

ENOLISATION DES CETONES DISSYMETRIQUES—IV* INFLUENCE DES ALCOOLS SUR L'ORIENTATION DE LA REACTION

M. GAUDRY et A. MARQUET

Laboratoire de Chimie Organique des Hormones, Collège de France, Paris V^o †

(Received in France 9 June 1970; received in the UK for publication 27 July 1970)

Résumé—L'énolisation acido-catalysée des cétones dissymétriques se fait, dans le méthanol, préférentiellement vers le carbone le moins substitué, contrairement à ce qu'on observe dans d'autres solvants (ether, CCl₄). On démontre que l'équilibre cétone \rightleftharpoons cétal qui s'établit dans le méthanol acide est rapide par rapport à l'énolisation de chacun d'eux. Celle-ci peut donc se faire compétitivement sur les deux espèces.

Cette étude montre que le passage par le cétal diméthylé ne peut rendre compte des résultats et qu'il faut envisager l'intervention du méthanol au cours de l'étape qui détermine l'orientation de l'énolisation des cétones. Il exerce une influence analogue sur l'énolisation des dioxolanes. Dans le cas des cétals diméthylés, il y a d'abord libération d'une molécule de méthanol, avant l'étape qui détermine l'orientation, ce qui explique que ces composés s'énolisent préférentiellement vers le carbone le moins substitué quel que soit le solvant utilisé.

On montre que le rôle joué par le méthanol est lié à ses propriétés basiques et on formule l'hypothèse selon laquelle les différences d'orientation observées dans divers solvants sont dues au changement de la base mise en jeu dans l'énolisation.

Abstract—Acid-catalysed enolization of unsymmetrical ketones occurs, in methanol, preferentially at the less substituted carbon, contrary to what happens in other solvents (CCl₄, ether). It can be demonstrated that the ketone \rightleftharpoons ketal equilibrium, established in acidic methanol is fast with respect to the enolization of each species. Enolization can then therefore occur competitively in the two species.

This study shows that the pathway via the dimethyl ketal cannot account for the results. Intervention of methanol during the stage which determines the orientation of ketone enolization must therefore be considered. Methanol has the same influence on dioxolane enolization. In the case of dimethyl ketals, one molecule of methanol is liberated first, before the orientation-determining stage, which explains why these compounds always preferentially enolize at the less substituted carbon, in any solvent.

Methanol is shown to act as a base and the hypothesis is put forward that the orientation differences observed in different solvents arise from the change of base brought into play in enolization.

DANS LE mémoire précédent, nous avons montré que la bromation acido-catalysée des méthylcétones dans le méthanol s'effectue préférentiellement, sinon exclusivement, sur le méthyle, contrairement à ce qui se passe dans d'autres solvants.¹ Nous avons par ailleurs observé qu'on obtient la même orientation simplement en ajoutant un peu de méthanol à du tétrachlorure de carbone, par exemple.

Nous nous proposons maintenant de rechercher l'origine de cet effet de solvant.

I. La Bromation des Cétones dans le Méthanol met en Jeu l'Enolisation

Certains résultats récents apparaissent incompatibles avec le mécanisme énolique classiquement admis pour l'halogénéation des cétones.^{2,3} On pouvait se demander si, de même, l'orientation de la bromation dans le méthanol, différente de celle qu'on

* Partie III¹.

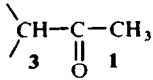
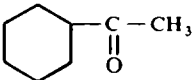
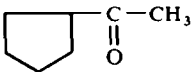
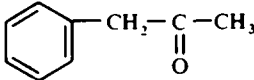
† Laboratoire associé au C.N.R.S.

observe dans d'autres solvants, n'était pas due à ce qu'elle s'y déroule selon un autre mécanisme.

Un moyen de vérifier que l'énolisation reste bien le stade lent de la bromation est de comparer son orientation à celle de la deutériation, pour laquelle ce mécanisme n'a jamais été remis en cause. Cette méthode a été largement utilisée par Rappe⁴ qui a montré précisément que la bromation et la deutériation acido-catalysées de la butanone-2 se font bien avec la même orientation. Ne pouvant utiliser les conclusions de cette étude, faite dans des solvants aqueux, nous avons déterminé sur quelques exemples, la direction de la deutériation dans le méthanol pur.

L'échange hydrogène-deutérium est suivi par RMN, selon la méthode utilisée précédemment par divers auteurs,⁵ dans du tétradeutérioréthanol en présence d'acide bromhydrique deutérié. En suivant l'évolution des signaux dus aux différents hydrogènes échangeables, on détermine les constantes de vitesse d'échange sur chaque position* (Tableau 8 et 9, partie expérimentale). Afin de comparer les résultats à ceux de la bromation, on peut les exprimer en pourcentage de substitution sur les carbones 1 et 3 (Tableau I).

TABLEAU I. COMPARAISON DE L'ORIENTATION DE LA DEUTÉRIATION ET DE LA BROMATION DANS LE MÉTHANOL

		% substitution	
		carbone 1*	carbone 3†
	Br ₂	100	0
	D ⁺	96	4
	Br ₂	85	15
	D ⁺	73	27
	Br ₂	40	60
	D ⁺	33	67

* % de substitution sur C₁ = 100 · k_{CH₃} / [k_{CH₃} + k_{CH}]

† % de substitution sur C₃ = 100 · k_{CH} / [k_{CH₃} + k_{CH}]

Il ressort clairement de ce tableau que les orientations de ces deux réactions sont très voisines.

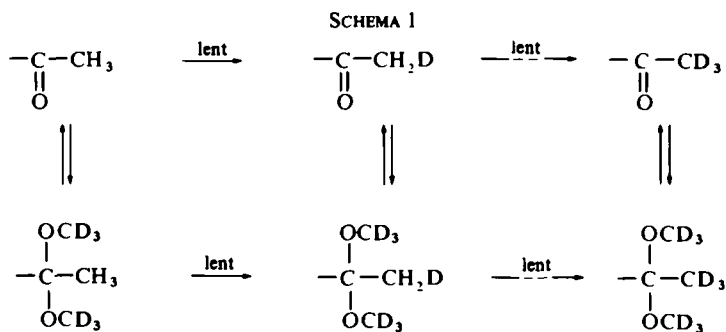
On peut donc conclure que l'énolisation reste bien le stade déterminant des bromations dans le méthanol.† La question est alors précisée: comment expliquer cette direction d'énolisation?

* Ceci a déjà fait l'objet d'une note préliminaire⁶.

† L'éventualité d'une équilibration des cétones bromées au cours de la réaction peut être écartée ici puisqu'on obtient presque exclusivement les cétones bromées les moins stables. Nous avons vérifié que les stabilités relatives des cétones bromées isomères que nous avons déterminées dans l'éther⁷ ne sont pas modifiées dans le méthanol. L'analogie d'orientation observée pour la deutériation et la bromation montre également qu'il n'y a pas équilibration des énols avant bromation.

II. Analyse des Modes d'Intervention du Méthanol

Il est bien connu que, dans le méthanol acide, les cétones sont en équilibre avec leur cétal diméthylé.⁸ Nous avons par ailleurs montré que les cétales "s'énolisent" facilement.⁷ De plus, les expériences de deutériation mentionnées ci-dessus prouvent que *l'équilibre cétone \rightleftharpoons cétal est rapide par rapport à l'énolisation*: en effet, dès que l'on ajoute DBr à une solution de phénylacétone dans CD₃OD, on voit aussitôt apparaître, en RMN, les signaux correspondant au cétal diméthylé. L'échange hydrogène deutérium se produit dans ces conditions, et il est possible de mesurer les vitesses de deutériation sur chaque position échangeable de la cétone et du cétal en suivant l'évolution des signaux RMN correspondants. On s'aperçoit ainsi que la vitesse d'échange sur une position donnée du cétal est la même (aux erreurs d'expérience près) que celle qu'on mesure sur la position correspondante de la cétone. On constate aussi que le rapport [cétone]/[cétal] reste constant tout au long de l'échange, qu'il soit évalué à partir des signaux dus aux méthyles ou aux méthylènes de la cétone et du cétal.* Ceci indique que chaque espèce deutériée est le siège d'un équilibre rapide entre cétone et cétal (représenté pour une position dans le Schéma 1).



L'équilibre cétone \rightleftharpoons cétal, c'est-à-dire l'ensemble des équilibres 1, 2, 3 et 4 qu'il met en jeu (Schéma 2), est donc rapide par rapport à l'énolisation de chacune de ces espèces (étapes 5 et 6). La cétone et le cétal diméthylé peuvent donc réagir compétitivement, dans des proportions qui dépendent de leurs vitesses d'énolisation respectives et de la valeur de la constante de l'équilibre qui les relie.

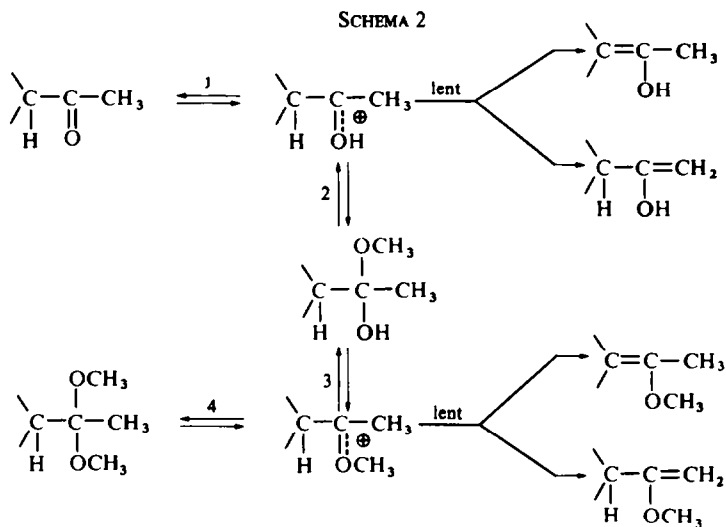
A. Hypothèses

De ce fait, on peut formuler deux hypothèses pour interpréter l'orientation observée en présence de méthanol :

1. elle est due à ce que la réaction se fait en grande partie sur le cétal, celui-ci s'énolisant de préférence vers le carbone le moins substitué pour des raisons inhérentes

* Avec l'acétylcyclohexane, la présence de faibles quantités de cétal est impossible à déceler car le signal du méthyle apparaît dans le massif des protons du cycle.

Avec l'acétylcyclopentane, on note la présence d'environ 10% de cétal, mais la mesure des vitesses d'échange sur les signaux correspondants est très imprécise.



à la molécule (stabilité des éthers d'énols, nature de l'état de transition). C'est cette hypothèse qui a été formulée par Garbisch.⁹

2. le méthanol influence directement l'énolisation des cétones en intervenant au cours de l'étape qui détermine l'orientation de la réaction.

Nous allons voir que la première hypothèse ne permet pas de rendre compte de l'ensemble de nos résultats qui s'interprètent beaucoup mieux dans le cadre de la seconde: la bromation des cétones dans le méthanol peut effectivement se faire à la fois sur la cétone et sur le cétal diméthylque, mais dans les deux cas *le méthanol intervient directement dans l'énolisation*.

B. Le Méthanol modifie l'Orientation de l'Enolisation des Cétones

S'il est aisé d'atteindre directement la direction d'énolisation d'un cétal diméthylque en présence de méthanol (il suffit de le bromer dans un milieu anhydre), il n'en est pas de même dans le cas des cétones, puisque l'orientation observée en faisant réagir les cétones dans le méthanol reflètera généralement la réaction de la cétone et du cétal.

Pour tenter de préciser le déroulement de la réaction sur les cétones elles-mêmes, nous avons réalisé un certain nombre d'expériences où nous avons essayé de minimiser le rôle joué par le cétal.

(a) *Bromations en présence de petites quantités de méthanol*. Nous avons montré, dans le mémoire précédent,¹ que l'orientation de la bromation des cétones dans le tétrachlorure de carbone est profondément modifiée par l'addition de quantités assez faibles de méthanol (Tableau 2 du mémoire précédent). Le pourcentage de cétalisation doit être lui aussi très faible dans ces conditions. Pour l'évaluer, nous avons mesuré la constante de l'équilibre cétone \rightleftharpoons cétal dans le méthanol pour les trois cétones étudiées (Tableau 2).

TABLEAU 2. CONSTANTES D'ÉQUILIBRE CÉTONE \rightleftharpoons CÉTAL DIMÉTHYLIQUE DANS LE METHANOL

cétone	$K^* \cdot 10^5$ (l. m ⁻¹)	% cétal à l'équilibre†
acétylcyclohexane	1.1	~ 13
acétylcyclopentane	0.85	~ 10
phénylacétone	11	~ 40

$$* K = [\text{cétal}] \cdot [\text{H}_2\text{O}] / [\text{cétone}] [\text{CH}_3\text{OH}]^2$$

† Pour une concentration initiale de cétone de 0.4 M.

On peut ainsi calculer* qu'avec la phénylacétone qui a la constante d'équilibre la plus élevée, le pourcentage de cétalisation est au maximum de 1% pour l'expérience où le rapport [méthanol]/[cétone] est égal à deux.

Il faudrait donc qu'il existe une très grande différence de réactivité entre la cétone et le cétal diméthylique pour pouvoir interpréter la variation de l'orientation de la réaction à l'aide du seul passage par le cétal.

On ne peut certes rejeter définitivement cette hypothèse *a priori*, mais elle apparaît peu vraisemblable.

(b) *Bromation dans l'isopropanol et le t-butanol.* Nous avons observé que la bromation de l'acétylcyclohexane et de l'acétylcyclopentane, dans l'isopropanol et le t-butanol, conduit, comme dans le méthanol, à des pourcentages de bromométhylcétones nettement supérieurs à ceux qu'on observe dans le tétrachlorure de carbone (Tableau 5).

Avec des cétones comme les cyclohexanones pour lesquelles l'équilibre, dans le méthanol acide est très en faveur du cétal diméthylique, on n'a pas pu mettre en évidence la formation de cétal ou d'hémiacétal† dans l'isopropanol.¹² Il est donc probable qu'avec nos cétones qui ne se cétalisent déjà qu'assez peu dans le méthanol, les cétals ne peuvent se former qu'en quantités infinitésimales dans l'isopropanol et *a fortiori* dans le t-butanol.‡

Il semble donc difficile d'invoquer le passage par le cétal ou l'hémiacétal pour interpréter l'orientation de la bromation des cétones dans ces solvants.

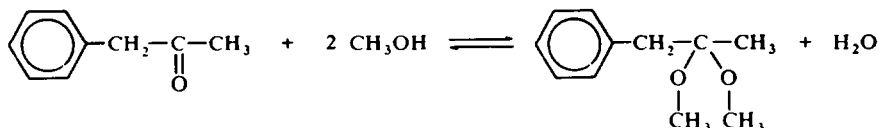
En l'absence d'une étude cinétique complète qui n'a pas encore été entreprise, les résultats de ces deux séries d'expériences (a et b) ne nous permettent pas de conclure en toute rigueur, mais nous pensons néanmoins qu'elles apportent des arguments très sérieux en faveur de la seconde hypothèse, à savoir l'influence du méthanol sur l'orientation de l'énolisation *des cétones*.

* Nous avons admis que K n'est pas modifiée de manière importante quand on passe du méthanol pur à des mélanges tétrachlorure de carbone-méthanol. Kubler et Sweeney ont montré que ceci est valable pour des mélanges dioxane-méthanol.¹⁰

† Bien que dans le méthanol acide, ce soit le cétal diméthylique qui se forme et que l'hémiacétal ne soit présent qu'en faible proportion à l'équilibre,¹¹ on pouvait *a priori* envisager la formation d'hémiacétal dans le cas des alcools encombrés. Mais la présence d'hémiacétal, comme celle de cétal aurait été mise en évidence puisque les méthodes utilisées (U.V. ou Dispersion rotatoire) sont fondées sur la diminution d'intensité de la bande du carbonyle.

‡ Quelques cétals diisopropyliques de cétones, préparés par des méthodes d'échange ont bien été décrits.¹³ Il n'en existe pas à notre connaissance avec le t-butanol.

(c) *Évaluation de l'orientation de l'énolisation de la phénylacétone dans le méthanol.*
 Nous avons pu évaluer indirectement l'orientation de l'énolisation d'une cétone seule dans le méthanol, dans le cas de la phénylacétone* en opérant de la manière suivante: la cétone et le cétal diméthylique étant liés par un équilibre,



il est possible d'obtenir des mélanges contenant des proportions différentes de cétone et de cétal à l'équilibre en jouant sur les concentrations initiales des constituants de ce système.

Nous avons suivi la deutériation de mélanges de compositions différentes et nous avons mesuré les vitesses d'échange sur le méthyle et sur le méthylène.† Ces vitesses dépendent des pourcentages de cétone et de cétal présents et de leurs vitesses d'énolisation respectives. Nous avons admis que, comme dans le cas des cétones, l'énolisation des cétals diméthyliques est du premier ordre par rapport au cétal et du premier ordre par rapport à D^+ et nous avons calculé les constantes de vitesses globales correspondantes par la méthode utilisées précédemment par divers auteurs⁵ (Tableau 8):‡

$$k^{\text{CH}_3} = \frac{k_{\text{mesure}}^{\text{CH}_3}}{[\text{D}^+]} = f(\% \text{ cétal}, \% \text{ cétone}, k_{\text{cétal}}^{\text{CH}_3}, k_{\text{cétone}}^{\text{CH}_3})$$

$$k^{\text{CH}_2} = \frac{k_{\text{mesure}}^{\text{CH}_2}}{[\text{D}^+]} = f(\% \text{ cétal}, \% \text{ cétone}, k_{\text{cétal}}^{\text{CH}_2}, k_{\text{cétone}}^{\text{CH}_2})$$

Par extrapolation des courbes k^{CH_3} et k^{CH_2} en fonction du pourcentage de cétone, nous avons pu estimer chacune des constantes de vitesse (Fig 1).§

* Nous avons choisi d'opérer avec la phénylacétone car la bromation dans le méthanol conduit dans ce cas à 40% de dérivé bromé sur le méthyle et celle du cétal, dans les mêmes conditions à 60%. Cette différence, largement supérieure aux limites d'erreur, montre qu'une partie au moins de la réaction s'effectue sur la cétone. Avec l'acétylcyclohexane et l'acétylcyclopentane, la direction de bromation est sensiblement la même que l'on parte de la cétone ou du cétal. Cet argument peut signifier que, quand on part de la cétone, la réaction se fait sur le cétal, mais aussi que la cétone et le cétal s'énolisent avec des orientations voisines.

† L'équilibre cétone \rightleftharpoons cétal étant rapide par rapport à l'énolisation de ces deux espèces, on obtient la même valeur en suivant l'évolution des signaux du cétal ou de la cétone.

‡ Cette méthode suppose que l'effet isotopique primaire est assez élevé et que les effets isotopiques secondaires sont égaux à un. Cette approximation est valable dans la mesure où, comme nous l'avons fait, les mesures ne sont effectuées qu'en début de réaction, pour des taux d'échange faibles.

§ Il est surprenant que l'on n'observe pas une relation linéaire entre les vitesses d'énolisation et le pourcentage de cétone. Nous pensons que les déviations observées sont dues à la présence de l'eau qui, en tant que constituant de l'équilibre se trouve évidemment à des concentrations différentes dans les divers mélanges. Il est en effet bien connu, que les réactions mettant en jeu des transferts de protons, en solution alcoolique, sont ralenties en présence de petites quantités d'eau.¹⁴ Il s'agit d'un phénomène très complexe¹⁵ et il est vraisemblable que l'influence de l'eau n'est pas liée linéairement à sa concentration.

Quand on fait réagir la phénylacétone (0.4M) dans du méthanol anhydre, l'équilibre s'établit et conduit à 40% de cétal, accompagné de la même quantité d'eau. Dans ces conditions la réactivité du cétal doit être plus faible que celle déterminée par extrapolation ($[\text{H}_2\text{O}]$ tendant vers 0) alors qu'inversement celle de la cétone doit être plus grande. Le rapport des réactivités de la cétone et du cétal dans ces conditions est très certainement inférieur à celui qu'on peut calculer à partir des valeurs extrapolées (30 pour le méthyle et 10 pour le méthylène) et l'énolisation doit se produire à la fois sur la cétone et sur le cétal.

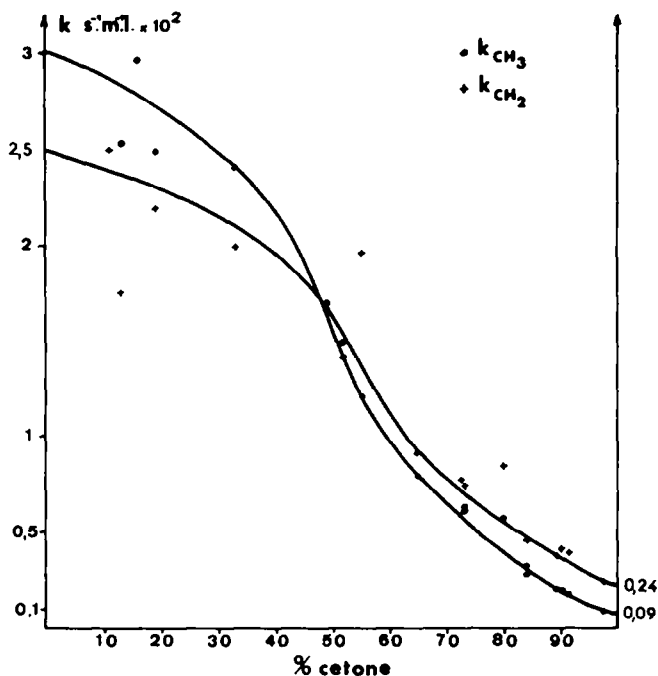


FIG 1. Deutériation de mélanges de phénylacétone et de son cétal ciméthylque dans CD_3OD , Variation des k_{obs} en fonction du pourcentage de cétone à l'équilibre

On peut exprimer les constantes k^{CH_3} et k^{CH_2} , obtenues pour le cétal et pour la cétone, sur la Fig 1 comme nous l'avons fait précédemment en pourcentage d'énolisation vers le méthyle et le méthylène. Bien que l'extrapolation du côté du cétal soit peu précise, on trouve, si l'on considère les deux solutions extrêmes, que le pourcentage d'énolisation vers le méthyle est compris entre 50 et 62%, ce qui, compte tenu de la précision de la méthode, est en bon accord avec l'orientation déterminée par bromation (60% sur CH_3 , 40% sur CH_2) et confirme la validité de cette méthode. La cétone de son côté se deutérerait à 30% sur le méthyle et 70% sur le méthylène.

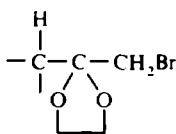
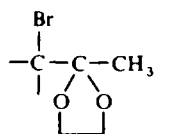
Cette orientation de l'énolisation de la cétone seule dans le méthanol (mesurée par deutériation) est très différente de celle qu'on observe dans le tétrachlorure de carbone (mesurée par bromation) où elle se fait exclusivement vers le méthylène. Alors que dans le tétrachlorure de carbone l'état de transition de l'énolisation vers le méthylène est favorisée de plus de 1.9 kilocalorie par mole par rapport à celui de l'énolisation vers le méthyle, cette différence n'est plus que de 0.5 kilocalorie par mole dans le méthanol. Cette modification de plus de 1.4 kilocalorie par mole des énergies relatives des deux états de transition isomères, traduit l'importance de l'influence des alcools sur l'orientation de l'énolisation des cétones.

C. Cas des Cétals Diméthyliques et des Dioxolanes

(a) *Dioxolanes*. Dans un mémoire précédent⁷ nous avons mentionné des résultats préliminaires montrant que de faibles quantités de méthanol ont également une grande

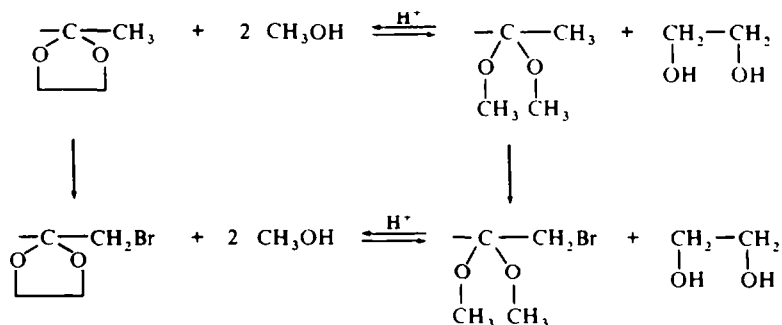
influence sur la direction d'énolisation des dioxolanes. Nous avons complété cette série d'expériences, effectuée sur le dioxolane de l'acétylecyclopentane (Tableau 3)

TABLEAU 3. BROMATION DU DIOXOLANE DE L'ACÉTYLCYCLOPENTANE DANS DU TETRACHLORURE DE CARBONE EN PRESENCE DE METHANOL

[CH ₃ OH]	% dioxolanes bromés*		
0	70	17	83
0.87	43	47	53
2	44	67	33
3.33	53	78	22

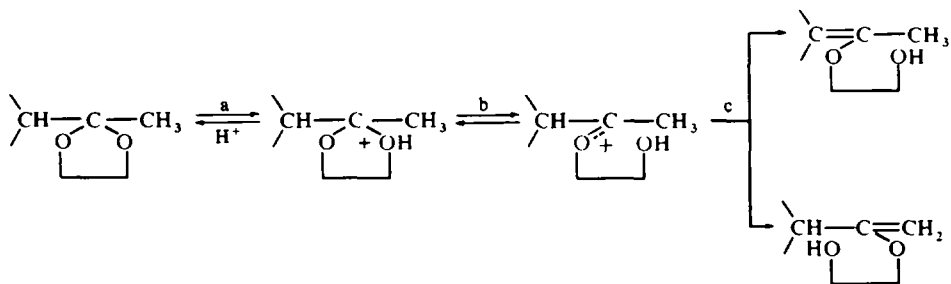
* voir Tableau 11, partie expérimentale

On voit que, comme avec les cétones, le pourcentage de dioxolane bromé sur le méthyle augmente régulièrement avec la concentration en méthanol. Nous avons vérifié que les dioxolanes bromés proviennent de la bromation du dioxolane et que leur présence n'est pas due à un équilibre rapide entre cétal diméthyle bromé et dioxolane bromé, représenté (pour une des positions énolisables) dans le schéma ci-dessous :



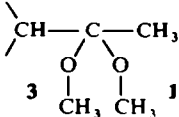
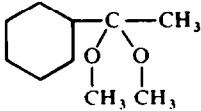
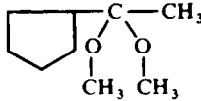
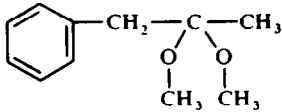
En effet, si on bromo le cétal diméthyle dans du tétrachlorure de carbone en présence d'un équivalent d'éthylène glycol, on n'observe pas la formation de dioxolanes bromés (Tableau 11, partie expérimentale).

Donc le méthanol intervient également de manière directe dans l'énolisation des dioxolanes, au cours de l'étape c d'arrachement du proton



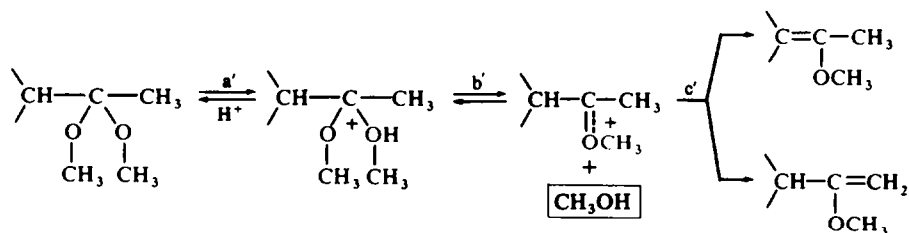
(b) *Cétals diméthyliques*. Contrairement à ce qui se passe avec les cétones et les dioxolanes, on observe très peu de différence dans la direction d'énolisation des cétales diméthyliques quand on passe du tétrachlorure de carbone au méthanol (Tableau 4).

TABLEAU 4. BROMATION DES CETALS DIMETHYLIQUES DANS LE TETRACHLORURE DE CARBONE ET DANS LE METHANOL

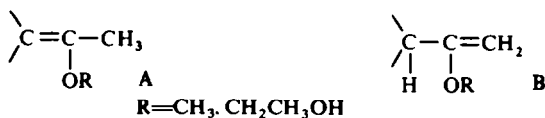
		% brome	
		carbone 1	carbone 3
	CCl ₄ CH ₃ OH*	100 100	0 0
	CCl ₄ CH ₃ OH*	83 92	17 8
	CCl ₄ CH ₃ OH*	47 60	53 40

* Le dosage est effectué sur les cétones bromées obtenues par hydrolyse acide du produit de bromation. Si le mélange réactionnel est neutralisé avant addition d'eau, on isole les cétales diméthyliques α bromés (voir partie expérimentale)

Or, lors de l'énolisation d'un diméthylé, il y a libération d'une molécule de méthanol au cours de la première étape de la réaction b. Quel que soit le solvant employé, on se trouve donc toujours en présence de méthanol, qui peut alors influencer le déroulement de l'étape suivante c'.



Ceci permet également d'expliquer pourquoi, de manière surprenante, les cétales diméthyliques se broment, systématiquement, plus vers le carbone le moins substitué que les dioxolanes correspondants, dans le tétrachlorure de carbone.⁷ On pouvait s'attendre à des résultats sinon inverses, du moins très voisins si l'énolisation de ces dérivés reflétait la stabilité des doubles liaisons énoliques formées. En effet, l'éther



d'énol B, avec la double liaison la moins substituée doit être au moins aussi favorisé, sinon plus, lorsqu'on remplace le groupe méthyle par un groupe hydroxyéthyle.

La différence d'orientation s'explique par contre très bien si l'énolisation des cétales diméthyliques est fortement influencée par le méthanol.

Nous pensons que les résultats obtenus avec les cétones d'une part, les dioxolanes et les cétales diméthyliques d'autre part, constituent un ensemble très cohérent qui nous permet de choisir parmi les deux hypothèses formulées plus haut. Le méthanol n'a pas pour seul rôle de transformer les cétones en cétales diméthyliques, il intervient directement dans l'énolisation au cours de l'étape qui détermine l'orientation. Il s'agit d'un phénomène général qui se manifeste aussi bien avec les cétales (dioxolanes et cétales diméthyliques) qu'avec les cétones.

La bromation d'une cétone dans le méthanol peut s'effectuer compétitivement sur la cétone et son cétal diméthylique. Mais dans notre hypothèse, le déroulement de la bromation des cétones en présence de méthanol et celle des cétales diméthyliques (qui se fait toujours en présence du méthanol libéré dans le premier stade de la réaction) traduisent le même effet de l'alcool. La question de savoir dans quelles proportions la bromation s'effectue sur la cétone ou sur le cétal peut être dans cette perspective considérée comme annexe.

III. *Interprétation du Rôle Joué par les Alcools*

Nous avons montré que le méthanol intervient dans l'énolisation des cétones ou des cétales, dans l'étape d'arrachement du proton qui conditionne l'orientation.

Le méthanol est un solvant "amphotère". Pour déterminer quel rôle il peut jouer, il faut d'abord savoir s'il intervient par ses propriétés basiques ou comme donneur de liaisons hydrogène. Nous avons dans ce but comparé le déroulement de la bromation dans différents alcools. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 5 où nous rappelons également les résultats obtenus dans le tétrachlorure de carbone et l'éther.

Le pourcentage d'énolisation vers le carbone le moins substitué diminue selon la séquence :



L'effet observé avec le méthanol se retrouve donc avec tous ces alcools, sauf avec le trifluoroéthanol, dans lequel l'orientation de la bromation est voisine de celle qu'on observe dans l'éther. Si on peut envisager des facteurs stériques pour interpréter la diminution que l'on note quand on passe du méthanol au t-butanol, on ne peut les invoquer pour expliquer la différence entre l'éthanol et le trifluoroéthanol qui sont des molécules de tailles voisines. Il est bien connu que le trifluoroéthanol est à la fois meilleur donneur de liaisons hydrogènes et beaucoup moins basique que l'éthanol.¹⁶ Ces résultats montrent que l'intervention des alcools est liée, au moins en partie, à leur caractère basique.

Nous proposons l'hypothèse selon laquelle la différence d'orientation observée pour l'énolisation acidocatalysée dans divers solvants est liée à la différence de nature des bases mises en jeu pour l'arrachement du proton.

TABLEAU 5. BROMATION DE L'ACÉTYLCYCLOHEXANE ET DE L'ACÉTYLCYCLOPENTANE DANS DIFFÉRENTS SOLVANTS

1. Acétylcyclohexane

Solvant	$\begin{array}{c} \diagup \text{C} - \text{C} - \text{CH}_2\text{Br}^* \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \diagup \text{C} - \text{C} - \text{CH}_3^* \\ \quad \\ \text{Br} \quad \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \diagup \text{C} - \text{C} - \text{CH}_2\text{Br}^\dagger \\ \quad \\ \text{Br} \quad \text{O} \end{array}$	$\Delta\Delta G^\ddagger$ (kcal/mole)	$\Delta\Delta G_{\text{solvant}}^\ddagger$ $-\Delta\Delta G_{\text{CCl}_4}^\ddagger$
CCl_4 ⁷	40	60	23	-0.25	0
Et_2O ⁷	66	34	10	0.4	0.65
CH_3OH	100	0	0	>1.7	>1.95
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	100	0	0	>1.7	>1.95
$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	62	38	10	0.30	0.55
i-PrOH	94	6	5	1.6	1.85
t-BuOH	83	17	10	0.95	1.20

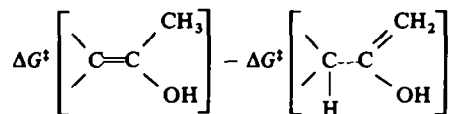
2. Acétylcyclopentane

Solvant	$\begin{array}{c} \diagup \text{C} - \text{C} - \text{CH}_2\text{Br} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \diagup \text{C} - \text{C} - \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{Br} \quad \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \diagup \text{C} - \text{C} - \text{CH}_2\text{Br} \\ \quad \\ \text{Br} \quad \text{O} \end{array}$	$\Delta\Delta G^\ddagger$ (kcal/mole)	$\Delta\Delta G_{\text{solvant}}^\ddagger$ $-\Delta\Delta G_{\text{CCl}_4}^\ddagger$
CCl_4 ⁷	0	100	10	<-1.7	0
Et_2O ⁷	11	89	11	-1.2	>0.5
CH_3OH	85	15	<5	1.0	>2.7
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	80	20	<5	0.80	>2.5
$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	15	85	8	-1.0	>0.7
i-PrOH	52	48	19	0.05	>1.75
t-BuOH	30	70	19	-0.5	>1.20

* Pourcentages relatifs des cétones monobromées.

† Le pourcentage de cétone dibromée est calculé par rapport à la somme cétones monobromées + cétone dibromée.

‡ $\Delta\Delta G^\ddagger$ représente la différence d'énergie des états de transition conduisant aux énols isomères:



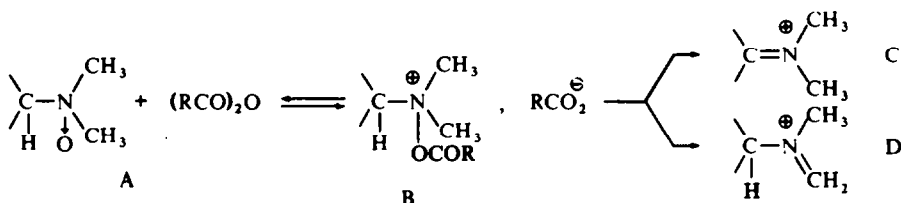
Divers travaux indiquent que la nature de l'état de transition de l'énolisation des cétones dépend dans une large mesure de la base qui arrache le proton en α du carbonyle.¹⁷ Swain *et al.* ont montré, qu'en catalyse basique, le degré de transfert du proton dans l'état de transition dépend de la force de la base.¹⁸ Ce degré de transfert est d'autant plus grand (c'est-à-dire que l'état de transition est d'autant plus proche de l'énol) que la base est plus faible. Un changement de la nature de la base peut donc se traduire, dans le cas de cétones dissymétriques, par une modification de l'orientation de la réaction.

Bien qu'un certain nombre d'études analogues aient été effectuées en catalyse acide,¹⁹ les résultats sont moins nets et l'influence de la base sur la structure de l'état de transition n'a pas été systématiquement étudiée.

Cependant un certain nombre d'expériences semblent mettre en évidence, qualitativement, le rôle joué par la base.

C'est de cette manière que Ringold et Malhotra ont interprété la différence d'orientation observée pour la deutériation de la testostérone selon qu'elle est catalysée par l'acide chlorhydrique aqueux ou par l'acide acétique.²⁰

Cavé et Michelot²¹ ont étudié la réaction de Polonovski, qui présente une certaine analogie avec l'énolisation des cétones puisqu'à partir de l'ion B issu de l'oxyde d'amine A, l'élimination d'un proton sous l'influence d'une base peut conduire aux deux ions immoniums isomères C et D. Ils observent que les proportions de C et D



formés sont différentes selon qu'ils opèrent avec l'anhydride acétique ou trifluoroacétique, ce qu'ils attribuent au changement de la base mise en jeu ($\text{CH}_3\text{OO}^\ominus$ ou $\text{CF}_3\text{COO}^\ominus$).

Dans notre étude, il est probable qu'en présence d'alcool, la base qui arrache l'hydrogène en α du carbonyle est la molécule d'alcool, alors que dans le tétrachlorure de carbone, c'est l'ion bromure qui joue ce rôle. C'est ce qui peut être à l'origine de la différence d'orientation dans ces deux solvants.

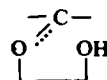
D'après nos résultats expérimentaux, il en serait de même dans le cas des dioxolanes alors qu'avec les cétales diméthyliques, la molécule de méthanol libérée dans le premier stade de la réaction serait la base effective, quel que soit le solvant utilisé.*

Cette hypothèse est étayée par la comparaison des bromations dans le tétrachlorure de carbone et dans l'éther.

Nous avons déjà noté que l'énolisation des cétones (voir Tableau 5) et des dioxolanes se fait, systématiquement, plus vers le carbone le moins substitué dans l'éther que dans le tétrachlorure de carbone. Par contre, dans le cas des cétales diméthyliques, l'orientation est voisine dans les deux solvants.⁷ L'éther a des propriétés basiques et peut donc également jouer le rôle de base dans l'énolisation. Il est alors concevable que l'orientation dans l'éther soit différente de ce qu'elle est dans le tétrachlorure de carbone. Par contre si le rôle de la base est toujours tenu, dans le cas des cétales diméthyliques, par une molécule de méthanol, on conçoit qu'il n'y ait pas de différence.

Cette interprétation simplifiée met l'accent sur un facteur qui nous semble essentiel : l'importance de la nature de la base sur l'orientation de l'énolisation acidocatalysée.

* On peut se demander pourquoi l'hydroxyle libre de la chaîne dioxolanique ouverte

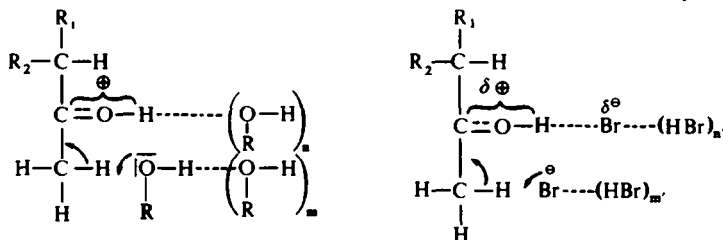


ne joue pas un rôle semblable à celui du méthanol dans le cas des cétales. Il n'apparaît pas d'interprétation évidente. Il se peut d'une part que cet hydroxyle soit rendu moins basique par la proximité de la charge positive créée. Il se peut également que la conformation de l'état de transition que cette participation implique, avec l'hydrogène arraché perpendiculaire au plan du carbocation,²² ne soit pas très favorable.

Elle masque certainement la complexité du phénomène. Mais, étant donné la nature de nos expériences, il est difficile d'aller plus avant dans l'interprétation. Nous nous bornerons à soulever quelques questions.

Notons d'abord que nous ne pouvons pas actuellement distinguer parmi les diverses propriétés d'une base (basicité, polarisabilité, taille, solvation . . .) celles qui interviennent ici.

Par ailleurs, la solvation de la cétone, sous sa forme protonée, joue certainement un rôle considérable. Il est légitime d'admettre qu'elle est plus importante dans les alcools que dans le tétrachlorure de carbone (où on a seulement solvation par l'acide bromhydrique libéré). Les interactions stériques qui se développent lors de l'approche de la base elle-même plus volumineuse (molécules d'alcool associées), y sont donc



plus importantes. On s'attend à ce qu'elles soient plus élevées lors de l'attaque d'un hydrogène porté par le carbone le plus substitué, favorisant l'énolisation vers l'autre position.

On peut aussi envisager que dans les alcools, intervienne une catalyse de type bifonctionnel où la molécule d'alcool qui agit comme base fait partie de la coquille de solvation du carbonyle.²³

Tout ceci est actuellement très spéculatif. D'autres expériences, en particulier des données cinétiques plus précises, sont nécessaires pour poursuivre la discussion.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN des produits de bromation ont été effectués à 60 MHz soit sur un appareil Varian A-60 soit sur un appareil Perkin-Elmer R.12. Les deutériations ont été suivies à 100 MHz sur un appareil Varian HA-100. Les calculs des constantes de vitesse ont été réalisés sur calculatrice F.D.S.C.90.80 au Centre de Calcul du Collège de France que nous remercions vivement.

Solvants de bromation

Nous avons utilisé des solvants anhydres. les alcools ont été distillés deux fois, soit sur Mg (MeOH, EtOH, i-PrOH), soit sur Na (CF₃OH, t-BuOH).

Bromation des cétons diméthyliques dans le MeOH

Les bromations sont effectuées dans les mêmes conditions que pour les cétones (0.4 M, addition de Br₂ en une seule fois). Après disparition de la coloration du Br₂, il y a deux manières de traiter le mélange réactionnel.

(a) *Hydrolyse des cétons bromés.* En série acétylcyclohexane et acétylcyclopentane, il suffit d'ajouter de l'eau pour provoquer en quelques minutes l'hydrolyse des cétons α -bromés. Avec la phénylacétone, ce traitement est insuffisant, et pour hydrolyser complètement les cétons, il faut soit additionner de l'acide sulfurique concentré après addition d'eau et agiter pendant environ 15 h, soit hydrolyser le produit brut après extraction dans un mélange AcOH:H₂O:H₂SO₄ conc; 7:1:0.5 pendant le même temps.*

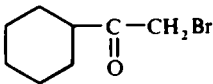
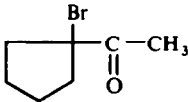
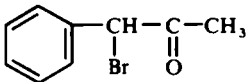
* Nous avons vérifié que cette méthode d'hydrolyse ne modifie pas les pourcentages de brome fixé sur l'une ou l'autre position.

(b) *Neutralisation avant addition d'eau.* Si on neutralise soigneusement HBr par du K_2CO_3 sec, on isole quantitativement, dans les trois série étudiées, après avoir repris par l'eau et extrait, les cétales diméthyliques α -bromés (identifiés par leurs spectres de RMN par comparaison avec les produits obtenus par cétylisation des cétones bromées).

Cétylisation des bromocétone

200 mg de bromocétone sont traités à la temp ordinaire par 1 ml d'orthoformiate de méthyle, 1 ml de MeOH anhydre et 20 mg TSOH. Après neutralisation et extraction, le produit brut est purifié sur plaque préparative de silice (éluant = hexane, EtOAc).

TABLEAU 6. PREPARATION DES CETALS DIMETHYLIQUES α -BROMÉS

Bromocétone	Temps de réaction	<i>Eb</i> ou <i>F</i>
	15 h	<i>Eb</i> _{0.7} = 73–75°
	5 h	se décompose à la distillation
	48 h	<i>F</i> = 52°

Ces produits, homogènes sur plaque analytique, présentent des spectres de RMN compatibles avec les structures attendues (Tableau 7).

Deutériation

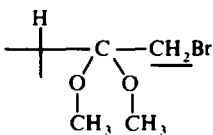
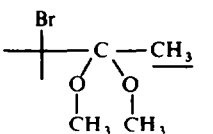
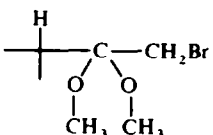
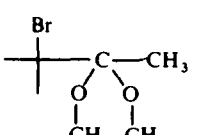
CD_3OD est un produit Merck dont le titre en deutérium est supérieur à 99%. Il est conservé dans des ampoules scellées d'environ 2 ml sur du tamis moléculaire 3 Å pour éliminer les traces d'eau. DBr a été préparé par une méthode dérivée de celle décrite par Brown,²⁴ par hydrolyse du AcBr par de l'eau lourde (C.E.A. % D = 99.7%). Les solns DBr dans le CD_3OD sont conservés au frigidaire à -18° à l'abri de l'humidité.* La réaction est effectuée dans un tube de RMN placé dans la sonde de l'appareil (temp 30°). Les expériences sont conduites selon le procédé type suivant; par pesée on détermine les quantités de phénylacétone et de son cétal diméthylique pour que la soln dans CD_3OD † soit environ 0.3 M (cétone + cétal). En évitant d'introduire de l'eau, on ajoute à l'aide d'une microseringue au temps $t = 0$ la quantité de soln de DBr dans CD_3OD qui conduit à une vitesse d'échange mesurable. Puis on suit par intégration toutes les minutes l'évolution des différents signaux. Dans ces expériences, nous avons utilisé le pic du au solvant (CHD_2OD) comme référence interne après avoir vérifié que ceci était valable par comparaison avec les protons aromatiques de la phénylacétone et de son cétal. En fin d'expérience la concentration de l'acide est déterminée par titration à la soude.

Après dépouillement des spectres, les données sont traitées selon la méthode des moindres carrés à l'aide d'une calculatrice F.D.S.C. 90–80. Le programme utilisé permet de déterminer en plus de la pente et de l'écart type les divers coefficients de corrélation qui ont permis de sélectionner les valeurs les plus probables.

* Les solns d'acide trop concentrées donnent lieu à la réaction $CD_3OD + DBr \rightarrow CD_3Br + D_2O$.²⁵ Il convient donc de faire des solns peu concentrées et d'utiliser pour les expériences des solns fraîchement préparés.

† Il faut connaître avec précision le volume de CD_3OD ajouté.

TABLEAU 7. RMN DES CETALS DIMETHYLIQUES α -BROMES*

	Acétyl cyclohexane	Acétyl cyclopentane	Phénylacétone†
	3-45	3-41	3-06 ou 3-13‡
		1-58	1-38
	3-25	3-28	3-29
		3-36	3-13 et 3-27

* Les déplacements chimiques δ mesurés dans CDCl_3 par rapport au TMS sont exprimés en ppm

† Le bromo-1 diméthoxy-2,2 phényl-3 propane a été identifié dans les mélanges de bromation

‡ Les protons benzyliques de



apparaissent respectivement à 5-06 et 3-13 ou 3-06 ppm. Nous n'avons pu attribuer l'un ou l'autre des signaux au CH_2 benzylique ou au groupement bromométhyle du deuxième isomère.

Cas de la phénylacétone.

TABLEAU 8. DEUTERIATION DE MELANGES DE PHENYLACETONE ET DE SON CETAL DIMETHYLIQUE DANS LE METHANOL d_4 : CONSTANTES DE VITESSE*

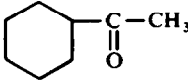
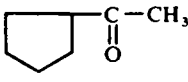
% cétone	[DBr] $\times 10^4$ N	cétone			cétal		
		$k_{CH_3}, 10^3$	F^\dagger	$k_{CH_3}, 10^3$	F	$k_{CH_3}, 10^3$	F
11	4.93					25.0 \pm 0.6	-0.993
13	2.44					17.5 \pm 0.9	-0.967
16	3.60						
19	2.25						
33	6.07			19.9 \pm 1.4		21.9 \pm 0.5	-0.989
49	6.68	16.7 \pm 0.7	-0.983				
52	7.70	14.1 \pm 0.6	-0.981				
55	5.73	12.1 \pm 0.5	-0.975	19.6 \pm 0.9		17.0 \pm 0.7	-0.987
65	11.22	7.9 \pm 0.2	-0.991			14.9 \pm 0.7	-0.973
73	8.7			7.7 \pm 0.17		9.05 \pm 0.6	-0.958
73.5	9.64	6.15 \pm 0.08	-0.997	7.42 \pm 0.15			
80	15.5	5.88 \pm 0.3	-0.977	8.43 \pm 0.25		6.22 \pm 0.3	-0.965
84	11.3	3.21 \pm 0.08	-0.989	4.49 \pm 0.08			
89	13.8	2.01 \pm 0.05	-0.988	3.66 \pm 0.05		2.80 \pm 0.15	-0.946
90	14.5	2.01 \pm 0.08	-0.981	4.09 \pm 0.07			
91	11.52	1.69 \pm 0.1	-0.935	3.98 \pm 0.14			
97.5	33.2	0.87 \pm 0.06	-0.951	2.37 \pm 0.09			

* Les constantes sont imprimées en $s^{-1} \cdot m^{-1}$. Les valeurs présentées dans ce tableau ont été sélectionnées à l'aide des coefficients de corrélation fournis par la méthode de calcul.

† F est un coefficient de corrélation qui doit être aussi voisin que possible de -1

Cas de l'acétylcyclohexane et de l'acétylcyclopentane.

TABLEAU 9.

	DBr ($\times 10^2$ N)	$k_{\text{CH}_3} \times 10^2$ ($\text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{l}$)	$k_{\text{CH}} \times 10^2$ ($\text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{l}$)
	2.6	3.48 ± 0.08	0.13 ± 0.03
	5.14	1.38 ± 0.06	0.50 ± 0.03

Mesure de la constante d'équilibre cétone \rightleftharpoons cétal diméthyllique

1. Cas de l'acétylcyclohexane et de l'acétylcyclopentane. Nous avons utilisé la spectrographie UV.^{13b} L'appareil utilisé est un spectrophotomètre Zeiss et nous avons opéré avec des cuves de 1 cm dans le MeOH comme solvant, à la longueur d'onde d'absorption maximale (Tableau 10)

TABLEAU 10.

	Cuve mesure	Cuve référence	D.O.
Acétylcyclohexane $\lambda_{\text{max}} = 282 \text{ m}\mu$	Cétone 0.0401 M	CH ₃ OH	1.097
	Cétone 0.0401 M HBr 0.0329 N	CH ₃ OH HBr 0.0329 N	0.733
Acétylcyclopentane $\lambda_{\text{max}} = 279 \text{ m}\mu$	Cétone 0.037 N	CH ₃ OH	0.824
	Cétone 0.037 N HBr 0.0329 N	CH ₃ OH HBr 0.0329 N	0.569

En supposant que $[\text{H}_2\text{O}]_{\text{eq}} = [\text{cétal}]_{\text{eq}}$ on calcule

$$K = \frac{[\text{cétal}]_{\text{eq}} \cdot [\text{H}_2\text{O}]_{\text{eq}}}{[\text{cétone}]_{\text{eq}} \cdot [\text{CH}_3\text{OH}]^2}$$

$$K \text{ acétylcyclohexane} = (1.1 \pm 0.1) 10^{-5} \text{ m}^{-1} \cdot \text{l}$$

$$K \text{ acétylcyclopentane} = (0.85 \pm 0.08) 10^{-5} \text{ m}^{-1} \cdot \text{l}$$

2. Cas de la phénylacétone. Dans le cas de la phénylacétone, nous n'avons pas pu déterminer K par UV car la bande qui correspond au carbonyle n'est qu'un simple épaulement qui rend les mesures peu précises. Nous avons effectué nos dosages par RMN : 36.30 mg de phénylacétone sont dissous dans 0.50 ml de CD₃OD contenant une trace DBr. L'équilibre s'établit dans le tube de RMN et le rapport cétal/cétone est mesuré à l'aide des signaux des méthyles du cétal et de la cétone. La valeur obtenue (0.416) est la moyenne de 5 mesures. Ceci permet de calculer le pourcentage de cétalisation (29.4%) et de déterminer K .

$$K \text{ phénylacétone} = 1.08 \cdot 10^{-4} \text{ m}^{-1} \cdot \text{l}$$

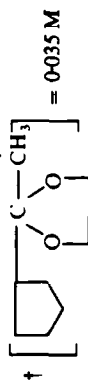
La précision est certainement légèrement inférieure à celle de la méthode précédente, à cause de la différence de précision des mesures par RMN et par UV.

TABLEAU 11. INFLUENCE DE PETITES QUANTITES DE METHANOL SUR LA BROMATION DU DIOXOLANE DE L'ACETILCYCLOPENTANE DANS LE TETRACHLORURE DE CARBONE ET COMPARAISON AVEC LA BROMATION DU CETAL DIMETHYLIQUE CORRESPONDANT EN PRESENCE D'ETHYLENE GLYCOL*

$[\text{CH}_3\text{OH}]^\dagger$	% dioxolanes bromés	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{---C---} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$ CH ₂ Br	$\begin{array}{c} \text{Br} \\ \\ \text{---C---} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$ CH ₂ Br	% cétones monobromées	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{---C---} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$ CH ₂ Br	$\begin{array}{c} \text{Br} \\ \\ \text{---C---} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$ CH ₂ Br	% cétone dibromée	% CH ₂ Br§
0	70	17	83	24	5	95	6	36
0.87	43	47	53	42	60	40	15	53
2	44	67	33	39	71	29	17	69
3.33	53	78	22	33	61	39	14	72

$[\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}]$	$\begin{array}{c} \text{C} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$ CH ₂ CH ₃	0	80	21	79	20	79
		0	0	0	79	21	79

* Après décoloration du Br₂, HBr libéré est neutralisé soigneusement par du K₂CO₃ sec pour éviter l'hydrolyse des dioxolanes et cétales diméthyliques α-bromés éventuellement formés. Le produit brut de réaction est dosé par RMN



† Pourcentages relatifs des isomères monobromés

§ Le pourcentage de CH₂Br est calculé à partir des cétones monobromées sans tenir compte de la cétone dibromée. Ces résultats ont été confirmés par dosage du produit brut hydrolysé (AcOH:H₂O:H₂SO₄; 7:1:0.2)

Remerciements—Nous remercions très vivement M. G. Vassent pour l'aide qu'il nous a apportée lors du calcul des constantes de vitesses. Nous sommes très reconnaissants envers Mme Charpentier, M. Corriu, Mme et M. Felkin, M. Jacques et Melle Tchoubar qui ont accepté de relire nos manuscrits et nous ont aidés de leurs critiques et de leurs suggestions.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ M. Gaudry et A. Marquet, *Tetrahedron*, **26**, 5611 (1970)
- ² M. J. Ronteix et A. Marquet *Tetrahedron Letters* **46**, 5801 (1966)
- ³ C. Rappe, *Acta Chem. Scand.* **21**, 1823 (1967)
- ⁴ W. H. Sachs et C. Rappe, *Ibid.* **22**, 2031 (1968)
- ⁵ ^a K. B. Wiberg et W. G. Nigh, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 3849 (1965);
^b C. Rappe, *Acta Chem. Scand.* **20**, 2236 (1966);
^c J. Warkentin et O. S. Tee, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 5540 (1966)
- ⁶ M. Gaudry et A. Marquet, *C.R. Acad. Sci., Paris* **268**, 1174 (1969)
- ⁷ M. Gaudry et A. Marquet, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 4169 (1969)
- ⁸ ^a E. Schmitz et I. Eichorn, *The Chemistry of Ether Linkage*, p. 309, Wiley, New York (1966);
^b P. Salomaa, *The Chemistry of the Carbonyl Group*, p. 188, Wiley, New York (1966);
^c E. H. Cordes, *Progress in Physical Organic Chemistry* **4**, p.1, New York (1967)
- ⁹ E. W. Garbisch Jr, *J. Org. Chem.* **30**, 2109 (1965)
- ¹⁰ D. G. Kubler et L. E. Sweeney, *Ibid.* **25**, 1437 (1960)
- ¹¹ J. M. Bell, D. G. Kubler, P. Sartwell et R. G. Zepp, *Ibid.* **30**, 4284 (1965)
- ^{12a} C. Djerassi, L. A. Mitscher et B. J. Mitscher, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 947 (1959);
^b O. H. Wheeler, *Ibid.* **79**, 4191 (1957)
- ^{13a} W. L. Howard et N. B. Lorette, *J. Org. Chem.* **25**, 521 (1960);
^b C. L. Stevens, R. L. McLean et A. J. Weinheimer, *Ibid.* **80**, 2276 (1958)
- ^{14a} E. A. Braude, *J. Chem. Soc.*, 443 (1944);
^b P. F. Ritchie et L. F. McBurney, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 3736 (1949)
- ¹⁵ F. Franks et D. G. Ives, *Quart. Rev.* **20**, 1 (1966)
- ^{16a} B. D. N. Rao, D. Venkateswarlu, A. S. N. Murthy et C. N. R. Rao, *Canad. J. Chem.* **40**, 387 (1962);
^b W. Gerrard et E. D. Macklen, *Chem. Rev.* **59**, 1105 (1959)
- ¹⁷ W. P. Jencks, *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, p. 230. McGraw-Hill, New York (1969)
- ¹⁸ C. G. Swain et A. S. Rosenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 2154 (1961)
- ¹⁹ ^a C. G. Swain, E. C. Stivers, J. F. Reuwer Jr et L. S. Schaad, *Ibid.* **80**, 5885 (1958);
^b J. E. Dubois et J. Toullec, *Chem. Commun.*, 478 (1969)
- ²⁰ S. K. Malhotra et H. J. Ringold, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1997 (1964)
- ²¹ ^a A. Cavé et R. Michelot, *C.R. Acad. Sci., Paris* **265**, 669 (1967);
^b R. Michelot, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 4377 (1969)
- ²² E. J. Corey et R. A. Sneed, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 6269 (1956)
- ²³ V. A. Palm, U. L. Haldna et A. J. Talvik, *The Chemistry of the Carbonyl Group*, p. 421, Wiley, New York (1966)
- ²⁴ H. C. Brown et C. Groot, *J. Am. Chem. Soc.* **64**, 2223 (1942)
- ²⁵ G. J. Janz et S. S. Danyluk, *Chem. Rev.* **60**, 209 (1960)