

Journal of Organometallic Chemistry, 70 (1974) 229–238
©Elsevier Sequoia S.A., Lausanne — Printed in The Netherlands

INFLUENCE DE L'ISOMERIE *cis-trans* DES ALCOYLIDENE-CYANACETATES SUR LEUR REACTIVITE VIS-A-VIS DES REACTIFS ORGANOMAGNESIENS*

D. CABARET, Z. WELVART

Centre National de la Recherche Scientifique, B.P. 28, 94320 Thiais (France)

et R. CARRIE

Groupe de Recherches Physicochimique Structurale, Faculté des Sciences, 35031 Rennes (France)

(Reçu le 4 octobre 1973)

Summary

The reactivities of *Z* and *E* isomers of ethyl- α -cyano- β -methyl cinnamate are very different towards Grignard reagents, indicating that there is no isomerization of the ethylenic double bond during reaction. Grignard reagents prepared either from a racemic or from an optically-active halide have the same reactivity, suggesting that the species R_2Mg does not participate significantly in the reaction.

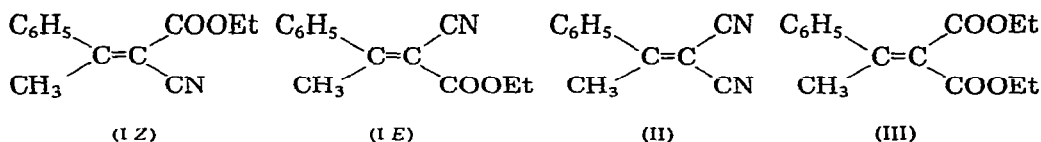
Résumé

Les deux isomères *Z* et *E* de l' α -cyano β -méthyl cinnamate d'éthyle réagissent d'une manière très différente avec les réactifs organomagnésiens, ce qui montre qu'il n'y a pas d'isomérisation de la double liaison au cours de la réaction. Par ailleurs, les organomagnésiens préparés à partir du chlorure de méthyl-2 butyle racémique et optiquement actif ont la même réactivité ce qui indique que dans ces réactions, l'organomagnésien ne réagit pas sous forme d'un organomagnésien vrai.

Pour de nombreuses réactions mettant en jeu des composés éthyléniques on observe que la vitesse [1] ainsi que les produits formés [2] sont différents selon leur configuration *cis* ou *trans*. Or, malgré le grand nombre de travaux

*Ce travail fait partie de la thèse de Doctorat d'État de D. Cabaret enregistrée au C.N.R.S. sous le No A.O. 5988.

consacrés à l'étude de la réaction des organomagnésiens avec les cétones ou esters α,β éthyléniques [3], à notre connaissance l'influence de la géométrie de la double liaison n'a été examinée que dans un seul cas, où l'existence de réactions consécutives rend l'interprétation des résultats difficile [4]. Dans le présent travail, nous rapportons les résultats obtenus pour les réactions des chlorures de méthyl-2 butylmagnésium chiral et racémique d'une part avec les deux isomères du composé I et d'autre part avec les composés II et III qui n'ont pas d'isomérisie mais qui permettent d'étudier le rôle des groupements CN et COOEt



Par cette comparaison, nous allons pouvoir montrer quelle est l'importance de l'isomérisie géométrique dans ces réactions.

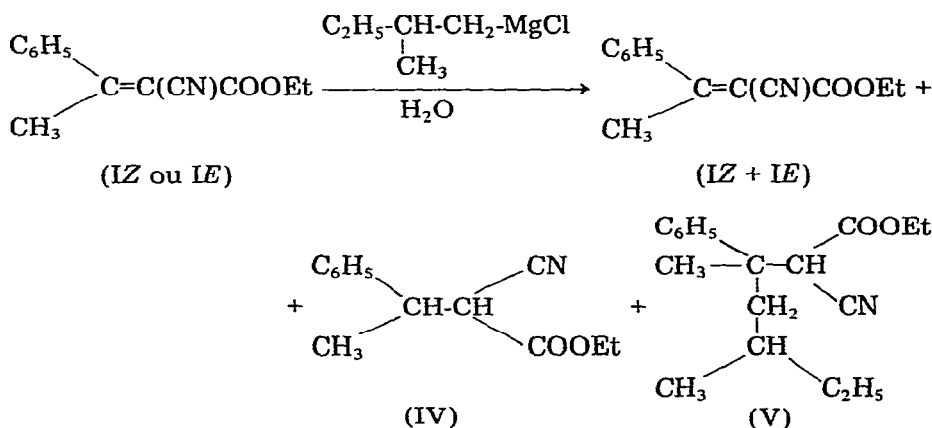
Les réactifs organomagnésiens employés ont été choisis en raison d'un autre travail*: dans une étude plus générale de la réduction des esters α,β éthyléniques par action des organomagnésiens [5], ces réactifs nous ont permis de comparer l'induction asymétrique de ces réductions à celle déjà connue des cétones [6].

Résultats

Les composés IE, II et III étaient connus [8], ainsi que le mélange des composés IZ + IE [8a]. Ce mélange peut être équilibré thermiquement en IZ, isomère qui bout le plus bas, par distillation lente sur une colonne à bande tournante. En effet, au cours de la distillation, on recueille l'isomère IZ et la composition du résidu est la même que celle de départ. Les chlorures de méthyl-2 butylmagnésium chiral et racémique sont également connus [9]. L'organomagnésien chiral contient une certaine proportion (5 à 10%) de chlorure d'isoamylmagnésium isomère [10].

En faisant agir l'organomagnésien en excès sur un composé IZ ou IE, nous avons obtenu un mélange de quatre produits (Schéma 1).

SCHEMA 1



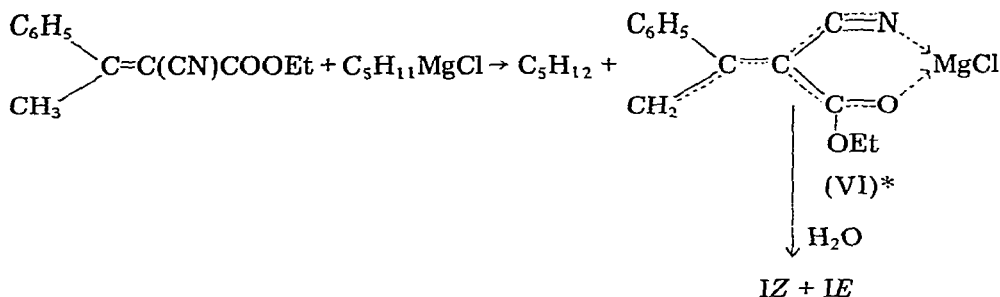
*Nous allons discuter ce point dans un travail ultérieur qui a déjà fait l'objet d'une note préliminaire [7].

Un mélange isomérisé du réactif de départ (*IZ* + *IE*), le produit de réduction IV et le produit d'addition V. Ces deux derniers produits sont constitués en fait par un mélange de diastéréoisomères que nous n'avons pas séparés.

Enolisation

Nous avons pu montrer que le mélange isomérisé *IZ* + *IE* du réactif de départ résulte de l'"énolisation" selon la réaction du Schéma 2.

SCHEMA 2



En effet, nous avons montré (a) que la présence des produits *IZ* et *IE* n'est pas due à une réaction incomplète, car la composition du mélange réactionnel n'évolue plus entre 2 minutes et 24 heures, (b) que dans toutes les expériences, la proportion des isomères *IZ* et *IE* est un mélange *Z/E* 20/80 et ceci quel que soit l'isomère de départ. Ce fait ne peut s'expliquer que par le passage par un intermédiaire commun VI (Schéma 2) qui après protonation, conduit à un mélange *IZ* + *IE*, et (c) pour les deux isomères, lorsqu'on décompose le mélange réactionnel par D₂O, on trouve, en dosant par RMN (voir partie expérimentale), une incorporation voisine de 0.6 atome de deutérium par molécule, ce deutérium étant fixé sur le groupement méthyle.

La réaction d'énolisation des composés *IZ* et *IE* (Schéma 2) ayant été ainsi mise en évidence, nous admettons également, par analogie, que les composés II et III retrouvés à la fin de la réaction proviennent également de l'énolisation, bien que dans ces deux cas nous n'ayons pas fait l'expérience de la deutériation.

Compétition entre la réduction, l'addition et l'énolisation

Dans le Tableau 1 nous rapportons la proportion des divers produits résultant de l'addition, réduction et énolisation, déterminés par CPV.

L'ensemble des résultats résumés dans la tableau montre: (a) que la proportion de l'énolisation est très différente pour les composés *IZ* et *IE*, la différence étant plus importante entre ces deux isomères qu'entre les composés *IZ*, II et III, et ceci quel que soit le magnésien utilisé; (b) que la différence des rapports réduction/addition est plus importante entre les composés *IE* et *IZ* qu'entre ce dernier et le composé II et (c) que l'alcoylidène malonate III réagit différemment des cyanacétates I et du dinitrile II, car il conduit non seulement à l'addition 1,4 du

* Nous donnons une représentation schématique de l'énolate VI, mais en fait nous ne savons rien sur sa structure exacte.

TABLEAU 1

PROPORTION RELATIVE^a DES PRODUITS FORMÉS PAR ACTION DU CHLORURE DE MÉTHYL-2 BUTYLMAGNESIUM CHIRAL^b ET RACÉMIQUE

Réactif		Réduction (%)	Addition (%)	Enolisation (%)	Réduction/Addition
Ethylénique	Organomagnésien				
IZ	racémique	41	47	12	0.87
	chiral	42	46	12	0.91
IE	racémique	30	25	45	1.2
	chiral	31	27	42	1.1
II	racémique	38	47	15	0.81
	chiral	41	51	8	0.80
III	chiral	24	32 + 29 ^c	15	0.4

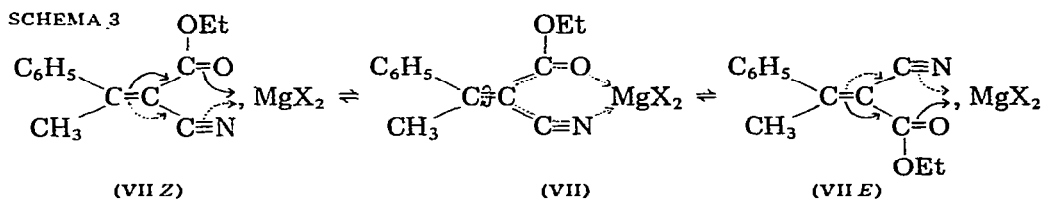
^aLes chiffres rapportés représentent le rapport de surface des pics des composés résultant des trois réactions.

^bMagnésien de 92% de pureté. ^cDans cette réaction, on observe non seulement l'addition 1,4 (32%) mais aussi l'addition 1,2 (29%).

magnésien mais aussi à une addition 1,2, réaction qui a déjà été signalée par Holmberg dans d'autres cas semblables [11].

Discussion

Il est connu que les organomagnésiens réagissent avec les composés carbonyles en formant un complexe intermédiaire [3]. Dans la formation de ce complexe, le magnésien ou l'halogénure de magnésium présent dans le milieu joue le rôle d'un réactif électrophile. On peut envisager la formation d'un complexe tel que VII pour I et II et dans le cas des composés I, ce complexe pourrait exister sous deux formes diastéréoisomères VIIZ et VII E. Or l'interconversion VIIZ—VII E est facilitée par l'affaiblissement de la double liaison dû à la coordination avec le magnésium (Schéma 3).



Nos résultats nous permettent de discuter la possibilité d'une telle interconversion.

Enolisation

Si le complexe VII était un intermédiaire commun aux trois réactions, réduction, addition, énolisation et si la rotation autour de la liaison C_α-C_β dans le complexe VII est plus rapide que sa réaction ultérieure avec le réactif nucléophile, les deux composés IZ et IE devraient conduire à la même proportion des produits résultant de ces trois réactions.

Le Tableau 1 montre que ce n'est pas le cas, l'énolisation étant beaucoup plus importante pour le composé IE que pour le composé IZ. Ce résultat signifie,

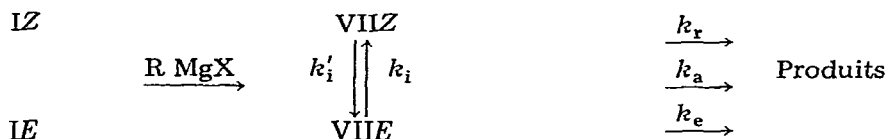
soit que le complexe VII n'est pas un intermédiaire commun dans les trois réactions, soit que l'interconversion VII Z—VII E est plus lente que la réaction ultérieure de ces deux complexes avec le magnésien. Nous ne pouvons pas choisir entre ces deux hypothèses.

Réduction et addition

Si le complexe VII n'est pas un intermédiaire commun des trois réactions d'énolisation, de réduction et d'addition, il pourrait encore l'être pour les deux dernières. Cependant, la dernière colonne du Tableau 1 montre que ce n'est pas le cas. En effet, le rapport réduction/addition est très différent selon qu'on part du composé IZ ou du composé IE*.

L'ensemble de ces résultats qui montrent que les produits formés à partir de IZ et IE n'ont pas comme origine un intermédiaire commun signifie: soit que les composés IZ et IE réagissent sans complexation avec le magnésium, soit que la réaction nucléophile ultérieure est plus rapide que l'isomérisation ($k_r, k_a, k_e \gg k_i$) si cette complexation a lieu (Schéma 4).

SCHEMA 4



Ainsi, le comportement des complexes VII Z et VII E formés dans le milieu réactionnel serait comparable à un carbocation allylique formé dans la solvolysé des halogénures, qui réagit aussi généralement plus vite qu'il ne s'isomérisé [2d].

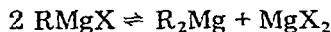
Finalement, les produits différents formés à partir des composés I, II et III montrent que la polarité de la double liaison est un facteur important de la réactivité de ces composés. Ainsi, pour les composés I et II, le carbone β de la double liaison éthylénique est le centre le plus réactif, tandis que pour le composé III on observe une forte proportion d'addition 1,2. De même, la position relative des substituants les plus polaires Ph et CN est également importante puisque le rapport réduction/addition reste le même pour l'isomère IZ et le composé II pour lesquels ces substituants sont en position *trans* par rapport à la double liaison éthylénique.

Comparaison de la réactivité de l'organomagnésien chiral et racémique

Il est connu que la réactivité des organomagnésiens dépend de l'halogénure qui peut modifier notablement la compétition des trois réactions de réduction, d'addition et d'énolisation [12]. Bien que l'influence de l'halogénure puisse avoir des causes multiples, ces résultats sont compatibles avec l'hypothèse que le mag-

* Cette absence d'interconversion des deux isomères en présence de l'organomagnésien est d'autant plus remarquable que leur équilibration thermique est rapide lors de la distillation et a lieu aussi à température ambiante au bout de quelques jours. On s'attendrait à ce que en présence du magnésien cette interconversion soit très rapide.

nésien mixte RMgX est le réactif réagissant. En effet dans ce cas, l'halogénure lié au magnésium participe directement à l'état de transition des réactions, et on comprend pourquoi il modifie la réactivité. Cependant, certains auteurs [13] admettent que les organomagnésiens réagissent sous forme d'organomagnésien vrai R_2Mg qui serait l'entité la plus réactive. Dans ce cas, l'influence principale de l'halogénure provient de la modification de l'équilibre de Schlenk [14].



Nous avons pensé que la comparaison de la réactivité d'un organomagnésien préparé à partir d'un halogénure optiquement actif et d'un halogénure racémique permettrait peut être de choisir entre ces deux interprétations. En effet, l'organomagnésien obtenu à partir de l'halogénure chiral ne peut conduire qu'à un seul diastéréoisomère de magnésien vrai: le bis[(*S*)-méthyl-2 butyl]magnésium, tandis que l'halogénure racémique est susceptible de donner un mélange de deux diastéréoisomères, le magnésien racémique bis[(*S*)-méthyl-2 butyl]magnésium et bis[(*R*)-méthyl-2 butyl]magnésium et le magnésien inactif (*S*)-méthyl-2 butyl-(*R*)-méthyl-2 butylmagnésium. Ces deux organomagnésiens diastéréoisomères vrais peuvent avoir des réactivités différentes. Par contre, les organomagnésiens mixtes (*S*)-Me-2-C₄H₉MgCl et (*R*)-Me-2-C₄H₉MgCl sont des énantiomères et ont, de ce fait, la même réactivité vis à vis des composés I, II et III. Le fait que nous n'ayons pas observé de différence entre la réactivité de l'organomagnésien préparé à partir des deux halogénures chiral et racémique (voir Tableau 1) plaide en faveur de l'organomagnésien mixte comme entité réactive.

Nous devons souligner cependant que ceci n'est qu'une présomption, car il est possible que la différence de réactivité entre les organomagnésiens racémique et inactif soit très faible.

Conclusion

Le présent travail a montré que la géométrie *cis* ou *trans* d'une double liaison éthylénique conjuguée avec des centres électrophiles comme les esters ou les nitriles joue un rôle important dans la réactivité de ces composés vis-à-vis des organomagnésiens, et qu'il n'y a pas isomérisation de la double liaison.

Il a montré également que la réactivité d'un organomagnésien optiquement actif est la même que celle de l'organomagnésien racémique, bien qu'à cause de l'équilibre de Schlenk, le milieu réactionnel puisse contenir dans les deux cas des diastéréoisomères différents de l'organomagnésien vrai.

Partie expérimentale

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés sur des spectromètres Varian HA100 et A60, le tétraméthylsilane étant pris comme référence interne (solvant CDCl_3).

Les différents produits de réaction ont été isolés par chromatographie en phase gazeuse semi préparative sur un appareil Aerograph 700, puis identifiés par IR, RMN et analyse centésimale.

La chromatographie en phase gazeuse analytique a été effectuée sur un appareil Girdel 75 F.S. à ionisation de flamme; et les points de fusion ont été déterminés sur appareil Tottoli.

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le centre de microanalyse de Thiais; tous les composés pour lesquels le mot "Analyse" est indiqué, suivi d'une formule moléculaire explicite ont fourni des résultats analytiques correspondant à la formule à $\pm 0.3\%$ au plus.

Préparation des réactifs organomagnésiens

Le chloro-1 méthyl-2 butane est obtenu en traitant l'alcool correspondant racémique ou chiral par le chlorure de thionyle dans la pyridine suivant la méthode habituelle [15]. Le chlorure est obtenu avec un rendement de 78% [9]. Le (*S*)(+)-chloro-1 méthyl-2 butane présente une pureté de 92% $\alpha_D^{20} 1.50^\circ$ [16], l'impureté étant le chloro-1 méthyl-3 butane [10]. Les magnésiens ont été préparés à partir de ces chlorures et de magnésium de qualité nucléaire dans l'éther anhydre sous atmosphère d'azote. Les solutions obtenues après filtration sur coton de verre sont dosées par iodométrie [17].

Pour toutes les réactions, les solutions de magnésiens dans l'éther sont 0.5 M, et une solution étherée (0.3 M) de réactifs I, II ou III a été additionnée goutte à goutte dans un excès de réactif magnésien (2 moles de RMgX pour une mole d'éthylénique). L'addition est effectuée à température ambiante et l'hydrolyse après deux heures dans les conditions indiquées dans chaque cas.

Préparation de l' α -cyano β -méthyl cinnamate d'éthyle IZ

Par condensation de Cope d'après la méthode décrite [8a] on obtient un mélange des deux isomères dans le rapport *Z/E* 40/60. L'isomère *IE* cristallise facilement après amorçage. L'isomère *IZ* a pu être isolé par distillation sur colonne à bande tournante (Eb.: $130^\circ/1$ mm) qui conduit à une fraction contenant 90% de *IZ* (mélange restant *Z/E* 40/60). Par cristallisation à froid dans l'alcool à 95° de la fraction contenant 90% de *IZ*, on isole l'isomère *IZ* pur. *IZ*, F 37° ; *IE*, F $46-47^\circ$ [8a]. Caractéristiques RMN [18] dans CDCl_3 : isomère *IZ*: singulet pour CH_3 à 2.50 ppm, massif pour le phényle à 7.35 ppm, quadruplet à 4.04 ppm et triplet à 1.08 ppm pour l'éthyle; isomère *IE*: singulet pour CH_3 à 2.66 ppm, $n:c$ pour le phényle à 7.35 ppm, quadruplet à 4.33 ppm et triplet à 1.40 ppm pour l'éthyle.

L'isomère *IZ* est particulièrement instable, s'isomérisse très vite à la lumière à température ambiante, et le produit pur solide se liquéfie.

Action des organomagnésiens sur les cyanacétates IZ et IE

Après hydrolyse par HCl 10%, les produits de réaction sont extraits à l'éther.

Le rapport *Z/E* des produits d'énolisation est déterminé directement par RMN du produit brut à partir des signaux du méthyl. Que l'on parte de *IZ* ou *IE*, on obtient un rapport *Z/E* de 20/80.

Les produits de réaction sont dosés par CPG sur une colonne de SE 30 à 10% de 2 m, température du four 180° . Les temps de rétention sont: réduction 3 min; *IZ*; 4.5 min; *IE*: 5 min; Addition 12 min.

Les produits de réduction et d'addition ont été purifiés par CPG sur une colonne de SE 30 à 30% de 2 m, température du four 225° .

Cyano-2 phényl-3 butyrate d'éthyle $(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{CH}_3)\text{CH}-\text{CH}(\text{CN})\text{COOC}_2\text{H}_5$. Le spectre de RMN présente un doublet pour le CH_3 à 1.52 ppm, un pic pour le phényle à 7.28 ppm, la fonction ester apparait sous forme de deux triplets à

1.17 et 1.22 ppm et de deux quadruplets à 4.15 et 4.18 ppm de même intensité correspondant aux isomères thréo et érythro [19]. Analyse du mélange de diastéréoisomères $C_{13}H_{15}NO_2$.

Cyano-2 phényl-3 diméthyl-3,5 heptanoate d'éthyle $C_2H_5-CH(CH_3)-CH_2-C(C_6H_5)(CH_3)-CH(CN)COOC_2H_5$. Le spectre de RMN présente un pic pour le phényle à 7.27 ppm et deux quadruplets à 4.00 et 4.04 ppm dûs aux CH_2 de la fonction ester. Analyse du mélange de diastéréoisomères $C_{18}H_{25}NO_2$.

Action des organomagnésiens sur le dinitrile II

Après hydrolyse, la phase étherée est lavée avec une solution saturée de chlorure d'ammonium. Les produits de réaction ont été analysés par CPG sur une colonne de SE 30 à 10% de 2 m, température du four 140°. Les temps de rétention sont: réduction, 2.5 min; II, 4 min; Addition, 9 min.

Les produits de réduction et d'addition ont été séparés par chromatographie sur plaque de "Kieselgel G" Merck, l'éluant étant un mélange acétate d'éthyle/pentane 20/80.

Cyano-2 phényl-3 butyronitrile: $(C_6H_5)(CH_3)CH-CH(CN)_2$. Le spectre de RMN présente un doublet pour le méthyle à 1.62 ppm, un pic pour le phényle à 7.37 ppm, les deux hydrogènes apparaissent sous forme d'un doublet à 3.86 ppm et d'un quintuplet à 3.46 ppm [20]. Analyse $C_{11}H_{10}N_2$.

Cyano-2 phényl-3 diméthyl-3,5 heptanonitrile: $C_2H_5-CH(CH_3)-CH_2-C(C_6H_5)(CH_3)-CH(CN)_2$. Deux signaux sortent du massif dans le spectre de RMN. Le phényle à 7.37 ppm et l'hydrogène en α des nitriles à 3.9 ppm. Analyse du mélange de diastéréoisomères $C_{16}H_{20}N_2$.

Action des organomagnésiens sur le malonate III

Après hydrolyse par H_2SO_4 10%, les produits de réaction ont été analysés par CPG sur une colonne de SE 52 à 5% de 2 m, température du four 180°. Les temps de rétention des produits obtenus sont: réduction, 5 min; III, 6 min; addition 1,2, 12 min; addition 1,4, 17 min. Les différents produits ont été séparés par CPG sur une colonne de SE 30 à 30% de 2m, température du four 200°.

Carbéthoxy-2 phényl-3 butyrate d'éthyle $(C_6H_5)(CH_3)CH-CH(COOC_2H_5)_2$. Le spectre de RMN indique la présence d'un doublet pour le méthyle à 1.33 ppm, d'un pic pour le phényle à 7.23 ppm, les groupements esters donnant 2 triplets à 0.97 et 1.27 ppm, et deux quadruplets à 3.88 et 4.20 ppm. Analyse $C_{15}H_{20}O_4$.

Carbéthoxy-2 phényl-3 diméthyl-3,5 heptanoate d'éthyle (composé résultant de l'addition 1,4) $C_2H_5-CH(CH_3)-CH_2-C(C_6H_5)(CH_3)-CH(COOC_2H_5)_2$. Le spectre de RMN indique la présence de deux quadruplets dûs aux CH_2 des fonctions esters à 3.80 et 4.18 ppm et d'un massif à 7.28 ppm dû au phényle. Analyse du mélange de diastéréoisomères $C_{20}H_{30}O_4$.

Phényl-2 carbéthoxy-3 méthyl-6 octène-2 one-4 (composé résultant de l'addition 1,2) $CH_3(C_6H_5)C=C(COOC_2H_5)CO-CH_2CH(CH_3)C_2H_5$. Le spectre de RMN indique la présence des deux isomères *cis* et *trans* en proportions légèrement différentes (*cis/trans* 46/54). RMN de l'isomère *cis*: singulet pour le CH_3 à 2.27 ppm, quadruplet pour le CH_2 de la fonction ester à 3.93 ppm. RMN de l'isomère *trans*: singulet pour le CH_3 à 2.40 ppm, quadruplet pour le CH_2 de la fonction ester à 4.22 ppm. Analyse $C_{18}H_{24}O_3$.

Hydrolyse par D₂O de la réaction des organomagnésiens avec les α-cyano β-méthyl cinnamate d'éthyle IZ et IE

Les mélanges réactionnels de IZ d'une part et de IE d'autre part ont été hydrolysés par D₂O. Les produits d'énolisation ont été séparés par CPG comme indiqué précédemment (dans les deux cas, les produits bruts dosés par RMN indiquant un rapport IZ/IE de 20/80).

Produits d'énolisation provenant de la réduction de IZ. Le spectre de RMN indique une incorporation de deutérium sur le méthyle, voisine de 0.6 atome par molécule: le dosage étant effectué en comparant l'intégration du méthyle à celle de l'éthyle de la fonction ester.

Produits d'énolisation provenant de la réduction de IE. Le spectre de RMN indique une incorporation de deutérium sur le méthyle voisine de 0.7 atome par molécule.

Le fait que dans les deux cas on ne retrouve pas un atome de deutérium par molécule peut être aussi bien dû à une erreur de dosage qu'à l'existence d'un intermédiaire non conjugué CH₂=CPh—CD(CN)(COOEt) qui s'isomériserait au cours de la séparation. Nous ne pouvons pas choisir entre ces deux hypothèses.

Le spectre de RMN à 100 MHz indique que le CH₂D apparaît sous la forme d'un triplet de constante de couplage de 2.4 Hz, le signal de CH₂D étant déplacé vers les champs forts par rapport au signal du CH₃ correspondant de 1.8 Hz pour l'isomère Z et de 2.4 Hz pour l'isomère E, déplacement dû à l'effet isotopique du deutérium [21].

Remerciements

Nous remercions vivement Mesdames M. Charpentier, H. Riviere et Made-moiselle B. Tchoubar pour la lecture critique du manuscrit. Nous remercions également Mlle M.T. Chenon (Laboratoire de chimie physique de Thiais) pour les spectres de RMN (100 MHz) des composés deutériés.

Bibliographie

- 1 Y. Pocker et M.J. Hill, *J. Amer. Chem. Soc.*, **93** (1971) 691;
G. Barbier, J. Touleec et J.E. Dubois, *Tetrahedron Lett.*, (1972) 3629;
H.L. Goering et W.D. Closson, *J. Amer. Chem. Soc.*, **83** (1961) 3511;
H.L. Goering et R.F. Myers, *J. Amer. Chem. Soc.*, **91** (1969) 3386;
M. Lj. Mihailovic, M.J. Gasic, M. Dabovic et L. Lorenc, *Bull. Soc. Chim. Beograd*, **37** (1972) 151.
- 2 (a) C. Agami, M. Andrac-Taussig, C. Justin et C. Prevost, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1966) 1195;
(b) J. Kossanyi, B. Furth et J.P. Morizur, *Tetrahedron*, **26** (1970) 395;
(c) G.H. Schmid, V.M. Csizmadia, V.J. Nowlan et D.J. Garratt, *Can. J. Chem.*, **50** (1972) 2457;
(d) W.G. Young, S.H. Sharman et S. Winstein, *J. Amer. Chem. Soc.*, **82** (1960) 1376;
S. Winstein, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1951) C55;
(e) H.C. Brown, N.R. Ayyangar et G. Zweifel, *J. Amer. Chem. Soc.*, **86** (1964) 1071.
(f) J.D. Morrison et H.S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall Inc., London, 1971, Chapitre 6—2, p. 220 et réf. citées;
- (g) D.J. Pasto, B. Lepeska et V. Balasubramanyan, *J. Amer. Chem. Soc.*, **94** (1972) 6090;
(h) J. Muzart et J.P. Pete, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1973) 1376;
(i) M.Lj. Mihailovic, M.J. Gasic, I. Juranic et L. Lorenc, *Bull. Soc. Chim. Beograd*, **36** (1971) 401.
- 3 M.S. Kharasch et O. Reinmuth, *Grignard Reactions of non-metallic Substances*, Prentice Hall Inc., New York, 1954, (a) p. 196, (b) p. 563;
H. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1972) 2161;
E.C. Ashby, *Organometal. Chem. Rev.*, **B6** (1970) 73;
J. Munch-Petersen, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1966) 471.
- 4 E.B. Nielsen, J. Munch-Petersen, P.M. Jorgensen et S. Refn, *Acta Chem. Scand.*, **13** (1959) 1943.
- 5 C. Amsterdamsky, G. Chauviere et Z. Welvart, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1968) 4859;

- G. Chauviere et Z. Welvart, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1970) 771 et 774;
D. Cabaret, G. Perthuisot et Z. Welvart, *C.R. Acad. Sci. Paris, Sér. C.* (1972) 972.
6 R. MacLeod, F.J. Welch et H.S. Mosher, *J. Amer. Chem. Soc.*, 82 (1960) 876.
7 D. Cabaret et Z. Welvart, *Chem. Commun.*, (1970) 1064.
8 (a) H. Le Moal, R. Carrie, A. Foucaud, M. Bargain et C. Sevellec, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1966) 1033;
(b) D.T. Mowry, *J. Amer. Chem. Soc.*, 67 (1945) 1050;
(c) J. Hamelin, *C.R. Acad. Sci. Paris*, 261 (1965) 4776.
9 H.S. Mosher et E. La Combe, *J. Amer. Chem. Soc.*, 72 (1950) 3994.
10 F.C. Whitmore et J.H. Olewine, *J. Amer. Chem. Soc.*, 60 (1938) 2570.
11 G.A. Holmberg, E. Virtanen et T. Backstrom, *Acta. Chem. Scand.*, 23 (1969) 1304.
12 M. Chastrette et R. Amouroux, *Chem. Commun.*, (1970) 470;
M. Chastrette et R. Amouroux, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1970) 4348;
D. Cabaret, G. Chauviere et Z. Welvart, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1969) 4457;
D.O. Cowan et H.S. Mosher, *J. Org. Chem.*, 27 (1962) 1;
R. Dessy, J.H. Wotiz et C.A. Hollingsworth, *J. Amer. Chem. Soc.*, 77 (1955) 103;
H.J. Shine, *J. Chem. Soc.*, (1951) 8.
13 T. Holm, *Tetrahedron Lett.*, (1966) 3329.
14 W. Schlenk et W. Schlenk Jr., *Ber.*, 62B (1929) 920.
15 G. Darzens, *C.R. Acad. Sci. Paris*, 152 (1911) 1314;
H.C. Brown et C. Groot, *J. Amer. Chem. Soc.*, 64 (1942) 2563.
16 H.C. Brown, M.S. Kharasch et T.C. Chao, *J. Amer. Chem. Soc.*, 62 (1940) 3437.
17 Méthode de Job et Reich, Décrite par C. Courtot dans le traité de Chimie Organique V. Grignard, Vol.5, 1937, p.188.
18 T. Hayashi, *J. Org. Chem.*, 31 (1966) 3253.
19 F. Marigny, Diplôme d'Etudes Supérieures, Rennes, 1965;
Y. Sevin, Diplôme d'Etudes Supérieures, Rennes, 1967.
20 J.C. Riou, Diplôme d'Etudes Supérieures, Rennes, 1967.
21 P. Laszlo et Z. Welvart, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1966) 2412 et réf. citées.