

EFFETS CONFORMATIONNELS LORS DE LA CYCLISATION SOLVOLYTIQUE DES *p*-BROMOBENZENESULFONATES DE (METHYL-1 CYCLOHEPTENE-4 YL) METHYLE ET DE (METHYL-1 CYCLOHEXENE-3 YL)-2 ETHYLE*

C. CHUIT

Institut de Chimie des Substances naturelles, C.N.R.S., 91-Gif-sur-Yvette

(Received in France 10 April 1972; Received in the UK for publication 18 May 1972)

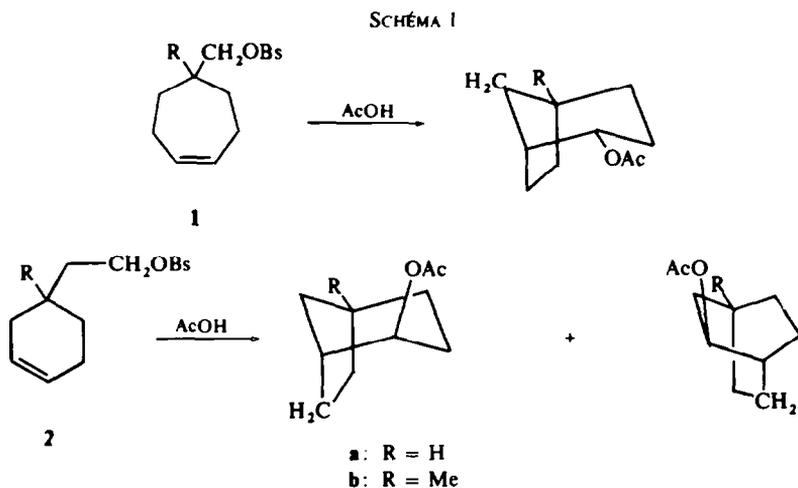
Résumé— L'acétolyse des brosylates de (méthyl-1 cycloheptène-4 yl) méthyle **1b** et de (méthyl-1 cyclohexène-3 yl)-2 éthyle **2b** conduit, comme celle des brosylates de (cycloheptène-4 yl)-méthyle **1a** et de (cyclohexène-3 yl)-2 éthyle **2a**, à des produits bicycliques. A 80°, le brosylate **2b** est 23 fois plus réactif que le brosylate **2a**, alors que le brosylate **1b** est 50 fois moins réactif que le brosylate **1a**. On explique la faible vitesse d'acétolyse du brosylate **1b** par un empêchement stérique à l'ionisation dans l'état de transition **1b[‡]** qui est beaucoup plus important que l'effet conformationnel favorable du groupement méthyle.

Abstract— The acetolysis of (1-methylcyclohept-4-enyl) methyl brosylate **1b** and 2-(1-methylcyclohex-3-enyl) ethyl brosylate **2b** leads, as in the case of (cyclohept-4-enyl) methyl brosylate **1a** and 2-(cyclohex-3-enyl) ethyl brosylate **2a**, to bicyclic products. The brosylate **2b** is 23 times more reactive, at 80°, than the brosylate **2a**, whereas the brosylate **1b** is 50 times less reactive than the brosylate **1a**. The low reactivity of **1b** is explained by steric hindrance to ionisation in the transition state **1b[‡]** which cancels the favourable conformational effect of the methyl group.

DE NOMBREUX FACTEURS influencent les réactions de solvolyse avec participation de doubles liaisons: par exemple, la position relative de la double liaison par rapport au groupement mobile^{2,3,4} et le pouvoir nucléophile de cette double liaison.⁵ Dans ce mémoire et dans le suivant, nous décrivons une étude de l'influence d'effets conformationnels sur ces réactions.

Les brosylates **1a**^{4,6} et **2a**⁷ s'acétolysent avec participation de la double liaison et conduisent essentiellement aux acétates bicycliques indiqués dans le Schéma 1. Nous nous sommes proposés de regarder l'effet d'un groupement méthyle (R=Me au lieu de R=H, Schéma 1) sur l'acétolyse de ces brosylates. En effet, on peut calculer l'influence du méthyle sur la stabilité des états fondamentaux des composés **1** et **2**: d'autre part, en comparant les vitesses d'acétolyse des brosylates méthylés et non méthylés, on peut déterminer les différences des enthalpies libres d'activation

* Ce travail a fait l'objet d'une note préliminaire:¹ il recouvre en partie la thèse de Doctorat ès-Sciences Physiques de l'auteur (Paris 1970, n° C.N.R.S., AO 4330). Adresse actuelle: Laboratoire de Chimie des Organoéléments, Tour 44-45, 2ème étage, Faculté des Sciences, 11 quai Saint Bernard, 75-Paris 5ème.



$\Delta G_{\text{H}}^{\ddagger} - \Delta G_{\text{Me}}^{\ddagger}$. On doit donc pouvoir en déduire (Fig. 1) l'influence de la présence de ces méthyles sur la stabilité des états de transition (ΔG^{\ddagger}) de ces solvolyses.

Nous décrivons dans ce mémoire d'une part les calculs de ΔG et d'autre part l'acétylose des brosylates **1a** et **2b**.

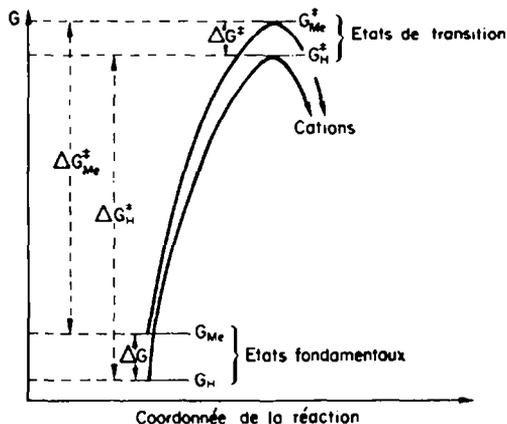


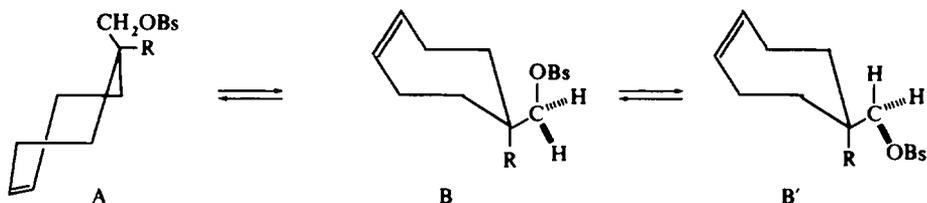
FIG 1. Profil énergétique de la solvolyse des brosylates **1a** et **1b** et **2a** et **2b**

Calcul de l'influence de l'introduction d'un groupement méthyle sur la stabilité des brosylates 1 et 2.

L'introduction d'un groupement méthyle dans les systèmes **1** et **2** déstabilise ces molécules d'une valeur ΔG que l'on peut calculer.

Dans le cas du brosylate **1a**, par exemple, où le cycloheptène existe préférentiellement sous forme chaise,⁸ on a 6 conformères dont quelques uns sont représentés dans le Schéma 2. Quand on remplace l'hydrogène par le méthyle, on introduit des

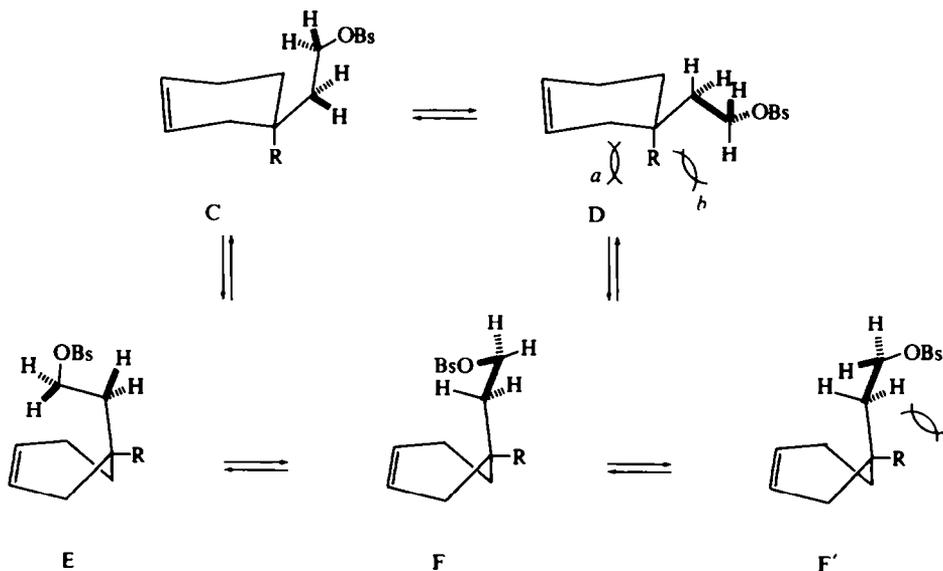
SCHÉMA 2



interactions plus grandes dans certains conformères (2 interactions butane-gauche dans **B**; une interaction gauche Me δ OBs dans **B'**). En prenant 0.85 kcal/mole pour la valeur de l'interaction butane-gauche (moitié de la valeur A du méthyle⁹) et 0.25 kcal/mole pour la valeur de l'interaction gauche OBs δ Me (moitié de la valeur A du groupement OTs⁹) et en tenant compte de toutes ces interactions dans tous les conformères des brosylates **1a** et **1b**, on calcule, selon Eliel *et al.*^{10a} que l'introduction du méthyle déstabilise l'état fondamental du brosylate **1b** d'environ 1.4 kcal/mole (ΔG , Fig. 1) par rapport à celui du brosylate **1a**.*

Dans le cas des brosylates **2**, nous avons un cyclohexène dont la conformation stable est la forme demi-chaîse.^{10b} nous n'avons donc à ne tenir compte que de 18 conformères dont quelques uns sont représentés dans la Schéma 3. Ici encore,

SCHÉMA 3

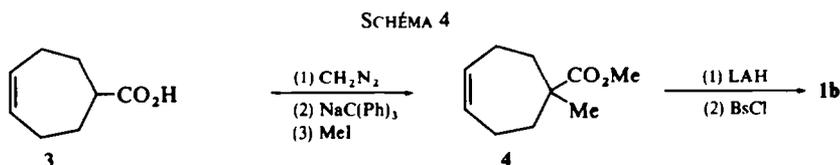


* La forme bateau du cycloheptène ne semble pas beaucoup moins stable que la forme chaise (1.19 kcal/mole).⁸ Nous avons également fait le calcul en supposant que ces deux formes avaient même énergie et nous avons trouvé la même valeur (1.4 kcal/mole).

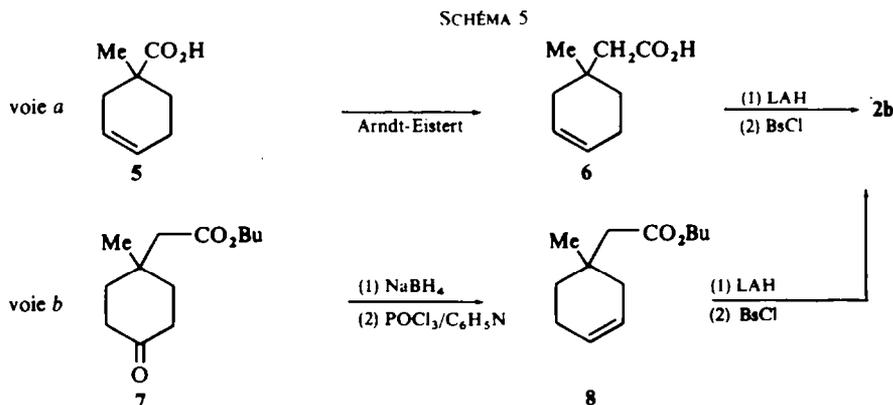
l'introduction d'un méthyle déstabilise certains conformères, par exemple, C de 1.1 kcal/mole (valeur A du méthyle dans le cyclohexène¹¹), D de 1.95 kcal/mole (interactions $a + b$), F' de 2.15 kcal/mole (interaction du type 1,3 diaxiale dans le cyclohexane¹²). En tenant compte de toutes ces interactions dans tous les conformères, nous avons calculé que l'effet conformationnel du méthyle entraîne une déstabilisation de l'état fondamental du brosylate **2b** de 1.8 kcal/mole* (ΔG , Fig. 1) par rapport à celui du brosylate **2a**.†

RESULTATS

Préparation des brosylates 1b et 2b. Le brosylate **1b** a été préparé à partir de l'acide **3**¹⁵ par la voie représentée dans le Schéma 4.



Le brosylate **2b** a été préparé, à partir de l'acide **5**¹⁶ par la suite de réactions résumée dans le Schéma 5 (voie a). Il a également été préparé à partir du céto-ester **7** (Schéma 5, voie b), lui-même obtenu en plusieurs étapes à partir du formyl-3 crotonate de *n*-butyle (voir plus loin, Schéma 7).



* Tous ces calculs, basés sur la référence 10a, ont été refaits. Les valeurs trouvées: 1.4 kcal/mole pour le système 1 et 1.8 kcal/mole pour le système 2 diffèrent légèrement des valeurs publiées.^{1, 13} Cette différence est due, d'une part à des valeurs légèrement différentes pour certaines interactions (interaction gauche Me/OBs et valeur A du méthyle dans le cyclohexène) et d'autre part à la correction d'erreurs.

† Pour tester la méthode de calcul utilisée, nous avons calculé l'influence d'un groupement gem-diméthyle sur l'équilibre en phase gazeuse, hexane-cyclohexane. Le déplacement de cet équilibre peut être déduit des enthalpies libres de l'hexane et du diméthyl-3,3 hexane d'une part, et du cyclohexane et du diméthyl-1,1 cyclohexane d'autre part. On a $\Delta\Delta G = \Delta G_b - \Delta G_c$, où ΔG_b est la différence entre l'enthalpie libre du diméthyl-3,3 hexane et celle de l'hexane et ΔG_c cette même différence appliquée aux cyclohexanes.

Dans ce calcul, nous avons négligé toutes les conformations dont l'énergie est supérieure de 1.7 kcal/mole à celle de la plus basse énergie. Nous trouvons: $\Delta\Delta H = 1.0$ kcal/mole, $\Delta\Delta S = 3.8$ kcal/mole et $\Delta\Delta G = 2.0$ kcal/mole, ce qui est très proche des valeurs expérimentales qui sont respectivement: 1.2, 4.1 et 2.4 (voir réf. 14) et meilleur que les valeurs calculées par Allinger et Zalkow¹⁴ par une méthode différente: 1.6, 4.6 et 3.0.

Acétylolyse des brosylates 1b et 2b. Les vitesses d'acétylolyse des brosylates **1b** et **2b** ont été mesurées à 79.9°. Elles sont indiquées dans le Tableau 1, où on les compare à celles des brosylates **1a** et **1b**. Dans ce tableau figurent également les valeurs de

TABLEAU 1. CONSTANTES DE VITESSE D'ACÉTYLOLYSE, À 79.9°, DES BROSYLATES **1a**, **1b**, **2a** ET **2b**. RAPPORTS DES VITESSES D'ACÉTYLOLYSE DES BROSYLATES MÉTHYLÉS PAR RAPPORT À CELLES DES BROSYLATES NON MÉTHYLÉS (k_{Me}/k_H). DIFFÉRENCES D'ENTHALPIES LIBRES D'ACTIVATION ($\Delta\Delta G^\ddagger = \Delta G_{H}^\ddagger - \Delta G_{Me}^\ddagger$). DIFFÉRENCE D'ENTHALPIES LIBRES DES ÉTATS DE TRANSITION ($\Delta G^1 = \Delta G - \Delta\Delta G^\ddagger$)

	1	2
$k_H \cdot 10^6 \text{ sec}^{-1}$ (R = H)	405 ^{a,b}	11.0 ^{c,d}
$k_{Me} \cdot 10^6 \text{ sec}^{-1}$ (R = Me)	7.85 ^a	248 ^c
k_{Me}/k_H	0.0194	22.6
ΔG (kcal/mole)	1.4	1.8
$\Delta\Delta G^\ddagger$ (kcal/mole)	-2.7	2.2
ΔG^1 (kcal/mole)	4.1	-0.4

^a Cinétiques effectuées dans une solution acétique environ 0.05 M en KOAc

^b Réf. 4

^c Cinétiques effectuées dans une solution acétique environ 0.01 M en KOAc

^d Réf. 5a

TABLEAU 2. PRODUITS FORMÉS AU COURS DE L'ACÉTYLOLYSE, À 80°, DES BROSYLATES **1b** ET **2b**

		1b	2b
Rendement	Carbures	14.3% ^a	
	Acétates	66.4% ^a	82.5% ^b
Proportion d'acétates ^c	18a	2.3 ^{d,e}	
	19a	0.7 ^{d,e}	
	20a	83 ^f	1.0 ^d
	21a	5.4 ^d	41 ^f
	22a	6.0 ^d	55 ^f
	23a		2.6 ^d
	x ^g	2	

^a Évalué par CPG, d'après la surface des pics, après distillation.

^b Déterminé par pesée après distillation.

^c Les acétates obtenus à partir de **1b** et **2b** ont été réduits en alcools, lesquels ont été analysés sur colonne DG-PEG 25%.

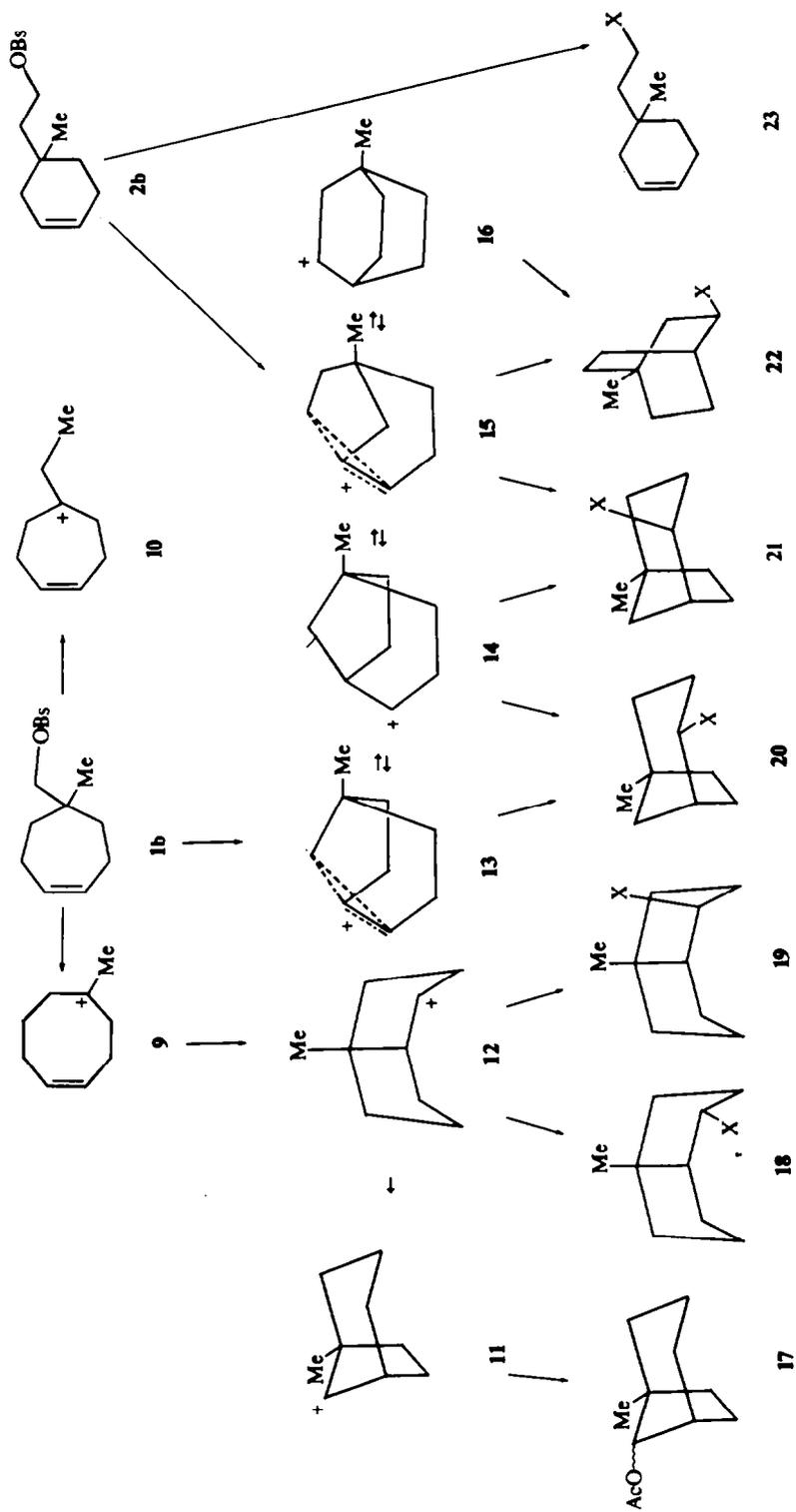
^d Identifié d'après le temps de rétention de l'alcool correspondant sur colonne DG-PEG 25%.

^e Identifié par comparaison (IR et masse) de la cétone correspondante avec un échantillon authentique.

^f Identifié par comparaison (IR) de l'alcool correspondant avec un échantillon authentique.

^g Produit non identifié.

SCHEMA 6



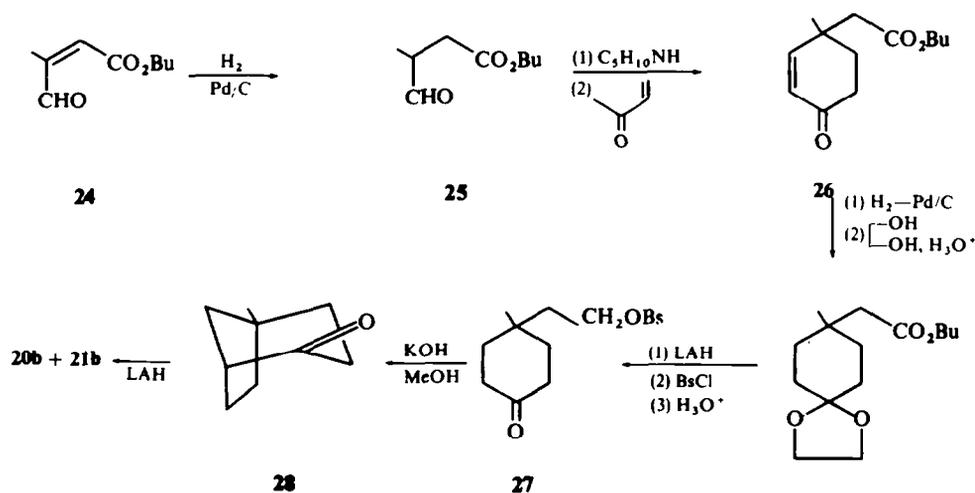
a: X = OAc
 b: X = OH

ΔG que nous avons calculées, les différences d'enthalpies libres d'activation $\Delta\Delta G^\ddagger = \Delta G_H^\ddagger - \Delta G_{Me}^\ddagger$ que nous avons déduites des mesures cinétiques et les différences d'enthalpies libres des états de transition qui en résultent.

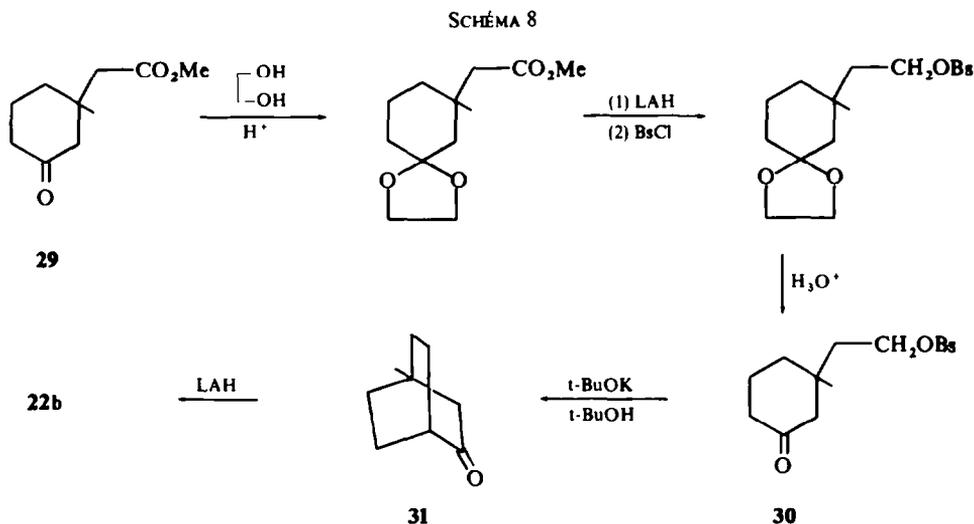
Les acétates obtenus à partir des brosylates **1b** et **2b** sont, en majeure partie, les composés bicycliques résultant de la participation de la double liaison (Schéma 6). Le Tableau 2 indique le pourcentage des différents composés obtenus. Alors que le brosylate **2b** ne donne que des acétates, on obtient, avec le brosylate **1b**, une quantité non négligeable de carbures. La formation des produits majeurs (**20a** obtenu à partir de **1b**, **21a** et **22a** obtenus à partir de **2b**) est compatible avec l'hypothèse du passage par les cations non classiques **13** et **15** (Schéma 6).¹⁷ On peut penser que les produits mineurs **21a** et **22a**, à partir de **1b** et **20a**, à partir de **2b**, proviennent des cations classiques **14** et **16** en équilibre avec les cations non classiques **13** et **15**¹⁷ (Schéma 6). Nous pensons que les carbures (non identifiés), provenant de l'acétolyse de **1b**, sont les oléfines dérivant des carbocations **9** et **10** par perte d'un proton. Les acétates **18a** et **19a** proviennent du cation **12**, qui résulte de la cyclisation du carbocation **9**. De telles cyclisations sont connues: ainsi, l'acétolyse du tosylate de cyclooctène-4yle conduit à 80% d'acétates de bicyclo[3.3.0] octyle-2 *endo* et *exo*.¹⁸ En ce qui concerne l'acétate non identifié (composé x du Tableau 2) il se peut, par analogie avec les travaux de Closson et Kwiatkowski¹⁹ que ce soit un des acétates **17** dérivant de l'ion **11**, lui-même se formant à partir de l'ion **12** par migration d'un chaînon du cycle.

Il est intéressant de noter la proportion importante (environ 20%) de produits dérivant des ions **9** et **10** résultant respectivement de la migration d'un chaînon du cycle et de la migration d'un méthyle. En effet, le brosylate **1b** réagit environ 13 fois plus rapidement que le brosylate de néopentyle.²⁰ On aurait donc pu s'attendre à obtenir environ 1/13e de produits dérivant des ions **9** et **10**. Il faut donc penser que la migration concertée d'un chaînon du cycle et du méthyle dans la solvolysse du brosylate **1b** est plus importante que la migration d'un méthyle dans le brosylate de néopentyle.

SCHÉMA 7

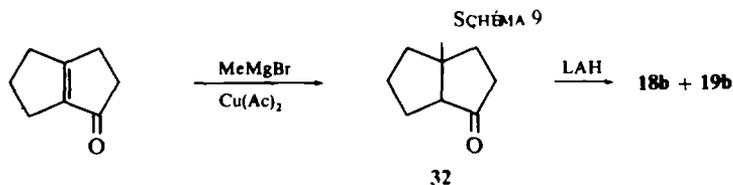


Préparation des produits d'acétylolyse des brosylates **1b** et **2b**. Les alcools **20b** et **21b** ont été synthétisés à partir du formyl-3 crotonate de n-butyle **24** par la voie représentée dans le Schéma 7. L'aldéhyde **24** est préparé selon la méthode employée par Isler *et al.*²¹ et Loewenthal.²² Nous avons condensé différentes énamines (pyrrolidine, morpholine, pipéridine) de l'aldéhyde **25** avec la méthylvinylcétone: le meilleur rendement (49%) en céto-ester **26** a été obtenu avec la pipéridine. L'alcool **22b** a été obtenu par la suite de réactions résumée dans le Schéma 8. Contrairement au



céto-brosylate **27**, le céto-brosylate **30** se cyclise mal sous l'influence de la potasse méthanolique (on obtient 20% de méthoxycétone résultant de la substitution du groupe OBs par le MeOH). Dans ce cas, il est préférable d'utiliser le t-BuOK. On peut expliquer cette différence de réactivité en considérant les états de transition de ces réactions. Le céto-brosylate **27** conduit à la cétone **28** dont le cycle cyclohexane est de forme chaise, alors que le céto-brosylate **30** conduit à la cétone **31** ayant un cyclohexane bateau. L'état de transition de cette réaction est d'énergie plus grande que celui conduisant à la cétone **28** et il faut utiliser une base faiblement nucléophile pour éviter d'obtenir du produit de substitution.

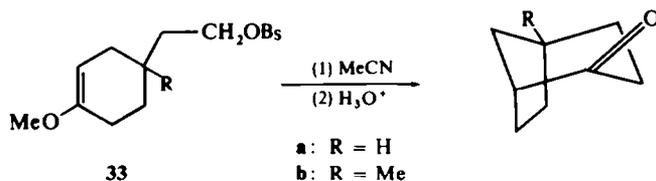
Les deux alcools **18b** et **19b** ont été préparés de la manière décrite dans le Schéma 9.



DISCUSSION

L'acétylolyse du brosylate **2b** est plus rapide que celle du brosylate **2a**, Tableau 1 : $k_{\text{Me}}/k_{\text{H}} = 22.6$ ce qui correspond à une différence entre les enthalpies libres d'activa-

tion de 2.2 kcal/mole. Compte tenu des 1.8 kcal/mole trouvées dans le calcul des enthalpies libres des états fondamentaux des brosylates **2**, la différence entre les enthalpies libres des états de transition **2a[‡]** et **2b[‡]** est de 0.4 kcal/mole, c'est à dire qu'aux approximations du calcul près, ces deux états de transition ont même énergie. Ainsi, l'introduction du méthyle dans le système **2** ne déstabilise pas l'état de transition de la réaction de solvolysse; l'accroissement de vitesse résulte donc essentiellement de la déstabilisation de l'état fondamental. Ceci n'est pas un résultat fortuit; en effet, dans un système où la double liaison est beaucoup plus nucléophile, les brosylates **33**, on trouve un accroissement de vitesse de 42 à 40°, ce qui correspond à une différence, entre les énergies d'activation, de 2.3 kcal/mole.^{5b}

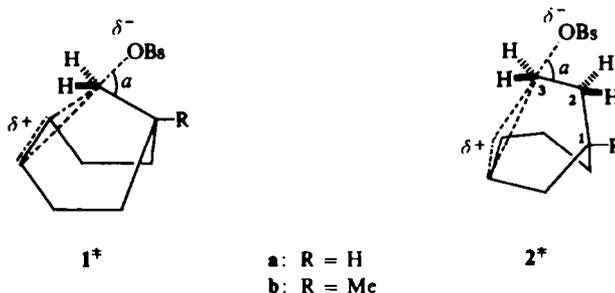


Par contre, l'acétolyse du brosylate **1b** est environ 50 fois plus lente que celle du brosylate **1a** (Tableau 1) et on trouve ΔG^\ddagger égal à 4.1 kcal/mole. L'introduction du méthyle dans ce système a déstabilisé l'état de transition de la réaction de solvolysse de 4.1 kcal/mole.

Ceci ne peut être attribué à un empêchement stérique à la solvation du groupe-ment OBs par AcOH. En effet, des mesures cinétiques préliminaires, faites dans un milieu non solvant (MeCN contenant Et₃N^{5,23}) ont montré que le brosylate **1b** y est également moins réactif que le brosylate **1a**.

Si on regarde les états de transition **1[‡]** et **2[‡]**, représentés dans le Schéma 10, on voit que, dans les états de transition **2[‡]**, le groupement mobile OBs et le groupement

SCHÉMA 10

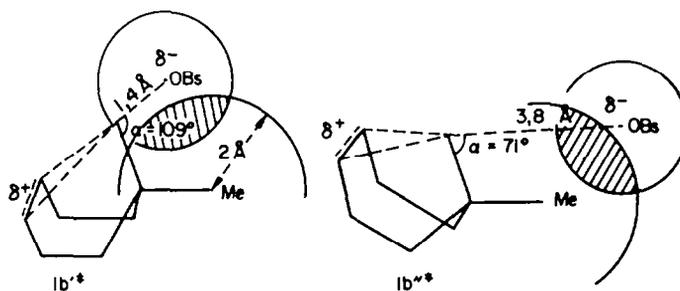


R sont parfaitement décalés avec les hydrogènes portés par l'atome de carbone 2 de la chaîne latérale et qu'ils sont loin l'un de l'autre. On conçoit donc que la stabilité de ces états de transition ne dépendent pas du groupement R. Par contre, dans les états de transition **1[‡]**, les groupements R et OBs sont éclipsés. Nous attribuons la grande différence de réactivités des brosylates **1**, en faveur du brosylate **1a**, à un empêchement stérique à l'ionisation dans l'état de transition **1b[‡]**. Cet empêchement

est très important puisqu'il déstabilise l'état de transition $1b^+$ de 4.1 kcal/mole.

L'attaque des électrons π sur le carbone porteur du groupement OBs est une réaction " S_N2 intramoléculaire" et le milieu de la double liaison, le carbone siège de la substitution et le groupement OBs tendent donc à être alignés.*²⁴ Considérons deux états de transition limites, l'un $1b'^+$ ressemblant au produit de départ, l'autre $1b''^+$ ressemblant au cation (Schéma 11). Dans l'état de transition $1b'^+$, on a un groupement OBs éclipsé avec un méthyle: cette interaction doit être moins importante que l'interaction stérique entre deux méthyles éclipsés qui peut être évaluée à 3.2 kcal/mole.† Cet état de transition ne peut donc rendre compte du résultat que nous trouvons. L'état de transition $1b''^+$ (Schéma 11) ressemble au cation: l'angle α est

SCHÉMA 11



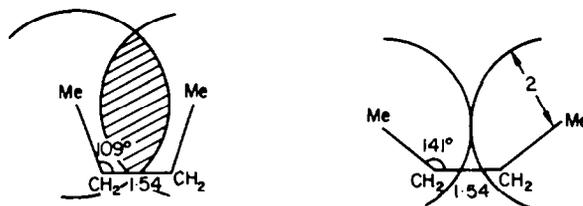
proche de 71° et la liaison C----OBs est presque rompue, c'est à dire d'une longueur voisine de 3.8 Å qui est la somme du rayon de Van der Waals d'un méthyle (1e CH₂, dans le cation 13, ne porte pratiquement pas de charge positive) et du rayon ionique de l'anion BsO⁻ (1.76 Å²⁷). L'interaction, dans ce cas, est à peu près la même que dans l'état de transition $1b'^+$ et, de plus, la liaison serait facilement déformable. Cet état de transition ne peut, lui non plus, expliquer le résultat que nous trouvons.

Dans le Schéma 12, nous avons représenté l'interaction 1-2 stérique de deux groupements méthyles éclipsés. Pour éliminer les effets de cette interaction, il faut déformer les angles d'environ 64° .

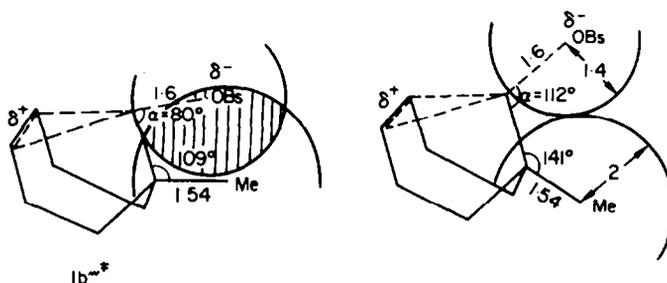
* L'importance de cette collinéarité a également été mise en évidence par Bartlett *et al.*² et par Sargent.²⁵

† Anet *et al.*²⁶ ont déterminé par RMN la barrière de rotation du groupement t-butyle dans le t-butylcyclohexane. Si on suppose que la valeur de l'interaction 1-2 d'un méthyle éclipsé avec un chaînon du cycle est la même que celle de l'interaction 1-2 entre deux méthyles éclipsés, on trouve une valeur d'environ 4.2 kcal/mole pour cette interaction. En y retranchant 1 kcal/mole (interaction de torsion), on obtient 3.2 kcal/mole pour l'interaction stérique 1-2 entre deux méthyles éclipsés.

Schéma 12. Interaction stérique 1-2 de deux groupements méthyles éclipsés. Déformation angulaire en résultant.

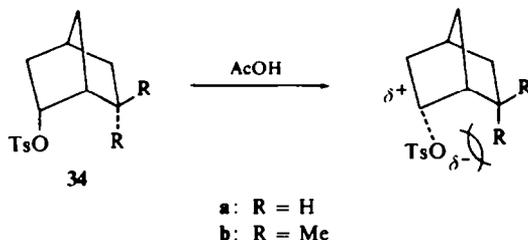


Si nous représentons un état de transition $1b'''^{\ddagger}$ (Schéma 13) avec un angle α égale à 80° , on voit que pour avoir une interaction comparable il faut que la longueur de la liaison C----O soit voisine de 1,6 Å. Comme l'interaction que nous trouvons (4,1 kcal/mole) est plus grande, nous pensons que dans l'état de transition $1b^{\ddagger}$, la liaison C—O doit être encore plus courte et l'angle α doit tendre à être inférieur à 80° . Nous pensons donc que l'angle θ a proportionnellement plus évolué que la longueur de la liaison C----OBs. Ceci signifie que ces états de transition ressemblent

Schéma 13. Interaction stérique 1-2 MeIOBs dans l'état de transition $1b^*$. Déformation angulaire en résultant.

par leurs angles aux cations auxquels ils conduisent mais ressemblent par leurs liaisons aux produits de départ. Ainsi, les états de transition des réactions solvolytiques de ce type ne ressemblent pas autant qu'on le croyait²⁸ à l'ion carbonium intermédiaire.

Brown *et al.*²⁹ ont, en même temps que nous,¹ suggéré la possibilité d'un empêchement stérique à l'ionisation dans les réactions solvolytiques. C'est ainsi qu'ils expliquent que le tosylate **34b** s'acétolyse, à 75° , dix fois plus lentement que le tosylate



34a.³⁰ Depuis, différents auteurs^{31,32} ont également postulé des empêchements stériques à l'ionisation dans certaines réactions solvolytiques.

En conclusion, nous avons montré que, quand il n'y a pas d'empêchement stérique à l'ionisation, nous pouvons calculer, d'une façon simple, l'influence conformationnelle que peut avoir le remplacement d'un groupe par un autre (remplacement de H par un méthyle dans le système **2**). Nous avons d'autre part mis en évidence un empêchement stérique à l'ionisation très important dans le système **1**, où nous avons dans l'état de transition **1b**[†] une interaction 1-2 éclipée Me δ OBs qui représente 4.1 kcal/mole.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 137 E, les spectres RMN sur des appareils Varian A60 et T60 et les spectres de masse sur un appareil Atlas CH4. Les mentions [IR], [RMN] et [masse] indiquent que les spectres correspondants des produits obtenus ont été enregistrés, qu'ils sont compatibles avec la structure proposée et ne présentent pas d'intérêt particulier. Les analyses centésimales ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. à Gif-sur-Yvette. Lorsque les résultats de ces analyses ne diffèrent pas de plus de ± 0.3 des valeurs calculées, nous indiquons seulement la formule brute et les éléments analysés. Les colonnes employées en chromatographie en phase gazeuse (CPG) sont les suivantes [(PEG = polyéthylèneglycol 400 (Carbowax); DG = diglycérol; Versamid = polyamide; PPG = polypropylène-glycol 425; TCEP = tri(cyanoéthoxy)propane)]: Colonne A: Versamid 900, 25% sur brique, 1.6 m. B: DG-PEG (9/1), 25% sur brique, 1.6 m. C: DG-PEG (9/1), 7% sur célite, 2 m. D: PPG, 20% sur brique, 0.4 m. E: TCEP, 5% sur brique, 3 m.

(Méthyl-1 cycloheptène-4)carboxylate de méthyle **4**. 88 mmoles de triphénylméthylsodium, dans l'éther, sont préparés d'après Zook et Rellahan.³³ On y ajoute 8.6 g (55.8 mmoles) de cycloheptène-4 carboxylate de méthyle ($Eb_{13} = 85-86^\circ$, $n_D^{25} = 1.4658$; litt.³⁴ $Eb_{22} = 106-109^\circ$, $n_D^{25} = 1.4661$) dissous dans 225 ml d'éther anhydre. Après une hr, 7 ml (127 mmoles) de MeI, dissous dans 100 ml d'éther anhydre, sont ajoutés. Le mélange réactionnel est laissé 48 hr jusqu'à méthylation complète. Après lavage, la solution étherée est séchée sur $MgSO_4$. La distillation donne 8.7 g (92%) d'ester **4**, $Eb_{13} = 80-81$, $n_D^{25} = 1.4650$ [Analyse $CH(C_{10}H_{16}O_2)$]: IR: RMN].

(Méthyl-1 cycloheptène-4 yl)méthanol. 8.45 g d'ester **4** sont réduits par LAH. La distillation donne 6.57 g (93%) d'alcool, $Eb_{13} = 95-96^\circ$, $n_D^{25} = 1.4888$ [IR: RMN]. Calc. $C_9H_{16}O$: C, 77.12; H, 11.50. Tr: C, 76.56; H, 11.48%.

p-Bromobenzènesulfonate de (méthyl-1 cycloheptène-4 yl)méthyle **1b**. Ce composé a été préparé avec un rendement de 82% à partir de 765 mg de l'alcool précédent en utilisant le procédé de Tipson,³⁵ F (pentane = 43-43.5° [Analyse $CHBrS$ ($C_{15}H_{19}BrO_3S$): IR: RMN].

Acide (méthyl-1 cyclohexène-3 yl)acétique **6**. 8.3 g (59.3 mmoles) d'acide **5** ($F = 76-77^\circ$; lit.¹⁶ $F = 78-79^\circ$) et 5.1 ml (71.2 mmoles) de $SOCl_2$, fraîchement distillé, sont chauffées progressivement jusqu'à 120° . Quand le dégagement de SO_2 a cessé (au bout de 2 hr) on chasse l'excès de $SOCl_2$ sous vide. Le chlorure d'acide brut obtenu, dissous dans 40 ml d'éther anhydre, est ajouté à 0° à une solution de CH_2N_2 dans l'éther, préparée, avec un rendement de 62%, à partir de 51.6 g de *N*-méthyl-*N*-nitroso-*p*-toluènesulfonamide.³⁶ Après 14 hr, l'éther et l'excès de CH_2N_2 sont chassés sous vide. On obtient ainsi 9.55 g de la diazocétone correspondante.

2.35 g de benzoate d'argent, dissous dans 25 ml de Et_3N ,³⁷ sont ajoutés, par petites fractions, à une solution de 5.65 g de la diazocétone précédente dans 60 ml de MeOH. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à ébullition avec du charbon activé pour agglomérer l'argent colloïdal, puis filtré. On obtient 4.83 g d'ester brut, qui sont chauffés 3 hr à reflux avec 9.95 g de potasse dans 20 ml d'eau. Après extraction des parties neutres, la solution aqueuse est acidifiée et l'acide extrait à l'éther. La distillation donne 2.86 g (53%) d'acide **6**, $E_{b_{21}} = 147\text{--}148^\circ$, $n_D^{25} = 1.4774$ [IR]. (Calc. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$: C, 70.70, H, 9.15. Tr: C, 70.00; H, 9.72%).

(Méthyl-1 hydroxy-4 cyclohexyl)acétate de *n*-butyle. 9.55 g (42.2 mmoles) de cétio-ester **7** (voir plus loin) sont réduits dans l'alcool éthylique à 95% par 866 mg (22.8 mmoles) de NaBH_4 . Après distillation, on obtient 7.55 g (78.5%) d'un mélange d'hydroxy-esters épimères, $E_{b_{0.2}} = 123.5\text{--}136^\circ$, $n_D^{25} = 1.4633$. [Analyse CH ($\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_3$): IR].

(Méthyl-1 cyclohexène-3 yl) acétate de *n*-butyl **8**. Préparé d'après la méthode décrite par Sauers.³⁸ A 7.05 g (31 mmoles) des hydroxy-esters précédents, on ajoute goutte à goutte 5.5 ml (60 mmoles) de POCl_3 dissous dans 70 ml de pyridine. On laisse sous agitation 15 min puis chauffe à reflux 30 min. Le mélange réactionnel est versé dans l'eau glacée et extrait à l'éther. La distillation donne 2.7 g (42%) d'ester **8**, $E_{b_{14}} = 132\text{--}146^\circ$, $n_D^{25} = 1.4583$ [IR: RMN]. (Calc. $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2$: C, 74.25; H, 10.55. Tr: C, 74.61; H, 10.50%).

(Méthyl-1 cyclohexène-3 yl)-2 éthanol. Cet alcool a été obtenu par réduction, par une solution de LAH, soit de l'ester **8**, soit de l'acide **6**. Les alcools obtenus dans les deux cas sont identiques, $E_{b_{20}} = 116^\circ$, $n_D^{25} = 1.4789$. [Analyse CH ($\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}$): IR: RMN].

p-Bromobenzènesulfonate de (méthyl-1 cyclohexène-3 yl)-2 éthyle **2b**. Préparé suivant le procédé de Tipson³⁵ avec un rendement de 92% à partir de 2.55 g de l'alcool précédent, $F(\text{pentane-éther}) = 24.5\text{--}25^\circ$. [Analyse CHBrS ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrO}_3\text{S}$): IR: RMN].

Formyl-3 butyrate de *n*-butyle **25**.²² 67.3 g (396 mmoles) de formyl-3 crotonate de *n*-butyle **24** ($E_{b_{14}} = 100\text{--}101^\circ$, $n_D^{25} = 1.4580$; lit.²¹ $E_{b_{16}} = 107\text{--}108^\circ$) dans 300 ml EtOAc sont hydrogénés en présence de 5.85 g de Pd/C 5%. Le catalyseur se désactive et il faut en rajouter 2 g pour avoir une hydrogénation complète. Après avoir chassé le solvant, la distillation donne 55.4 g (81%) d'ester **25**, $E_{b_{13}} = 101\text{--}105^\circ$, $n_D^{25} = 1.4275$ [IR: RMN] (lit.³⁹ $E_{b_{19}} = 91^\circ$). 2,4-dinitrophénylhydrazone: $F(\text{éthanol}) = 90\text{--}91^\circ$ (lit.³⁹ $F = 91^\circ$).

(Méthyl-1 oxo-4 cyclohexène-2 yl) acétate de *n*-butyle **26**. Préparé suivant la méthode de Stork.⁴⁰ 49.5 g (288 mmoles d'ester **25**, 27.6 g (325 mmoles) de pipéridine et 900 ml de benzène sont chauffés à reflux, sous azote, dans un ballon avec un séparateur d'eau. Quand 5.2 ml d'eau (288 mmoles) ont été éliminés (3 hr) la solution est concentrée à 500 ml et on y ajoute 31.5 ml (389 mmoles) de méthylvinylcétone fraîchement distillée, dissous dans 25 ml de benzène. Le mélange réactionnel est laissé une hr sous agitation à température ambiante puis chauffé 19 hr à reflux, 19.5 ml (325 mmoles) de AcOH sont alors ajoutés et le chauffage est maintenu pendant encore $3\frac{1}{2}$ hr. On isole 31.5 g (49%) de cétio-ester **26**, $E_{b_{0.3}} = 105\text{--}115^\circ$, $n_D^{25} = 1.4773$ [IR, RMN] (Calc. $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$: C, 69.61; H, 8.99. Tr: C, 69.14; H, 9.13%). Le rendement en cétio-ester **26** est de 13% en utilisant la pyrrolidine pour préparer l'énamine de **25** et de 25% en utilisant la morpholine.

(Méthyl-1 oxo-4 cyclohexyl)acétate de *n*-butyle **7**. 30.29 g (135 mmoles) de cétio-ester **26** dans 150 ml EtOAc, sont hydrogénés en présence de 3 g de Pd/C 5%. Après distillation on obtient 28.8 g (95%) de cétio-ester **7**, $E_{b_{0.3}} = 105\text{--}115^\circ$, $n_D^{25} = 1.4620$ [IR, RMN]. Calc. $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3$: C, 68.99; H, 9.80. Tr: C, 68.53; H, 10.01%).

Ethylène-acétal du (méthyl-1 oxo-4 cyclohexyl) acétate de *n*-butyle. 7.19 g (31.8 mmoles) de cétio-ester **7**, 1.98 g (31.9 mmoles) d'éthylène glycol et 21 mg *p*-TsOH, dissous dans 30 ml de benzène, sont chauffés 4 hr à reflux dans un ballon avec un séparateur d'eau. On obtient 7.55 g (88%) de dioxolane [qui contient 4% de cétio-ester **7** (CPG)], $E_{b_{0.5}} = 124\text{--}128^\circ$, $n_D^{25} = 1.4630$ [IR].

Ethylène-acétal du (méthyl-1 oxo-4 cyclohexyl)-2 éthanol. Le dioxolane précédent est réduit de la manière habituelle par une solution de LAH avec un rendement de 62% en alcool, $E_{b_{0.2}} = 113\text{--}130^\circ$, $n_D^{25} = 1.4818$ [IR, RMN]. Calc. $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$: C, 65.97; H, 10.07. Tr: C, 66.47; H, 10.45%).

Ethylène-acétal du *p*-bromobenzènesulfonate de (méthyl-1 oxo-4 cyclohexyl)-2 éthyle. Préparé suivant le procédé de Tipson³⁵ avec un rendement de 84% à partir de 408 mg (2.04 mmoles) de l'alcool précédent, $F(\text{pentane-éther}) = 57\text{--}58^\circ$ [IR]. (Calc. $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{BrO}_3\text{S}$: C, 48.69; H, 5.53; Br, 19.06; S, 7.65. Tr: C, 48.70; H, 5.54; Br, 19.69; S, 7.61%).

p-Bromobenzènesulfonate de (méthyl-1 oxo-4 cyclohexyl)-2 éthyle **27**. Le *p*-bromobenzènesulfonate précédent est préparé à partir de 1.285 g (6.425 mmoles) d'alcool. Il est extrait à l'éther et à la solution éthérée, lavée avec HCl 10%, sont ajoutés 15 ml de HCl 10% et 10 ml de MeOH. On laisse une hr puis

extrait à l'éther. On obtient 2.12 g(88%) de *p*-bromobenzènesulfonate **27**, *F*(cyclohexane-éther) = 76.5-77.5° [IR: RMN]. (Calc. C₁₅H₁₉BrO₄S: C, 48.00; H, 5.11; Br, 21.29; S, 8.54. Tr: C, 47.82; H, 5.09; Br, 20.39; S, 8.31%).

Méthyl-5 bicyclo[3.2.1]octanone-2 **28**. 1.033 g(18.45 mmoles) de KOH, dissous dans 10 ml de MeOH, est ajouté à 1.314 g(3.5 mmoles) de *p*-bromobenzènesulfonate **27**. On laisse sous agitation 16 hr à température ambiante. La distillation donne 409 mg (85%) de cétone **28**, *E*_{b20} = 90-91°, *F*(CPG préparative: colonne A) = 33-35°. [Analyse CH(C₉H₁₄O): IR].

Méthyl-5 bicyclo[3.2.1]octanols-2 endo **20b** et *exo* **21b**. La cétone **28** est réduite par une solution de LAH. On obtient un mélange d'alcools dans les proportions 76:24 (colonne B) qui est sublimé sous vide. [Analyse CH(C₉H₁₄O)]. Par analogie avec les résultats de la réduction de la bicyclo[3.2.1]octanone-2,⁴¹ on a attribué la configuration *endo* à l'alcool le plus abondant. C'est le composé qui a le temps de rétention le plus long sur colonne B (OH le moins encombré).⁴² Ces alcools ont été séparés par CPG préparative sur colonne B en alcool *endo* (contenant 3% d'*exo*) (*F* = 67-68°, IR: bande à 1065 cm⁻¹: vibration C—O équatoriale⁴¹) et alcool *exo* (contenant 5% d'*endo*) (*F* = 49-51°, IR: bande à 1016 cm⁻¹: vibration C—O axiale⁴¹).

Ethylène-acétal du (méthyl-1 oxo-3 cyclohexyl)acétate de méthyle. 9.8 g (53.3 mmoles) de céto-ester **29** (*E*_{b0.15} = 80-83°, *n*_D²⁵ = 1.4650; lit.⁴³ *E*_{b0.5} = 90-91°, *n*_D²⁰ = 1.4666), 3.77 g (60.8 mmoles) d'éthylèneglycol et 49 mg *p*-TsOH dans 60 ml de benzène, sont chauffés 2 hr à reflux dans un ballon avec un séparateur d'eau. On obtient 11.1 g (91%) de dioxolane, *E*_{b0.1} = 85°, *n*_D²⁵ = 1.4700 [IR]. Calc. C₁₂H₂₀O₄: C, 63.70; H, 8.02. Tr: C, 64.12; H, 8.75%.

Ethylène-acétal du (méthyl-1 oxo-3 cyclohexyl)-2 éthanol. Le dioxolane précédent est réduit par une solution de LAH, avec un rendement de 75% en alcool, *E*_{b0.2} = 99-101°, *n*_D²⁵ = 1.4842 [IR: RMN]. (Calc. C₁₁H₂₀O₃: C, 65.97; H, 10.07. Tr: C, 65.39; H, 9.79%).

p-Bromobenzènesulfonate de (méthyl-1 oxo-3 cyclohexyl)-2 éthyle **30**. 1.72 g(8.6 mmoles) de l'alcool précédent, dissous dans 3.5 ml de pyridine, est traité, à 0°, par 2.19 g(8.6 mmoles) de BsCl. On extrait à l'éther et lave avec HCl 10%. La solution étherée est laissée une hr avec 10 ml de HCl 10% et la quantité nécessaire de MeOH pour avoir une solution homogène. On obtient 2.96 g (92%) de *p*-bromobenzènesulfonate **30**, *F*(pentane-éther) = 50-52.5° [IR: RMN]. (Calc. C₁₅H₁₉BrO₄S: C, 48.00; H, 5.10; Br, 21.29; S, 8.54. Tr: C, 48.73; H, 5.34; Br, 21.38; S, 8.71%). L'éthylène-acétal du *p*-bromobenzènesulfonate de (méthyl-1 oxo-3 cyclohexyl)-2 éthyle a été obtenu, dans une autre expérience, sous forme d'huile et n'a pu être cristallisé [IR].

Méthyl-4 bicyclo[2.2.2]octanone-2 **31**. 2.10 g(5.6 mmoles) de *p*-bromobenzènesulfonate **30** sont ajoutés, sous agitation, à 7.05 mmoles de *t*-BuOK (obtenu par addition de 275 mg de K à 6.5 ml *t*-BuOH). On laisse 44 hr à température ambiante. La distillation fournit 609 mg (75%) de cétone **31**, *E*_{b26} = 99-100, *F*(CPG préparative: colonne A) = 29-31.5° [IR: RMN]. Une analyse reproductible de cette cétone n'a pu être obtenue. (Calc. C₉H₂₄O: C, 78.01; H, 10.26. Tr: C, 76.80; H, 9.82%).

Méthyl-4 bicyclo[2.2.2]octanol-2 **22b**. 350 mg(2.54 mmoles) de cétone **31** sont réduits par une solution de LAH avec un rendement de 92%. *F*(après sublimation) = 83-85° [IR: RMN]. (Calc. C₉H₁₆O: C, 77.09; H, 11.50. Tr: C, 77.14; H, 10.92%).

Méthyl-5 bicyclo[3.3.0]octanone-2 **32**. On ajoute en 25 min, en agitant et sous azote, une solution de 8 g(65.6 mmoles) de bicyclo[3.3.0]octen-1(5) one-2 (BASF) et 3.33 g d'acétate de cuivre⁴⁴ dans 100 ml de THF à 150 ml (195 mmoles) de solution étherée de MeMgBr. La température est maintenue entre -7° et -12° pendant l'introduction. On laisse revenir à température ambiante pendant 2 hr puis chauffe à reflux pendant 15 min. On isole 3.25 g (35.8%) de cétone **32** (contenant 10% d'impureté: CPG), *E*_{b14} = 79-80.5° [IR: RMN; masse] (lit.⁴⁵ *E*_{b3} = 85-90°). 2,4-dinitrophénylhydrazone: *F*(EtOH-EtOAc) = 182-183° (lit.⁴⁵ *F* = 177-178°). Semicarbazone: *F*(EtOH 96%): 184.5-186° (Calc. C₁₀H₁₇NO₃: C, 61.49; H, 8.78. Tr: C, 61.04; H, 8.90%). Un échantillon de cétone **32** pure (CPG), a été obtenu par hydrolyse de cette semicarbazone [IR].

Méthyl-5 bicyclo[3.3.0]octanol-2 endo **18b** et *exo* **19b**. 753 mg de cétone **32** impure (voir ci-dessus) sont réduits par une solution de LAH avec un rendement de 85%. Les alcools sont séparés de l'impureté (10%) se trouvant dans la cétone par CPG préparative sur colonne D, puis sublimés sous vide. On obtient un mélange dans les proportions 70:30, *F*(mélange) = 40-44° [IR, RMN]. (Cal. C₉H₁₆O: C, 77.09; H, 11.50. Tr: C, 76.31; H, 11.34%).

On a attribué la configuration *exo* à l'alcool le moins abondant dans la réduction de la cétone **32**,⁴⁶ ce qui est confirmé par le spectre RMN du mélange qui montre deux pics pour le méthyle: le pic le moins

intense, qui résonne à des champs plus faibles, a été attribué au composé *exo* où le méthyle est proche de l'OH.⁴⁷ C'est également le composé qui a le temps de rétention le plus long en CPG sur colonne C (OH le moins encombré).⁴²

Mesures cinétiques dans AcOH. L'acétolyse des *p*-bromobenzènesulfonates a été effectuée dans AcOH tamponné avec du KOAc. L'évolution de la réaction est suivie par la méthode décrite par Winstein⁴⁸ mais en utilisant comme indicateur le violet de méthyle⁴⁹ dont le changement de couleur au point d'équivalence (violet au bleu) est plus facile à observer que celui du bleu de bromophénol (jaune vif au jaune pâle). L'emploi du violet de méthyle s'est révélé indispensable, car dans le cas du *p*-bromobenzènesulfonate **1a** la solution acétique brunit et le virage avec le bleu de bromophénol ne peut être observé. Les cinétiques sont suivies jusqu'à 75-80% et, dans tous les cas, les réactions sont de premier ordre. Les constantes de vitesse des *p*-bromobenzènesulfonates **1b** et **2b** sont indiquées dans le Tableau 3.

TABLEAU 3. CONSTANTES DE VITESSE D'ACÉTYLYSE DES *p*-BROMOBENZÉNESULFONATES **1b** ET **2b** À 79.9°

	Conc. en <i>p</i> -bromobenzènesulfonate (M 10 ³)	Conc. initiale en KOAc (M 10 ³)	k. 10 ⁶ (sec ⁻¹)
1b	29.0	55.0	7.95
	27.2	55.0	7.75
2b	8.11	9.58	247
	8.39	9.58	249

Mesures cinétiques dans MeCN. Les vitesses de "solvolyse" des *p*-bromobenzènesulfonates **1a** et **1b** ont été mesurées, à 79.9°, dans une solution 0.00985 M de Et₃N dans MeCN.^{5b, 23} Pour une raison que nous ne comprenons pas, la constante de vitesse du *p*-bromobenzènesulfonate **1a** décroît en fonction du temps de 7.4.10⁻⁵sec⁻¹ (20% de réaction) à 5.6.10⁻⁵sec⁻¹ (75% de réaction). Le *p*-bromobenzènesulfonate **1b** est très peu réactif: comme la Et₃N réagit lentement avec MeCN, chaque dosage doit être corrigé par un dosage à blanc. D'autre part, la v_{∞} déterminé par dosage est inférieur de 10% à celui calculé par pesée: avec ce dernier nous trouvons une constante de vitesse égale à 1.35.10⁻⁶sec⁻¹. Ainsi, le *p*-bromobenzènesulfonate **1b** réagit, dans MeCN, environ 50 fois plus lentement que le *p*-bromobenzènesulfonate **1a**.

Produits résultant de l'acétolyse du p-bromobenzènesulfonate 1b. 3.76 g de *p*-bromobenzènesulfonate **1b**, dissous dans 20 ml de solution KOAc/HOAc 0.576 M, sont chauffés pendant 40 hr à 110°. Après neutralisation à froid par la soude et distillation, on obtient 231 mg de carbures (18.5%) et 1.23 g d'acétates (64.5%). Ces acétates sont réduits en alcools, qui sont analysés par CPG sur colonne B.

Les alcools **21b** et **22b** sont identifiés par leurs temps de rétention sur colonne B. L'alcool **20b** est recueilli par CPG sur colonne B, ($F = 67-68^{\circ}$), et identifié [IR] à l'échantillon authentique (préparé ci-dessus). Les alcools **18b** et **19b** sont identifiés, d'une part par leurs temps de rétention sur colonne B: d'autre part, 244 mg du mélange d'alcools sont oxydés par 536 mg de CrO₃ dans 5 ml de pyridine. Après extraction à l'éther, on isole par CPG préparative sur colonne B, 1 mg de la cétone **32** qui est identifiée [IR: masse] à l'échantillon authentique préparé ci-dessus. Sur colonne B, les alcools **18b**, **19b**, **20b**, **21b** et **22b** sont dans les proportions 9.0:3.0:74:5.7:6.5. Une expérience analogue a été faite à 80° pendant 146 hr. A partir de 1.03 g de *p*-bromobenzènesulfonate **1b**, on obtient 397 mg d'un mélange carbures-acétates. Par CPG, sur colonne E, on trouve qu'il y a environ 18% de carbures pour 82% d'acétates. Après réduction on obtient un mélange d'alcools qui est analysé par CPG sur colonne B. Dans ce cas les pourcentages des alcools sont légèrement différents (Tableau 2) de ce qu'ils étaient dans l'expérience précédente.

A côté des alcools que nous avons identifiés, il se forme, dans les deux expériences, un composé que nous n'avons pas identifié et qui représente 2% du mélange.

Produits résultant de l'acétolyse du p-bromobenzènesulfonate 2b. 1.911 g de *p*-bromobenzènesulfonate **2b** est dissous dans 11.3 ml de solution KOAc/HOAc 0.576 M et chauffé à 80° pendant 8 hr. L'extraction fournit 800 mg (82.5%) d'acétates, $Eb_{20} = 103-106$. Ces derniers sont réduits par LAH et les alcools analysés en CPG sur colonne B. Les alcools **20b** et **23b** sont identifiés par leurs temps de rétention sur

colonne B. Les alcools **21b** et **22b** sont séparés par CPG sur colonne B, (**21b** $F = 55-56^\circ$; **22b** $F = 82-85^\circ$), et identifiés [IR] aux échantillons authentiques (préparés ci-dessus). Les proportions des différents alcools déterminées par CPG sur la colonne B sont indiquées dans le Tableau 2.

Remerciements—L'auteur tient à remercier tout particulièrement Monsieur H. Felkin, Directeur de Recherche au C.N.R.S. de lui avoir suggéré ce travail et pour ses précieux conseils. Il remercie également Madame F. Colard qui a effectué les premières expériences sur le brosylate **2b**, Messieurs les professeurs H. J. E. Loewenthal et Sukh Dev pour leurs utiles suggestions lors des synthèses des méthyl-5 bicyclo[3.2.1] octanols-2 et des méthyl-5 bicyclo[3.3.0] octanols-2, J. Klein pour ses conseils et son aide au cours de la préparation du méthyl-4 bicyclo[2.2.2] octanol-2, et M. Fétizon pour de fructueuses discussions. Il remercie la B.A.S.F. de lui avoir fourni un généreux échantillon de bicyclo [3.3.0] octen-1(5)one-2.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ C. Chuit, F. Colard et H. Felkin, *Chem. Commun.* 118 (1966)
- ² P. D. Bartlett, W. S. Trahanosky, D. A. Bolon et G. H. Schmid, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1314 (1965)
- ³ E. N. Marvell, D. Sturmer et R. S. Knutson, *J. Org. Chem.* **33**, 2991 (1968)
- ⁴ C. Chuit, H. Felkin, G. Le Ny, C. Lion et L. Prunier, *Tetrahedron* **28**, 4787 (1972)
- ⁵ H. Felkin et C. Lion, *Ibid.* **27**, ^a 1375, ^b 1387, ^c 1403 (1971)
- ⁶ ^a G. Le Ny, *C. R. Acad. Sci. Paris* **251**, 1526 (1960); ^b H. Felkin, G. Le Ny, C. Lion, W. D. K. Macrosson, J. Martin et W. Parker, *Tetrahedron Letters* 157 (1966)
- ⁷ S. Winstein et P. Carter, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4485 (1961)
- ⁸ G. Favini, G. Buene et M. Raimondi, *J. Mol. Str.* **2**, 137 (1968)
- ⁹ J. A. Hirsch, *Topics in Stereochemistry* **1**, 199 (1967)
- ¹⁰ E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal et G. A. Morrison, *Conformational Analysis*, Interscience, New York, ^a p. 23, ^b p. 109 (1965)
- ¹¹ B. Rickborn et S. Y. Lwo, *J. Org. Chem.* (1965) 2212
- ¹² E. L. Eliel et C. A. Lukach, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 5986 (1957)
- ¹³ H. Felkin, *Conformational Analysis. Scope and Present Limitations* p. 63, G. Chiurdoglu Ed., Academic Press, New York and London, (1971)
- ¹⁴ N. L. Allinger et V. Zalkow, *J. Org. Chem.* **25**, 701 (1960)
- ¹⁵ G. Stork et H. K. Landesman, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 5129 (1956)
- ¹⁶ J. D. Roberts, A. K. Jeydel et R. Armstrong, *Ibid.*, **71**, 3248 (1949)
- ¹⁷ J. A. Berson et P. Reynolds-Warnhoff, *Ibid.*, **86**, 595 (1964); J. A. Berson et D. Willner, *Ibid.*, **86**, 609 (1964)
- ¹⁸ A. C. Cope et P. E. Peterson, *Ibid.*, **81**, 1643 (1959)
- ¹⁹ W. D. Closson et G. T. Kwiatkowski, *Tetrahedron Letters* 6435 (1966)
- ²⁰ E. N. McElrath, R. M. Fritz, C. Brown, C. Y. Legall et R. B. Duke, *J. Org. Chem.* **25**, 2195 (1960)
- ²¹ U. Schwieter, C. V. Planta, R. Rüegg et O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **45**, 541 (1962)
- ²² H. J. E. Loewenthal, communication personnelle
- ²³ H. M. R. Hoffmann, *J. Chem. Soc.* 6748 (1965)
- ²⁴ C. K. Ingold, *XIVth International Congress of Pure and Applied Chemistry*, p. 69, Zürich, Experientia Supplementum 2, p. 69 (1955)
- ²⁵ G. D. Sargent, *Tetrahedron Letters* 4359 (1970)
- ²⁶ F. A. L. Anet, M. S. Jacques et G. N. Chmurny, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5243 (1968)
- ²⁷ L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond* p. 346, Cornell University Press, Ithaca, New York (1948)
- ²⁸ D. Bethell et V. Gold, *Carbonium Ions, an Introduction*, p. 88, Academic Press, Londres et New York (1967)
- ²⁹ H. C. Brown, I. Rothberg, P. v. R. Schleyer, M. M. Donaldson et J. J. Harper, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.* **56**, 1653 (1966)
- ³⁰ P. v. R. Schleyer, M. M. Donaldson et W. E. Watts, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 375 (1965)
- ³¹ H. C. Brown et W. J. Hammar, *Ibid.* **89**, 6378 (1967); H. C. Brown, I. Rothberg et D. L. Vander Jagt, *Ibid.* **89**, 6380 (1967); H. C. Brown et S. Ikegami, *Ibid.* **90**, 7122 (1968)
- ³² J. P. Schaefer et C. A. Flegal, *Ibid.* **89**, 5729 (1967)
- ³³ H. D. Zook et W. L. Rellahan, *Ibid.* **79**, 881 (1957)
- ³⁴ J. A. Marshall et J. J. Partridge, *J. Org. Chem.* **33**, 4090 (1968)

- ³⁵ R. S. Tipson, *Ibid.* **9**, 235 (1944)
- ³⁶ T. J. de Boer et H. J. Backer, *Organic Syntheses* Coll. vol. IV, p. 250. Wiley, New York (1963)
- ³⁷ M. S. Newman et P. F. Beal, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 5163 (1950)
- ³⁸ R. R. Sauer, *Ibid.* **81**, 4873 (1959)
- ³⁹ P. Pino, G. Gaudiano, M. Cechetti et F. Piacenti, *Ann. Chim. (Italie)* **51**, 785 (1961)
- ⁴⁰ G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuskovicz et R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 207 (1963)
- ⁴¹ A. A. Youssef, M. E. Baum et H. M. Walborsky, *Ibid.* **81**, 4709 (1959)
- ⁴² R. Komers, K. Kochloeff et V. Bazant, *Chem. and Ind.* 1405 (1958); R. Komers et K. Kochloeff, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **28**, 461 (1963)
- ⁴³ R. D. H. Murray, W. Parker et R. A. Raphael, *Tetrahedron* **16**, 74 (1961)
- ⁴⁴ J. A. Marshall, W. I. Fanta et H. Roebke, *J. Org. Chem.* **31**, 1016 (1966)
- ⁴⁵ K. Sen et U. R. Ghatak, *Ibid.* **24**, 1866 (1959)
- ⁴⁶ A. C. Cope, M. Brown et H. E. Petree, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 2852 (1958)
- ⁴⁷ J. N. Shoolery et M. T. Rogers, *Ibid.* **80**, 5121 (1958)
- ⁴⁸ S. Winstein, E. Grunwald et L. L. Ingraham, *Ibid.* **70**, 821 (1948)
- ⁴⁹ A. T. Casey et K. Starke, *Anal. Chem.* **31**, 1060 (1959)