

COMPOSES CYCLOBUTANIQUES-1, 3 DISUBSTITUES—V

CONFORMATION EN SOLUTION DES ACIDES PHENYL-3 ET CYCLOHEXYL-3 CYCLOBUTANECARBOXYLIQUES

R. ESCALE, J. P. GIRARD,* J. P. VIDAL, J. C. TEULADE, J. C. ROSSI et J. P. CHAPAT
 Laboratoire de Chimie organique pharmaceutique, Université de Montpellier I, 15 avenue Charles Flahault, 34060
 Montpellier-Cedex, France

(Received in France 6 December 1978)

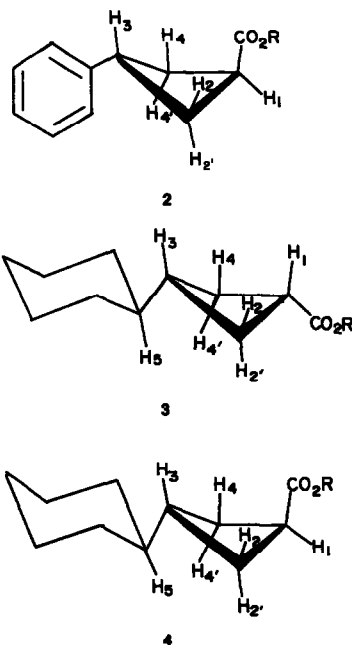
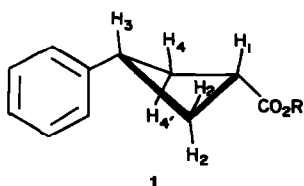
Résumé—Une analyse RMN ¹H (250 MHz et effet LIS) des acides phényl-3 et cyclohexyl-3 cyclobutanecarboxyliques en solution montre que ces composés présentent des géométries voisines de celles observées à l'état solide.

Abstract—Proton nuclear magnetic resonance spectra analysis (250 MHz and LIS) of 3-phenyl and 3-cyclohexyl cyclobutanecarboxylic acids indicate that structures are adopted in solution which are comparable to those of the crystalline state.

Très peu d'études concernent l'analyse conformationnelle des composés cyclobutaniques-1, 3 disubstitues 1-3 par RMN. Or, la structure particulière en solution de chacun des acides phényl-3 et cyclohexyl-3 cyclobutanecarboxyliques *cis* et *trans* était extrêmement intéressante à connaître, ayant nous même montré⁴ que la stéréoisomérisie jouait un rôle important dans l'activité antiinflammatoire de ces acides. Les acides *trans* sont les plus actifs, ce qui semble indiquer que la spécificité d'action est liée aux motifs structuraux.

Théoriquement, les acides phényl-3 et cyclohexyl-3 cyclobutanecarboxyliques *cis* et *trans* peuvent être considérés comme conformationnellement homogènes, les groupes phényle et cyclohexyle devant occuper exclusivement une position équatoriale.† Cette hypothèse, déjà envisagée par Lillien et Doughty¹ dans le cas des isopropyl-3 cyclobutanols et cyclobutylamines, conduit à retenir (Schéma 1) une conformation diéquatoriale pour les acides 1a et 3a *cis* et équatoriale-axiale pour les acides 2a et 4a *trans*, la grande stabilité thermodynamique de l'isomère *cis* s'accordant avec les conformations proposées qui sont, par ailleurs, celles que l'on obtient par étude rayons-X de ces mêmes acides.⁵

L'objet de notre travail est l'analyse des spectres RMN du proton des acides 1-4 avec pour intérêt principal une approche comparative de la géométrie du cycle butanique-1, 3 disubstitué en solution et à l'état solide.



R: indice a = H b = CH₃

Schéma 1.

RESULTATS ET DISCUSSION

Déplacements chimiques. Pour l'ensemble des composés examinés, les déplacements chimiques des différents protons ont pu être attribués sans ambiguïté (Tableaux 1 et 2). Le passage du substituant phényle (composés 1 et 2) au substituant cyclohexyle (composés 3 et 4) montre un fort blindage pour le proton H₃ (Schéma 1), ce dernier étant masqué par les protons méthyléniques du noyau cyclobutanique pour les composés 3 et 4. Par contre, une faible variation du déplacement chimique est observée pour le proton H₁,

†Les termes équatorial et axial seront utilisés à la place des termes pseudo-équatorial et pseudo-axial.

Tableau 1. Caractéristiques en RMN des composés 1 et 2. Protons (CDCl₃, δppm/TMS)*

	H ₃	H ₁	H ₂ (H ₄)	H _{2'} (H _{4'})	Phényl	R
1a	3.466	3.156	2.642	2.464	7.220	—
1b	3.442	3.116	2.608	2.424	7.220	3.686
2a	3.816	3.208	2.757	2.500	7.210	—
2b	3.774	3.154	2.702	2.443	7.210	3.746

Protons (CDCl₃, J Hz)*

	² J _{gem}	³ J _{trans}	³ J _{cis}	⁴ J _{trans}	⁴ J _{cis}
1a	J _{22'} = J _{44'}	J _{32'} = J _{34'}	J ₃₂ = J ₃₄	J ₂₄ = J _{24'}	J ₁₃ = 0.0
et	-10.79	10.20	8.27	-0.85	J ₂₄ = 4.81
1b		J _{12'} = J _{14'}	J ₁₂ = J ₁₄		J _{24'} = 0.0
		9.87	8.0		
1a	J _{22'} = J _{44'}	J _{32'} = J _{34'}	J ₃₂ = J ₃₄	J ₁₃ (-)1.25**	J ₂₄ = 3.69
et	-11.88	8.67	8.69		
2b		J ₁₂ = J ₁₄	J _{12'} = J _{14'}	J ₂₄ = J _{24'}	J _{24'} = 0.0
		4.25	9.5	-0.87	

*Spectromètre 250 CAMECA (Δδ = ± 0.001 ppm; ΔJ = ± 0.20 Hz); température 22 ± 1°C.

**Signe non déterminé.

Tableau 2. Caractéristiques en RMN des composés 3 et 4. Protons (CDCl₃, δ ppm/TMS)*

	H ₃	H ₁	H ₂ (H ₄)	H _{2'} (H _{4'})	cyclohexyle	R
3a	masqué	2.93	2.24	1.90	1.65; 1.15 et 0.76	—
3b	masqué	2.90	2.23	1.88	1.65; 1.15 et 0.76	3.64
		1.90				
4a	masqué	3.02	2.23	2.02	1.67; 1.16 et 0.78	—
4b	masqué	2.96	2.24	1.99	1.67; 1.16 et 0.78	3.67
		1.91				

Protons (CDCl₃, J Hz)*

	³ J _{trans}	³ J _{cis}
3b**	J _{32'} = J _{34'} = 9.5	J ₃₂ = J ₃₄ = 8.5
	J _{12'} = J _{14'} = 9.5	J ₁₂ = J ₁₄ = 7.75
4a	J ₁₂ = J ₁₄ = 4.5	J _{12'} = J _{14'} = 8.75
4b***	J ₁₂ = J ₁₄ = 4.5	J _{12'} = J _{14'} = 9.0

*Spectromètre Varian HA 100 (Δδ = ± 0.02 ppm; ΔJ = ± 0.50 Hz); température 27 ± 1°C.

**Constante de couplage mesurée en présence de 31.9 mg (30 μmoles) d'Eu(Fod)₃. La constante de couplage ³J_{aa} entre H₃ et H₅ (proton du cycle) est de 9.35 Hz.

***Constante de couplage mesurée en présence de 10.6 mg (10.22 μmoles) d'Eu(Fod)₃.

(Tableaux 1 et 2). Le proton H₁ est donc le proton en α de la fonction acide ou ester. On constate que les protons équatoriaux H₂ et H₄ résonnent à des champs plus faibles que les protons axiaux H_{2'} et H_{4'}. Ces observations sont en accord avec celles décrites dans la littérature.^{1-3, 6, 7}

Les déplacements induits par l'Eu(Fod)₃ sur les esters méthyliques correspondants 1b, 2b, 3b et 4b corroborent ces résultats. Par ailleurs la deutériation du proton en α de la fonction acide pour les composés 1a et 2a confirme

l'attribution des déplacements chimiques pour les protons H₁ et H₃.

Configuration et conformation. La configuration des acides 1a, 2a, 3a et 4a a été établie par voie chimique.^{4,8} Elle est confirmée en RMN par la faible valeur de la constante de couplage ³J_{trans} pour les acides 2a (³J₁₂ = ³J₁₄ = 4.25 Hz; Tableau 1) et 4a (³J₁₂ = ³J₁₄ = 4.5 Hz; Tableau 2).

D'une manière générale, les valeurs des constantes de couplage (Tableaux 1 et 2) pour ces composés sont du même ordre de grandeur que celles habituellement rencontrées dans les composés cyclobutaniques.^{2, 3, 7, 9-11}

Acides et esters 1 et 2

L'analyse des spectres de RMN enregistrés à 250 MHz (Tableau 1) est celle d'un système AA'BB'XY pour les composés phényl-3 cyclobutaniques *cis* 1a et 1b et *trans* 2a et 2b. L'analyse au premier ordre des parties X et Y est une bonne approche pour la connaissance des constantes de couplage ³J et transannulaires ⁴J. De plus, les spectres de RMN des acides correspondants deutériés en α de la fonction acide, enregistrés dans les mêmes conditions, ont facilité l'analyse de la partie AA'BB' du système. Des simulations successives (programme LAOCOON) des spectres dessinés sur traceur Benson ont permis d'affiner les valeurs J et δ avec une précision de ± 0.20 Hz pour les J. Le grand nombre de recouvrements des raies de transition n'a pas permis d'effectuer un calcul itératif du système.

Toutefois, l'appréciation des valeurs des constantes de couplage (Tableau 1) permet de déterminer la conformation de chacun des isomères 1a et 1b et 2a et 2b.

C'est ainsi que les valeurs élevées des constantes de couplage ³J_{trans} (²J₁₂; ³J₃₂) = 9.87 et 10.20 Hz et ³J_{cis} (³J₃₂; ³J₁₂) = 8.27 et 8.0 Hz et les valeurs des constantes de couplage transannulaires ⁴J_{cis} (⁴J₂₄) = 4.81 Hz et ⁴J_{cis} (⁴J_{24'}) = 0.0 Hz impliquent obligatoirement une conformation gauche diéquatoriale unique pour l'acide phényl-3 cyclobutanecarboxylique *cis* 1a et son ester 1b.

Dans le cas des isomères *trans* 2a et 2b, les valeurs de ³J_{trans} (J₃₂; J₃₄) = 8.67 Hz et (J₁₂; J₁₄) = 4.25 Hz con-

duisent à admettre l'existence préférentielle^{11,12} du conformère présentant le substituant phényle en position équatoriale et la fonction acide ou ester en position axiale.

Comme ${}^4J_{cis}({}^4J_{24}) = 3.69$ Hz et ${}^4J_{cis}({}^4J_{2'4'}) = 0.0$ Hz, la conformation préférentielle de l'acide phényl-3 cyclobutanecarboxylique *trans* 2a et de son ester 2b est gauche et unique (Schema 1).

Acides et esters 3 et 4

Dans le cas des composés cyclohexyl-3 cyclobutaniques 3a et 3b et 4a et 4b, l'analyse du système AA'BB'XY n'a pu être réalisée en raison de la complexité des spectres et de la superposition des signaux (Tableau 2).

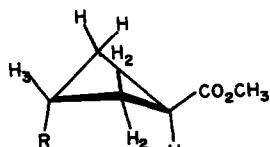
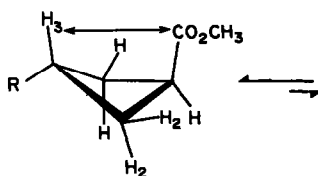
Nous nous sommes donc tournés vers un examen comparatif des spectres de RMN des esters 1b à 4b après complexation par l'Eu(Fod)₃. Notons que la similitude des spectres de RMN des couples acides-esters correspondants 1 à 4 est en faveur d'une même géométrie pour ces couples (Tableaux 1 et 2).

Que 3a et 3b existent principalement dans une conformation gauche diéquatoriale peut être immédiatement déduit de l'analyse comparée des spectres de 3 et 1 (Tableaux 1 et 2). 3b présente, effectivement, des valeurs de ${}^3J_{cis}(J_{12} = 7.75)$ et ${}^3J_{trans}(J_{12'} = 9.5)$ très proches de celles observées pour 1a et 1b (Tableau 1). Enfin, la forte valeur $J_{35} = 9.35$ observée pour le couplage H₃H₅ correspond bien à un 3J diaxial et indique que 3 doit se trouver exclusivement dans la conformation décrite dans le Schéma 1.

Dans le cas de 4a et 4b, les valeurs observées (Tableau 2) pour ${}^3J_{trans}(J_{12} = J_{14} = 4.5)$ et ${}^3J_{cis}(J_{12'} = J_{14'} = 8.75 - 9.0)$ sont voisines de celles de 2a et 2b ce qui implique que la fonction acide ou ester est en position axiale et le substituant cyclohexyle équatorial.

Cette conformation privilégiée 4b a été confirmée grâce à Eu(Fod)₃, méthode qui permet d'évaluer les équilibres conformationnels.^{13,14}

Le Schéma 2 met clairement en évidence, dans l'équilibre conformationnel, l'importance du proton H₃ qui occupe une position axiale ou équatoriale selon l'épimère considéré. Le composé de référence est l'ester 2b qui se trouve dans la conformation équatoriale-axiale dans laquelle H₃ et le groupe -CO₂CH₃ sont en interaction-1, 3 diaxiale.



4b, R' = CYCLOHEXYLE
2b, R' = PHENYLE

Schéma 2.

Le principe de la méthode consiste à comparer les valeurs respectives des paramètres Δ_{H_3} (composé 4b) et $\Delta_{H_{3ax}}$ (composé 2b) définis par l'expression $\Delta\delta_{H_3}/(\Delta\delta_{H_2} +$

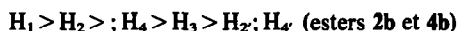
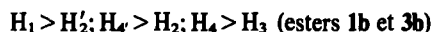
$\Delta\delta_{H_2})$. Le calcul montre que la valeur $\Delta_{H_3} = 0.36$ pour 4b est identique à celle du composé modèle 2b ($\Delta_{H_{3ax}} = 0.37$), valeur de référence caractéristique de la position axiale pour le proton H₃.

Geometrie du cycle cyclobutanique

Conformation et distances interatomiques. L'étude des déplacements induits par Eu(Fod)₃ pour les esters 1b à 4b a permis de déterminer les valeurs du paramètre Δ_{H_i} défini comme précédemment pour les différents protons H_i du cycle butanique (Schéma 3), Δ_{H_i} dépendant de la distance entre la fonction complexée par Eu(Fod)₃ et le proton H_i considéré.

Le tracé de δ_{H_i} de chaque proton en fonction de la concentration en Eu(Fod)₃ étant linéaire, la conformation des esters 1b à 4b n'est pas affectée par le réactif de complexation. De plus les protons H₂, H₄ et H_{2'}, H_{4'} se déplaçant par paire (système AA'BB'XY), le réactif se trouve dans le plan de symétrie déterminé par les atomes C₃, C₁ et C_{1'} du cycle butanique. La complexation a lieu au niveau du carbonyle¹⁵ et l'atome d'euprium se situe très sensiblement sur l'axe C=O et à environ 3-4 Å de l'atome de carbone C₁.^{16,17}

Les résultats expérimentaux concernant les déplacements chimiques de chaque proton cyclobutanique congnés ci-après:



concordent avec les déplacements théoriques obtenus suivant la méthode graphique de Wing *et al.*¹⁸ Une étude sur modèles moléculaires montre que ces conditions sont satisfaites si le groupe CO₂CH₃ occupe la position du rotamère représenté dans le Schéma 3.

Il devient alors possible de comparer (Tableau 3) les valeurs Δ_{H_i} avec les distances interatomiques C₁, H_i correspondantes obtenues à partir de l'étude par rayons-X des acides 2a, 3a et 4a.⁵

L'excellente concordance entre les valeurs Δ_{H_i} et les distances C₁H_i est compatible avec des conformations en solution proches de celles déterminées à l'état cristallisé.

Angle de plissement du cycle. Dans le Tableau 4, nous indiquons les valeurs de l'angle de plissement du cycle θ déterminées par RX. Son calcul à partir des résultats RMN est possible si l'on admet qu'il y a transmission conformationnelle, c'est-à-dire, si $\alpha = \Phi$; θ est alors déduit de α par des relations de type: $\cos \theta = 2 \cos(\alpha - 1)^3$ ou $\theta/2 = \sqrt{2/2} \times \text{tg } \alpha$.¹⁹

La connaissance de Φ implique cependant l'élaboration d'équations type Karplus^{3,12,19} établies à partir des ${}^3J(J = f(\Phi))$.

Tenant compte de l'imprécision de la valeur des angles dièdres de type (HCCH) déterminés par RX qui peut être au maximum de $\pm 5^\circ$, la comparaison de valeurs de Φ et α dans le cas des acides 2a à 4a semble indiquer qu'il n'y a pas transmission conformationnelle.

Soulignons, par ailleurs, que les angles dièdres Φ obtenus par RX sont en accord avec les valeurs des constantes de couplage 3J . En particulier, les constantes de couplage ${}^3J_{trans}$ (${}^3J_{ee} = 4.25$ et 4.5) sont compatibles avec un angle dièdre de 105° proche du minimum de la courbe de Karplus (cf. remarque a, Tableau 4).

Les résultats cristallographiques montrent que les angles de plissement des acides 2a à 4a ont des valeurs proches de celles déjà rencontrées²⁰ pour ce type de

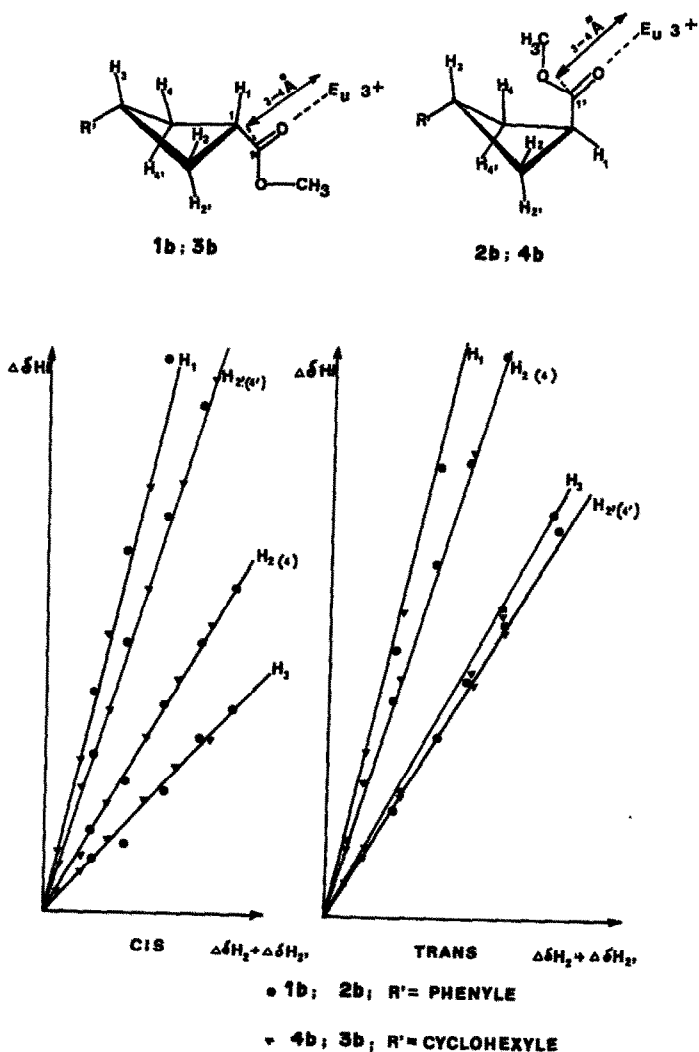


Schéma 3.

Tableau 3.

C ₁ H ₁	Distance C ₁ , H ₁ * et Δ _{H₁} = Δδ _{H₁} /Δδ _{H₂₍₆₎} + Δδ _{H₂₍₄₎} **		Δ _{H₂₍₆₎}	C ₁ H ₂₍₄₎	Δ _{H₂₍₄₎}	C ₁ H ₃	Δ _{H₃}
	Δ _{H₁}	C ₁ H ₂₍₄₎					
1	—	0.88	—	0.35	—	0.65	0.23
2	2.10	0.87	2.62	0.65	3.28	0.35	2.92
3	2.16	0.85	3.24	0.35	2.63	0.64	3.96
4	2.05	0.86	2.66	0.66	3.23	0.34	2.97

*Distance RX en Å (±0.05)

**Calculé par la méthode des moindres carrés (r² = 0.998 à 1.000)

composé. Il est intéressant de noter que les données RMN voisines pour 2a et 4a sont compatibles avec les valeurs θ proches (23 et 26°). Par analogie, on peut envisager pour l'acide *cis* 1a (liquide à température ambiante) une valeur de θ de l'ordre de 31° proche de celle établie pour 3a et en accord avec une constante de couplage $^4J_{cis}$ de 4.8 Hz.^{2,3,6,21}

CONCLUSION

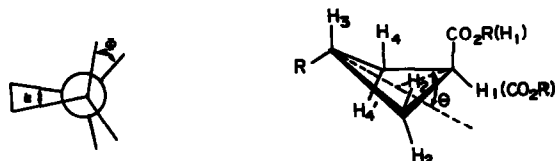
Cette étude a donc permis de mettre en évidence l'existence de conformations gauches uniques pour chacun des quatre acides phényl-3 et cyclohexyl-3 cyclo-

butanecarboxyliques *cis* et *trans* qui présenteraient des géométries voisines en solution et à l'état solide.

PARTIE EXPERIMENTALE

La synthèse des acides phényl-3 et cyclohexyl-3 cyclobutane carboxyliques *cis* et *trans* a déjà été décrite.⁴ Les acides phényl-3 cyclobutane-1-d₁ carboxyliques *cis* et *trans* sont obtenus à partir de l'acide phényl-3 cyclobutane-1, 1 dicarboxylique²² suivant la méthode décrite par Price *et al.*,²³ avec un rendement de 60%. La séparation des isomères est réalisée par chromatographie moyenne pression (modèle ISCO UA5, colonne gel de silice 60 prête à l'emploi (Merck)). Le mélange éther-hexane est utilisé comme solvant.²⁴

Tableau 4.



Composé	$^3J(\text{Hz})^a$	Φ^b	$\alpha^\circ(\text{C}_1\text{C}_2\text{C}_3\text{C}_4)$	θ^d
2	$J_{32} = J_{34} = 8.69$	$\text{H}_3\text{C}_3\text{C}_4\text{H}_4 : 28^\circ$	19°	26°
	$J_{12} = J_{14} = 4.25$	$\text{H}_3\text{C}_3\text{C}_2\text{H}_2 : 31^\circ$		
	$J_{12} = J_{14} = 9.5$	$\text{H}_1\text{C}_1\text{C}_2\text{H}_2 : 105^\circ$		
	$J_{32} = J_{34} = 8.67$	$\text{H}_1\text{C}_1\text{C}_4\text{H}_4 : 107^\circ$		
3	$J_{32} = J_{34} = 8.5$	$\text{H}_3\text{C}_3\text{C}_2\text{H}_2 : 31^\circ$	22°	31°
	$J_{32} = J_{34} = 9.5$	$\text{H}_3\text{C}_3\text{C}_2\text{H}_2 : 168^\circ$		
	$J_{12} = J_{14} = 7.75$	$\text{H}_1\text{C}_1\text{C}_2\text{H}_2 : 39^\circ$		
	$J_{12} = J_{14} = 9.5$	$\text{H}_1\text{C}_1\text{C}_2\text{H}_2 : 174^\circ$		
4	$J_{12} = J_{14} = 4.5$	$\text{H}_1\text{C}_1\text{C}_2\text{H}_2 : 105^\circ$	16°	23°
	$J_{12} = J_{14} = 8.75; 9.0$	$\text{H}_1\text{C}_1\text{C}_2\text{H}_2 : 24^\circ$		

^aJ = constante de couplage (voir tableaux 1 et 2). La détermination des rapports existant entre les constantes de couplage ³J et les angles dièdres Φ est donnée par une équation de type Karplus, de la forme $J = A \cos^2 \Phi + B \cos \Phi + C$, dans laquelle $A = 6.7$; $B = 0$ et $C = 3.8$. Cette équation est donnée sur proposition du rapporteur que nous remercions également pour ses observations concernant la précision de la mesure de Φ par RX (remarque b).

^b Φ angle dièdre entre deux protons vicinaux déterminé par RX ($\pm 5^\circ$). Les positions des atomes d'hydrogène ont été affinées (5).

^c α angle de torsion du cycle déterminé par RX ($\pm 0.5^\circ$)

^d θ angle de plissement du cycle déterminé par RX ($\pm 0.5^\circ$).

Acide phényl-3 cyclobutane-1 d₁ carboxylique cis

Huile; IR (film): $\nu(\text{C}=\text{O}) 1695 \text{ cm}^{-1}$; RMN (CDCl_3): 10.5 (1H, OH), 7.21 (5H, C_6H_5), 3.48 (1H, m, $J = 8.25$, $J = 10.25$), 2.65 (2H, m), 2.46 (2H, m). SM = 177 (deutériation 98–99%).

Acide phényl-3 cyclobutane-1 d₁ carboxylique trans

F^{ether}-hexane = 65°; IR (KBr): $\nu(\text{C}=\text{O}) 1695 \text{ cm}^{-1}$; RMN (CDCl_3): 11.98 (1H, OH), 7.21 (5H, C_6H_5), 3.81 (1H, m, $J = 8.75$), 2.74 (2H, m), 2.48 (2H, m); SM = 177 (deutériation 98–99%).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹I. Lillien et R. A. Doughty, *Tetrahedron* 23, 3321 (1967); ^bI. Lillien et R. A. Doughty, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 155 (1967).
²K. B. Wiberg et D. E. Barth, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 5124 (1969).
³B. Lemarie, B. Brailion, M. C. Lasne et A. Thuillier, *J. Chim. Phys.* 74, 799 (1977).
⁴R. Escale, J. P. Girard, P. Vergnon, J. P. Chapat et J. C. Teulade, *Eur. J. Med. Chem.* 13, 449 (1978).
⁵J. P. Declercq, G. Germain, R. Roques, R. Escale, J. P. Girard, J. C. Rossi et J. P. Vidal, *J. Chem. Res.* à paraître (1980).
⁶R. M. Moriarty, Stereochemistry of cyclobutanes and heterocyclic analogs Dans *Tropics in Stereochemistry* (Ed. E. L. Eliel et N. L. Allinger), Vol. 8. Interscience New York 318 (1974).
⁷K. B. Wiberg, D. E. Barth et W. E. Pratt, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 4286 (1977).
⁸J. A. Caputo et R. Fuchs, *Tetrahedron Letters* 4729 (1967).
⁹C. Cistero, G. Fronza, R. Mondelli, S. Bradamante et G. A. Pagani, *J. Magn. Reson.* 15, 367 (1974).
¹⁰A. Gamba et R. Mondelli, *Tetrahedron Letters* 2133 (1971).
¹¹C. Cistero, G. Fronza, R. Mondelli, S. Bradamante et G. A. Pagani, *J. Magn. Reson.* 17, 219 (1975).
¹²R. M. Dodson, E. H. Janics et G. Klose, *J. Org. Chem.* 35, 2520 (1970).
¹³K. L. Servis et D. J. Bowler, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 3392 (1973).
¹⁴K. L. Servis, D. J. Bowler et C. Ischii, *Ibid.* 97, 73 (1975).
¹⁵H. Hart et G. M. Cove, *Tetrahedron Letters* 625 (1971).
¹⁶J. K. M. Sanders et D. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 641 (1971).
¹⁷P. V. Demarco, B. J. Cerimele, R. W. Crane et A. L. Thakkar, *Tetrahedron Letters* 34, 3539 (1972).
¹⁸R. M. Wing, T. A. Early et J. J. Veibel, *Ibid.* 4153 (1972).
¹⁹A. A. Fomichev, R. G. Kosyanovskiy, I. A. Zon, K. S. Zakharov, I. M. Gella et V. I. Markov, *Dokl. Akad. Nauk. SSR* 204, 644 (1972).
²⁰F. A. Cotton et B. A. Frenz, *Tetrahedron* 30, 1587 (1974).
²¹K. B. Wiberg, G. M. Lampman, R. P. Ciula, D. S. Connor, P. Schertler et J. Lavanish, *Ibid.* 21, 2749 (1965).
²²R. Escale, J. P. Girard, P. Vergnon, G. Grassy, J. P. Chapat et R. Granger, *Europ. J. Med. Chem.* 12, 501 (1977).
²³C. C. Price, E. L. Eliel et R. J. Convery, *J. Org. Chem.* 22, 347 (1975).
²⁴C. Beard et A. Burger, *Ibid.* 27, 1647 (1962).