu plus stable que (**11**).

Structure des produits de solvolysé

La solvolysé du tosylate du (7 α H)-longifolanyle-3 β (**11**) dans AcOH en présence de NaOAc à la température ambiante, ainsi que la déshydratation du (7 β H) longifolanol-3 β (**7**) par le *p*-TsCl dans la pyridine bouillante, donnent trois oléfines majeures, dont la séparation a été effectuée par chromatographie sur silice-nitrate d'argent (10%).

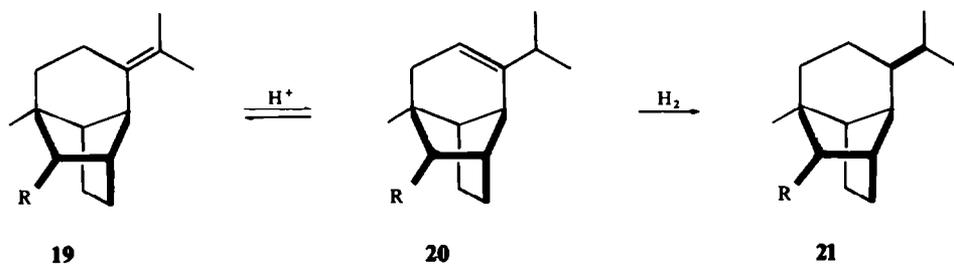
Les spectres de RMN et IR de l'hydrocarbure le plus polaire montrent la présence des groupements suivants: un méthyle tertiaire (0.86 ppm), un méthyle secondaire (1.00 ~ 1.05 ppm),* un méthyle sur une double liaison (1.73 ppm) et un groupement C=CH₂ (4.70 ppm, 2H, et 3085, 1645, 885 cm⁻¹). L'oléfine qui a une polarité moyenne est une oléfine trisubstituée (5.20 ppm, 1H, t, $J = 4$ Hz; 818 cm⁻¹), avec un isopropyle (Me_2CH 0.98 ppm, d, $J = 6.5$ Hz). La double liaison de oléfine la moins polaire ne porte aucun hydrogène, mais deux méthyles (1.60 ppm; 6H, large). Son spectre de RMN montre en outre la présence d'un méthyle tertiaire (0.97 ppm) et d'un méthyle secondaire (0.80 ppm, d, $J = 6$ Hz). Les structures (**14**, **15** et **16**) résultent de ces données spectrales, ainsi que des considérations mécanistiques sur la solvolysé du tosylate (voir ci-dessous).

Ces structures sont confirmées par diverses observations. (**14**) et (**15**) s'isomérisent en (**16**) par le *p*-TsOH dans CH₂Cl₂. On constate par CPV que l'oléfine (**15**) se forme intermédiairement au cours de l'isomérisation de (**14**).

* Dans les spectres de la plupart des dérivés décrits ici, il est pratiquement impossible d'attribuer un déplacement précis aux signaux du méthyle secondaire,¹³ bien que sa présence soit indiscutable.

L'oxydation allylique de (16) par CrO_3 (pyr)₂ dans CH_2Cl_2 ¹⁴ donne une cétone α,β -éthylénique dont les données spectrales sont tout à fait en accord avec la structure proposée (17): le groupement $\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{C}$ est mis en évidence par ses données spectrales (UV: λ_{max} 247.5 nm (ϵ 10,600) et 321 nm (ϵ 110); IR: 1665, 1602 cm^{-1} ; RMN: 5.80 ppm, 1H, s). Son spectre de RMN montre de plus la présence d'un méthyle tertiaire (1.16 ppm) et d'un isopropyle (1.11 ppm, 6H, d, $J = 7.5$ Hz). En remplaçant le CDCl_3 comme solvant par le deutériobenzène,¹⁵ on note que les signaux du méthyle tertiaire et du proton oléfinique se sont déplacés vers les champs faibles, tandis que d'autres se sont déplacés en sens inverse ($\Delta\delta$ 0.10 ppm pour le méthyle tertiaire et 0.08 ppm pour le proton oléfinique); ce fait nous a permis d'incorporer le groupement $\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{C}$ au squelette, à condition que la partie norbornylique du molécule ne subisse aucun réarrangement.

L'hydrocarbure saturé (18) obtenu par hydrogénation de (14) est identique au produit d'hydrogénation de (16), qui devrait introduire l'hydrogène par le côté α , car le côté β devrait être complètement protégé par le méthyle secondaire. Il nous suffit de citer un exemple dans les dérivés du sativène où l'on a bien constaté la formation de (21) à partir de (20).¹⁶ La stéréochimie de l'isopropényle en 14 est donc β .



A partir du (7 α H)-longifolanol-3 α (6), comme dans le cas de l'alcool-3 β (7), nous avons obtenu trois oléfines. Deux d'entre elles se trouvent identiques à 15 et 16. La troisième (22) possède des propriétés très proches de celles de (14); elle a en effet un groupement $\text{CH}_3-\text{C}=\text{CH}_2$ (1.72 ppm et 4.65 ppm; 3075, 1645 et 885 cm^{-1}). Cet hydrocarbure s'isomérise en 15 par l'action de *p*-TsOH dans CH_2Cl_2 . Il donne pourtant par hydrogénation un hydrocarbure saturé (23), qui est différent de (18). Il s'agit donc de l'épimère α de (14).

DISCUSSION

Le Tableau 1 rassemble les résultats des solvolyses des deux tosylates (11) et (13), ainsi que la déshydratation des deux alcools 7 et 6 par *p*-TsCl dans la pyridine bouillante. Les vitesses de solvolyses ont été estimées de façon préliminaire en suivant le changement de l'intensité d'absorption en UV.¹⁷

Dans les études solvolytiques des tosylates néopentyliques, il est bien connu que la disposition géométrique du groupe partant et du groupe migrant joue un rôle important pour déterminer les répartitions des produits, comme cela se manifeste dans le cas de la solvolyses des tosylates triterpéniques (Schéma 2).¹⁸ Lors de la solvolyses du tosylate (24) où les deux liaisons C_3-O et C_4-C_5 se trouvent anti-parallèles, une migration de la liaison C_4-C_5 est favorisée en donnant les produits de contraction

TABLEAU 1*

R	22	14	15	16	Produits mineurs	Vitesse de solvolysé†
13-OTs	22%	—	14%	60%	4%	$2 \times 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$
6-OH	63%	—	22.5%	8.5%	6%	
11-OTs	—	11%	23%	66%	—	$2 \times 10^{-9} \text{ sec}^{-1}$
7-OH	—	63%	18%	9%	10%	

* Les produits principaux sont stables dans les conditions de solvolysé.

† TsOR 0.015M, AcONa 0.022M, dans AcOH à 25°.

du cycle (27, 28, 29). Par contre, c'est le méthyle en C₄₉ qui migre, ou l'hydrogène en C-2 qui est arraché, dans le tosylate (30) car ils se trouvent anti-parallèles vis-à-vis de la liaison C₃—OTs. Levisalles *et al.*¹⁹ ont récemment montré que les répartitions des produits de solvolysé, donc les mécanismes de solvolysé, ne sont pas aussi simples que ne le postule le Schéma 2. Ils sont pourtant parvenus à mettre en évidence l'importance de la disposition géométrique dans l'état de transition.

Les résultats que nous avons obtenus pour le tosylate de (7 α H)-longifolanyle-3 α (13) sont *normaux*: la disposition géométrique de ce sulfonate peut être supposé pratiquement la même que celle du bromo-3 α longifolane-(7 β H) (2), dans lequel la liaison C₃—Br est trouvée anti-parallèle à la liaison C₁—C₂.⁴ La contraction de cycle est par conséquent favorisée en donnant uniquement les produits (22), (15) et (16). L'absence totale des produits ayant la chaîne latérale β suggère un processus concerté. L'hydrocarbure (16) pourrait être le produit d'une prototropie, et pas le produit d'une migration catalysée par l'acide qui se trouve éventuellement dans le milieu réactionnel. Dans le cas du tosylate du diméthyl-4,4 cholestanyle-3 β , Levisalles *et al.* ont en effet démontré une migration 1,2 intramoléculaire d'un ion hydrure (Schéma 2).^{19c}

Le tosylate de (7 α)-longifolanyle-3 β (11) donne aussi uniquement les produits de contraction du cycle; de plus, il n'y a absolument pas de produits ayant l'isopropényle α . Ceci indique que la contraction du cycle est tout à fait stéréospécifique. Autrement dit, l'ionisation de la liaison C₃—OTs devrait être assistée par la liaison C₁—C₂, et suivie d'une migration de cette liaison. Donc, les deux liaisons devraient être anti-parallèles.

L'examen du modèle moléculaire nous a montré la possibilité de deux conformations qui remplissent les conditions exigées par les résultats de solvolysé, mais qui ne sont pas connues jusqu'à ce jour par analyse cristallographique. Nous montrons plus loin que les dérivés 3 β du longifolane-(7 α H) doivent avoir la conformation dessinée dans le Schéma 3.

Les répartitions des produits méritent un commentaire. Les produits ayant l'isopropényle (14 et 22) sont les produits mineurs; ceci s'explique par la présence d'un encombrement stérique important dans l'intermédiaire (37 et 35). L'ionisation du tosylate (13) suivie de la migration de la liaison C₁—C₂ donne un ion intermédiaire (35) à cycle à six chaînons, dont la conformation plus stable devrait être le "bateau" (Schéma 4). Une interaction 1,4 pourrait être une des forces motrices de la prototropie

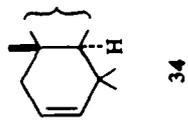
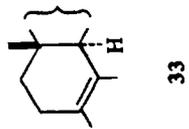
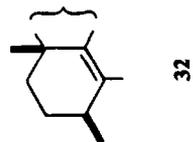
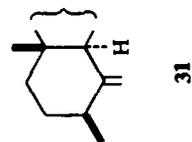
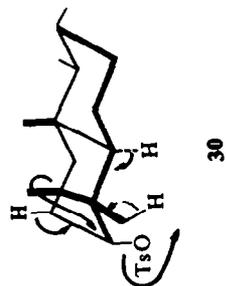
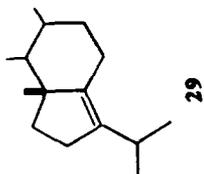
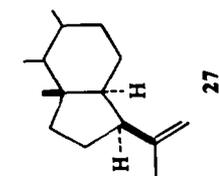
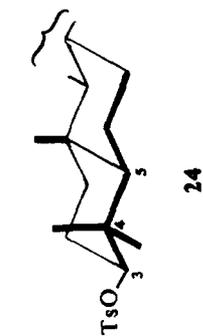
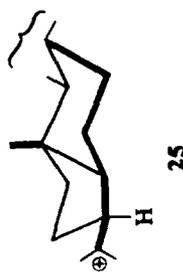
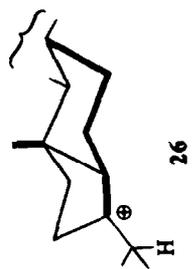


SCHÉMA 2

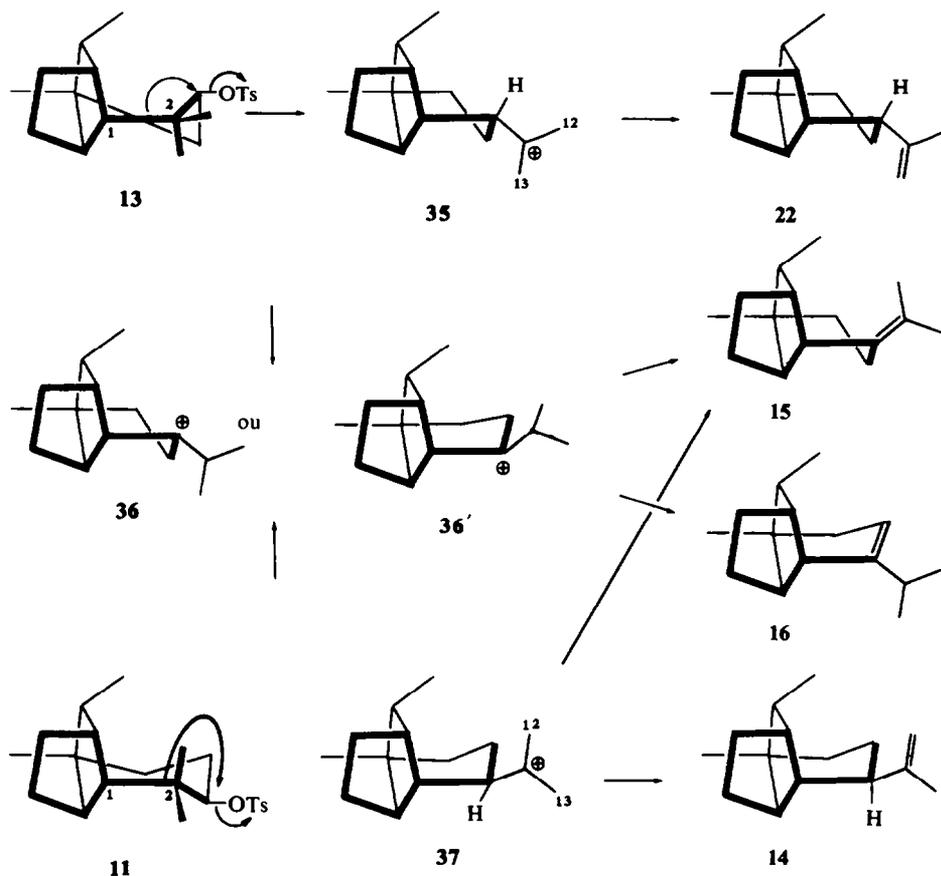


SCHÉMA 3

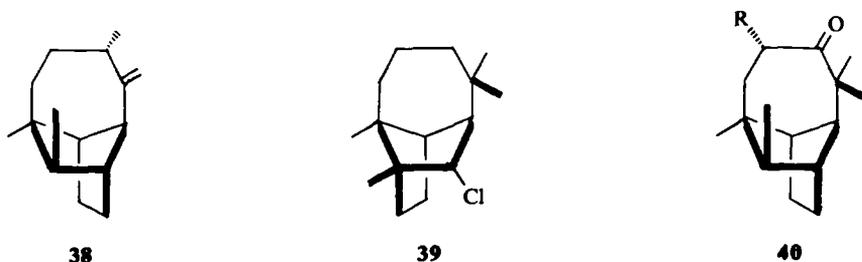
en donnant un autre ion (**36** ou **36'**). L'introduction d'une double liaison dans le cycle à six chaînons élimine les interactions non-liées; ceci expliquerait la prépondérance de (**16**) dans les produits.

D'autre part, le tosylate 3β (**11**) donne, par le même processus, un ion intermédiaire (**37**) avec un substituant β , qui devrait être moins stable que (**35**), car si le cycle à six chaînons prend une conformation "chaise" comme décrit dans le Schéma 3, il subit une forte interaction entre C-15 et C-4, tandis que s'il adopte une conformation "bateau", la chaîne latérale devient quasi-axiale, et de plus une interaction entre C-15 et l'isopropyle entre en jeu. Ceci explique la faible proportion de (**14**) dans les produits de solvolysé du tosylate 3β .

Afin d'obtenir en quantité suffisante (**14**) et (**22**) qui sont les produits les moins abondants lors de la solvolysé des tosylates, nous avons effectué la déshydratation des alcools de départ par *p*-TsOH dans la pyridine bouillante, qui a donné les hydrocarbures (**14**) et (**22**) comme les produits majeurs (Tableau 1).

Il est généralement admis que cette déshydratation débute par l'estérification de la fonction alcool suivie de l'hétérolyse de la liaison C—OSO₂Ar.²⁰ Ce qui est

remarquable dans nos réactions, c'est que les produits de contraction de cycle constituent plus de 90%, et qu'en même temps, les oléfines (14) et (22) se forment de façon prépondérante. De ce fait, on pourrait admettre que la migration de C_1-C_2 est presque synchrone avec l'hétérolyse du tosylate en donnant l'ion ou la paire d'ions décrits dans le Schéma 3. La pyridine étant une base plus forte que l'acide acétique, un arrachement d'hydrogène du carbone 12 ou 13 pourrait être ici compétitif avec la prototrope, en formant (14) et (22).



Parmi les produits mineurs provenant de la déshydratation de l'alcool 3 β (7) nous avons pu isoler un produit ayant les caractéristiques correspondant à (38). La formation de cette oléfine, qui est absente dans la solvolysse à la température ambiante, pourrait être envisagée par l'intervention d'une autre conformation du cycle à température élevée, en rendant la liaison C_3-O antiparallèle par rapport à l'un des méthyles en C_2 .

Conformation du grand pont du longifolane

Les résultats de la solvolysse des tosylates-3 α et -3 β discutés ci-dessus ont mis en évidence une différence de la conformation du grand pont (C_2 à C_5) dans les tosylates, tandis que les études cristallographiques des dérivés du longifolène ont jusqu'ici révélé la seule conformation **CC5** (voir ci-dessous). Ceci nous a amenés à étudier la question de plus près.

Le longifolène pourrait être considéré comme un dérivé du cycloheptane incorporé par les carbones C_1 , C_{11} et C_6 dans le système norbornanique. Pour la clarté de la discussion, nous rappelons la nomenclature et quelques résultats de l'analyse conformationnelle du cycle à 7 chaînons (Schéma 4). Pour décrire une conformation,

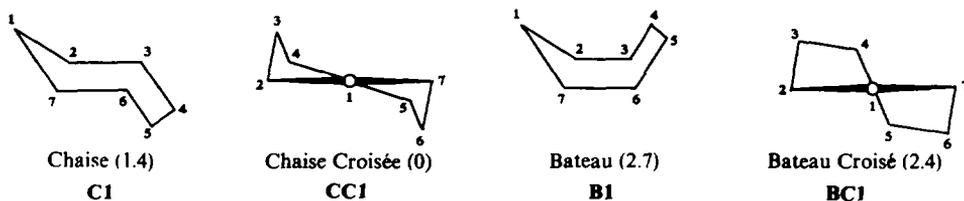


SCHÉMA 4

il suffit de citer le numéro du carbone par lequel passe l'axe de symétrie (**CC** et **BC**) ou le plan de symétrie (**C** et **B**). Les nombres qui se trouvent entre parenthèses indiquent l'énergie relative de tension calculée par Hendrickson.²¹

En raison de la fusion du cycle à 7 chaînons au norbornane, les conformations

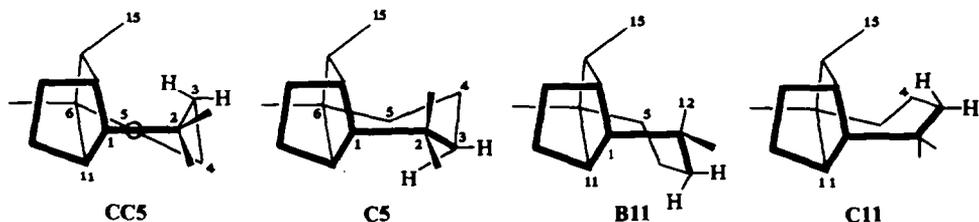


SCHÉMA 5

possibles sont limitées pour le longifolane-(7 α H) à celles dessinées dans le Schéma 5.

D'entre elles, la conformation **C11** pourrait être éliminée *a priori*, car la distance entre C-4 et C-15 est plus petite que la somme des rayons de Van der Waals ($< 1.8 \text{ \AA}$ sur un modèle de Dreiding), donc il y a trop d'interactions non-liées pour qu'elle soit stable.

La séquence de stabilité des trois conformations restantes pourrait être qualitativement estimée comme suit. (a) La fusion du cycloheptane au norbornane de façon à construire ces trois conformations ne provoque aucune interaction additionnelle du type "cis-butane" ou "butane-gauche": donc les trois conformations garderaient la séquence de stabilité de celles du cycloheptane (**CC** < **C** < **B**). (b) L'introduction de 2 méthyles en C-2 cause 2 interactions "butane-gauche" ($2 \times 0.8 \text{ kcal/mole}$) pour **CC5**, 1 "cis-butane" ($\sim 6 \text{ kcal/mole}$) pour **C5** et pour **B11**. Donc pour ceci encore, **CC** < **C, B**. (c) Des interactions non-liées existent entre C-15 et le pont: **CC5** aurait une interaction non-liée C-3/C-15, la distance entre ces deux atomes étant de 2.5 \AA . C-15 devient assez proche ($\sim 3 \text{ \AA}$) de C-4 dans **C5**, et en **B11** on peut voir une forte interaction entre C-15 et C-12, et entre C-12 et C-5. Pour ce facteur, **CC**, **C** < **B**. En somme, on pourrait au total s'attendre à une séquence de stabilité correspondant à celle du cycloheptane (**CC** < **C** < **B**). Cette prévision est en effet en accord avec les résultats d'un calcul.²²

Il est donc raisonnable d'attribuer la conformation **CC5** à l'alcool 3 α (6) et ses dérivés, conformément aux résultats de solvolysse (voir ci-dessus). Ceci est compatible avec les prévisions de constantes de couplage par l'équation de Karplus pour le proton 3 β . Le Schéma 6 montre des projections de Newman pour les dérivés 3 α avec les valeurs prévues par l'équation de Karplus.

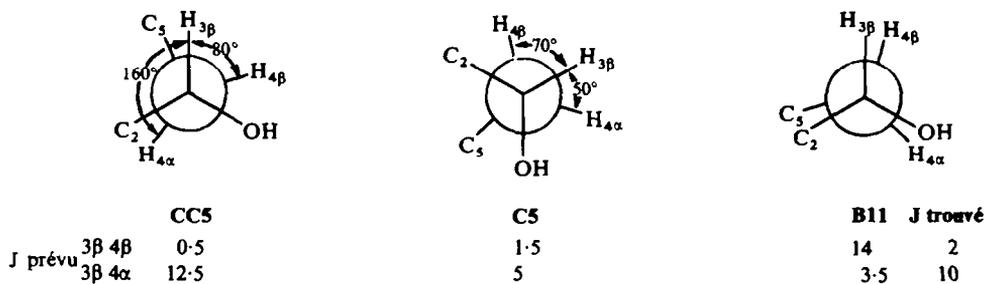


SCHÉMA 6

La substitution de l'hydrogène 3 β par un groupe fonctionnel dans la conformation **CC5** provoque une interaction très importante entre ce substituant et le méthyle-15, qui serait responsable d'un écartement de C-3 et C-15 l'un de l'autre, ou d'un changement de la conformation.

Le Schéma 7 rassemble les projections de Newman et les constantes de couplage prévues pour le proton 3 α à l'aide de l'équation de Karplus. L'écartement provoqué par une interaction non-liée est suivi nécessairement d'une rotation autour des liaisons C₂—C₃ et C₃—C₄, schématiquement indiquée par les flèches dans le Schéma 7, en donnant un changement des constantes de couplage vers les valeurs indiquées

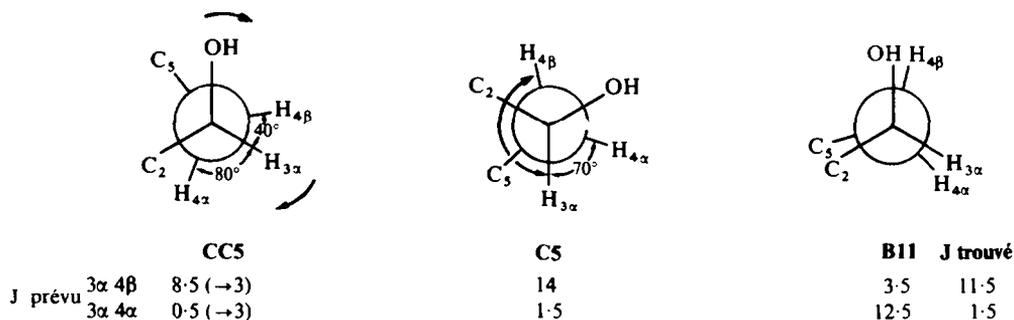


SCHÉMA 7

dans la parenthèse. Cette considération exclut, sans ambiguïté, la conformation **CC5**, les constantes de couplage observées étant de 1.5 Hz et de 11.5 Hz.

Pour les deux conformations **C5** et **C11**, l'équation de Karplus laisse attendre une paire de constantes de couplage (une grande et une petite), sans permettre de les distinguer. La plus grande prudence dans toute conclusion s'avère en effet nécessaire lors d'une application de l'équation de Karplus. Ceci non seulement en raison des hypothèses et de l'approximation prises dans sa dérivation qui se reflètent par la variété des paramètres proposés,²⁴ mais également en raison de la présence d'un effet stéréoelectronique mis en évidence par Williams et Bhacca²⁵ au cours de leurs études des dérivés stéroïdes.

Pour un système cyclohexanique, ces derniers auteurs ont trouvé que la constante de couplage entre les protons vicinaux équatorial et axial est plus grande quand un substituant électronégatif est attaché au carbone portant le proton axial ($J \sim 5$ Hz), que quand il est attaché au carbone portant le proton équatorial ($J \sim 2.5$ Hz), bien que l'angle dièdre identique laisse attendre la même constante de couplage. L'équation de Karplus n'est donc applicable à notre cas que pour prévoir l'ordre de grandeur de la constante de couplage, mais pas pour estimer un angle dièdre précis.

Les deux conformations **C5** et **B11** satisfont l'exigence posée par les résultats de solvolysse du tosylate, comme on le voit dans le Schéma 5. La considération de l'énergie de tension favorise la conformation **C5**, sans être de nature à entraîner seule la conviction.

* Les angles dièdres sont mesurés approximativement sur le modèle de Dreiding. Ils sont compatibles avec les résultats obtenus par des études cristallographiques du *p*-bromobenzoate de (7 α H)-longifolène-15 (9: *p*-bromobenzoyle au lieu de Ts) et du chlorure du longibornyle (39).^{23,9}

† Les paramètres²⁴ pour l'équation de Karplus sont arbitrairement choisis.

En cherchant un moyen de distinguer les deux conformations, après quelques vains essais pour préparer un dérivé fournissant un cristal convenant pour une étude cristallographique, nous avons utilisé l'observation que l'échange des hydrogènes en α du carbonyle dans la cétone (40) se fait par deux étapes successives;^{5b} on n'obtient la cétone di-deutériée qu'après 72 heures de reflux dans le méthanol deutérié en présence de NaOMe, tandis qu'une heure de reflux fournit la cétone mono-deutériée dans le mélange de dioxane et d'eau lourde en présence de NaOD. Si cet échange était stéréospécifique, comme c'est le cas dans quelques cétones cycliques ou encombrées, on pourrait aboutir à une distinction de deux conformations sans ambiguïté.

La cétone (40, R = H, $M^+ = 220$), étant mise dans les conditions douces d'échange, donne la cétone mono-deutériée (40, R = D, $M^+ = 221$), dans le spectre de RMN duquel manque une série de signaux (1H) à 2.5 ~ 3.0 ppm. Ceci suggère un échange stéréospécifique. La réduction de la cétone monodeutériée (40, R = D) par le diborane donne l'alcool 3 β monodeutérié, tandis que la réduction par NaBH₄ donne un mélange de deux épimères monodeutériés, en faveur de l'alcool 3 α .^{5a} La stéréospécificité de l'échange, au moins dans la limite d'erreur expérimentale de la RMN, est confirmée par les allures des signaux des protons sur le carbone portant l'hydroxyle. L'alcool 3 β -d₁ donne un doublet avec $J = 11.5$ Hz, tandis que l'alcool 3 α donne un doublet mal résolu avec $J = 2$ Hz. La discussion avancée ci-dessus pour la conformation du dérivé 3 α nous permet d'attribuer une configuration α au deutérium en C-4, le grand couplage étant perdu par l'échange (Schéma 6). La conformation de l'alcool 3 β -d₁ laisse par conséquent attendre un grand couplage entre H_{4 β} et H_{3 α} , tandis que la conformation B11 donnerait une petite constante de couplage. Le Tableau 2 rassemble les constantes de couplage trouvées.

Le grand couplage 3 α 4 β observé (11.5 Hz) nous mène donc à conclure que l'alcool 3 β (7) et ses dérivés adoptent la conformation C5.

TABLEAU 2. CONSTANTES DE COUPLAGE TROUVÉES

	J	R = H	Ac	—CO- ϕ -Br	—O—SO ₂ —CH ₃	OTs
3 α OR	3 β 4 α	9	10	10		10.5
	3 β 4 β	2*	2	2		2
3 β OR	3 α 4 α	2.5	2.5	2.5	3	3
	3 α 4 β	11.5*	10.5	11	10.5	11

* Constantes de couplage trouvées après échange de 4 —H par le deutérium.

CONCLUSION

La solvolysé des tosylates de (7 α H)-longifolanyl-3 α (13) et -3 β (11) ne donne pas le longifolène (1) par une migration d'ion hydrure, contrairement à ce que nous avons envisagé. L'analyse des produits de solvolysé nous a pourtant permis de postuler la présence d'une conformation "chaise" pour le dérivé 3 β , qui a été confirmée par l'analyse conformationnelle à l'aide de la RMN.

PARTIE EXPERIMENTALE

p-Toluènesulfinate du (7 α H)-longifolanyle-3 β (**10a** et **10b**). A une solution de (7 α H)-longifolanol-3 β (7,832 mg) dans l'éther (5 ml) contenant 0.3 ml de pyridine, on ajoute, à 0°, du chlorure de *p*-toluènesulfinyle (730 mg). Après 3 h d'agitation à 0°, on laisse la solution à la température ambiante pendant une nuit. Par une extraction habituelle, on obtient le produit brut qu'on chromatographie sur silice (50 g). Les fractions 10 à 15, éluées par l'éther de pétrole contenant 1.5% d'éther, donnent, après deux cristallisations dans le pentane, un des diastéréoisomères du *p*-toluènesulfinate de (7 α H)-longifolanyle-3 β (**10a**). F = 94–98° (instable) DC (EtOH) $\Delta\epsilon$ +3.66 (250 nm), –3.05 (225 nm); IR (CHCl₃) 1124, 110, 1082, 949, 909, 873 cm⁻¹. RMN (CDCl₃) 57.5 (2 \times Me), 65.5 (2 \times Me), 62 (CH₃—CH J \sim 7 Hz), 144 (CH₃—Ar), 256 (H—C—OSOAr, q , J = 3.5; 10 Hz), 447 (—C₆H₄—). (Calc. C₂₂H₃₂O₂S: C, 73.29; H, 8.95; S, 8.89. Tr. C, 73.61; H, 8.9; 8.6%). A cause de l'instabilité de ce produit, nous avons renoncé à purifier cet isomère jusqu'au bout, bien que quelques données montrent la présence de l'autre diastéréoisomère (DC: RMN: point de fusion). Les fractions 20 à 27, éluées par le même mélange de solvants, donnent, après deux cristallisations dans le pentane, l'autre isomère (**10b**). F = 121.5–123.5°; $[\alpha]_D$ –69° (c 0.375). DC (EtOH) $\Delta\epsilon$ –7.12 (150 nm), +6.86 (222 nm). ORD (EtOH) θ 276 –10,520, 273 –10,200, 267 12,300, 261 –12,700, 233 +62,500. IR (CHCl₃) 1140, 1109, 1083, 950, 909, 875 cm⁻¹. RMN (CDCl₃) 57.5, 59.5, 65 Hz (3 \times Me), 65 (CH₃—CH, d , J \sim 6 Hz), 144 (CH₃—Ar), 252 (H—C—OSOAr, q , J = 3.5, 10 Hz), 452 (—C₆H₄—) (Calc. C₂₂H₃₂O₂S: C, 73.29; H, 8.95; S, 8.89. Tr. C, 73.2; H, 8.75; S, 8.6%). Cet isomère a été obtenu parfaitement pur.

Tosylate de (7 α H)-longifolanyle-3 β (**11**). A une solution du mélange des *p*-toluènesulfinites de (7 α H)-longifolanyle-3 β (**10a** et **10b**, 432 mg, 1.2 mmole) dans 12 ml de CH₂Cl₂, on ajoute, à 0°, une solution d'acide *p*-nitroperbenzoïque (313 mg, 1.7 mmole) dans le même solvant (30 ml). Après 1½ hr d'agitation à 0°, on y ajoute une solution de K₂CO₃ (5%, 20 ml). La phase organique est séparée, lavée par l'eau glacée, et séchée sur MgSO₄ pendant 3 hr à 0°. Le solvant est remplacé par le pentane sec en évaporant le CH₂Cl₂ au-dessous de 0°. Le produit insoluble est éliminé par une rapide filtration et la solution est laissée à –10°. Le produit cristallin (50 mg) est ramassé sur filtre et séché à –10° sous vide. Ce produit est trop instable à la température ambiante pour une caractérisation complète. IR (nujol) 1935, 1175 cm⁻¹. NMR (CDCl₃) 56.5 (Me), 58 (2 \times Me), 61 (Me—CH, d , J = 6.5 Hz), 145.5 (Ar—Me), 273 (1H, q , J = 11 et 3 Hz), 453.5 (4H, AB q , $\Delta\delta_{AB}$ = 0.45 ppm, J_{AB} = 8 Hz).

p-Toluènesulfinate du (7 α H)-longifolanyle-3 α . A une solution de (7 α H)-longifolanol-3 α (440 mg) dans l'éther (5 ml) contenant 0.25 ml de pyridine, on ajoute, à 0°, le chlorure de *p*-toluènesulfinyle (520 mg). Après la même manipulation que dans le cas du longifolanol-3 β , on obtient les produits bruts. On n'a pas pu séparer les deux diastéréoisomères dans ce cas par chromatographie sur silice. Un petit écart de déplacement chimique des protons *ortho* par rapport au groupement —SO₂— dans les deux isomères nous permet de suivre la séparation: les fractions moins polaires (N° 8–10) contiennent deux isomères dans un rapport de 3:2, tandis que ce rapport est inversé dans les fractions plus polaires (N° 20–22). DC: aucun effet Cotton. $[\alpha]_D \pm 0$. IR (CHCl₃) 1123, 1113, 955, 915, 845 cm⁻¹. RMN 55, 57, 63 (CH₃—), 144 (CH₃—Ar), 250–280 (H—C—OSO—Ar, deux isomères), 446 (—C₆H₄—SO₂, d'un isomère), 447 (—C₆H₄—SO₂, de l'autre isomère). (Calc. C₂₂H₃₂O₂S: C, 73.29; H, 8.95; S, 8.89. Tr. C, 73.1; H, 9.1; S, 9.2%).

Tosylate de (7 α H)-longifolanyle-3 α (**13**). A une solution des *p*-toluènesulfinites du (7 α H)-longifolanyle-3 α (**12a** et **12b**, 496 mg; 1 mmole) dans 10 ml de CH₂Cl₂, on ajoute à 0°, une solution d'acide *p*-nitroperbenzoïque (373 mg, 2.0 mmoles) dans le même solvant (30 ml). Après 1½ hr d'agitation à 0°, on isole les produits bruts comme dans le cas des tosylates de (7 α H)-longifolanyle-3 β (**11**). Une cristallisation dans le pentane sec donne le tosylate de (7 α H)-longifolanyle-3 α (**13**, 162 mg, 0.43 mmole, 30%). Sa stabilité à la température ambiante n'est pas suffisante pour une caractérisation complète. IR (nujol) 1375, 1190, 1170 cm⁻¹. RMN (CDCl₃) 49, 56, 57.5, 62.5 (Me), 145 (Ar—Me), 278.5 (1H, q , J = 10.5 et 2 Hz) 450.5 (4H, AB q , $\Delta\delta_{AB}$ 0.48 ppm, J_{AB} = 8 Hz).

Solvolysse des tosylates (**11** et **13**). Les tosylates (**11** et **13**) sont dissous dans Ac₂O contenant NaOAc (TsOR, 0.01M et NaOAc 0.02M). Le changement de l'intensité d'absorption à 261 nm de ces solutions nous a permis d'évaluer les constantes de vitesse de la solvolysse (**11**: k = 2.4 \times 10⁻⁴ sec⁻¹; **13**: 1.7 \times 10⁻⁵ sec⁻¹ à 23°). Après une durée suffisante (**11**, 6 jours, **13**, 30 hr), on isole de la façon habituelle les produits bruts, qui sont analysés par CPV (Perkin-Elmer Modèle 226: Apiezon L 22 m \times Ø 0.25 mm). L'absence totale du longifolène (**1**) est rigoureusement constatée. Les séparations sur colonne de silice-nitrate d'argent fournissent les hydrocarbures (**14**, **15**, **16** à partir de **11**, et **22**, **15** et **16** à partir de **13**), qui sont stables dans les conditions solvolytiques. Leurs caractérisations sont décrites ci-dessous.

Deshydratation du (7 α H)-longifolanol-3 β (**7**) par TsCl. A une solution du (7 α H)-longifolanol-3 β (**7**, 446 mg) dans la pyridine (10 ml) on ajoute le *p*-TsCl (800 mg). On chauffe la solution à reflux pendant 5 hr

sous atmosphère d'azote. L'extraction par l'éther de pétrole suivie d'une filtration sur colonne d'alumine donne le mélange des hydrocarbures (336 mg). On obtient les fractions suivantes après deux chromatographies sur silice-nitrate d'argent (10%), en éluant par l'éther de pétrole et le mélange d'éther de pétrole et d'éther (1.5%). Fr A (60 mg) **15**, Fr B (12 mg), Fr C (4 mg) mélange d'hydrocarbures, Fr D (14 mg) **16**, Fr E (10 mg) **38**, Fr F (210 mg) **14**. Hydrocarbure **14** huile, $[\alpha]_D + 3^\circ$ (c 0.4); IR (film) 3085, 1645, 885 cm^{-1} . RMN (CDCl_3) 51.5 (Me), 60-63 ($\text{CH}_3\text{---CH}$), 104 ($\text{CH}_3\text{---C=}$), 282 ($\text{CH}_2\text{---C=}$ $\Gamma_3 = 3$ Hz), SM 204, (Calc. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}$ (204.2): C, 88.16; H, 11.84. Tr. C, 88.3; H, 11.7%). Hydrocarbure **15** huile $[\alpha]_D + 1^\circ$ ($c = 0.38$). IR (film) aucune bande caractéristique. RMN (CDCl_3) 58 (Me), 45, 51 ($\text{CH}_3\text{---CH}$, d, $J = 6$ Hz), 95 ($2 \times \text{CH}_3\text{---C=}$, large), SM 204. (Calc. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}$ (204.2): C, 88.16; H, 11.84. Tr. C, 88.3; H, 11.9%). Hydrocarbure **16** huile $[\alpha]_D - 5^\circ$ ($c = 0.06$). IR (film) 818 cm^{-1} . RMN (CDCl_3) 58.7 (Me—CH, $J = 6.5$ Hz) 59 (Me + Me—CH (?)), SM 204. (Calc. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}$ (204.2): C, 88.16; H, 11.84. Tr. C, 88.2; H, 11.8%). Hydrocarbure **8** (?).

La fraction E donne un spectre de RMN dans lequel on trouve un large singulet provenant de $\text{CH}_2\text{=C}$ (288 Hz, 2H, $\Gamma_3 = 6$ Hz), 58 (Me, s), 69.5 (Me—CH, d, $J = 7$ Hz), 61.66 (MeCH, d (?)).

Oxydation allylique de l'hydrocarbure 16. Une suspension de 0.8 g (~ 3 mmole) de complexe¹⁴ CrO_3 -(pyridine)₂ dans 10 ml du CH_2Cl_2 est agitée pendant 5 mn sous azote; on y ajoute une solution de 39 mg de l'oléfine (0.19 mmole) dans le même solvant (1 ml), et on laisse le mélange pendant 16 hr. Un contrôle sur plaque de silice montre la disparition totale du produit de départ, après 1½ hr. Le mélange est versé dans une ampoule à décanter. Le dépôt noir qui se trouve sur les parois du flacon de réaction est dissous dans Na_2CO_3 aq, et réuni au mélange réactionnel. Une extraction par l'éther donne 40 mg de produit brut. Une analyse par CPV montre qu'il contient plus de 80% d'un produit principal accompagné de trois produits mineurs.

Une chromatographie sur silice (élution par 1.5% d'éther dans l'éther de pétrole) donne le produit principal à l'état pur. Il s'agit de la cétone α,β -insaturée (**17**), huile $[\alpha]_D - 21.3^\circ$ (c 0.19) IR (film) 1665, 1602 cm^{-1} (C=C---C=O , 1270, 1240, 1220, 1175, 907, 892, 887 cm^{-1}). UV (MeOH) λ_{max} 247.5 nm (ϵ 10,600) 321 nm (ϵ 108). RMN (CDCl_3) 48 (d, $J = 7.4$ Hz, $\text{CH}_3\text{---CH---}$), 66.5 (d, $J = 6.5$ Hz (CH_3)₂—CH—), 69.5 (s, $\text{CH}_3\text{---C---}$), 348 (s, O=C---CH=C---). (Calc. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$: C, 82.52; H, 10.16. Tr. C, 82.7; H, 10.0%).

Hydrogénation de 16. Une solution de **16** (157 mg) dans AcOH (5 ml) est agitée pendant 1 hr en présence d'oxyde de platine (30 mg) sous atmosphère d'hydrogène. Après filtration du catalyseur, on extrait par l'éther de pétrole les produits bruts qu'on chromatographie sur silice-nitrate d'argent (4 g). La première fraction éluee par l'éther de pétrole (5 ml) donne l'hydrocarbure saturé (**18**, 124 mg), huile $[\alpha]_D + 0.5^\circ$ (c 0.33) IR (film) 1378, 1368 cm^{-1} . RMN (CDCl_3) 51: 54.5; 61.5. SM M^+ 206. (Calc. $\text{C}_{15}\text{H}_{26}$ (206.2): C, 87.30; H, 12.70. Tr. C, 87.4; H, 12.7%).

Hydrogénation de 14. L'hydrogénation de **14** donne, après chromatographie sur silice-nitrate d'argent, un hydrocarbure saturé dont les spectres de IR et de RMN sont complètement identiques à ceux de l'hydrocarbure (**18**) décrit ci-dessus.

Deshydratation du (17 α H)-longifolanol-3 α par TsCl. On traite le (7 α H)-longifolanol-3 α (**6**, 390 mg) par *p*-TsCl (800 mg) comme dans le cas de l'alcool 3 β . Après l'isolement des produits bruts (320 mg) de la manière habituelle, on obtient les fractions suivantes: Fr A (42 mg); **15**, Fr B, C (12 mg) mélange de trois hydrocarbures inconnus, Fr D (6 mg) **16**, Fr E (190 mg) **22**. Hydrocarbure **22**, huile $[\alpha]_D \pm 0^\circ$ (c 0.35). IR (film) 3075, 1646, 885 cm^{-1} . RMN (CDCl_3) 56.2 (Me), 58.2 (Me—CH, d, $J \sim 6$ Hz), 103 ($\text{CH}_3\text{---C=}$), 279 ($\text{CH}_2\text{=C}$ $\Gamma_3 = 4$ Hz), SM M^+ 204. (Calc. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}$ (204.2): C, 88.16; H, 11.84. Tr. C, 88.3; H, 12.0%).

Hydrogénation de 22. Une solution de **22** (40 mg) dans AcOH (3 ml) est agitée pendant 3 hr en présence d'oxyde de platine (10 mg) sous atmosphère d'hydrogène. Le produit brut est filtré sur colonne de silice-nitrate d'argent. La première fraction éluee par l'éther de pétrole (5 ml) donne l'hydrocarbure saturé (**23**, 15 mg), dont les spectres d'IR et de RMN sont différents de ceux de **18**, huile $[\alpha]_D + 1.5^\circ$ (c 0.13). IR (film) 1385, 1370 cm^{-1} . RMN (CDCl_3) 47.5: 52.5; 55: 58.5. SM M^+ Tr. 206.204. Calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{26}$ 206.203.

Deutériation de la (7 α H)-longifolan-3-one (40). La cétone (**40**, R = H, 113 mg) est chauffée à reflux sous N_2 pendant 2 hr dans un mélange de dioxanne (7 ml) et d'eau lourde (5 ml) contenant du sodium (120 mg). L'extraction de la façon habituelle par l'éther, suivie d'une filtration sur colonne de silice donne la cétone mono-deutériée (**40**, R = D) dont le spectre de RMN dans C_6D_6 est pratiquement identique à celui de la cétone de départ *sauf* dans la région où se trouvent les signaux des hydrogènes en α du carbonyle (δ 2.0 ~ 3.0 ppm). En effet, une bande comprenant 8 bandes à 2.5 ~ 3.0 ppm dans **40** (R = H) a complètement disparu, et un autre octet vers 2.2 ppm dont quatre pics sont cachés par d'autres signaux non-identifiés se transforme en massif de signaux non-analysables. SM M^+ 221; le rapport des pics M, M + 1, M + 2 est identique à celui de la cétone de départ. Il s'agit, donc de la cétone mono-deutériée (**40**, R = D).

Réduction de la cétone mono-deutériée (40, R = D). (a) Par le diborane: A une solution de la cétone 40 (R = D, 55 mg) dans THF absolu, on ajoute une solution de diborane dans THF. Après 2 hr d'agitation, on isole les produits bruts qui fournissent le (7 α H)-longifolanol-3 β (50 mg) mono-deutéié par chromatographie sur silice. (b) Par NaBH₄: On agite la solution de la cétone 40 (R = D, 45 mg) avec un excès de NaBH₄ dans EtOH pendant 36 hr. L'isolement par l'éther suivi de chromatographie sur silice donne un mélange de l'alcool-3 α (6) et de l'alcool-3 β (7) mono-deutéiés. Dans le spectre de RMN, on trouve un doublet mal résolu (221 Hz, *J* = 1.5 Hz) de l'alcool-3 α (6) mono-deutéié et un doublet de l'alcool-3 β (7) mono-deutéié (211.5 Hz, *J* = 11.5 Hz).

RÉFÉRENCES

- ¹ Pour une revue générale, voir: J. Lhomme, G. Ourisson, *Recherche* **15**, 16 (1966)
- ² D. G. Farnum et G. Mehta, *Chem. Commun.* 1643 (1966); R. M. Coates et J. P. Chen, *Ibid.* 1481 (1970); L. Stéhelin, résultats non publiés
- ³ L. Stéhelin, J. Lhomme et G. Ourisson, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1650 (1971)
- ⁴ J. C. Thierry et R. Weiss, *Tetrahedron Letters* 2663 (1969)
- ⁵ ^a Y. Tanahashi, résultats non publiés. ^b J. Lhomme et G. Ourisson, *Tetrahedron* **24**, 3167 (1968)
- ⁶ J. Lhomme, résultats non publiés
- ⁷ J. L. Fry et G. J. Karabatsos, dans *Carbonium Ions*, Vol. 11, p. 555, édité par G. A. Olah et P. von R. Schleyer, Wiley-Interscience, New York (1970)
- ⁸ *Idem*, *Ibid.* p. 523
- ⁹ J. C. Thierry, résultats non publiés
- ¹⁰ R. M. Coates et J. P. Chen, *Tetrahedron Letters* 2705 (1969)
- ¹¹ ^a M. Axelrod, P. Bickart, J. Jacobus, M. M. Green et K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 4835 (1968); ^b K. Mislow, M. M. Green, P. Laur, J. T. Melillo, T. Simmons et A. L. Ternay Jr., *Ibid.* **87**, 1958 (1965)
- ¹² M. M. Green, M. Axelrod et K. Mislow, *Ibid.* **88**, 861 (1970)
- ¹³ L. M. Jackman, *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, p. 95-97, Pergamon Press Inc., London (1959)
- ¹⁴ W. G. Dauben, M. Lorber et D. S. Fullerton, *J. Org. Chem.* **34**, 3587 (1969)
- ¹⁵ C. J. Timmons, *Chem. Comm.* 576 (1965)
- ¹⁶ J. E. McMurry, *Tetrahedron Letters* 3731 (1970)
- ¹⁷ C. G. Swain et C. Morgan, *J. Org. Chem.* **29**, 2097 (1964); P. G. Peterson, R. E. Kelley, Jr., R. Belloli et K. A. Sipp, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 5169 (1965)
- ¹⁸ G. Ourisson, P. Crabbé, O. R. Rodig, *The Tetracyclic Triterpenes*, Holden-Day (1964); F. J. Biellmann et G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim.* 348 (1960) et *Bull. Soc. Chim.* 341 (1962); F. Kohen et R. Stevenson, *J. Org. Chem.* **30**, 2268 (1965)
- ¹⁹ ^a A. Abad, M. Allard et J. Levisalles, *Bull. Soc. Chim.* 1236 (1969); ^b A. Abad, *Thèse* (Faculté des Sciences, Nancy), (1970)
- ²⁰ ^a J. Levisalles et J. P. Pête, *Bull. Soc. Chim.* 3747 (1967); ^b J. Levisalles et J. P. Pête, *Ibid.* 2903 (1968); ^c J. Levisalles et J. P. Pête, *Ibid.* 2912 (1968)
- ²¹ J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 7036, 7043 (1967)
- ²² M. Cohen, résultats non publiés
- ²³ R. H. Moffett et D. Rogers, *Chem. and Ind.* 916 (1953); A. H. Cesur et D. F. Grant, *Acta Cryst.* **18**, 55 (1965)
- ²⁴ R. J. Abraham et J. S. E. Holker, *J. Chem. Soc.* 806 (1963); R. J. Abraham et K. A. McLauchlan, *Mol. Phys.* **5**, 513 (1962); K. Kuriyama, E. Kondo et K. Tori, *Tetrahedron Letters* 1485 (1963)
- ²⁵ D. H. Williams et N. S. Bhacca, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 2742 (1964); H. Booth, *Tetrahedron Letters* 411 (1965)