

RÉACTIONS D'ADDITION NUCLÉOPHILE SUR LES CÉTONES

ADDITION DE L'HYDROXYLAMINE: MISE EN ÉVIDENCE DE FACTEURS STÉRIQUES PAR LA MÉSURE DE L'EFFET ISOTOPIQUE SÉCONDAIRE DU DEUTÉRIUM

P. GENESTE*, G. LAMATY et J. P. ROQUET†

Laboratoire de Chimie Organique Physique, Université des Sciences et Techniques du Languedoc,
Place E. Bataillon 34-Montpellier

(Received in France 6 May 1971; Received in the UK for publication 6 July 1971)

Abstract—The rates of addition of NH_2OH in water at 25° , to seventeen ketones and their α -deuterated homologs, have been measured. The secondary kinetic isotope effects are expressed by the ratio $k^{\text{H}}/k^{\text{D}}$.

The reaction rates have been measured in an acidic medium, and in these conditions the rate determining step is the attack of the free nucleophile on the carbonyl group of the ketone. The isotope effects are discussed in terms of electronic and steric factors. For this reaction the transition state is "reactant-like", as we have shown elsewhere. As already observed in the addition of SO_3^- ion, the hyperconjugative factor is still operating in this case; however due to the shortness of the incipient C—N bond, two kinds of steric effects are superimposed on the hyperconjugation. These steric effects, that we have called "effet stérique d'approche" and "effet stérique de torsion", stem from the interaction between the α C—H bonds and the incipient nucleophile and are, generally, mutually exclusive. The "effet stérique de torsion" can arise when the NH_2OH molecule approaches the substrates along a line perpendicular to the plane of the C=O group. In the other cases the "effet stérique d'approche" is operative.

DANS l'article précédent,¹ nous avons exposé les résultats obtenus au cours de notre étude des effets isotopiques cinétiques secondaires du deutérium dans la réaction d'addition de l'ion sulfite sur un certain nombre de cétones. La discussion des valeurs observées nous a permis de confirmer l'existence d'un état de transition proche des réactants et de montrer l'importance du terme hyperconjugatif dans cette réaction.

La comparaison de ces résultats avec ceux obtenus précédemment² dans la réaction de réduction par BH_4Na , pour laquelle nous avons proposé un état de transition proche des produits, a montré la cohérence de nos hypothèses de travail et a mis en évidence l'importance du nucléophile dans le déroulement de ces réactions d'addition. L'intérêt et le nombre des renseignements que nous a apportés la mesure des effets isotopiques nous ont déterminé à poursuivre cette étude avec un autre nucléophile: nous avons utilisé, cette fois, une base azotée pour changer la nature de l'atome nucléophile et donc celle de la liaison se formant au cours de la réaction: une telle modification entraînant, entre autres, des variations de longueur de liaison et de

* Nouvelle adresse: Laboratoire de Chimie Physique Appliquée, Ecole Nationale Supérieure de Chimie, 8, rue de l'Ecole Normale, 34-Montpellier.

† Ce travail constitue une partie de la thèse de doctorat ès-Sciences Physiques de J. P. Roque, soutenue à Montpellier le 18 Juin 1970 (n° Ordre au C.N.R.S.: A.O. 4488)

grosseur du nucléophile a des chances de nous apporter des éléments nouveaux intéressants sur les facteurs stériques.

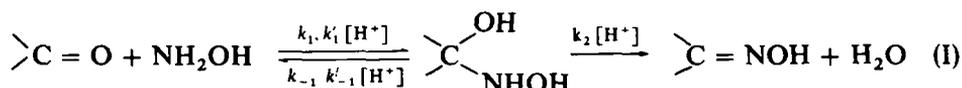
Les réactions de composés carbonylés avec des bases azotées ont donné lieu à de nombreuses études. Les mécanismes de ces réactions sont bien connus; ils ont été magistralement exposés dans un ouvrage de Jencks auquel nous renvoyons le lecteur. pour une description détaillée de ces processus et des divers types de catalyses auxquels ils sont soumis.³ Nous avons choisi comme réactif l'hydroxylamine parce que les problèmes de catalyse sont faciles à contrôler; en effet. la première étape de la réaction—l'addition de la base libre sur le carbonyle—n'est soumise qu'à une très faible catalyse acide *spécifique*. Avec des bases plus faibles comme la semicarbazide.⁴ l'aniline⁵ ou les amides^{6,7} il intervient sur la même étape une catalyse acide *générale*.

Nous avons donc mesuré la réactivité d'un grand nombre de cétones et de leurs homologues α -deutériés. vis à vis de l'hydroxylamine. Comme toujours. nous avons mis au point au préalable. une méthode de mesure des constantes de vitesse dont la précision soit meilleure que 1%.

Après avoir brièvement rappelé le mécanisme de la réaction d'oximation. nous montrerons comment nous avons essayé de préciser le déroulement de l'étape d'addition. Nous exposerons ensuite nos résultats et nous les discuterons.

Réaction d'oximation: structure de l'état de transition

La vitesse de formation des oximes dépend du pH et présente un maximum en milieu faiblement acide. Jencks a montré⁸ que la réaction procède en deux étapes. l'une ou l'autre imposant sa vitesse selon les conditions expérimentales. L'ensemble de la réaction est représenté par l'équation I



La première étape. addition de la base *libre*. est limitante en milieu acide. C'est donc dans un tel milieu que nous avons effectué nos mesures. La vitesse de la réaction s'écrit alors:

$$v = (k_1 + k'_1 [\text{H}^+]) \times [\text{NH}_2\text{OH}] \times [\text{>C=O}]$$

En milieu acide. une très faible fraction seulement de l'hydroxylamine n'est pas protonée de sorte que l'on a:

$$\text{soit: } \frac{[\text{NH}_2\text{OH}] [\text{H}^+]}{[\text{NH}_3^+ \text{OH}]} = K_a \text{ d'où}$$

$$[\text{NH}_2\text{OH}] = K_a \frac{[\text{NH}_3^+ \text{OH}]}{[\text{H}^+]} = \frac{K_a}{[\text{H}^+]} [\text{hydroxylamine}]_{\text{totale}}$$

$$\text{soit } v = (k_1 + k'_1 [\text{H}^+]) \frac{K_a}{[\text{H}^+]} [\text{hydroxylamine}]_{\text{totale}} [\text{>C=O}]$$

En opérant avec un excès d'hydroxylamine et à pH constant. nous avons mesuré une constante de vitesse expérimentale du pseudo-premier ordre. k_{exp}

$$\text{telle que } k_{\text{exp}} = (k_1 + k'_1 [\text{H}^+]) \frac{K_a}{[\text{H}^+]} [\text{hydroxylamine}]_{\text{totale}}$$

On peut en déduire la constante de vitesse globale :

$$k = (k_1 + k'_1 [\text{H}^+]) = \frac{k_{\text{exp}} [\text{H}^+]}{K_1 [\text{hydroxylamine}]_{\text{total}}}$$

Dans les conditions de pH que nous avons utilisées, la catalyse acide est peu importante. Il y a tout lieu de penser que la constante de vitesse calculée k est peu différente de k_1 . (nous avons cependant vérifié que le pH n'a pas d'influence sur l'effet isotopique. Voir partie expérimentale).

Dans l'état de transition de la réaction d'addition il intervient une molécule de cétone et une molécule d'hydroxylamine. Nous avons indiqué dans un autre article⁹ les raisons qui nous font penser que l'état de transition est proche de l'état initial; nous rappelons ici rapidement nos divers arguments.

(1) La faible valeur de la constante ρ de Hammett (+ 0.32) pour la réaction d'addition.¹⁰ indique que la variation de charge du centre réactionnel entre l'état initial et l'état de transition est très faible. La charge positive, + 0.41, initialement portée par le carbone du groupe carbonyle¹¹ se retrouve presque intégralement dans l'état de transition.

(2) Il existe, pour la réaction d'oximation, une relation linéaire du type $\delta\Delta G^\ddagger = \alpha\delta\Delta G^\circ$.⁹ Le coefficient α , compris entre 0 et 1, peut être considéré comme une mesure de l'avancement de la réaction dans l'état de transition. La valeur trouvée est proche de celle observée dans le cas de l'addition de SO_3^- (0.56 contre 0.49) mais nettement plus faible que celle trouvée avec l'ion cyanure (0.74). Donc, comme dans le cas de l'addition de SO_3^- , l'état de transition doit ressembler, du point de vue énergétique, à l'état initial.

(3) Le rapport de réactivité de diverses cétones⁹ vis à vis de l'hydroxylamine, comparé avec d'autres nucléophiles (SO_3^- , CN^- ou BH_4^-) permet également de penser que l'état de transition est proche de l'état initial.

(4) Les réactivités comparées de la tertio-butyl-4-cyclohexanone et de l'adamantane avec NH_2OH permet aussi de conclure¹² en faveur d'un état de transition semblable à l'état initial.

Ces divers arguments ont été discutés en détail précédemment et bien qu'aucun d'eux, pris individuellement, ne soit contraignant, tous sont en faveur d'un état de transition dans lequel la structure de la cétone se retrouve peu modifiée.

Nous sommes arrivés à la conclusion que les états de transition pour les réactions d'addition de SO_3^- et de NH_2OH sont situés presque "au même endroit sur le chemin réactionnel". Cependant, ceci n'implique pas obligatoirement que les facteurs qui interviennent dans la réactivité ou sur la valeur de l'effet isotopique soient les mêmes dans les deux cas.

Il faut en effet, tenir compte de la différence de structure des deux nucléophiles et il faut remarquer que les liaisons qui se forment, une liaison C—S et une liaison C—N, sont de nature et surtout de longueur très différentes. On doit aussi tenir compte du transfert de proton qui se produit au cours de la formation de la carbinolamine; d'après Jencks¹³ ce transfert est un processus intramoléculaire, le proton étant transféré de l'azote de l'hydroxylamine à l'oxygène du carbonyle.

On peut donc imaginer pour l'état de transition une structure telle que celle représentée par la Fig. 1, le nucléophile s'approchant selon une direction voisine de la

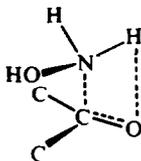


Fig 1

perpendiculaire au plan du carbonyle.³ Cette disposition particulière des réactifs dans l'état de transition ne peut être sans conséquence sur la réactivité et par suite sur les effets isotopiques.

Facteurs intervenant dans la valeur des effets isotopiques

Les divers facteurs électroniques et, surtout stériques n'interviennent pas forcément de la même manière sur la réactivité des cétones vis à vis de l'ion sulfite ou de l'hydroxylamine. Sans reprendre la discussion générale de l'origine des effets isotopiques exposée précédemment, il est bon cependant d'examiner comment chacun de ces facteurs peut jouer sur la réactivité et par suite sur la valeur de k^H/k^D , en considérant les modifications dues au changement du nucléophile.

Effets inductifs.

Ainsi que nous l'avons souligné,¹ l'effet inductif ne représente pas un facteur important dans la réactivité des cétones. Bien que la liaison C—D soit plus polaire que la liaison C—H, la substitution isotopique ne doit pas entraîner de modification appréciable de vitesse, d'autant plus qu'il n'y a pas de variation importante de charge entre l'état initial et l'état de transition ($\rho = 0.32$).

Effets hyperconjugatifs

Nous avons indiqué¹ que ce type d'effet entraîne un effet isotopique inverse: $k^H/k^D < 1$, à cause d'une moins bonne stabilisation de la cétone deutériée par hyperconjugaison. Pour une cétone donnée, la variation de la stabilisation par hyperconjugaison entre l'état initial et l'état de transition, donc l'importance de l'effet isotopique d'origine hyperconjugative, dépend de la position de l'état de transition de long du chemin réactionnel.

Ainsi que nous l'avons montré, l'état de transition est proche de la cétone: la contribution hyperconjugative à l'effet isotopique sera donc comparable à l'effet isotopique observé dans la réaction d'addition de l'ion sulfite, réaction dans laquelle cet effet isotopique a une origine purement hyperconjugative (cf. mémoire précédent).

Effets stériques

La longueur d'une liaison C—N est de 1.57 Å, tandis que la longueur de la liaison C—S est de 1.80 Å. On peut donc penser que dans l'état de transition de la réaction d'addition, la molécule d'hydroxylamine est plus près du carbonyle que l'ion sulfite. Il peut alors exister dans certains cas une interaction stérique entre l'hydroxylamine et les hydrogènes en α du carbonyle. Nous avons écarté cette possibilité dans l'addition de l'ion sulfite; elle nous paraît au contraire probable avec l'hydroxylamine: dans l'état de transition la libre rotation autour de la liaison partiellement formée C—N est empêchée à cause de l'existence de la liaison hydrogène intramoléculaire.

En effet, dans une telle structure on peut remarquer que l'approche du réactif se fait de façon telle que les liaisons N—O et N—H (H non lié à l'oxygène) éclipsent les liaisons C—C adjacentes au groupe carbonyle (Fig 1).

Les groupes —OH et —H de l'hydroxylamine se trouvent donc dans la position la plus propice à une interaction stérique éventuelle avec les H en α du carbonyle. Bien que n'ayant a priori aucune idée sur l'importance d'une telle interaction nous nous devons de l'envisager. Nous appellerons cette interaction: *effet stérique d'approche*; il dépendra fortement de l'orientation des liaisons C—H en α du groupe carbonyle. Un tel effet doit se traduire par une plus grande réactivité de la cétone deutériée par rapport à la cétone normale puisqu'un atome de deutérium est moins "volumineux" qu'un atome d'hydrogène,¹⁴ et seul doit conduire à $k^H/k^D < 1$. L'interaction maximum se produit si une liaison C—H en α est presque perpendiculaire au plan du carbonyle et si, pour une raison stérique—par exemple l'encombrement important d'un des groupes attachés au carbonyle—, le nucléophile est obligé de passer près d'un atome d'hydrogène en α (Fig 2).

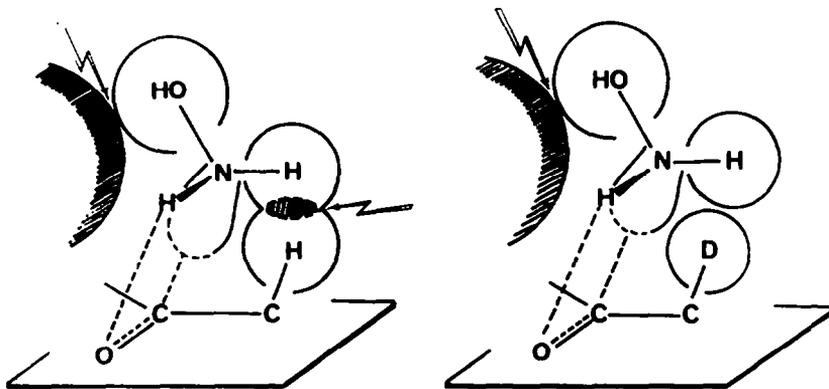


FIG 2. Effet stérique d'approche

Ce type d'effet stérique n'est pas le seul à devoir être considéré. Depuis un certain temps déjà² nous pensons qu'un autre facteur stérique, de nature différente, peut intervenir dans la réactivité. Ce facteur, que nous appellerons *effet stérique de torsion*—suivant en cela Cherest et Felkin¹⁵ provient de ce que dans l'état de transition le doublet de la liaison en cours de formation peut créer une énergie de torsion par interaction avec les liaisons C—H en α du carbonyle (Fig 3). Cet effet stérique de torsion sera plus important dans la cétone deutériée que dans la cétone hydrogénée.*

Contrairement à l'*effet stérique d'approche*, cet *effet stérique de torsion* doit conduire à $k^H/k^D > 1$, s'il intervient seul.

Il est essentiel de remarquer que dans la majorité des cas, ces deux effets ne peuvent pas être simultanément importants. Si l'*effet stérique d'approche* est grand, on peut penser que l'état de transition est plus près de l'état initial⁹ donc que la distance C—N dans l'état de transition est plus grande, Ceci diminue l'*effet stérique de torsion*. Inversement pour que l'*effet stérique de torsion* soit important il faut que la nucléophile ait pu s'approcher sans trop de gêne du carbonyle suivant la direction perpendiculaire.

* Ce point particulier a été discuté dans une note de l'article précédent

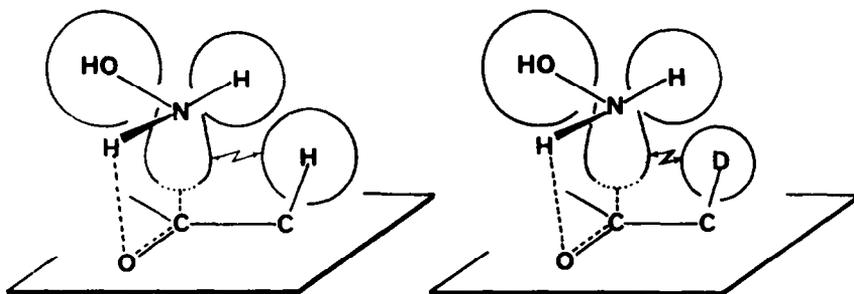


FIG 3. Effet stérique de torsion

Nous avons représenté sur un même diagramme d'énergie les deux types d'effets isotopiques stérique qui se superposent à l'effet isotopique hyperconjugatif (Fig 4). Selon la géométrie de la cétone on pourra avoir l'un ou l'autre des deux états de transition.

ΔG_h^i représente la différence de stabilisation par hyperconjugaison des cétones normale et deutériée.

ΔG_h^t correspond au reste d'hyperconjugaison dans l'état de transition

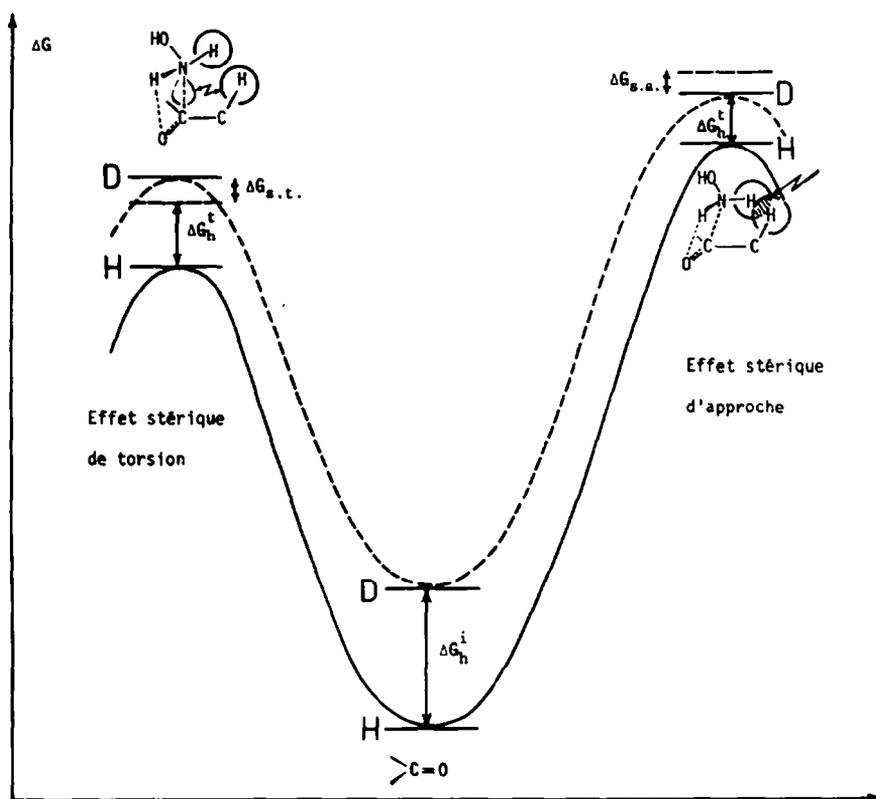


FIG 4. Diagramme énergétique pour la formation d'oxime (courbe inférieure, produit normal; courbe supérieure, produit deutérié)

$\Delta G_{s,a}$ traduit le gain de stabilisation en faveur du produit deutérié s'il intervient dans l'état de transition un effet stérique d'approche

$\Delta G_{s,t}$ est la perte de stabilisation du produit deutérié s'il intervient un effet stérique de torsion.

En l'absence de contraintes stériques qui obligent le nucléophile à passer près d'un hydrogène en α , il n'y aura pas d'effet stérique d'approche et l'effet isotopique sera donné par la relation :

$$\Delta\Delta G^\ddagger = (\Delta G_h^i - \Delta G_h^t) - \Delta G_{s,t}$$

Par contre, si le carbonyle porte un groupe fortement encombrant, il se manifeste un effet stérique d'approche qui se traduit sur l'effet isotopique par la relation.

$$\Delta\Delta G^\ddagger = (\Delta G_h^i - \Delta G_h^t) + \Delta G_{s,a}$$

La différence $(\Delta G_h^i - \Delta G_h^t)$ d'origine hyperconjugative est mesurée par l'effet isotopique observé dans la réaction d'addition de l'ion sulfite¹ si l'on considère que la position de l'état de transition est la même le long du chemin réactionnel pour NH_2OH et SO_3^- .⁹

Par suite, s'il intervient le facteur stérique de torsion, l'effet isotopique observé pour la réaction d'oximation sera moins important que celui obtenu dans l'addition de SO_3^- ; il sera au contraire plus grand dans le cas où interviendra l'effet stérique d'approche.

Résultats expérimentaux—Discussion des effets isotopiques

Notre étude porte sur des cétones aliphatiques ou cyclaniques. Nous avons choisi certains de ces composés pour rechercher l'existence d'effets stériques d'approche représentant un facteur nouveau par rapport aux cas précédemment considérés.

Le Tableau 1 rapporte l'ensemble de nos mesures.

En général, il y aura une contribution hyperconjugative à l'effet isotopique qui sera, selon les cas, augmentée ou diminuée par l'un ou l'autre des effets stériques. La comparaison des effets isotopiques, $\Delta\Delta G^\ddagger/n$, mesurés dans la réaction d'oximation et dans la réaction d'addition de SO_3^- doit mettre en évidence l'existence de l'un ou l'autre des deux effets stérique. Nous avons rassemblé dans le Tableau 2 des cétones dont nous avons mesuré l'effet isotopique pour les deux réactions.

On constate que l'effet isotopique avec NH_2OH , comparé à celui observé avec SO_3^- , est inférieur pour les cétones 1, 2, 6, 7, 8 supérieur pour les cétones 3, 4 et 9, et identiques, aux erreurs près, pour l'acétone.

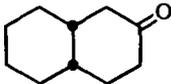
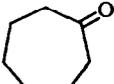
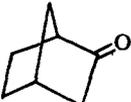
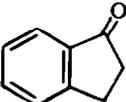
Cétones cyclaniques

La différence de comportement des cétones cyclaniques est particulièrement frappante. La cyclopentanone et la cyclohexanone entrent dans la première catégorie (diminution de $\Delta\Delta G^\ddagger$): pour la cyclohexanone l'effet isotopique devient même direct! La cycloheptanone et le norcamphre font partie de la deuxième catégorie (augmentation de $\Delta\Delta G^\ddagger$). L'examen des modèles et des conformations stables de ces cétones montre que ce comportement est cohérent avec nos hypothèses.

Cyclopentanone. Avec cette cétone il n'y a pas de gêne importante à l'approche du nucléophile et dans l'état de transition la molécule d'hydroxylamine doit être relativement près de la cétone. Les angles faits par les liaisons C—H en α avec le plan

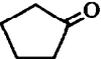
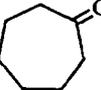
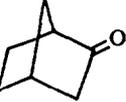
TABLEAU 1. RÉACTION DE L'HYDROXYLAMINE AVEC LES CÉTONES. CONSTANCE DE VITESSE D'ADDITION k ET EFFETS ISOTOPIQUES

Cétones	$10^{-4} k_{M^{-1} \cdot mn^{-1}}$	k^H/k^D	$\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{n}$ cal.
	25.3	0.92 ₁	8
	31.6	0.94 ₃	7
	51.2	0.97 ₃	4
	17.7	0.91 ₇	10
	12.2	0.90 ₀	15
	1.11	0.87 ₃	27
	0.082	0.95 ₃	14
	12.3	0.83 ₇	21
	0.988	0.79 ₄	34
	0.337	0.88 ₃	24
	5.78	0.84 ₃	25
	290	1.05 ₄	-8
	341	1.04 ₆	-7

Cétones	$10^{-4} k_{M^{-1} \cdot mn^{-1}}$	k^H/k^D	$\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{n}$ cal.
	6.06	1.00 ₄	≈ 0
	5.98	0.86 ₇	21
	0.837	0.88 ₂	37
	0.0685	0.86 ₆	42

Toutes les mesures ont été effectuées dans l'eau, à 25°, à pH = 2.00 (sauf pour les cyclohexanones, pH = 1.00). k est égal à $k_{exp}/[NH_2OH]_{libre}$. La précision sur le rapport k^H/k^D est de ± 5 sur le troisième chiffre significatif. $\Delta\Delta G^\ddagger/n$ est la variation d'énergie d'activation entre produit normal et produit deutérié, rapportée à un hydrogène en α . La précision sur $\Delta\Delta G^\ddagger/n$ est meilleure que ± 1 calorie.

TABLEAU 2. COMPARAISON DES EFFETS ISOTOPIQUES PAR DEUTÉRIUM DANS LES RÉACTIONS D'ADDITION DE NH_2OH ET SO_3^-

Cétones	$\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{n}$ NH_2OH	$\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{n}$ SO_3^-
(1) 	25	33
(2) 	-8	13
(3) 	21	17
(4) 	37	23
(5) Me—CO—Me	8	9
(6) Me—CO—Et	7	11
(7) Et—CO—Et	4	20
(8) Me—CO—nPr	10	16
(9) $\phi-CH_2-CO-CH_3$	21	14

du carbonyle (48° et 78°) sont favorables à l'effet stérique de torsion (Fig 5). Il est donc normal d'observer une diminution de la valeur de $\Delta\Delta G^\ddagger/n$ par rapport à celle trouvée avec SO_3^- .



FIG 5. Cyclopentanone

Cyclohexanone. L'étude de la réactivité de l'adamantanone¹² comparée à celle de la tertiobutyl-4-cyclohexanone, nous a permis de dire que l'attaque d'une cyclohexanone par l'hydroxylamine se fait préférentiellement par la face équatoriale ($\approx 95\%$). Pour une telle attaque, il n'y a pas d'effet stérique lointain susceptible de modifier l'angle d'attaque, mais il intervient un facteur stérique de torsion important dû aux deux hydrogènes axiaux en α . Ces deux liaisons C—H font avec le plan du carbonyle un angle de 113° (Fig. 6). Il en résulte un effet stérique de torsion d'une telle importance que la contribution hyperconjugative n'est plus prépondérante: l'effet isotopique se trouve renversé. $k^H/k^D > 1$.

Cet effet stérique de torsion dominant, se retrouve avec la tertiobutyl-4-cyclohexanone et avec la cis- β -déalone. Ce résultat est tout à fait logique étant donné la ressemblance conformationnelle de ces cétones avec la cyclohexanone.

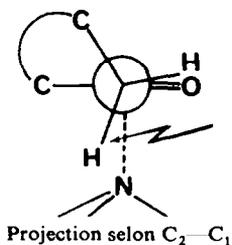


FIG 6. Cyclohexanone

Cycloheptanone. Ici l'effet isotopique observé avec l'hydroxylamine est plus important que celui trouvé avec l'ion sulfite. Il intervient donc un effet stérique d'approche. L'examen de la géométrie de la conformation stable de la cétone—géométrie peu modifiée dans l'état de transition—montre qu'il y a, quel que soit le côté d'attaque, un hydrogène pseudo-axial en β situé à une distance assez courte de la perpendiculaire au plan du carbonyle ($\approx 1.7 \text{ \AA}$), pour modifier l'angle d'attaque et obliger la molécule d'hydroxylamine à passer près de l'hydrogène pseudo axial en α (Fig 7). La substitution de cet hydrogène par un deutérium augmente la réactivité de la cycloheptanone non seulement par effet hyperconjugatif—moindre stabilisation

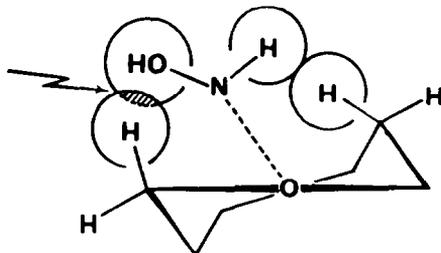


FIG 7. Cycloheptanone

de la cétone—mais aussi par effet stérique: approche plus facile du réactif. Ces deux effets ajoutés expliquent la valeur élevée de $\Delta\Delta G^\ddagger/n$.

Norcamphre. Un phénomène analogue est observé. L'attaque sur ce composé se fait essentiellement du côté exo. Il suffit en effet de bloquer cette direction d'attaque par des méthyles en 7 pour ralentir la réaction considérablement. C'est le cas du camphre qui traité dans des conditions conduisant à un temps de demi-vie de cinq minutes environ pour le norcamphre, ne donne aucun signe de réaction, même après plusieurs heures. Or, une attaque exo est gênée par l'hydrogène syn en 7 (situé seulement à $\approx 1.7 \text{ \AA}$ de la perpendiculaire au plan du carbonyle).

Dans l'état de transition l'hydroxylamine est donc déportée vers l'hydrogène exo en α qui se trouve précisément figé dans une position très favorable à un effet stérique d'approche (Fig 8). Ceci explique l'augmentation particulièrement importante de l'effet isotopique: $\Delta\Delta G^\ddagger/n = 23 \text{ cal. avec } \text{SO}_3^-$ et $37 \text{ cal avec } \text{NH}_2\text{OH}$.

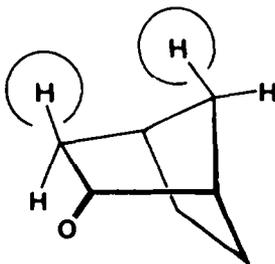


FIG 8. Norcamphre

Cétones aliphatiques

Acétone, méthyléthylcétone, diéthylcétone, méthyl-n-propylcétone. Pour les trois premiers termes de la série l'effet isotopique global observé diminue avec l'hydroxylamine ($\Delta\Delta G^\ddagger = 48; 35; 16 \text{ calories}$) alors qu'il augmente avec l'ion sulfite ($\Delta\Delta G^\ddagger = 54; 57.5; 80 \text{ calories}$). Ce résultat pourrait paraître suprenant à première vue, d'après ce que l'on sait sur la différence de comportement des groupes méthyle et méthylène dans les effets isotopiques (voir discussion de ce point particulier dans le mémoire précédent); il est pourtant significatif. Ces cétones sont peu encombrées; la direction d'attaque est normale au plan du carbonyle. L'inversion observée est la manifestation de l'effet stérique de torsion qui diminue la contribution hyperconjugative à l'effet isotopique.

Cette diminution est faible pour l'acétone: 6 calories. Elle est très importante avec

la diéthylcétone: 64 calories. Ce résultat reflète la plus grande mobilité du groupe méthyle comparée à celle du groupe éthyle. Les hydrogènes méthyléniques, moins mobiles, donnent lieu à des interactions de torsion plus fortes que les hydrogènes méthyliques et conduisent à un effet isotopique plus faible.

Il est possible de vérifier la cohérence de nos résultats: l'effet isotopique de la méthyléthylcétone—qui possède en α un groupe méthyle et un groupe méthylène—doit être la moyenne de ceux observés avec l'acétone et la diéthylcétone, soit 32 calories: l'expérience conduit effectivement à une valeur très voisine, 35 calories.

Il est intéressant de constater que, contre toute attente, la méthyl-n-propylcétone donne un effet isotopique nettement plus fort ($\Delta\Delta G^\ddagger = 50$ calories) que la méthyl-éthylcétone ($\Delta\Delta G^\ddagger = 35$ calories). La contribution du groupe méthylène est donc de 26 cal pour la première cétone contre 11 cal seulement pour la deuxième. Ce résultat montre la plus grande rigidité du groupe n-propyle, rigidité explicable par l'existence d'une conformation pseudo-cyclique dans la méthyl-n-propylcétone: une telle conformation a déjà été mise en évidence lors de travaux antérieurs sur ce composé.^{1, 16}

Méthylbenzylcétone. La dernière comparaison que nous pouvons faire pour les effets isotopiques observés dans les deux réactions concerne la méthylbenzylcétone. La réaction avec NH_2OH est plus sensible à la substitution isotopique que celle avec SO_3^- . Ceci est dû à l'effet stérique d'approche. Effectivement, la répulsion du groupe benzyle fait que la trajectoire d'attaque passe au voisinage du méthyle.*

Acétophénone. Un facteur analogue rend compte aussi de l'effet isotopique de l'acétophénone. $\Delta\Delta G^\ddagger = 72$ calories, valeur élevée en comparaison de celle d'un méthyle de l'acétone: $\Delta\Delta G^\ddagger_{\text{-CH}_3} = 24$ calories. Il est probable que le nuage d'électrons π du cycle aromatique exerce une répulsion électrostatique sur le nucléophile, l'obligeant ainsi à passer plus près du groupe méthyle avec l'acétophénone qu'avec l'acétone.†

α -Indanone. Un phénomène identique se retrouve avec ce composé, mais dans ce cas il se trouve amplifié par le fait que les hydrogènes en α ne sont pas mobiles comme ceux du méthyle de l'acétophénone mais au contraire figés dans une position favorisant à la fois l'hyperconjugaison et l'effet stérique d'approche.

Di-isopropylcétone. Nous avons expliqué que la diminution de $\Delta\Delta G^\ddagger/n$ pour la diéthylcétone comparée à l'acétone est attribuable à l'intervention d'un effet stérique de torsion plus marqué avec la diéthylcétone.

Par contre, dans le cas de la di-isopropylcétone et de dibenzylcétone les valeurs de $\Delta\Delta G^\ddagger/n$ sont nettement plus grandes que pour l'acétone.

Ces résultats traduisent l'intervention de l'effet stérique d'approche pour les deux cétones.

* Pour confirmer l'existence de l'effet stérique d'approche nous avons étudié une série de méthylcétones, R-CO-CH_3 , dans laquelle R est un groupe de plus en plus encombrant. Ces résultats¹⁷ concernant la série R = —Me, —Et, —Bz, i-Pr et t-Bu ont montré que la contribution du groupe méthyle à l'effet isotopique augmente avec la grosseur du groupe R. La contribution hyperconjugative du méthyle est la même dans tous les cas: l'augmentation de $\Delta\Delta G^\ddagger_{\text{-CH}_3}$ est bien due à l'intervention de l'effet stérique d'approche.

† Raecens *et al.*¹⁸ ont d'ailleurs trouvé la même valeur pour l'effet isotopique dans la réaction d'addition de la 2,4 dinitrophénylhydrazine sur l'acétophénone sans pour autant en donner une explication convenable, étant donné le peu d'éléments dont ils disposaient.

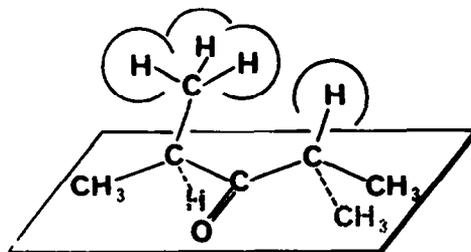


FIG 9. Di-isopropylcétone

La conformation stable de la di-isopropylcétone est certainement telle que deux groupes méthyles sont situés dans le plan du carbonyle tandis que les deux autres se disposent de part et d'autre de ce plan pour réduire au maximum les contraintes stériques. Une telle conformation (Fig 9) montre que, pour les deux sens d'attaque, la présence d'un méthyle presque perpendiculaire au plan repousse l'hydroxylamine vers l'hydrogène en α voisin.

Dibenzylcétone. Il paraît plus difficile de faire des hypothèses sur la conformation stable de la dibenzylcétone. Cependant, l'étude de l'effet isotopique dans la réaction d'addition de l'ion sulfite sur la méthylbenzylcétone nous a permis de conclure que les hydrogènes du méthylène ont tendance à s'hyperconjuguer avec le cycle aromatique et non avec le carbonyle.¹

On peut penser qu'il en est de même avec la dibenzylcétone de sorte que dans la conformation stable il est probable que les liaisons C—H des méthylènes font un angle de 60° avec le plan du cycle aromatique adjacent. L'orientation des groupes benzyles qui donne le moins d'interaction est telle que la liaison C=O est décalée par rapport à un angle CCH (Fig 10) et que deux liaisons C—H sont dans le plan du carbonyle, les cycles aromatiques étant de part et d'autre de ce plan.

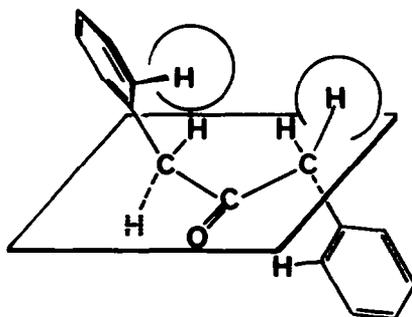


FIG 10. Dibenzylcétone

Avec une telle conformation, les hydrogènes en ortho du groupe benzyle créent une gêne stérique et repoussent le nucléophile vers un hydrogène (ou deutérium) du méthylène opposé. Ce dernier atome est dans une situation très favorable à une effet stérique d'approche qui se traduit par une valeur élevée de $\Delta\Delta G^\ddagger/n$.

CONCLUSION

La réactivité des cétones avec des nucléophiles a été discutée jusqu'à présent en termes d'effets électroniques et d'effets stériques.

Ces deux notions recouvrent en fait un ensemble complexe de facteurs distincts et difficilement déchiffrables jusqu'ici. La mesure des effets isotopiques dans les réactions d'addition de BH_4^- ,² de $\text{SO}_3^{=1}$ et de NH_2OH nous a permis d'identifier un certain nombre de ces facteurs, et aussi d'apporter une autre dimension au problème. Nous avons montré, en effet, que le nucléophile intervient très sensiblement sur la réactivité puisque, en particulier, il conditionne la structure de l'état de transition.

La confrontation de l'ensemble de nos résultats, obtenus pour les trois réactions mentionnées ci-dessus, montre la cohérence de nos hypothèses de travail et nous amène à diverses conclusions.

Parmi les facteurs électroniques, si l'on peut considérer comme faibles les effets inductifs, on ne peut négliger les effets hyperconjugatifs. Ces effets, dont l'origine est un recouvrement $\sigma-\pi^*$, tendent à stabiliser la cétone plus ou moins selon sa géométrie.

Parmi les facteurs stériques, nous avons pu mettre deux effets en évidence. Un "effet stérique d'approche" à courte distance, qui se manifeste par une interaction stérique entre le nucléophile et les hydrogènes en α du groupe carbonyle. Et un "effet stérique de torsion" dû à une interaction de torsion entre les liaisons des substituants des carbones en α du carbonyle et la liaison carbone-nucléophile en cours de formation.

L'intervention de chacun de ces facteurs de réactivité dépend évidemment de la structure de la cétone, mais aussi de la géométrie de l'état de transition, et (ou) du nucléophile (nature de l'atome nucléophile, grosseur de ses substituants, longueur de la liaison qui se forme dans la réaction).

Par exemple le terme hyperconjugatif ne dépend que de la géométrie de la cétone et de l'augmentation du caractère "p" du carbone central entre l'état initial et l'état de transition.

Par contre, les effets stériques dépendent en plus du nucléophile. Ainsi, bien que les états de transition des réactions d'addition de SO_3^- et de NH_2OH soient très voisins sur le chemin réactionnel, le premier nucléophile n'est pas sensible à l'encombrement des hydrogènes en α alors que le second l'est. Ceci est dû essentiellement la différence de longueur des liaisons C—S et C—N.

A l'opposé, bien que NH_2OH et BH_4^- ne conduisent pas à des états de transition semblables (le premier est plutôt sp^2 tandis que le second est plutôt sp^3) l'action de ces deux réactifs est sensible aux interactions de torsion avec les liaisons en α du carbonyle. Encore qu'ici intervienne la nature de la liaison (C—N ou C—H) et l'hybridation du carbone dans l'état de transition de sorte que ces interactions ne jouent pas toujours dans le même sens. Lorsque l'état de transition est très sp^3 (cas de BH_4^-) ces interactions sont maximales si les liaisons en α font un angle de 60° avec le plan du carbonyle (norcamphre, cyclopentanone). Si l'état de transition est très sp^2 (cas de NH_2OH) elles sont maximales quand les liaisons en α sont voisines de la perpendiculaire au plan du carbonyle (attaque équatoriale sur la cyclohexanone).

Bien qu'en possession d'éléments nouveaux sur les facteurs de réactivité, il nous semble encore difficile d'entreprendre la discussion des constantes de vitesse absolues que nous avons mesurées. D'autres facteurs, encore trop mal connus interviennent sur la réactivité, tels les effets stériques à longue distance—dus à une interaction du nucléophile avec des groupes situés loin du centre réactionnel—ou la modification de la tension interne de la molécule.

Pour préciser ces facteurs, des études sont en cours au laboratoire.

PARTIE EXPERIMENTALE

La plupart des cétones étudiées sont des produits commerciaux. Nous renvoyons le lecteur au mémoire précédent en ce qui concerne les méthodes d'obtention des cétones deutérées.

Etude cinétique

Toutes nos mesures ont été faites dans l'eau à $25^{\circ}00 \pm 0.02$. La technique utilisée est basée sur une méthode spectrophotométrique. Les cétones aliphatiques présentent une bande d'absorption en UV vers 190–230 m μ correspondant à la transition $n \rightarrow \pi^*$. Dans cette région les oximes absorbent avec un coefficient d'absorption nettement plus important. Ainsi, lors de la réaction d'oximation on observe dans ce domaine de longueurs d'onde une augmentation de la densité optique. Nous avons opéré avec un excès de chlorhydrate d'hydroxylamine suffisant pour que la réaction soit du pseudo-premier ordre.

Les mesures ont été effectuées soit avec un spectrophotomètre UV Jobin-Yvon, Stand M VI, soit avec un spectrophotomètre UV Gilford 2400.

Préparation d'une cinétique

La concentration en cétone est de l'ordre de 10^{-3} à 10^{-4} M. Un essai préalable permet de déterminer la concentration en chlorhydrate d'hydroxylamine nécessaire pour que le temps de demi-vie de la réaction soit environ de 4 à 5 min.

On prépare les deux solutions suivantes:

Solution A. On pèse la quantité nécessaire de cétone pour préparer 100 ml de solution 10^{-3} à 10^{-4} M environ. Le poids ainsi pesé est dissout dans 100 ml de HCl 10^{-2} M. (toutes les cétones sont solubles dans l'eau à de telles concentrations).

Solution B. Le poids exactement connu de chlorhydrate d'hydroxylamine RP nécessaire pour avoir un temps de demi-vie assez court, est dissout dans 100 ml de HCl 10^{-2} M.

Les ballons jaugés contenant les solutions A et B sont plongés dans un bain thermostaté à $25^{\circ}00 \pm 0.02$.

Lorsque l'équilibre de température est atteint, on pipette 5 ml de la solution A dans un récipient thermostaté à la même température puis 5 ml de la solution B sont ajoutés et rapidement mélangés. Une portion de ce mélange est transférée dans la cuve UV et après une minute d'attente, on effectue des relevés de la densité optique toutes les 15 secondes puis toutes les 30 secondes. On suit ainsi la réaction jusqu'à 85 à 90% d'avancement. La température est maintenue constante au cours de la cinétique en utilisant des cuves UV à double paroi avec circulation de liquide thermostaté. La cuve de référence contient la solution B diluée une fois avec HCl 10^{-2} M.

Traitement des données cinétiques

La réaction étant du pseudo-premier ordre, la variation de la densité optique en fonction du temps est de la forme

$$D = \alpha + \beta e^{-kt}$$

k étant la constante de vitesse du pseudo-premier ordre. On détermine en général une trentaine de points (D_i, t_i). On effectue le lissage de la courbe par la méthode des moindres carrés¹⁹ qui nous donne les meilleures valeurs pour α , β et k . Cette dernière valeur étant seule intéressante. Pour la réalisation de l'ensemble de nos calculs, nous avons utilisé l'ordinateur IBM 360-40 de la Faculté des Sciences de Montpellier.

Précision des mesures

Nous avons cherché d'avantage de précision sur la valeur relative de k que sur sa valeur absolue. C'est-à-dire que nous avons recherché des conditions de reproductibilité les meilleures possibles pour pouvoir comparer k^H et k^D .

Pour cette raison, les cinétiques d'une cétone et de son homologue deutérée étaient effectuées le même jour avec la même solution de chlorhydrate d'hydroxylamine (solution B) préparée juste avant utilisation. Les pipetages étaient effectués avec la même pipette (lavée et séchée) et dans les mêmes conditions.

En opérant ainsi, la reproductibilité est surtout liée à la sensibilité et à la stabilité du spectrophotomètre. Pour cela, on a intérêt à éviter des cinétiques trop longues.

Pour chaque cétone et pour son homologue deutérée, nous avons effectué de quatre à dix déterminations de la constante de vitesse.

En général, pour une série donnée de mesures, la précision sur la constante de vitesse est de 0.5 à 1% et, sur l'effet isotopique, de 1%. L'incertitude sur la valeur de $\Delta\Delta G^\ddagger$ est de 1 à 1.5 calories.

Influence du pH sur l'effet isotopique

Les constantes de vitesse que nous avons mesurées sont des constantes composites qui tiennent compte de l'intervention possible d'un mécanisme acido-catalysé:

$$k = k_1 + k_1' [H^+]$$

Il nous a paru important de vérifier si l'effet isotopique était sensible au pH du milieu. Nous avons donc déterminé cette valeur à divers pH pour l'acétone, la cyclohexanone et l'acétophénone.

TABLEAU 3. INFLUENCE DU pH SUR L'EFFET ISOTOPIQUE

Cétones	k^H/k^D			
	pH = 0	pH = 1	pH = 2	pH = 3
Acétone	0.92 ₂	0.92 ₃	0.92 ₁	—
Cyclohexanone	1.03 ₁	1.05 ₄	—	—
Acétophénone	—	—	0.88 ₃	0.87 ₀

Les résultats obtenus montrent que l'effet isotopique ne varie pas de façon importante dans le domaine de pH où nous avons opéré. Ceci indique soit que l'effet isotopique est le même pour la réaction acido-catalysée que pour la réaction non catalysée, soit que le mécanisme par catalyse acide est peu importante au voisinage de pH = 2, ce qui est plus probable à notre avis, d'après d'autres résultats expérimentaux.

Résultats expérimentaux

Nous reportons ici l'ensemble de nos résultats expérimentaux. Les constantes données sont les constantes expérimentales du pseudo-premier ordre. Elles sont toutes exprimées en 10^{-2} mn^{-1} . Pour chaque cétone nous indiquons les conditions d'étude: le pH, les concentrations en chlorhydrate d'hydroxylamine et en cétone, la teneur en deutérium de l'échantillon marqué.

Acétone: pH = 2.00 $[\text{NH}_3\text{OHCl}] = 0.00750 \text{ M}$ $[\text{>C=O}] = 0.0005 \text{ M\%}$ D = 100

$k^H = 18.88 \quad 18.98 \quad 18.78 \quad 18.76 \quad 19.14 \quad 18.98 \quad 18.80 \quad 18.71$
 $\quad 19.21 \quad 19.22 \quad 19.44 \quad 18.90 \quad \bar{m} = 18.98$
 $k^D = 20.55 \quad 20.60 \quad 20.28 \quad 20.39 \quad 20.75 \quad 20.76 \quad 20.62 \quad 20.69$
 $\quad 20.36 \quad 21.06 \quad 20.97 \quad 21.10 \quad 19.92 \quad 19.72 \quad 21.22 \quad \bar{m} = 20.60$

pH = 1.00 $[\text{NH}_3\text{OHCl}] = 0.0600$ $[\text{>C=O}] = 0.0003 \text{ M\%}$ D = 100

$k^H = 13.16 \quad 12.94 \quad 13.21 \quad 13.48 \quad 13.31 \quad 13.30 \quad \bar{m} = 13.23$
 $k^D = 14.54 \quad 14.31 \quad 14.27 \quad 14.21 \quad 14.01 \quad 14.26 \quad 14.64 \quad \bar{m} = 14.32$

pH = 0.00 $[\text{NH}_3\text{OHCl}] = 0.500$ $[\text{>C=O}] = 0.0006 \text{ M\%}$ D = 100

$k^H = 13.48 \quad 13.88 \quad 13.76 \quad 14.22 \quad 13.79 \quad 14.09 \quad \bar{m} = 13.90$
 $k^D = 14.63 \quad 15.20 \quad 14.69 \quad 15.40 \quad 15.09 \quad 15.25 \quad 15.30 \quad \bar{m} = 15.08$

Méthyléthylcétone. pH = 2.00 $[\text{NH}_3\text{OHCl}] = 0.0080$ $[\text{>C=O}] = 0.0005 \text{ M\%}$ D = 98.5

$k^H = 22.89 \quad 22.95 \quad 22.92 \quad 22.79 \quad \bar{m} = 22.89$
 $k^D = 24.01 \quad 24.42 \quad 24.20 \quad 24.60 \quad \bar{m} = 24.31$

Diéthylcétone. pH = 2.00 $[\text{NH}_3\text{OHCl}] = 0.0150$ $[\text{>C=O}] = 0.001 \text{ M\%}$ D = 95

$k^H = 41.38 \quad 40.98 \quad 41.30 \quad 41.65 \quad 41.17 \quad \bar{m} = 41.30$
 $k^D = 42.61 \quad 42.17 \quad 42.15 \quad 42.16 \quad 42.69 \quad \bar{m} = 42.36$

Méthyl-n-propylcétone: pH = 2.00 $[\text{NH}_3\text{OHCl}] = 0.0072$ $[\text{>C=O}] = 0.0005 \text{ M\%}$ D = 95

$k^H = 19.35 \quad 19.14 \quad 19.83 \quad 19.44 \quad 19.63 \quad \bar{m} = 19.48$
 $k^D = 20.95 \quad 20.98 \quad 21.04 \quad 21.56 \quad 21.29 \quad \bar{m} = 21.16$

Methyl-i-propylcétone: pH = 2.00 [NH₃OHCl] = 0.0150 [>C=O] = 0.0005 %D = 95

k^H = 18.57	18.83	18.76	18.12	18.17	18.59	
	18.29	17.93	18.16	18.28	17.66	\bar{m} = 18.30
k^D = 19.96	19.90	19.79	20.58	20.13	20.72	
	20.49	20.31	20.04	20.77	19.88	\bar{m} = 20.23

Pinacolone: pH = 2.00 [NH₃OHCl] = 0.300 [>C=O] = 0.0005 %D = 100

k^H = 32.74	33.20	33.00	33.25	33.45	
	33.47	33.34	33.21	33.28	\bar{m} = 33.21
k^D = 39.69	38.88	37.99	38.22	37.80	
	36.73	38.40	37.74	36.98	\bar{m} = 38.05

Di-i-propylcétone: pH = 2.00 [NH₃OHCl] = 0.800 [>C=O] = 0.001 %D = 100

k^H = 6.59	6.69	6.48	6.52	6.54	6.54	6.65	6.49	6.65	6.74	
	6.55	6.60	6.57	6.70	6.28	6.51	6.59	6.25	6.55	\bar{m} = 6.57
k^D = 6.91	6.92	6.92	6.77	7.00	6.97	7.07	6.67	6.83	6.89	\bar{m} = 6.89
	6.81	6.97	6.91	7.17						

Acétophénone: pH = 2.00 [NH₃OHCl] = 0.600 [>C=O] = 0.0005 %D = 98

k^H = 20.26	20.29	20.11				\bar{m} = 20.22
k^D = 22.76	22.86	22.90				\bar{m} = 22.84

pH = 3.00 [NH₃OHCl] = 0.500 [>C=O] = 0.0005 %D = 98

k^H = 18.71	18.56	18.61				\bar{m} = 18.63
k^D = 21.34	21.49	21.47				\bar{m} = 21.43

Méthylbenzylcétone. pH = 2.00 [NH₃OHCl] = 0.0200 [>C=O] = 0.0004 %D = 94

k^H = 24.53	24.70	24.72	24.63			\bar{m} = 24.64
k^D = 28.95	29.31	29.12				\bar{m} = 29.13

Méthylbenzylcétone. pH = 2.00 [NH₃OHCl] = 0.0200 [>C=O] = 0.0004 %D = 94

k^H = 24.53	24.70	24.72	24.63			\bar{m} = 24.64
k^D = 28.95	29.31	29.12				\bar{m} = 29.13

Dibenzylcétone. pH = 2.00 [NH₃OHCl] = 0.200 [>C=O] = 0.0025 %D = 93

k^H = 19.45	19.67	20.15				\bar{m} = 19.76
k^D = 24.61	24.51	24.40	24.32			\bar{m} = 24.46

Cyclopentanone. pH = 2.00 [NH₃OHCl] = 0.0200 [>C=O] = 0.001 %D = 97

k^H = 11.41	11.17	11.64	11.62	11.94		\bar{m} = 11.56
k^D = 13.87	13.36	13.79	13.67	13.14		\bar{m} = 13.62

Cyclohexanone. pH = 1.00 [NH₃OHCl] = 0.00500 [>C=O] = 0.0003 %D = 100

k^H = 14.59	14.54	14.55	14.42			\bar{m} = 14.52
k^D = 13.48	13.49	13.91	13.74			\bar{m} = 13.65

pH = 0.00 [NH₃OHCl] = 0.100 [>C=O] = 0.0004 %D = 100

k^H = 13.70	13.44	13.48	13.42	13.19	12.90	13.60
	13.66	13.27				\bar{m} = 13.40
k^D = 12.85	12.60	12.56	13.38	13.10	13.12	13.25
	13.23	12.82				\bar{m} = 12.99

Tertiobutyl-4-cyclohexanone. pH = 1.00 [NH₃OHCl] = 0.00400 [>C=O] = 0.0002 %D = 100

k^H = 13.57	13.51	13.71	13.79			\bar{m} = 13.65
k^D = 12.92	13.00	13.19	13.10			\bar{m} = 13.05

cis- β -Decalone. pH = 1.00 [NH₃OHCl] = 0.0150 [>C=O] = 0.0002 %D = 95

$k^H = 9.028 \quad 9.063 \quad 9.205$ $\bar{m} = 9.10$
 $k^D = 9.032 \quad 9.123 \quad 9.048$ $\bar{m} = 9.07$

Cycloheptanone. pH = 2.00 [NH₃OHCl] = 0.0125 [>C=O] = 0.0005 %D = 93

$k^H = 7.54 \quad 7.34 \quad 7.47 \quad 7.54$ $\bar{m} = 7.48$
 $k^D = 8.48 \quad 8.42 \quad 8.64 \quad 8.62$ $\bar{m} = 8.54$

Norcamphre. pH = 2.00 [NH₃OHCl] = 0.200 [>C=O] = 0.0004 %D = 100

$k^H = 16.73 \quad 16.77 \quad 16.74$ $\bar{m} = 16.75$
 $k^D = 18.97 \quad 19.01 \quad 19.04 \quad 18.96$ $\bar{m} = 18.99$

α -Indanone. pH = 2.00 [NH₃OHCl] = 2.00 [>C=O] = 0.0005 %D = 100

$k^H = 13.74 \quad 13.33 \quad 13.68 \quad 14.11 \quad 13.98 \quad 13.74 \quad 14.12$ $\bar{m} = 13.86$
 $13.96 \quad 13.74 \quad 14.20 \quad 14.23 \quad 13.52$
 $k^D = 16.28 \quad 15.94 \quad 16.07 \quad 16.13 \quad 15.77 \quad 15.84 \quad 16.25$ $\bar{m} = 16.01$
 $16.37 \quad 16.03 \quad 15.92 \quad 15.84 \quad 15.70$

REFERENCES

- 1 P. Geneste, G. Lamaty, J. P. Roque. *Tetrahedron* **27**, 5539 (1971)
- 2 P. Geneste, G. Lamaty. *Bull. Soc. Chim. Fr.*; 669 (1968)
- 3 W. P. Jencks. *Mechanism and Catalysis of Simple Carbonyl Group Reactions* dans *Progress in Physical Organic Chemistry*, vol. 2. Edité par S. G. Cohen, A. Streitwieser et R. W. Taft. Interscience Publishers, New York 63 (1964)
- W. P. Jencks. *Catalysis in Chemistry and Enzymology*. McGraw-Hill, New York (1969)
- 4 E. H. Cordes, W. P. Jencks. *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 4319 (1962)
- 5 E. H. Cordes, W. P. Jencks. *Ibid.* **84**, 832 (1962)
- 6 J. Koskikallio. *Acta Chem. Scand.* **10**, 1267 (1956)
- 7 J. Ulgelstad, J. De Jonge. *Rec. Trav. Chim. Pays Bas* **76**, 919 (1957)
- 8 W. P. Jencks. *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 475 (1959)
- 9 P. Geneste, G. Lamaty, J. P. Roque. *Tetrahedron Letters* 5007 (1970)
- 10 P. Geneste, G. Lamaty, J. P. Roque. *Rec. Trav. Chim. Pays Bas*; sous presse
- 11 G. Berthier et J. Serre. *General and Theoretical Aspects of the Carbonyl Group*, dans *The Chemistry of the Carbonyl Group*, édité par S. Patai. Interscience Publishers, New York (1966)
- 12 P. Geneste, G. Lamaty, J. P. Roque. *Tetrahedron Letters* 5011 (1970)
- 13 J. E. Reimann, W. P. Jencks. *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3973 (1966)
- 14 L. S. Bartell, H. K. Higginbotham. *J. Chem. Phys.* **42**, 851 (1965)
- 15 M. Cherest, H. Felkin. *Tetrahedron Letters* 2205 (1968)
- 16 P. Geneste, G. Lamaty, B. Vidal. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2027 (1969)
- 17 P. Geneste, G. Lamaty, J. P. Roque. *Tetrahedron Letters* 5015 (1970)
- 18 V. F. Raens, T. K. Dunham, D. D. Thompson, C. J. Collins. *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3497 (1963)
- 19 W. E. Deming. *Statistical Adjustment of Data*, J. Wiley, N.Y. (1948)