

ELIMINATION DE GROUPEMENTS ARYSULFONYLES EN MILIEU HETEROGENE

P. CHABARDES, J. P. DECOR* et J. VARAGNAT

Centre de Recherches des Carrières, Rhône-Poulenc Industries, 69190-Saint Fons, France

(Received in France 1 February 1977; Received in the UK for publication 16 March 1977)

Abstract—A new synthesis of Vitamin A using sulphones has been achieved. The most important step is the elimination of sulphinic acid (potassium alkoxides in a heterogeneous medium are the best reagents) and subsequent formation of the polyenic chain.

Une nouvelle synthèse de l'acétate de Vitamine A à partir de la β -ionone par l'intermédiaire des arylsulfo-nes a été étudiée et mise au point, en collaboration avec M. Julia.

*Elimination du groupe arylsulfonyle par les bases*⁷

L'élimination du groupe arylsulfonyle fait appel habituellement à des conditions opératoires sévères: éthylène-glycolate de sodium au reflux de l'éthylène-

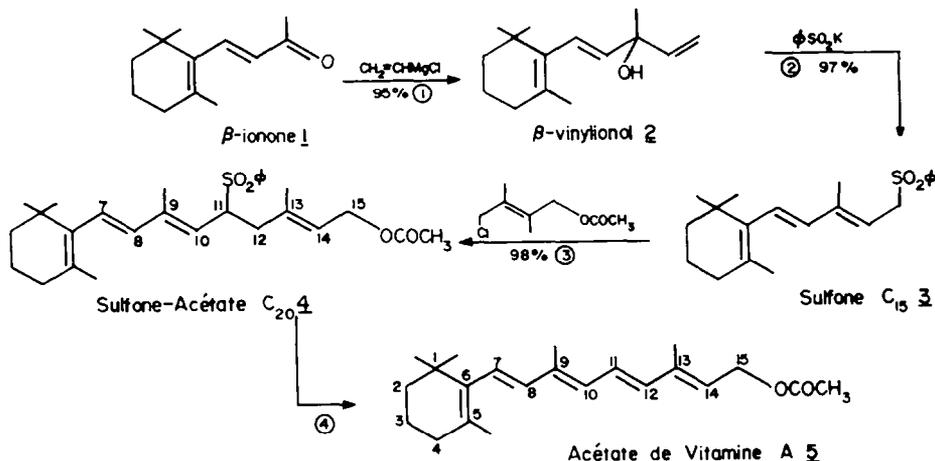


Fig. 1.

Les articles parus depuis la publication de nos brevets¹ montrent l'intérêt porté à cette voie d'accès par d'autres auteurs.²

Les caractéristiques de cette synthèse sont (a) la substitution d'un reste nucléofuge allylique par un arylsulfinat alcalin (étape 2);^{3,4} (b) la formation de l'anion allylique en α du groupe arylsulfonyl et sa réaction avec un halogénure en C_5 permettant l'allongement de la chaîne par substitution nucléophile (étape 3);^{5,6} et (c) l'élimination du groupe arylsulfonyl suivie d'une réacétylation (étape 4).

Cette élimination en milieu basique crée la chaîne polyénique et régénère l'anion arylsulfinat directement recyclable. Pour conduire à l'acétate de Vitamine A tout-*trans*, elle doit être stéréosélective.

Dans la présente publication nous montrons que l'utilisation d'un alcoolate de potassium en milieu hétérogène permet d'éliminer l'acide phénylsulfonique de sulfones dont les protons en β ne sont pas activés par des groupements électroattracteurs. Ce résultat a permis d'éviter le passage par les esters de l'acide rétinolique et simplifie donc la synthèse.⁶

glycol,⁸ *t*-butylate de potassium au reflux de la pyridine, *t*-butylate de potassium dans le diméthylsulfoxyde.⁹ Dans ce dernier exemple, la *n*-butyl phénylsulfone donne, après 17 h de chauffage à 55°, un mélange de butènes-2 *Z* et *E* avec un rendement de 28% seulement.

D'après une publication récente,^{2a} avec les alcoolates de métaux alcalins en solution alcoolique, l'élimination (étape 4), pour former la Vitamine A (Fig. 1), nécessiterait un chauffage de 4-16 h à 80°C. Ces conditions opératoires sont difficilement compatibles avec la faible stabilité du produit attendu.

Nous avons observé que la réaction d'élimination n'a pas lieu, à température ambiante, avec les alcoolates dans les solvants aprotiques de moment dipolaire élevé (diméthylsulfoxyde, *N*-méthylpyrrolidone, *N,N*-diméthylacétamide, diméthylformamide). Elle est lente dans les solvants de moment dipolaire plus faible (pyridine, tétrahydrofurane). Ainsi, elle dure 17 h à 20° avec le *t*-BuOK dans le tétrahydrofurane.

Par contre, dans les hydrocarbures, au bout d'une heure à température ambiante, la désulfonation est totale.

La liaison éthylénique 11(12) formée est entièrement 11-*E*; on ne décèle pas d'isomère 11-*Z* (CLHP, CCM). Toutefois, on isomérisé partiellement la double liaison 9(10); la Vitamine A ainsi obtenue à partir de la sulfone en C₂₀ tout-*trans* contient environ 15% d'isomère 9-*Z* (Fig. 2):

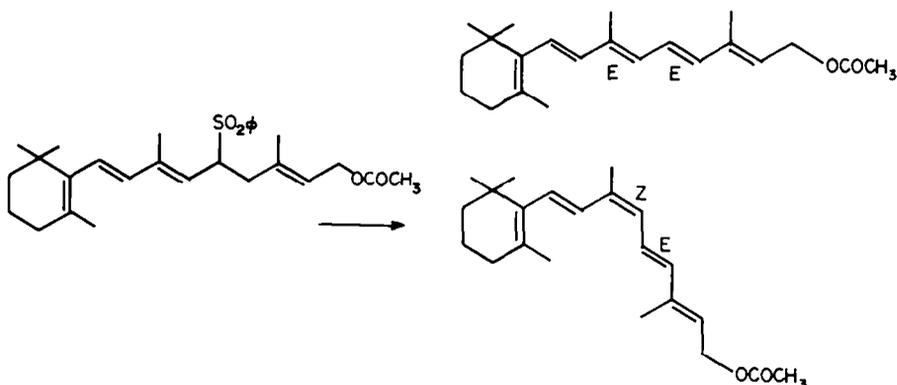


Fig. 2.

expérimenter la série suivante d'alcoolates, rangés par ordre de basicité décroissante: $\text{CH}_3\text{O}^- > \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}^- > \text{C}_4\text{H}_9-\text{CH}_2\text{O}^- > (\text{CH}_3)_3\text{SiO}^-$. L'allylate de potassium n'a pu être préparé avec une pureté suffisante pour être étudié.

Le benzylate de potassium, en suspension dans le

Paramètres de la désulfonation

Nous avons étudié l'influence de la nature et de l'état physique de la base, et le rôle du cation.

Nature de l'anion. Les bases suivantes ont été expérimentées: phénate, hydroxyde, alcoolate, amidure de potassium. Dans les hydrocarbures, le phénate et la potasse n'ont aucune action, même au reflux; les alcoolates donnent une désulfonation totale à 30°; et l'amidure entraîne l'isomérisation 9-*E*/9-*Z* sans élimination.

Les alcoolates de potassium sont rigoureusement insolubles dans les hydrocarbures utilisés comme solvants (cyclohexane, *n*-alcane). On peut d'ailleurs s'en assurer par un essai d'extraction dans un Kumagawa.

L'expérience montre que le rendement en acétate de Vitamine A est d'autant plus élevé que l'alcoolate utilisé est moins basique $(\text{CH}_3)_3\text{CO}^- > (\text{CH}_3)_2\text{CHO}^- > \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^- > \text{CH}_3\text{O}^-$.

De plus, le Tableau 1 montre que l'isopropylate de potassium permet d'obtenir simultanément un taux de transformation de 100% et une faible isomérisation de la double liaison 9(10). Avec le *t*-butylate de potassium, la formation des produits secondaires devient prépondérante.

Le passage du *t*-butylate au méthylate minimisant la formation de produits secondaires, nous avons voulu

cyclohexane conduit à 30° pendant 40 min à un taux de transformation de 90% (Tableau 1) dont 79% de Vitamine A tout-*trans* et 18% de 9-*Z*. Avec le triméthylsilanolate de potassium, la désulfonation est plus lente. La sélectivité en Vitamine A croît comme avec le benzylate. Toutefois, seule la quantité d'isomère 9-*Z* augmente aux dépens des produits secondaires.

Il importe de remarquer qu'un alcoolate éthylénique est toujours présent dans le milieu: celui qui résulte de la désacétylation de la sulfone 4 de départ. Nous avons formé cet alcoolate en dissolvant du potassium dans une solution hexanique de sulfone-alcool C₂₀. Le taux de désulfonation est nul, ce qui est en accord avec le caractère soluble de l'alcoolate ainsi formé.

Nature du cation. Les alcoolates de sodium sont moins actifs que ceux de potassium. La désulfonation ne s'amorce que vers 45–50°C dans le cyclohexane. Les réactions secondaires sont prépondérantes. D'après le spectre UV, le rendement en Vitamine A est de l'ordre de 45% pour un taux de transformation voisin de 100%. Par contre, le méthylate de magnésium est sans action sur la sulfone 4. Après 10 h de chauffage à 120°C, température de reflux du diméthylcyclohexane, la sulfone est entièrement détruite sans que l'on décèle de rétinol dans le milieu réactionnel.

Paramètres physiques. Comme nous l'avons vu

Tableau 1.

Sulfone	Alcoolate de potassium	Solvant	Durée	Température	Taux de Transformation	Rendement en Vitamine A	Répartition des isomères			
							Tout- <i>trans</i>	9- <i>Z</i>		
Tout- <i>trans</i>	Benzylate	Cyclohexane	1 h	30°	90	89	78.5	18		
	Méthylate				95	86	82	18		
	Isopropylate				100	82	76	12		
	<i>t</i> -Butylate				100	62	83	11		
	Méthylate				Pyridine	3 h	95	50.5	66	22
	Méthylate				{ Cyclohexane 56 Méthanol I	2 h 30	71.5	43	87	10
9- <i>Z</i>	Méthylate	Cyclohexane	1 h		82	5	53	47		

précédemment, l'alcoolate est parfaitement insoluble dans l'hydrocarbure utilisé comme solvant. En outre, la granulométrie de l'alcoolate et la vitesse d'agitation n'ont pas d'influence sur la répartition 9-Z/tout-trans, ni sur le rendement de la désulfonation.

Mécanisme de la désulfonation

Nous admettons que l'élimination se produit sur la base solide, dans un état de transition cyclique minimisant les interactions entre les groupements encombrants C_6H_5 , R et R' :

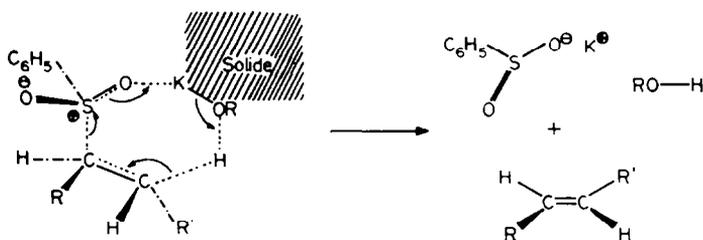


Fig. 3.

Un tel schéma n'implique pas nécessairement la simultanéité de tous les mouvements électroniques. Une coupure initiale de $C-SO_2C_6H_5$ donnerait un état de transition ayant un caractère presque E_1 tandis qu'une rupture de $C-H$ donnerait à la réaction un caractère pseudo-carbanionique (état de transition E_2 "variable" de Bunnett).⁷ Toutefois, dans le cas présent, il semble plus simple d'admettre une quasi-simultanéité (Fig. 3). La désulfonation étant très exothermique, d'après le postulat de Hammond, l'état de transition doit être proche du système de départ.

Dans cette élimination *syn*, l'obtention d'une double liaison *trans* est une conséquence directe de la conformation de la liaison $C_6H_5SO_2CHR-CH_2R'$.

Par contre, en solution, il est possible d'avoir une élimination en deux temps, avec formation intermédiaire d'un carbanion (mécanisme $E1cB$) (Fig. 4) :

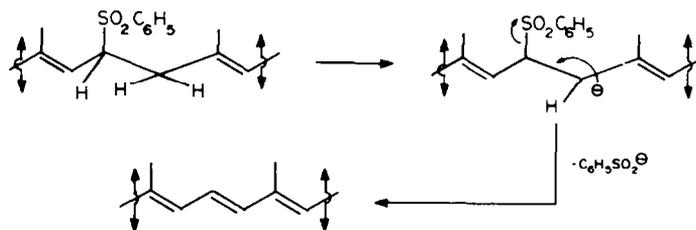


Fig. 4.

Dans ce cas, la difficulté de la réaction est due à la stabilisation du carbanion par délocalisation; les réactions secondaires deviennent importantes. Ainsi dans le THF ou la pyridine, la désulfonation est lente et l'isomérisation *trans* \rightarrow 9-Z importante. Dans les mêmes conditions (30°, méthylate de potassium) la réaction dure 3 h au lieu de 40 min dans le cyclohexane, et de plus nous n'obtenons que 66% de produit tout-*trans* au lieu de 86% et 20% de 9-Z au lieu de 10%.

Par contre, dans les alcools, à température ordinaire, on n'observe ni désulfonation ni isomérisation de la

sulfone 4. Ceci provient de la solvation de l'anion alcoolate. On peut d'ailleurs ralentir notablement la réaction même dans le cyclohexane en ajoutant simplement deux équivalents d'alcool par rapport à la base, ce qui ne la solubilise pas, mais peut la solvater.

L'isomérisation tout-*trans* \rightarrow 9-Z est due à la formation du carbanion en 11. Le proton allylique en α du groupement arylsulfonyle a une acidité plus importante que celle des hydrogènes du carbone 12. La sulfone 4 ainsi anionisée ne peut être désulfonée, elle est le siège de réactions d'isomérisation, de cyclisation ou de dupli-

cation. Bien que le carbone 11 soit tertiaire, aucune contrainte stérique ne gêne l'approche de la base. Les essais avec l'amidure ont montré qu'il peut y avoir isomérisation tout-*trans* \rightarrow 9-Z sans désulfonation.

Caractère nucléofuge du groupement arylsulfonyle. Le choix d'un thiolate comme base avait pour but la détermination du caractère nucléofuge du groupement arylsulfonyle. C'est une "base molle" et, d'après la règle de Pearson, il devrait favoriser la substitution. En fait, celle-ci n'a lieu qu'au niveau du groupement acétoxy comme le montre le résultat suivant (Fig. 5). Dans la *N*-méthylpyrrolidone, la sulfone 4 s'isomérisé partiellement en 9-Z avec formation de deux sulfones sulfures 6.

Mode de formation des produits secondaires. Le traitement de la Vitamine A tout-*trans* 5 par un excès d'isopropylate de potassium à 30° dans le cyclohexane

n'entraîne ni isomérisation ni formation de produits secondaires.

Par contre, la sulfone acétate 9-Z est moins stable que la tout-*trans*. Ainsi, un échantillon de titre 99.3% en 9-Z a été désulfoné par le méthylate de potassium dans les conditions habituelles (30°C-1 h). Pour un taux de transformation de 92%, on a obtenu 2.4% de Vitamine A tout-*trans*, 2.1% de 9-Z et 0.2% de 13-Z. En résonance magnétique nucléaire, on note la disparition des protons éthyléniques et la présence d'un massif de protons méthyléniques à champ fort dont la présence peut s'ex-

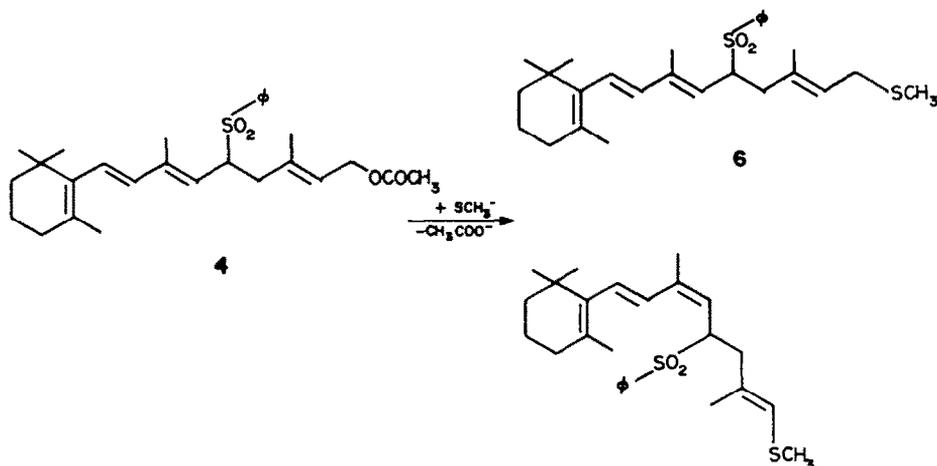


Fig. 5.

pliquer par la formation de produit de cyclisation. Par CCM préparative et spectrographie de masse des fractions obtenues, outre ces produits de cyclisation, on met en évidence des diarylsulfones isomères en C_{40} (m/e 880).

L'isomérisation du squelette C_{20} précéderait la désulfonation, les produits secondaires (cyclisation, duplication) proviendraient essentiellement de la sulfone C_{20} 9-Z.

CONCLUSION

L'utilisation des sulfones constitue donc une voie d'accès très rapide à la Vitamine A. Contrairement aux triphénylphosphines dans la réaction de Wittig,¹⁰ le phénylsulfinate peut être directement recyclé. Les alcoolates de potassium, et plus particulièrement le méthylate, en suspension dans les hydrocarbures ont permis de désulfoner la sulfone 4 en phase hétérogène à température ambiante. La double liaison formée est uniquement *trans*. Il faut noter également l'absence totale d'isomère 13-Z et de rétrovitamine A. Le rendement en acétate de Vitamine A est de 85%. Le faible pourcentage d'isomère 9-Z peut être facilement redressé en tout-*trans* après élimination par cristallisation de l'acétate de Vitamine A tout-*trans*.¹¹

PARTIE EXPERIMENTALE

Les déterminations physiques ont été effectuées sur les appareils suivants: RMN: HA-100 et T-60 (Varian). Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm par rapport au TMS ($\delta = 0$) et les constantes de couplage (J) en Hz. UV: Beckman DK-2 A. Dipolométrie: WTW type DM 01. Tous les solvants utilisés sont distillés sur un réactif approprié. Spectrographie de masse: MS 9 et MS 30 (AEI). Les Chromatographies en Phase liquide Haute Pression (CLHP) ont été effectuées sur un appareil à gradient réalisé à partir d'une pompe Duplex Orliata DMP 1515/3/3. Le détecteur multilongueur d'onde utilisé est le Schoeffel SF-770.

Les réactions sont effectuées sous atmosphère d'argon sec.

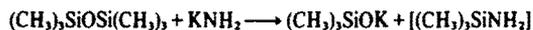
Préparation des alcoolates

Les manipulations sont effectuées dans une boîte à gants. L'alcool est distillé sur alcoolate et conservé sur tamis 4 Å. Le métal est dégraissé dans l'hexane et décapé rapidement dans l'alcool juste avant d'être introduit. Lorsque l'attaque du métal est terminée, l'alcool est évaporé sous vide à une température inférieure à 95°C sous 0.5 mm. Les *t*-butylates peuvent être sublimés.

Résultats

Ils ne sont mentionnés que pour un seul cation par oxanion, le remplacement du sodium par du potassium ou du magnésium n'ayant que très peu d'incidence sur le rendement. *t*-Butylate de sodium, titre 99.76%, Rdt 97.9%. Isopropylate de potassium, titre 98.8%, Rdt 96.9%. Méthylate de magnésium, obtenu par action de copeaux de magnésium sur le méthanol anhydre. Titre alcalimétrique par retour; 100%, Rdt 90%.

Triméthylsilanolate de potassium, préparé par action de l'amidure de potassium sur l'hexaméthylsiloxane.¹²



Titre acidimétrique 99.6%, Rdt 71.3%. Méthanethiolate de potassium, il est préparé par action du potassium sur le méthylthiol au reflux. Rdt 97%, titre 99%. Allylate de potassium. A température ambiante, l'addition directe de potassium sur l'alcool allylique

Tableau 2.

Nature isomères	%Acétate Vitamine A	% Sulfone acétate
Tout- <i>trans</i>	56-58	1
9 <i>cis</i>	18	1
13 <i>cis</i>	1.5	ε
Σ	75.5-77.5	2

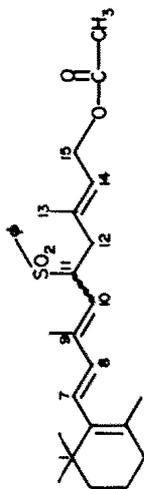
Tableau 3.

Sulfone C_{20} acétate		Sulfone C_{20} sulfure		Sulfone C_{20} Alcool
tout- <i>trans</i>	9-Z	tout- <i>trans</i>	9-Z	Σ tout- <i>trans</i> + 9-Z
14%	7%	31.5%	15%	23%

Tableau 4.

RMN 100 MHz Solvent $CDCl_3$	CH_3-S-		$-CH_2-S-$	
	tout- <i>trans</i>	9 <i>cis</i>	tout- <i>trans</i>	9 <i>cis</i>
	Singulet		doublet multiplet	
Déplacement chimique en ppm	1.86	1.88	3.04	#3
Constante de couplage HZ	8			

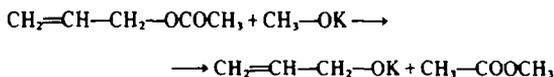
Tableau 5. Sulfone-acétate C₂₀: Caractéristiques spectrales RMN 100 MHz†—Solvant CDCl₃



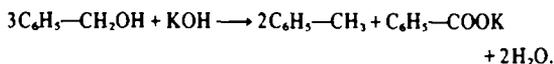
Isomère	H ₆	H ₇	Protons éthyliéniques		15	11	Groupements méthyles		1
			H ₁₄	H ₁₀	-CH ₂ -O-	CH-SO ₂	-CH ₂	CH ₂	CH ₂ (CH ₃) ₂
tout trans	Spectre AB	5.85	5.35	5.07	doublet	4.49	4.02	1.63	1.63
	Déplacement chimique en ppm	6.02	5.85	5.35	doublet	4.49	4.02	1.63	1.63
9 cis	Constante de couplage	J _{H₇H₈} #17	J _{H₁₄H₁₅} = 7	J _{H₁₀H₁₁} = 10	J _{H₁₄H₁₅} = 7	J _{H₁₀H₁₁} = 10.5	J _{H₁₂H₁₃} = 14	1.95	1.95
	Déplacement chimique en ppm	6.07	5.79	5.34	5.02	4.44	4.14	2.35	2.35
9 cis	Constante de couplage Hz	J _{H₇H₈} #16	J _{H₁₄H₁₅} #7	J _{H₁₀H₁₁} = 11	J _{H₁₄H₁₅} = 7	J _{H₁₀H₁₁} = 11.5	J _{H₁₂H₁₃} = 14	1.77	1.77
	Déplacement chimique en ppm	6.07	5.79	5.34	5.02	4.44	4.14	2.35	2.35
9 cis	Constante de couplage Hz	J _{H₇H₈} #16	J _{H₁₄H₁₅} #7	J _{H₁₀H₁₁} = 11	J _{H₁₄H₁₅} = 7	J _{H₁₀H₁₁} = 11.5	J _{H₁₂H₁₃} = 14	1.46	1.46
	Déplacement chimique en ppm	6.07	5.79	5.34	5.02	4.44	4.14	2.35	2.35

† Dans l'interprétation des spectres, les couplages à longue distance n'ont pas été pris en compte.

anhydre produit une réaction très violente à proscrire. Une autre voie d'accès a été utilisée:



L'alcoolate obtenu ne titre que 48%. Benzylate de potassium. Le benzylate solide ne peut être préparé par action de la potasse sur l'alcool benzylique et distillation azeotropique de l'eau formée. Il se produit une dismutation de l'alcool en toluène et benzoate de potassium:



Par addition progressive de potassium sur l'alcool benzylique ($t \leq 50^\circ\text{C}$) et, élimination de l'alcool en excès, on obtient du benzylate de potassium titrant 71.8%.

Désulfonation

Remarque préliminaire. Au cours de la désulfonation, la fonction acétate est partiellement saponifiée. Pour mieux suivre la réaction et simplifier les analyses, une saponification préliminaire a été effectuée (la stéréochimie de la molécule reste inchangée). La Vitamine A alcool étant assez instable, une acétylation sans isomérisation a été réalisée par l'anhydride acétique après désulfonation.

Tous les essais ont été réalisés comme suit:

Saponification. Dans un réacteur de 1 l., à l'abri de la lumière, on introduit 7.05 g (15 mM) de sulfone 4 et 350 ml d'éthanol anhydre. La potasse en solution aqueuse à 1% (p/v, 140 ml) est additionnée après 10 min. L'avancement de la réaction est suivi par chromatographie sur plaque (éluant: hexane, 90, *t*-butanol, 10). Après 45 min à température ambiante, la sulfone 4 est entièrement saponifiée. L'alcool est distillé. La solution aqueuse est extraite à l'éther. Après les traitements habituels, on obtient 6.7 g d'une huile jaune pâle présentant les caractéristiques UV de la sulfone alcool C_{20} .

Désulfonation. La sulfone alcool est dissoute dans 200 ml de cyclohexane à 28°C . Le méthylate de potassium en poudre (3.685 g 52 mM) est additionné en une seule fois. Après 1 h à 30°C , la CCM ne décèle plus de sulfone alcool. Après avoir refroidi le mélange réactionnel à 10°C , on fait couler goutte à goutte en 10 min 140 ml d'eau saturée de chlorure de sodium.

Après extraction et traitements, la couche cyclohexanique est concentrée à 150 ml.

Acétylation. On ajoute 1.985 g (25 mM) de pyridine et 3.006 g d'anhydride acétique (29.4 mM). On complète le volume à 200 ml avec le l'hexane, puis on chauffe à 40° . Au bout de 4 h 30, tout le rétinol est acétylé. La solution est hydrolysée par 110 ml d'eau en 10 min en maintenant la température à $+5^\circ\text{C}$.

Après extraction, on stabilise la solution par 0.210 g de di-*t*-butyl hydroxytoluène (BHT). L'évaporation du solvant à une température inférieure à 35° conduit à une huile orangée: 5.229 g (quantité théorique d'acétate de Vitamine A: 5.130 g). La composition de cette huile a été établie par RMN, à 100 MHz:

Acétate de Vitamine A tout isomères	81%
Rétinol tout isomères	4%
Sulfone C_{20} résiduelle tout isomères	2%
Produits secondaires	4%
Stabilisant (BHT)	4%

Par CLHP, il est possible d'effectuer le dosage pondéral des isomères de l'acétate de la Vitamine A et de la sulfone 4 non transformée.

Le rendement en Vitamine A (rétinol + acétate) est de 87–88% (CLHP, RMN). Il caractérise en première approximation, la sélectivité de la désulfonation car le taux de transformation de la sulfone C_{20} est de 98%.

Action du méthane-thiolate sur 4

Dans un réacteur contenant 0.94 g de sulfone C_{20} (2 mM) on introduit 25 ml de *N*-méthylpyrrolidone et 0.601 g de méthane-thiolate de potassium (7 mM). Après 4 h de chauffage à 40°C , on ajoute 25 ml d'eau saturée de chlorure de sodium et 40 ml d'éther éthylique. L'extraction puis l'évaporation du solvant conduisent à 0.98 g d'une huile orangée dont la composition a été établie par chromatographie liquide sous pression.

Les différents constituants de ce mélange ont été séparés par chromatographie sur plaques préparatives.

Les sulfones sulfures ont été identifiées par RMN et spectrométrie de masse, *m/e* 458, 458–48 (HSCH₃) 458–141 (C₆H₅SO₂), 269.

Analyse conformationnelle des sulfones C_{20}

Elle a été effectuée par RMN et dipolométrie après séparation des sulfones C_{20} tout-*trans* et 9-*Z* par chromatographie sur plaques préparatives. Ce mélange est obtenu par condensation de sulfones C_{15} tout-*trans* et 9-*Z* avec l'acétoxy-4 chloro-1 méthyl-2 butène-2-*E* (réaction 3, Fig. 1).

A température de l'analyse par RMN, proche de celle de la désulfonation, les protons en 12 pour ces deux sulfones isomères ont des déplacements chimiques différents avec des couplages $H_{12}-H_{11}$ proches (Tableau 2).

On peut donc admettre pour ces deux sulfones, des angles dièdres voisins au niveau des protons 11 et 12, et une restriction à la libre rotation de la liaison 11–12.

La stéréochimie des sulfones C_{20} 9-*Z* et tout-*trans* se différencie par la géométrie de la double liaison 9–10, par la position moyenne du cycle cyclohexénique et de la liaison 7–8 (plus grande différenciation des protons 7 et 8 dans l'isomère 9-*Z*; déplacement chimique différent pour les groupements méthyles du cyclohexène; Tableau 2).

Des mesures dipométriques ont été effectuées sur la sulfone 4. La comparaison des moments dipolaires mesurés et calculés précise l'orientation de la chaîne constituée par les carbones 13–14–15.

mesuré: $\mu = 5.42 \text{ D}$

calculé: $\mu \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5 + \bar{\mu} \text{OCOCH}_3 = |\vec{4.7}| + |\vec{1.75}|$

Il est à noter que la saponification de la fonction acétate par la potasse éthanolique, à température ambiante, ne modifie pas la stéréochimie de la molécule.

Remerciements—Nous remercions Monsieur Pacoud, Directeur des Recherches et Développement de nous avoir donné la possibilité de faire cette publication. Nous remercions également Monsieur Menet qui a participé à l'élaboration de cette synthèse, ainsi que les membres du Service Analytique, en particulier Messieurs Mottet (RMN) et Stoll (CLHP).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹Brevets Français Rhône-Poulenc: ^aM. Julia, B.F. No. 2.122.694 (20 jan. 1971); ^bP. Chabardes, M. Julia et A. Menet, B.F. No. 2.171.497 (2 Fév. 1972); ^cP. Chabardes, M. Julia et A. Menet, B.F. No. 2.205.898 (8 nov. 1972); ^dM. Julia, B.F. No. 2.102.489 (5 août. 1970); ^eA. Menet et M. Julia, B.F. No. 2.211.940 (22 dec. 1972).
- ^{2a}P. S. Marchand, M. Rosenberger, G. Saucy, P. A. Wehrli, H. Wong, L. Chambers, M. P. Ferro et W. Jackson, *Helv. Chim. Acta* **59**, 387 (1976); ^bA. Fischli, H. Mayer, W. Simon et J. H. Stoller, *Helv. Chim. Acta* **59**, 397 (1976); ^cG. L. Olson, H. C. Cheung, K. D. Morgan, C. Neukom et G. Saucy, *J. Org. Chem.* **41**, 3287 (1976).
- ³J. S. Meek et J. S. Fowler, *J. Org. Chem.* **33**, 3422 (1967).
- ⁴L. Field et R. D. Clark, *Ibid.* **22**, 1129 (1957).
- ⁵L. Field, J. R. Hostein et R. D. Clark, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 2572 (1959).
- ⁶M. Julia et D. Arould, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 743 (1973).

- ⁷J. F. Bunnett, *Survey of Progress in Chemistry*, Vol. 5, p. 53. Academic Press, New York (1969) et *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 1897 (1972).
- ⁸A. K. Colter et R. E. Miller, *J. Org. Chem.* **36**, 1898 (1971).
- ⁹T. J. Wallace et J. E. Hofmann, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2739 (1963).
- ¹⁰G. Wunsch, K. Wintersberger et H. Geierhaas, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **369**, 33 (1969) et réf. citées.
- ¹¹W. Reif et H. Grassner, *Chem. Ing. Tech.* **45**, 646 (1973).
- ¹²J. F. Hyde, O. K. Johansson, W. H. Daut, R. F. Flemming, H. B. Laudenslager et M. P. Roche, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 5617 (1953).