

COMPOSES HETEROCYCLIQUES SPIRANNIQUES—V

ETUDE CONFORMATIONNELLE DE COMPOSES DE LA FAMILLE DES OXA-1 SPIRO [n.5] ALCANES[†]

P. PICARD* et J. MOULINES

Laboratoire de Chimie Appliquée, Université de Bordeaux I, 351, cours de la Libération, 33405 Talence, France

(Received in France 13 May 1977; Received in the UK for publication 30 August 1977)

Résumé—L'utilisation de méthodes physiques (RMN protonique essentiellement) nous a permis de déterminer les énergies libres caractérisant l'équilibre conformationnel de nombreux composés de la famille des oxa-1 spiro [n.5] alcanes. Si la préférence de l'oxygène pour la position axiale est toujours observée, on constate, lors du passage de $n = 5$ à $n = 4$, un abaissement des valeurs de $-\Delta G^\circ$. Des données obtenues dans l'état cristallin (diffraction des rayons X) montrent que cette évolution correspond à un allègement des interactions syn-axiales les plus sévères, la forme chaise de la partie cyclohexanique étant très peu modifiée par la jonction spirannique.

Abstract—The conformational equilibrium constants for a number of 1-oxaspiro [n.5] alkanes ($n = 5$ and 4) have been determined by physical methods, essentially proton magnetic resonance. If the conformer with axial oxygen is always favoured, the ΔG° values, however, decrease going from $n = 5$ to $n = 4$. Data in the crystalline state (X-ray diffraction) show that this decrease agrees well with relief of the strongest syn-axial compression, the chair form of cyclohexane moiety being unaltered.

Alors que les dérivés cyclohexaniques gem-disubstitués ont fait l'objet de nombreuses études conformationnelles, le comportement des composés spiranniques—qui présentent un cas particulier de substitution géminaline—n'a suscité que peu de travaux, les plus notables étant ceux qu'Eliel a consacrés aux thiocétals cycliques de la cyclohexanone.¹

Nous avons, pour notre part, examiné une série de composés appartenant à la famille des oxa-1 spiro [n.5] alcanes avec $n = 4$ et $n = 5$ (voir Tableau 1).

Les molécules mobiles M existent sous deux conformations en équilibre: a (oxygène axial) et e (oxygène équatorial). Les molécules conformationnellement homogènes prises comme modèles sont les dérivés

tertiobutylés cis A (oxygène axial) et trans E (oxygène équatorial).

La méthode² basée sur l'équilibration chimique des dérivés tertiobutylés A et E nécessite l'emploi d'un réactif capable de provoquer l'ouverture de l'hétérocycle au niveau du carbone spirannique et sa refermeture sur ce même carbone sans dégradation de la molécule. En pratique, ces exigences ne sont satisfaites que pour les lactones 4A et 4E, 14A et 14E. Nous avons alors identifié la constante d'équilibre conformationnel K à la constante de l'équilibre d'épimérisation en supposant que le groupe tertiobutyle n'amène aucune perturbation.

L'utilisation de la méthode infrarouge implique la présence d'un vibrateur dont la fréquence soit sensible aux effets conformationnels; dans le cas présent il ne peut s'agir que du vibrateur C—O. Malheureusement l'attribution des bandes d'absorption qui lui correspondent n'a pu être faite que pour l'oxa-1 spiro [4.5] décane 1.³ Nous avons adopté l'hypothèse classique⁴ selon laquelle les coefficients d'extinction d'une même vibration pour des molécules semblables (dans un même solvant) sont égaux:

$$\epsilon_a = \epsilon_A^{\text{ext}} \quad \text{et} \quad \epsilon_e = \epsilon_E^{\text{ext}}$$

La mise en oeuvre des méthodes RMN requiert la recherche préalable d'une sonde conformationnelle convenable. L'examen des spectres des composés A et E en résonance protonique montre que le seul hydrogène qui puisse en tenir lieu est celui porté par le carbone "n".⁵ En effet, lorsqu'il passe d'un site axial à un site équatorial, le signal qui lui correspond subit de façon systématique^{6,7} un déplacement vers les champs forts.⁸ Néanmoins certaines limitations apparaissent: (a) les signaux de H_n doivent se dégager nettement de tous les autres, en particulier de ceux dus aux protons cyclohexaniques; il faut donc que l'hétérocycle ait une structure appropriée, (b) la différence ($\delta_a - \delta_e$) des déplacements chimiques de H_n est généralement de l'ordre de 5 à 10 Hz (à

[†]Ce travail constitue une partie de la thèse de Doctorat d'Etat de P. Picard (Bordeaux, 17 Juin 1975; No. d'enregistrement au CNRS: A.O. 11 553).

[‡]Il s'agit du carbone hétérocyclique lié au carbone spirannique.

³Le signal RMN des protons exocycliques a déjà été utilisé pour l'analyse conformationnelle de systèmes cyclohexaniques.⁷⁻¹³

Tableau I. Oxa-1 spiro [4.5] décanes

COMPOSÉ M	TEMP. ° 2°C	SOLVANT	% OXYGÈNE AXIAL	-ΔG° kcal/mole	MÉTHODE ^a	MÉT.
	+ 35	CS ₂	68 ± 2	0,46 ± 0,06	IR	• S
	- 88	CD ₃ COCD ₃	55	0,07	I _n	• 11
	- 80	CFCl ₃	61 ± 0,5	0,17 ± 0,01	I _n	18
	- 80	CD ₃ OD/CDCl ₃	41,5 ± 0,2	-0,133 ± 0,005	I _n	11
		CFCl ₃	53 ± 0,5	0,05 ± 0,01	I _n	19
	+ 80	diglyme/H ₂ O	60 ± 1	0,28 ± 0,03	Eq	• S
	- 78	CS ₂	62 ± 1	0,20 ± 0,03	I _n	•
	- 86	CD ₃ COCD ₃	63	0,20	δ _n	11
	- 75	CD ₃ COCD ₃	55 ± 3	0,08 ± 0,05	I _n	•
	- 80	CS ₂	72 ± 1	0,38 ± 0,02	I _n	•
		CD ₃ COCD ₃	64	0,22 ± 0,02	I _n	•
	- 76	CD ₃ COCD ₃	65 ± 1	0,24 ± 0,02	I _n	•
	+ 38	CS ₂	72 ± 2	0,59 ± 0,05	δ _n	•
		CD ₃ COCD ₃	68 ± 2	0,47 ± 0,05	δ _n	•
	- 80	CS ₂	86 ± 1	0,70 ± 0,03	I _n	• S
		CD ₃ COCD ₃	78 ± 1	0,49 ± 0,03	I _n	• S
	- 95	CD ₃ COCD ₃	80	0,50	I _n	•
	+ 80	diglyme/H ₂ O	75 ± 2	0,77 ± 0,07	Eq	•
	- 80	CD ₃ COCD ₃	78 ± 1	0,49 ± 0,03	I _n	•
	- 73	CD ₃ COCD ₃	81 ± 1	0,58 ± 0,03	I _n	•
	- 75	CS ₂	90 ± 1	0,87 ± 0,03	I _n	•
	- 70	CD ₃ COCD ₃	88 ± 1	0,81 ± 0,03	I _n	•

^a la présente étude

IR : méthode infrarouge utilisant les dérivés A et E comme modèles.

Eq : équilibration chimique des dérivés A et E

δ_n : méthode d'Elieel à partir des déplacements chimiques du proton H_nI_n : intégration après décoalescence du signal RMN de H_n

60 MHz); elle est trop faible pour que la méthode d'Eliel classique¹⁴ soit applicable avec une précision acceptable.¹⁵ Elle reste malgré tout suffisante pour la mise en œuvre de la méthode d'intégration après décoalescence¹⁶ à condition toutefois que la multiplicité des signaux considérés ne soit pas trop élevée. Les protons H_α doivent donc appartenir au système de spins le plus simple possible.

En conclusion les grandeurs caractérisant les équilibres conformationnels $\epsilon \rightleftharpoons \alpha$ pourront rarement être atteintes par plus d'une méthode, celle-ci pouvant d'ailleurs n'être pas la même d'un composé à l'autre.

RESULTATS

Malgré les difficultés que nous venons de souligner, nous avons pu appliquer à la plupart des composés étudiés la méthode RMN d'intégration après décoalescence. Toutefois dans le cas de la tétrahydrofurannone 5M la différence ($\delta_e - \delta_a$) à -70°C est la plus faible (inférieure à 5 Hz); la mesure précise de la surface des signaux correspondants ne devient alors possible qu'en augmentant leur séparation par addition d'une petite quantité d'Eu(DPM).¹⁷ Par ailleurs dans la méthylène lactone 7M les hydrogènes en 4 donnent un "triplet" par suite d'un couplage allylique avec les hydrogènes éthyléniques; les deux "triplets" obtenus après décoalescence se trouvent imbriqués car leur largeur est de l'ordre de ($\delta_e - \delta_a$). Cependant il est possible de les réduire à deux singulets—presqu'entièrement séparés—par irradiation¹⁸ des protons de la double liaison.

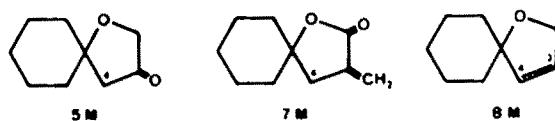


Schéma 2.

Par contre, la "simplicité" du spectre de l'éther insaturé 8M est très décevante du point de vue de l'analyse conformationnelle puisque l'hydrogène en 4 ne peut être distingué de celui en 3. Fort heureusement la raie unique qui leur correspond à température ordinaire se transforme à -80°C en un massif dont l'allure peut être reproduite par la superposition pondérée des parties AB observées pour les dérivés tertiobutylés 8A et 8E.¹⁹ On remarque alors que le groupe des raies qui se détache à champ faible est uniquement dû à l'hydrogène H₄ appartenant au conformère 8e (voir Fig. 1).

Dans la lactone insaturée 10M l'ampleur de l'écart ($\delta_e - \delta_a$) garantit non seulement la précision de l'intégration mais encore autorise l'application de la méthode d'Eliel. Toutefois, les valeurs de δ_e , δ_a et δ_c ne peuvent être portées dans la formule donnant K puisqu'elles ne sont pas mesurées à la même température. En effet, comme le montre une expérience effectuée sur les dérivés tertiobutylés 10A et 10E, il existe un effet intrinsèque de la température sur les déplacements chimiques (voir Fig. 2).

Cependant on constate que les points correspondant à δ_e et δ_a (à -80°C) se placent avec une bonne précision sur les droites décrivant respectivement les variations de δ_F et δ_A avec la température; il s'en suit, dans l'hypothèse hatibuelle⁹ où:

$$\Delta \delta_e / \Delta T = \Delta \delta_F / \Delta T \quad \text{et} \quad \Delta \delta_a / \Delta T = \Delta \delta_A / \Delta T$$

que $\delta_e = \delta_F$ et $\delta_a = \delta_A$ à toute température.⁹ Le remplacement de l'acétone par le sulfure de carbone est à l'origine d'une difficulté supplémentaire puisqu'on observe une dépendance entre le déplacement chimique et la concentration de la solution. Nous avons alors admis qu'à dilution infinie l'identité précédente restait vérifiée.

Pour cette lactone insaturée 10M en solution dans l'acétone nous avons pu en outre suivre la variation de la

¹Dans ces conditions on ne peut écarter a priori l'hypothèse d'un éventuel déplacement de l'équilibre conformationnel. Toutefois, il faut noter que le rapport molaire chélate/substrat utilisé est très faible, qu'aucun élargissement appréciable du massif des protons cyclohexaniques n'est observé et que surtout la valeur ΔG° ainsi obtenue s'intègre parfaitement dans l'ensemble de nos résultats.

²Nous nous sommes assurés que le rapport des intensités des raies n'est pas modifié par le découplage.

³Cette hypothèse est difficilement vérifiable car δ_e et δ_a ne peuvent être atteints expérimentalement que dans un intervalle de température très étroit (entre la décoalescence et la démixtion ou la congélation).

⁴Dans les cas rapportés par Jensen et Beck¹⁷ une telle identité n'a pu être obtenue.

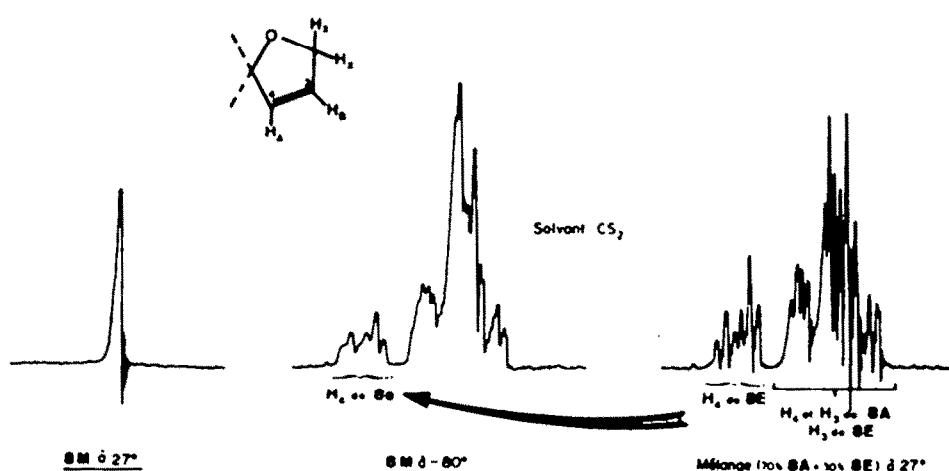


Fig. 1. Spectre RMN de l'éther insaturé 8: partie AB (protons oléfiniques en 3 et 4)

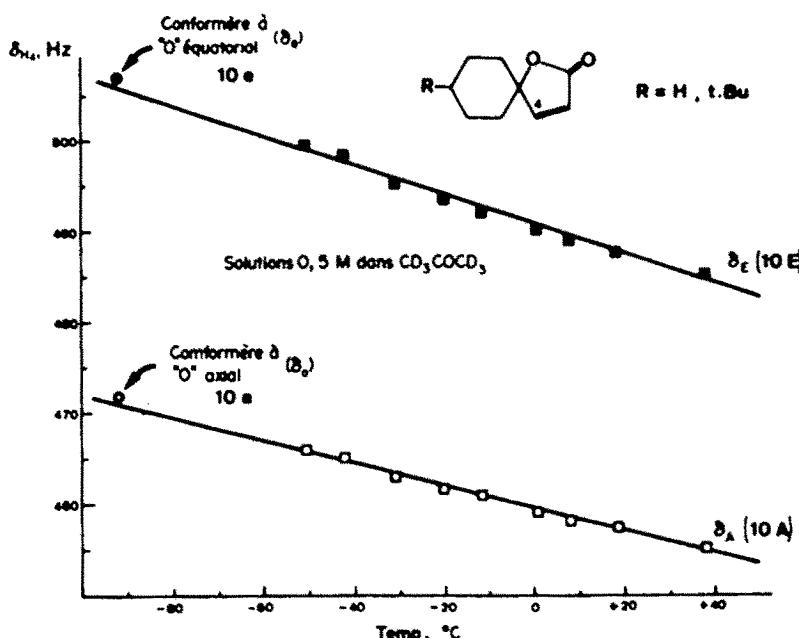


Fig. 2. Lactone 10: variation du déplacement chimique de H_4 avec la température.

constante d'équilibre conformationnel avec le température en utilisant la méthode d'Eliel modifiée par Reisse.¹⁵ Les points expérimentaux relevés entre +30 et -40°C permettent de tracer une droite de Van't Hoff ($\log K = f(1/T)$) dont les paramètres calculés par la méthode des moindres carrés conduisent à:

$$\Delta H^\circ = -610 \text{ cal/mole et } \Delta S^\circ = -0.1 \text{ cal/mole. degré.}$$

La Tableau I regroupe les résultats obtenus au cours de cette étude ainsi que ceux relevés dans la littérature. Nous considérerons que les valeurs ΔG sont pratiquement invariantes dans l'intervalle de température exploré; cette approximation paraît raisonnable dans la mesure où nous avons pu montrer sur un exemple (composé 10) que ΔH reste à peu près constant et que le terme entropique ΔS est très faible.

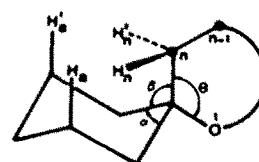
De l'examen du Tableau I se dégagent trois faits essentiels: (a) tous les composés manifestent une préférence nette pour la conformation à oxygène axial; (b) cette préférence conformationnelle est moins marquée dans la série des oxa-1 spiro [4.5] décanes ($n = 4$) que dans celle des oxa-1 spiro [5.5] undécanes ($n = 5$); (c) la modification de la constitution de l'hétérocycle n'entraîne généralement à l'intérieur d'une même série que de faibles variations.

DISCUSSION

La préférence conformationnelle est qualitativement explicable dans la mesure où l'interaction syn-axiale de l'oxygène est plus faible que celle des hydrogènes portés

par le carbone "n". En effet bien que la liaison C-O soit plus courte (1.43 Å) que la liaison C-C (1.54 Å), le rayon de Van der Waals de l'oxygène (1.4 Å) est bien inférieur à celui du groupement C_2H_5 (2.3 Å pour le méthyle). De fait l'énergie conformationnelle d'un groupe alcoxyle ou acyloxyde est donnée pour être nettement plus faible que celle d'un groupe alkyle ou alcényle.¹⁶

Sur le plan quantitatif, les résultats sont difficiles à interpréter d'une manière rigoureuse. En effet, les énergies libres conformationnelles que nous avons déterminées sont toutes inférieures à 1000 cal/mole¹⁷ et les variations observées d'un composé à l'autre demeurent faibles. Toutefois il apparaît que la réduction de la taille de l'hétérocycle (passage de $n = 5$ à $n = 4$) s'accompagne d'une diminution de l'énergie conformationnelle (environ 500 cal/mole lorsqu'on compare des composés de constitution voisine: 14 et 4, 17 et 7, 19 et 9). Malgré les réserves précitées, cette constatation nous a incité à examiner de près la géométrie des molécules étudiées. Dans ce dessein, nous avons effectué une étude par diffraction des rayons X d'un composé représentatif de chaque série. La tertiotbutyl-9 oxa-1 spiro [5.5] undécanone-2 trans 14E ($n = 5$) et la tertiotbutyl-8 oxa-1 spiro [4.5] décanone-2 trans 4E ($n = 4$) ont été choisies car: (1) elles sont stables et bien cristallisées (2) elles présentent par suite de leur configuration les interactions syn-axiales les plus sévères ($H_{4a}, H_{4b} \dots H_{5a}, H_{5b}$); (3) les valeurs ΔG définissant l'équilibre conformationnel des molécules mobiles 14M et 4M sont strictement comparables (équilibration chimique dans le même solvant aux mêmes températures).



¹⁵Dans tous les cas elles sont aussi nettement inférieures aux valeurs calculées par additivité des énergies conformatioannelles des groupes -OR et -CH₂R'.

¹⁶Comme les modifications de la géométrie du cycle cyclohexanique inhérentes à la présence du groupe tertiobutyle sont de peu d'ampleur et de nature identique dans 14E et 4E,¹¹ les résultats tirés de la comparaison de ces deux molécules peuvent être étendus aux conformères 14e et 4e.

Schéma 3.

Les résultats de l'analyse cristallographique²⁰ (Tableau 2) montrent essentiellement que lors du passage de $n = 5$ à $n = 4$: (a) la partie cyclohexanique ne subit pas de déformation appréciable et conserve une bonne forme chaise. En effet l'angle de valence moyen demeure inchangé et l'angle de torsion moyen conserve une valeur proche de celle rencontrée dans le cyclohexane lui-même²¹ ou dans les cyclohexanes gem-disubstitués²²; (b) aucune déviation à "l'axialité" du chaînon $C_{spiro}-C_n$ ne se manifeste puisque l'angle β ne varie pratiquement pas bien que l'angle θ ait diminué; (c) par contre les distances intramoléculaires entre H_a , H'_a et $H_{a'}$, $H'_{a'}$ augmentent sensiblement.

Ces données suggèrent donc que l'abaissement des valeurs de ΔG° qui se manifeste lors du passage de la série de l'oxa-1 spiro [5.5] undécane à la série de l'oxa-1 spiro [4.5] décane proviendrait d'un allègement des interactions syn-axiales les plus sévères sans que pour autant la forme chaise de la partie cyclohexanique s'en trouve altérée.

Par ailleurs, l'examen de données cristallographiques relatives à des composés renfermant des motifs hétérocycliques identiques à ceux rencontrés dans nos molécules montre que le changement de constitution de l'hétérocycle n'entraîne pas de modification appréciable de la géométrie du fragment $O-C-C$ (correspondant à $O_1-C_{spiro}-C_n$). L'angle θ , par exemple, demeure voisin de 104° dans un système furannique²³⁻²⁷ et proche de 111° dans un système pyrannique.²⁸⁻³⁰ Dès lors la faiblesse des variations des valeurs de ΔG° à l'intérieur de chacune des deux séries est bien compréhensible. Certaines d'entre elles sont d'ailleurs vraisemblablement imputables au solvant. En effet, chaque fois que l'expérience est possible (composés 8, 10 et 19), on constate que le remplacement du sulfure de carbone par l'acétone (c'est-à-dire une augmentation de la polarité du solvant) entraîne une diminution de la valeur de ΔG° . Pour le composé 3, Uebel¹¹ a même signalé une inversion de la préférence conformationnelle que Jones et Katritzky¹⁰ n'ont pas retrouvée en opérant dans un solvant ne pouvant s'associer par liaison hydrogène.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

(Avec la collaboration technique de A. M. Lamidey et M. Petraud.)

Les préparations de certains composés utilisés au cours de cette étude ont déjà été décrites: 1, 4 et 14 Réf. 3; 8 et 10 Réf. 6a; 5 Réf. 6b; 20 Réf. 32. Les acétoxy-3 oxa-1 spiro [4.5] décènes-3 9 proviennent de la transestérification acido-catalysée de l'acétate d'isopropényle³¹ avec les tétrahydrofurannes 5 correspondantes. L'acétoxy-4 diméthyl-3,3 oxa-1 spiro [5.5] undécène-4 19 s'obtient de même à partir de la diméthyl-3,3 oxa-1 spiro [5.5] undécane-4 dont la synthèse sera publiée ultérieurement. Les méthylène-3 oxa-1 spiro [4.5] décènes-2 7 sont préparées par application de la méthode de van Tamelen³² aux carboxy-3 oxa-1 spiro [4.5] décènes-2²⁸: 7A (cis) $F = 84^\circ\text{C}$ (pentane); 7E (trans) $F = 88^\circ\text{C}$ (pentane). La diméthyl-3,3 oxa-1 spiro [5.5] undécanedione-2,4 17 résulte de la méthylation de la méthyl-3 oxa-1 spiro [5.5] undécanedione-2,4 préparée selon Réf. 35: $F = 72^\circ\text{C}$ (pentane).

Équilibrations chimiques

Chaque lactone isomère A pure et E pure (50 mg) en solution dans un mélange de diglyme (2 cm³) et d'acide sulfurique à 50% (5 cm³) est chauffée dans un bain d'huile thermostaté. A la température de 80°C l'état d'équilibre est atteint en 15 h pour les dérivés 14A et 14E, en 2 h environ pour les dérivés 4A et 4E. On dilue alors avec 20 cm³ d'eau, on neutralise avec du bicarbonate de sodium et on extrait à l'éther. La composition du produit brut

Tableau 2.

	$n = 5$	$n = 4$	Molécule I	Molécule II
angle θ	111°,1	104°	103°	
angle α	108°,8	111°	110°	
angle β	114°,1	112°	115°	
<i>Noyau cyclohexanique</i>				
angle de valence moyen	111°,3	111°,7	111°,2	
angle de torsion moyen	55°,2	56°,7	57°,5	
<i>Distances intramoléculaires</i>				
$H_a \dots H_a$	2.22 Å	2.49 Å	2.24 Å	
$H_a \dots H'_a$	2.41	3.11	2.77	
$H_a \dots H_{a'}$	2.86	3.05	2.60	

* La maille cristalline renferme deux molécules indépendantes de géométrie très voisine.

ainsi récupérée (de manière quantitative) est ensuite établie par chromatographie en phase gazeuse sur un appareil Aerograph 1520 équipé d'une colonne de silicone fluoré (QF, à 5% sur Aeropak). Les pourcentages relatifs des lactones isomères sont déterminés par découpage et pesée des pics (après étalement) en tenant compte de chromatogrammes d'étalonnage préalablement établis dans les mêmes conditions. Chaque équilibrage est répété au moins trois fois et pour chaque analyse cinq chromatogrammes sont relevés.

Analyse conformationnelle par IR

Les spectres IR ont été obtenus à l'aide d'un spectromètre Beckman IR 12 ou Perkin-Elmer 225 équipé de 4 réseaux. Les substances ont été examinées en solution dans le sulfure de carbone dans une cellule dont nous avons maintenu l'épaisseur l constante.

Nous avons mesuré sur les spectres des composées 1A et 1E (après déduction de l'absorption due au solvant) la densité optique de la bande correspondant respectivement aux vibrations C-O axiale (1050 cm^{-1}) et C-O équatoriale (1080 cm^{-1}) pour des concentrations allant de 0.05 à 0.2 mole/l. En traçant les courbes $D/l = f(c)$ on obtient deux droites dont les pentes sont égales aux coefficients d'extinction ϵ_A et ϵ_E . Nous avons ensuite relevé sur le spectre du dérivé 1M le rapport des densités optiques des bandes à 1052 cm^{-1} (C-O axial) et 1076 cm^{-1} (C-O équatorial) et vérifié qu'il restait constant dans l'intervalle de concentrations précédemment utilisé. Les mesures ont été répétées au moins quatre fois et pour chaque spectre cinq tracés ont été relevés.

La constante d'équilibre conformationnelle est calculée d'après l'expression:

$$K = D_s/D_c \cdot \epsilon_E/\epsilon_A$$

Analyse conformationnelle par RMN

Les spectres ont été enregistrés sur un appareil Varian A 60 A (60 MHz) muni du dispositif 6040 pour température variable. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en Hz par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. La concentration en produit correspond généralement à 50 mg dans 0.5 cm³ de solvant.

L'étalonnage de l'échelle des déplacements chimiques est effectué par la méthode classique de modulation de la raie du TMS: la fréquence de modulation, émise par un générateur Philips RC GM 2317, est mesurée sur un fréquencemètre Rochar A 1360 C. Pour réduire au maximum les défauts de linéarité du balayage nous encadrons la zone étudiée en modulant la raie du TMS juste avant et juste après les pics que nous voulons repérer.

Avant toute intégration les effets de saturation sont réduits au minimum en diminuant la puissance du champ de haute fréquence jusqu'à ce que le rapport des surfaces des signaux considérés demeure constant. La mesure correcte et précise des aires est alors réalisée, après un choix convenable de la vitesse

de bâlage, par mesure de la tension de sortie du signal intégré à l'aide d'un voltmètre numérique Schneider VT 200 ou par découpage et pesée des pics (après étalement).

La température de l'échantillon est déterminée par mesure de la tension de sortie de la thermistance placée dans la sonde au voisinage de celui-ci. Il suffit de se reporter à une courbe d'étalonnage tension/température préalablement établie pour connaître la température avec une précision de $\pm 2^\circ\text{C}$. Nous avons vérifié que l'étalonnage reste constant dans le temps.

Le tracé des droites $\delta = f(c)$, $\delta = f(T)$ et $\log K = f(1/T)$ ainsi que le calcul des paramètres qui les définissent a été réalisé à l'aide d'un programme utilisant la méthode des moindres carrés sur une calculatrice Hewlett-Packard 9100 B couplée à une table traçante.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹E. L. Eliel et L. A. Pilato, *Tetrahedron Letters* 103 (1962); E. L. Eliel, E. N. Della et M. Rogic, *J. Org. Chem.* **30**, 855 (1965).
- ²E. L. Eliel et R. S. Ro, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 5992 (1957).
- ³P. Picard et J. Moulines, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3377 (1973).
- ⁴R. A. Pickering et C. C. Price, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 4931 (1958).
- ⁵P. Picard et J. Moulines, *Tetrahedron Letters* 5133 (1970).
- ⁶P. Picard et J. Moulines, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2256 (1974); ⁷P. Picard et J. Moulines, *Ibid.* 2889 (1974).
- ⁸J. P. Mazaleyrat, *Ibid.* 2313 (1973).
- ⁹C. Amsterdamsky, M. Malissard et Z. Welvart, *Ibid.* 635 (1975).
- ¹⁰G. W. Buchanan, J. B. Stothers et Siu-Tzyy-Wu, *Can. J. Chem.* **45**, 2955 (1967); ¹¹G. W. Buchanan, J. B. Stothers et Siu-Tzyy-Wu, *Ibid.* **47**, 3113 (1969).
- ¹²R. A. Ford et N. L. Allinger, *J. Org. Chem.* **35**, 3170 (1970).
- ¹³J. J. Uebel, E. L. Nickoloff, W. T. Cole et C. B. Grant, *Tetrahedron Letters* 2637 (1971).
- ¹⁴J. Moulines, J. P. Bats et M. Petraud, *Ibid.* 2971 (1972).
- ¹⁵C. Fabre, J. P. Mazaleyrat, Z. Welvart, A. Druix et C. Pascard-Billy, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2111 (1975).
- ¹⁶E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal et G. A. Morrison, *Conformational Analysis*, p. 152. Interscience, New York (1965).
- ¹⁷J. C. Celotti, J. Reisse et G. Chiurdoglu, *Tetrahedron* **22**, 2249 (1966).
- ¹⁸A. J. Berlin et F. R. Jensen, *Chem. Ind.* 998 (1960); ¹⁹L. W. Reeves et K. O. Stromme, *Can. J. Chem.* **38**, 1241 (1960).
- ²⁰F. R. Jensen et B. H. Beck, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 3251 (1968).
- ²¹R. A. Y. Jones, A. R. Katritzky, D. L. Nicol et R. Scattergood, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 337 (1973).
- ²²J. A. Hirsch, *Topics Stereochem.* **1**, 199 (1967); F. R. Jensen et C. H. Bushweller, *Advances in Alicyclic Chemistry*, Vol. 3, p. 177. Academic Press, New York (1971).
- ²³C. Courseille, F. Leroy, G. Precigoux et P. Picard, *Cryst. Struct. Comm.* 593 (1975); ²⁴B. Busetta, G. Precigoux, Y. Barrau et P. Picard, *Ibid.* 597 (1975).
- ²⁵H. R. Buys et H. J. Geise, *Tetrahedron Letters* 2991 (1970).
- ²⁶C. Altona et M. Sundaralingam, *Tetrahedron* **26**, 925 (1970); ²⁷A. Druix et C. Pascard-Billy, *Acta Crystallogr. B* **30**, 1677 (1974); ²⁸A. Chiaroni, C. Riche et C. Pascard-Billy, *Ibid. B* **30**, 1914 (1974).
- ²⁹A. D. Mighell et R. A. Jacobson, *Ibid.* **17**, 1554 (1964); ³⁰P. Singh et F. R. Ahmed, *Ibid. B* **28**, 2401 (1969).
- ³¹J. Fridichson et A. McL. Mathieson, *Ibid.* **18**, 119 (1962); ³²J. D. M. Asher et G. A. Sim, *J. Chem. Soc.* 1584 (1965); ³³G. A. Jeffrey, R. D. Rosenstein et M. Vlasie, *Acta Crystallogr.* **22**, 725 (1967); ³⁴D. F. Koetig, C. C. Chiu, B. Krebs et R. Walter, *Ibid. B* **25**, 1211 (1969); ³⁵K. Aota, C. N. Caughlan, M. T. Emerson, W. Herz, S. Inayama et Mazhar-Ul-Haque, *J. Org. Chem.* **35**, 1448 (1970); ³⁶W. E. Thiessen et H. Hope, *Acta Crystallogr. B* **26**, 554 (1970); ³⁷O. Dideberg et L. Dupont, *Ibid. B* **28**, 3014 (1972).
- ³⁸Mazhar-Ul-Haque et C. N. Caughlan, *J. Chem. Soc. B* 355 (1967); ³⁹Mazhar-Ul-Haque et C. N. Caughlan, *Ibid.* 957 (1969); ⁴⁰A. T. MacPhail et G. A. Sim, *Tetrahedron* **29**, 1751 (1973); ⁴¹R. Gitany, G. D. Anderson et R. S. MacEwen, *Acta Crystallogr. B* **30**, 1900 (1974).
- ⁴²S. G. G. MacDonald et A. B. Alleyne, *Ibid.* **16**, 520 (1963); ⁴³J. Hvoslef, *Ibid. B* **24**, 23 (1968); ⁴⁴I. L. Karle et J. Karle, *Ibid. B* **25**, 434 (1969); ⁴⁵J. L. Lawrence et S. G. G. MacDonald, *Ibid. B* **25**, 1247 (1969); ⁴⁶R. D. Gilardet et I. L. Karle, *Ibid. B* **26**, 207 (1970); ⁴⁷R. D. Gilardet et J. L. Flippin, *Ibid. B* **29**, 1842 (1973); ⁴⁸W. E. Oberholzli, *Cryst. Struct. Comm.* **3**, 47 (1974); ⁴⁹S. M. Kupchan, A. L. Dessertine, B. T. Blaylock et R. F. Bryan, *J. Org. Chem.* **39**, 2477 (1974).
- ⁵⁰C. J. Brown, *Acta Crystallogr.* **7**, 92 (1954).
- ⁵¹S. Arnott et W. E. Scott, *J. Chem. Soc. Perkin II*, 324 (1972); ⁵²V. J. James et J. D. Stevens, *Cryst. Struct. Comm.* **3**, 27 (1974); ⁵³V. J. James et J. D. Stevens, *Ibid.* **3**, 187 (1974); ⁵⁴J. A. Heitmann, G. F. Richards et L. R. Schroeder, *Acta Crystallogr. B* **30**, 2322 (1974).
- ⁵⁵B. P. Schoenborn et J. F. MacConnell, *Ibid.* **18**, 779 (1962); ⁵⁶J. F. MacConnell, A. McL. Mathieson et B. P. Schoenborn, *Ibid.* **17**, 472 (1964); ⁵⁷G. Kartha et D. J. Hans, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 3630 (1964); ⁵⁸A. T. MacPhail et G. A. Sim, *J. Chem. Soc. B* 318 (1966); ⁵⁹J. S. MacKchnie, L. Kubina et I. C. Paul, *Ibid.* 1476 (1970).
- ⁶⁰A. Yoshino et W. Novacki, *Z. Kristallogr.* **136**, 66 (1972); ⁶¹P. Engel et W. Novacki, *Ibid.* **136**, 437 (1972); ⁶²P. Engel et W. Novacki, *Ibid.* **136**, 453 (1972).
- ⁶³A. Lectard, A. Lichanot, F. Metras, J. Gaultier et C. Hauw, *J. Mol. Struct.* **34**, 113 (1976).
- ⁶⁴H. B. Henbest et E. R. H. Jones, *J. Chem. Soc.* 3628 (1950).
- ⁶⁵R. B. Moffet et D. I. Weisblat, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 2183 (1952).
- ⁶⁶E. E. Van Tamelen et S. Rosenberg-Bach, *Ibid.* **77**, 4883 (1955).
- ⁶⁷B. Eistert et G. Heck, *Chem. Ber.* **123** (1965).