

SYNTHÈSE ASYMETRIQUE DE β -HYDROXYESTERS PAR REACTION DE REFORMATSKY EN PRESENCE DE (-) SPARTEINE^a

M. GUETTÉ, J. CAPILLON et J.-P. GUETTÉ*

Collège de France, 11 place Marcelin Berthelot, 75231 Paris V^e, France

(Received in France 16 May 1973; Received in the UK for publication 19 June 1973)

Résumé—La réaction de Réformatsky entre divers dérivés carbonylés prochiraux, et le bromacétate de méthyle, d'éthyle ou de *tert*butyle, a été effectuée en présence de (-) spartéine. On obtient ainsi des β -hydroxyesters partiellement dédoublés, dont le rendement optique s'élève à 95% quand on oppose le benzaldéhyde au bromacétate d'éthyle.

Pour rendre compte de la stéréosélectivité observée et de la configuration absolue des hydroxyesters prépondérants, on propose un modèle d'état de transition faisant intervenir le réactif de Réformatsky sous la forme énolate.

Le grand pouvoir complexant des diamines tertiaires vis-à-vis des métaux alcalins ou alcalino-terreux a été mis à profit au cours de synthèses à l'aide d'organométalliques. Ainsi Cram et Wilson¹ ont étudié la stéréochimie de l'addition d'organolithiens ou d'organomagnésiens sur des dérivés carbonylés chiraux comportant un hétéroatome sur le carbone asymétrique en α de la fonction cétone.¹ Ces auteurs constatent la diminution de la stéréosélectivité de la réaction (et même son inversion) par addition de tétraméthyléthylènediamine. Cette diamine solvate en effet fortement le métal et empêche la participation de l'hétéroatome voisin du carbonyle.

Utilisant comme agent complexant la (-) spartéine, diamine tertiaire naturelle chirale, Nozaki et ses collaborateurs² ont décrit des condensations asymétriques d'organolithiens ou d'organomagnésiens sur des dérivés carbonylés prochiraux. Les puretés optiques des carbinols ainsi obtenus sont comprises entre 6 et 18%.

Ces mêmes auteurs ont également utilisé avec succès la spartéine pour réaliser la lithiation asymétrique du ferrocène³ et comme ligand du chrome ou du lithium dans l'ouverture asymétrique de bromocyclopropanes conduisant à des allènes partiellement dédoublés.^{4,5}

Ces divers résultats nous ont incités à employer la (-) spartéine comme agent complexant du zinc dans la réaction de Réformatsky. Nous avons pensé qu'en opposant l'organozincique rendu ainsi asymétrique à des cétones prochirales il était possible d'obtenir des β -hydroxyesters de bonne pureté optique.

Rappelons que jusqu'ici, les exemples de

synthèses asymétriques par réaction de Réformatsky sur un carbonyle prochiral, ont été effectués à l'aide d'esters bromés $\text{Br}-\text{CH}_2-\text{COOR}'$ possédant un centre asymétrique au niveau du groupement R' . Ainsi par condensation du bromacétate de (-) menthyle sur l'acétophénone dans le benzène, Reid et Turner⁶ obtiennent l'acide β -hydroxy β -phényl butyrique avec une pureté optique d'environ 30%. La condensation de ce même ester sur le benzaldéhyde fournit l'acide β -hydroxy β -phényl propionique avec un rendement optique de 15% dans le benzène et de 25% dans l'éther.⁷ A partir de l'acétate de (-) menthyle et du bromure de diéthylaminomagnésium, Sisido *et al.*^{8,9} obtiennent un complexe analogue au réactif de Réformatsky, qui par condensation avec diverses cétones aromatiques conduit à des β -hydroxyacides partiellement dédoublés. Une pureté optique maximale de 93% est obtenue pour l'hydroxyacide dérivant de l'acétophénone lorsque la condensation est effectuée à -15°C avec l'acétate de menthyle.

Dans notre cas on peut considérer que la réaction de Réformatsky est conduite en présence d'un agent solvant chiral, la spartéine, qui doit participer directement à l'état de transition.

Nous avons utilisé des esters α bromés du type $\text{BrC}(\text{R}'')_2\text{CO}_2\text{R}'$ ne comportant donc pas de centre asymétrique, que nous avons opposés aux dérivés carbonylés $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-\text{R}$. (Schéma 1.)

Le mode opératoire est évidemment différent de celui de la réaction de Réformatsky classique. En effet, la complexation de l'organozincique par la spartéine impose les conditions préalables suivantes (a) le solvant doit être peu basique pour ne pas concurrencer le pouvoir complexant de la spartéine vis-à-vis du zinc; (b) il faut surtout éviter l'action directe de l'ester α -bromé sur la spartéine qui conduit à un bromure d'ammonium quaternaire et

*Ce travail a fait l'objet d'une communication préliminaire, *Tetrahedron Letters* 2863 (1971).

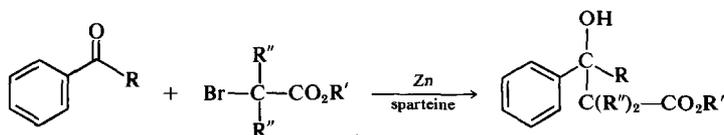


SCHÉMA 1

empêche alors la formation de l'organozincique désiré. La quaternisation d'amines tertiaires par les esters α -bromés est bien connue et a d'ailleurs fait l'objet d'études cinétiques;¹⁰ (c) la réaction de l'organozincique complexé avec le dérivé carbonyle doit avoir lieu postérieurement à la formation du réactif.

Pour remplir ces différentes conditions nous avons mis au point deux techniques. *Technique A*: La réaction est conduite dans le benzène pur. A la température de reflux du benzène, l'ester α -bromé et la spartéine sont introduits simultanément de telle sorte que la spartéine complexé l'organométallique au fur et à mesure de la formation de ce dernier. La vitesse d'introduction des deux réactifs doit être suffisamment lente pour éviter à chaque instant la présence d'un trop grand excès d'ester α -bromé dans le mélange réactionnel, qui favoriserait la quaternisation de la spartéine. *Technique B*: Gaudemar *et al.*¹¹ ont montré récemment l'utilité du méthylal, solvant peu basique, pour de nombreuses synthèses selon Réformatsky. Ces auteurs ont mis au point une méthode "en deux temps" qui permet la préparation préalable du "réactif de Réformatsky"

en évitant la duplication parasite habituelle du dérivé bromé. Cette technique nous permet d'utiliser le mode opératoire suivant (a) formation de l'organozincique au sein du méthylal; (b) introduction de la spartéine et complexation. Cette phase peut être considérée comme un changement de solvation du zinc, la spartéine déplaçant le méthylal moins basique; et (c) enfin, introduction du dérivé carbonyle.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 1. Dans tous les cas, on récupère une certaine quantité de dérivé carbonyle de départ. Suivant le solvant et l'ester bromé, on observe des variations identiques pour l'acétophénone et le benzaldéhyde. Ainsi le rendement augmente lorsqu'on passe de l'ester de méthyle à l'ester d'éthyle ou de *tert*butyle. L'emploi du méthylal conduit à un meilleur rendement que le benzène dans le cas du bromacétate d'éthyle, mais la situation est inverse pour le bromacétate de méthyle.

Les rendements optiques ont été calculés pour les β -hydroxyesters et pour les hydroxyacides qui en résultent par saponification à l'aide de la potasse méthanolique. Ces rendements sont calculés par rapport aux valeurs maximales des pouvoirs rota-

Tableau 1. Synthèse asymétrique de β -hydroxyacides par réaction de Réformatsky en présence de (-) spartéine

C_6H_5-CO-R	$Br-\overset{R''}{\underset{R''}{ }{C}}-CO_2R'$	Solvant* Technique	$C_6H_5-C(R)OH-\overset{R''}{\underset{R''}{ }{C}}-CO_2R'$	$C_6H_5-C(R)OH-\overset{R''}{\underset{R''}{ }{C}}-CO_2H$		
R	$R'' = H$ $R' =$		Rendement chimique	Pureté optique	Pureté optique	conf. absolue
H	$-CH_3$	1A 2B	1m 13	66 65	1a 60	$S(-)^{26}$
H	$-C_2H_5$	1B 1A 2B	1e 17 38 ± 7	94 84 95 ± 3	79 66 80	
H $-CH_3$	$-(CH_3)_3$ $-CH_3$	2B	1t 62	$53 \pm 1^\dagger$	52	
$-CH_3$	$-C_2H_5$	1A 2B	2m 30 19	35 15	2a 38 15	$S(+)^{27,32}$
$-CH_3$	$-C_2H_5$	1B 2B	2e 16 47	— —	38 11	
$-CH_3$ $-C_2H_5$	$-C(CH_3)_3$ $-CH_3$	2B 1A	2t 42	$7 \pm 1^\dagger$	5	
$-CH(CH_3)_2$	$-CH_3$	1A	3m 32	$39 \pm 4^\ddagger$	3a 44 ± 2	$S(+)^{30}$ $R(+)^{33}$
H	$R'' = CH_3$ $R' = C_2H_5$	1A 2B	4m 13	—	4a 2-4	
		2B	5e 65	—	5a 39	$R(-)^a$

*1 = Benzène; 2 = Méthylal.

†Déterminé par RMN.

‡L'incertitude est due à la très faible valeur du pouvoir rotatoire.

^aCe mémoire.

toires relevés dans la littérature pour les produits optiquement purs. Toutefois nous avons observé certaines différences entre les puretés optiques des hydroxyacides et des hydroxyesters dont ils sont issus. Nous avons trouvé que ces écarts peuvent avoir deux origines. D'une part les pouvoirs rotatoires des produits de ces deux familles dépendent fortement de la concentration et de la nature du solvant. Ainsi on peut observer un écart de 20% pour le pouvoir rotatoire de l'acide β -hydroxy β -phényl valérique **3a** suivant que la mesure est faite dans l'éthanol absolu ou dans l'éthanol à 96%, à la même concentration de 3%. Ces influences expliquent peut-être les écarts importants que nous avons relevés dans la littérature entre les pouvoirs rotatoires des produits réputés optiquement purs. Cohen et Weinstein¹² indiquent par exemple la valeur $[\alpha]_D^{22} = +21.1^\circ$ ($c = 2.2$, éthanol) pour l'acide β -phényl β -hydroxy propionique **1a** alors que Kenyon *et al.*¹³ ne rapportent que 18.9° pour le même acide dans l'éthanol absolu.

De notre côté nous avons effectué le laborieux dédoublement de ce même acide et une détermination de pureté optique suivant la méthode cinécalorimétrique de Jacques et Fouquey¹⁴ nous a montré qu'il fallait retenir la valeur $[\alpha]_D^{22} = 18.9^\circ$ ($c = 5$, éthanol absolu). D'autre part nous n'avons pas exclu une racémisation partielle de l'hydroxyacide pouvant se produire au cours de la saponification par un mécanisme faisant intervenir la retroaldolisation de l'hydroxyester, ou au cours de l'acidification ultérieure. Noyce et Lane¹⁵ ont en effet montré que l'acide β -phényl β -hydroxypropionique subissait une racémisation rapide en milieu acide par l'intermédiaire d'un mécanisme de déshydratation-réhydratation. Nous avons donc étudié la saponification de divers hydroxyesters $C_6H_5-CROH-CH_2-CO_2CH_3$. A partir d'hydroxyacides de pouvoirs rotatoires bien définis nous obtenons les hydroxyesters méthyliques correspondants par estérification à l'aide du diazométhane. Les esters sont saponifiés dans des conditions bien déterminées. Nous avons comparé les valeurs des pouvoirs rotatoires des hydroxyacides ainsi obtenus à celles des hydroxyacides de départ.

De cette rapide étude nous avons pu tirer les conclusions suivantes (a) Si $R = CH_3$ ou C_2H_5 , la racémisation est inexistante lorsque la durée de saponification n'excède pas une heure, durée qui est d'ailleurs suffisante pour que la saponification soit complète; (b) lorsque $R = H$ on observe une racémisation de l'ordre de 10 à 20% lorsque la durée de saponification est d'une heure. Ce taux de racémisation augmente ensuite avec la durée de saponification.

Pureté énantiomérique des hydroxyesters de *ter*-butyle. Les rotations spécifiques des énantiomères purs de ces hydroxyesters n'étaient pas connues et il nous a semblé impossible d'accéder à ces valeurs

en reliant ces composés aux hydroxyacides correspondants. Nous avons montré en effet que la saponification des β -hydroxyesters peut s'accompagner d'une certaine racémisation, et que l'estérification de l'acide β -hydroxy β -phénylbutyrique optiquement pur par l'isobutylène en présence d'acide sulfurique conduit à l'ester de *ter*-butyle racémique.

Nous avons pu déterminer directement la composition énantiomérique des hydroxyesters **1t** et **2t** obtenus par synthèse asymétrique en effectuant le dosage des deux antipodes par spectrographie RMN en présence d'un auxiliaire chiral, le trifluorométhylhydroxyméthylène-3 camphorato-d (III), Eu (TFA-Cam-d).³

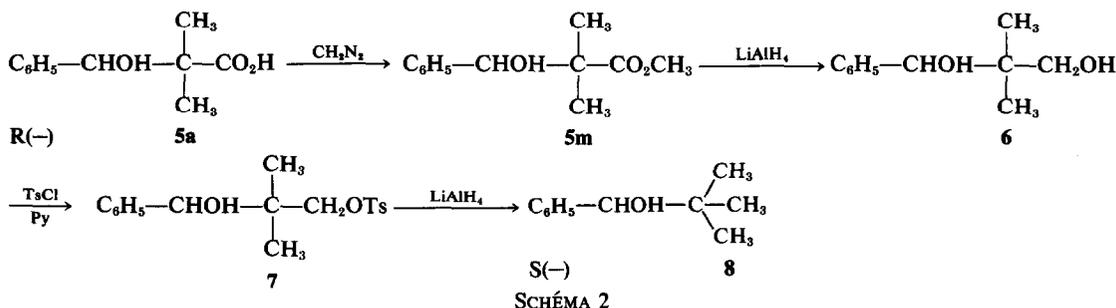
Ce complexe a été préparé et utilisé par Goering *et al.*¹⁶ pour déterminer la composition énantiomérique de divers composés alcools, cétones, esters, époxydes. Tout récemment Solla-die *et al.*³³ ont démontré l'utilité de ce même complexe pour déterminer la pureté optique de β -hydroxyesters de méthyle analogues à ceux que nous avons préparés.

Pour notre part, nous avons enregistré les spectres RMN des β -hydroxyesters de *ter*-butyle dans CCl_4 (0.42 à 0.45 M) en présence de 0.40 à 0.88 équivalent du complexe Eu (TFA-Cam-d). Dans ces conditions nous observons la non équivalence requise pour le dosage soit pour les protons de l'hydroxyle soit pour les protons du groupe *ter*-butyle (résultats des dosages en partie expérimentale).

Configurations absolues. La configuration absolue des β -hydroxyesters obtenus en prépondérance constitue une information importante pour élucider le mécanisme de la synthèse asymétrique. Les configurations absolues des hydroxyacides **1a**, **2a** et **3a** sont connues et donc aussi celles des hydroxyesters correspondants. Une corrélation chimique nous a permis de déterminer la configuration absolue de l'acide β -hydroxy β -phényl α,α -diméthyl propionique **5a**. L'acide racémique a été dédoublé¹⁷ et à partir d'un échantillon lévogyre de pureté optique 90% nous avons effectué les réactions résumées sur le Schéma 2.

Cette suite nous a donc permis de relier l'hydroxyacide **5a** au phényl*ter*-butylcarbinol lévogyre **8** dont la configuration absolue S a été déterminée récemment.¹⁸ Nous en déduisons la configuration R(-) du β -hydroxyacide **5a**.

Il se trouve que le β -hydroxyacide R(-) **5a** présente la même disposition spatiale des groupements polaires que celle qui existe au sein des énantiomères S des β -hydroxyacides **1a**, **2a** et **3a**. Cette remarque est importante pour la discussion du mécanisme de la réaction. Elle est également valable dans le cas de l'hydroxyester **4m** (et de l'hydroxyacide **4a**) issu de la condensation du bromacétate de méthyle sur l'isobutyrophénone en présence de (-) spartéine. Dans ce cas il est possible d'attribuer la configuration R(+) à l'énantiomère prépondérant par analogie avec l'ensemble des



résultats du Tableau 1. Cette attribution est en accord avec l'hypothèse³³ selon laquelle il existe une corrélation entre la configuration absolue des β -hydroxyesters $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C(R)OH-CH}_2\text{-CO}_2\text{CH}_3$ et le sens de la non équivalence magnétique des antipodes observée en RMN en présence du complexe Eu (TFA Cam-d)₃.

En conclusion nous pouvons déduire que dans toutes les expériences de synthèse asymétrique que nous avons effectuées en présence de (-) spartéine, les énantiomères obtenus en prépondérance présentent la même disposition relative des groupements polaires autour du centre asymétrique. Le mode d'approche de l'organozincique complexé reste donc le même quel que soit le dérivé carbonyle si l'on utilise l' α -bromacétate de méthyle, d'éthyle ou de *tert*-butyle ou l' α -bromoisobutyrate d'éthyle.

Essai d'interprétation

Des résultats précédents, nous pouvons retenir deux faits importants (a) la stéréosélectivité de formation des β -hydroxyesters est élevée, particulièrement dans le cas des dérivés du benzaldéhyde puisqu'elle atteint 95% dans le meilleur des cas; (b) la configuration absolue des β -hydroxyesters prépondérants est toujours la même (compte tenu des remarques faites plus haut concernant la nomenclature).

Nous avons cherché à exploiter ces résultats en nous appuyant sur les données de la littérature concernant la structure du réactif de Réformatsky. Ces données sont nombreuses, et nous nous limiterons ici aux récentes études spectrales effectuées par plusieurs auteurs.

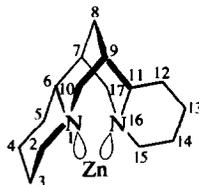
L'analyse infra-rouge de solutions des zinciques issus des bromacétates de méthyle, d'éthyle et de *tert*-butyle, montre que l'organométallique existe en prépondérance sous la forme C-métallée, le zinc étant tétracoordonné par autosolvatation intra ou intermoléculaire dans les solvants peu basiques. Dans un solvant très basique comme le DMSO par exemple il y aurait rupture de l'autosolvatation et formation d'un véritable composé C-métallé.¹⁹ Ces structures ont été confirmées par analyse RMN: les spectres mettent en évidence la raie CH_2 en α de la fonction ester.

La structure énolate du réactif de Réformatsky a

été au contraire postulée par d'autres auteurs. Le zincique issu de l' α -bromoisobutyrate d'éthyle dans le mélange éther-benzène est en majeure partie sous la forme 0 métallée,²⁰ étant donné en particulier l'absence de bande d'absorption IR, correspondant au carbonyle de l'ester. Cette forme énolate serait l'entité réagissante dans la réaction étudiée.²⁰ Une forme plus complexe du réactif, présente à 30% dans le mélange, apparaît inactive vis-à-vis des dérivés carbonylés.

Quelle que soit la structure carbéniate ou énolate du réactif de Réformatsky observée par les différents auteurs, ceux-ci admettent la possibilité d'un équilibre dynamique entre ces deux formes.

Considérons maintenant quelle peut être l'influence de la spartéine sur la structure du complexe de Réformatsky. Les solvants que nous utilisons, benzène ou méthylal, sont peu solvatants. Par contre la spartéine se comporte vis-à-vis du zinc comme un ligand bidenté et complexe fortement celui-ci par les deux doublets libres de l'azote. Sa réactivité vis-à-vis du zinc doit être comparable à celle observée²¹ vis-à-vis du magnésium; la configuration *cis* adoptée par la molécule est alors responsable de sa forte chélation avec le métal.



D'un point de vue purement statique, l'addition de spartéine au réactif de Réformatsky est susceptible de conduire, par un changement de solvatation, au véritable composé C-métallé défini précédemment, le benzène ou le méthylal ne jouant plus alors qu'un rôle accessoire de diluant. Ceci reste une hypothèse qui n'a pu être vérifiée par analyse IR ou RMN, étant donné l'insolubilité prononcée du complexe "asymétrique" de Réformatsky.

Compte tenu de l'équilibre mentionné précédemment, il convient de savoir sous quelle forme le réactif de Réformatsky complexé par la spartéine réagit effectivement. Nos résultats nous

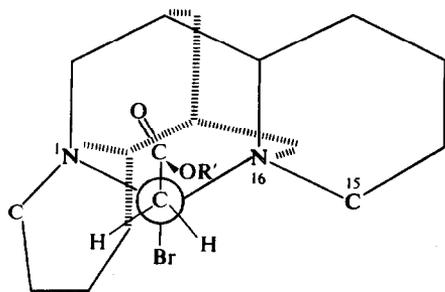
conduisent à admettre que celui-ci réagit en prépondérance sous la forme énolate. Par examen des modèles, seule cette hypothèse est susceptible de rendre compte de la formation des hydroxyesters de configuration *S* obtenus en prépondérance, contrairement à ce que nous avons supposé dans notre communication préliminaire. L'hypothèse que nous avons alors formulée était basée sur la probabilité plus grande de l'existence du complexe asymétrique sous la forme *C* métallée¹⁹ sans tenir compte de l'intervention du dérivé carbonyle lui-même dans l'état de transition.

Etudions en effet les deux modèles possibles, l'un faisant intervenir la forme énolate du réactif, l'autre la forme carbéniate.

Etant donné la configuration tétraédrique des complexes de Zn(II),^{22,23} le métal se trouve engagé par les liaisons N—Zn—N dans un cycle à 6 chaînons de forme chaise, les deux liaisons qui restent disponibles ont une orientation axiale ou équatoriale par rapport à ce cycle. La liaison Zn—O ou Zn—C s'établit vraisemblablement en position équatoriale plus dégagée, le brome se place en position axiale.* (Fig 1).

Le réactif carbéniate réagit de telle sorte que les interactions entre le dérivé carbonyle et la spartéine soient minimales, compte tenu du fait que l'attaque sur le carbonyle s'effectue perpendiculairement au plan de celui-ci.²⁴ L'orientation du carbonyle est telle que l'oxygène soit dirigée vers le zinc. On obtiendrait ainsi un hydroxyester de configuration *R*, ce qui est contraire aux résultats expérimentaux. (Fig 2)

*La présence de brome dans l'état de transition n'est pas exclue. Ainsi House et Oliver³⁴ envisagent deux possibilités lors de l'addition de diméthylmagnésium sur la benzophénone en présence d'un ligand bidenté tel que la tétraméthyléthylènediamine (a) la complexation du dérivé carbonyle au magnésium tétracoordonné, conduisant à un état de transition dans lequel le métal est pentacoordonné, et (b) le déplacement direct d'un des ligands par l'oxygène du carbonyle; le métal est alors tétracoordonné dans l'état de transition. Sans vouloir trancher entre ces deux possibilités, remarquons que dans notre cas la stéréochimie reste la même dans l'hypothèse d'un complexe pentacoordonné du zinc.



Réactif carbéniate

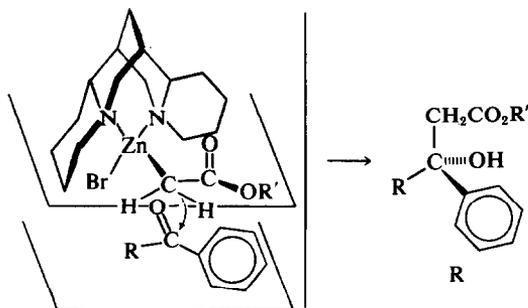


Fig 2

Dans le réactif énolate, l'oxygène du dérivé carbonyle se coordonne au zinc en prenant la place du brome. Il peut alors se former un état de transition cyclique à six centres dans lequel le carbone méthylénique de l'énolate se trouve à proximité du centre électrophile du dérivé carbonyle. L'arrivée du dérivé carbonyle s'effectue de façon à minimiser les interactions entre ce dernier et la spartéine. Il se présente du côté droit par rapport au plan de l'énolate sur le schéma proposé. (Fig 3)

L'interaction avec l'hydrogène en C₁₅ de la spartéine est minimale lorsque le phényle, considéré comme plus encombrant que *R*, est le plus éloigné. Avec cette disposition, le centre asymétrique créé sur le carbonyle possède effectivement la configuration *S*.

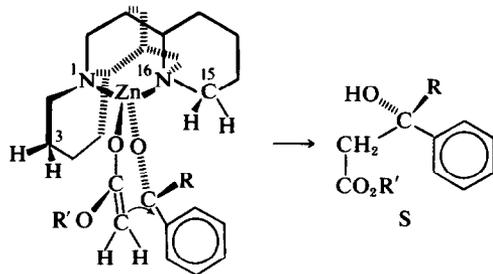
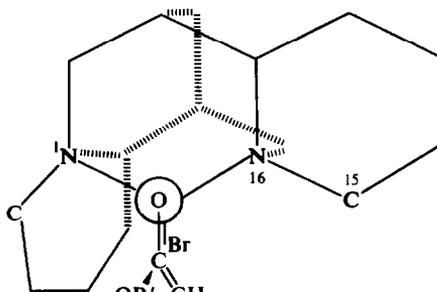


Fig 3

Influence du groupement *R*' de l'ester bromé sur la nature de l'état de transition

Le modèle proposé précédemment est en accord avec la configuration absolue des produits obtenus.

Fig 1



Réactif énolate

Il permet également de rendre compte de la variation de la stéréosélectivité selon la grosseur du substituant R du carbonyle. Dans notre schéma le phényle est considéré comme plus encombrant que R. Si le volume de R augmente, la stéréosélectivité doit diminuer ce que nous constatons effectivement.

Nous avons vu cependant que pour les dérivés du bromacétate $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{R}'$, le rendement optique varie suivant la nature du radical R'. Dans le cas du benzaldéhyde en effet, on observe une nette augmentation du rendement optique lorsqu'on passe de $\text{R}' = \text{CH}_3$ à $\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$, puis une diminution de ce rendement pour $\text{R}' = \text{tBu}$. Dans le cas de l'acétophénone, ces phénomènes sont moins accentués. On observe cependant une baisse du rendement optique par l'emploi de bromacétate de tbutyle.

Cependant, dans les formes énolate ou carbéniate envisagées pour le complexe asymétrique de Réformatsky, le groupement R' de l'ester bromé se place en position très dégagée, assurant la libre rotation du volumineux groupement tbutyle. L'origine du phénomène observé ne semble donc pas être de nature stérique.

Considérons maintenant les facteurs d'ordre électronique. Expérimentalement, il a été montré²⁵ que la réactivité des esters $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{R}'$ vis-à-vis d'un nucléophile tel que la pyridine, augmente de $\text{R}' = \text{CH}_3$ à $\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$, pour diminuer lorsque $\text{R}' = \text{tBu}$, c'est à dire que l'effet inductif donneur, qui est minimum pour $\text{R}' = \text{Et}$, se transmet au carbone porteur du brome.

Dans l'organozincique, la délocalisation électronique doit s'étendre également à l'atome de zinc. Un apport électronique dû au groupement R' est donc susceptible d'accroître la densité électronique au niveau du métal. Pour le complexe de structure O-métallée la chélation entre le zinc et l'oxygène du dérivé carbonyle sera d'autant moins favorisée que R' sera plus donneur. L'état de transition cyclique faisant intervenir le complexe organozincique sous forme énolate et le dérivé carbonyle sera donc plus stable lorsque $\text{R}' = \text{Et}$ que lorsque $\text{R}' = \text{CH}_3$ ou tBu. Inversement, la participation de la forme carbéniate du réactif sera accrue lorsque $\text{R}' = \text{CH}_3$ ou tBu.

En présence du dérivé carbonyle il faut admettre que l'équilibre carbéniate-énolate est en faveur de la forme énolate, qui conduit à un état de transition cyclique stabilisé, responsable de la configuration S des hydroxyesters obtenus.

Cet équilibre pourrait être partiellement déplacé vers la forme carbéniate lorsque $\text{R}' = \text{CH}_3$ ou tBu, forme qui favorise l'obtention d'hydroxyesters de configuration R, expliquant ainsi la diminution de stéréosélectivité.

Cette hypothèse demanderait à être étayée par d'autres exemples. En particulier la comparaison des rendements optiques obtenus lorsque $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$

et $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$, serait intéressante car elle permettrait de dissocier complètement les effets stériques et électroniques (à encombrement égal, effets électroniques opposés). Cependant la très grande réactivité du bromacétate de phényle nécessite des conditions expérimentales différentes de celles que nous utilisons, et ne nous permettent pas de comparaison valable.

On peut envisager maintenant une influence de nature stérique sur l'équilibre carbéniate-énolate du réactif de Réformatsky lorsque celui-ci dérive de l' α -bromoisobutyrate d'éthyle. Lorsqu'on fait réagir celui-ci sur le benzaldéhyde dans les mêmes conditions que pour le réactif dérivant du bromacétate d'éthyle, la pureté optique de l'hydroxyester obtenu n'est que de 39%, (95% dans le cas du bromacétate d'éthyle). L'examen des modèles moléculaires fait apparaître une gêne stérique importante dans l'état de transition énolate, lorsque les hydrogènes portés par le carbone en α de la fonction ester sont remplacés par des méthyles. Ce facteur stérique est susceptible de favoriser l'état de transition carbéniate, et rendrait compte de la diminution de stéréosélectivité observée.

CONCLUSION

Au cours de ce travail, nous avons montré que la réaction de Réformatsky peut être conduite en présence d'un dérivé chiral jouant le rôle de solvant et complexant sélectivement le métal.

Dans le cas de l' α -bromacétate d'éthyle, la très grande stéréosélectivité, ainsi que la configuration S des hydroxyesters prépondérants, ne peuvent s'expliquer que par l'intervention du réactif sous la forme énolate, conduisant à un état de transition cyclique stabilisé.

Lorsque l'organozincique dérive des bromacétates de méthyle et de tbutyle, on peut supposer une participation non négligeable de la forme carbéniate du réactif, en raison des effets inductifs qui défavorisent le complexe énolate.

PARTIE EXPERIMENTALE

Réactifs. Les esters α -bromés, bromacétate de méthyle, d'éthyle, α -bromoisobutyrate d'éthyle (Prosynor) ainsi que les dérivés carbonylés ont été distillés avant usage. L' α -bromacétate de tbutyle a été préparé selon Organic Syntheses, Coll. Vol. IV, p. 261, par action de l'isobutylène en présence d'acide sulfurique sur l'acide α -bromacétique en autoclave à température ordinaire. L'ester bromé brut est distillé sous pression réduite en présence de carbonate de potassium. On obtient ainsi, à partir de 70 g d'acide bromacétique, 69 g d'ester $\text{Eb}_{15} = 59-61^\circ$. Le méthylal (pur, Prolabo) est séché préalablement sur tamis moléculaire puis distillé sur sodium. La spartéine est libérée de son sulfate (Merck) peu de temps avant son utilisation et distillée $\text{Eb}_{0.16} = 111-112^\circ$ $\alpha_D^{20} = -5.93^\circ$. Liq. 1 = 1 dm. Le complexe Eu (TFA Cam), a été préparé selon Schurig^{35,36} et sublimé avant usage à $210-230/10^{-2}$ mmHg.

Préparation des hydroxyesters selon la technique A

Les conditions standards sont décrites pour la condensation du benzaldéhyde et du bromacétate de méthyle. Elles restent les mêmes quelle que soit la nature de l'ester ou du dérivé carbonyle.

 β -hydroxy β -phényl propionate de méthyle 1m

Dans un tricol avec agitateur mécanique et circulation d'azote 4 g (0.06 at.gr) de zinc en planures sont recouverts par 70 cm³ de benzène anhydre. On ajoute à ce mélange environ 5 cm³ d'une solution de 7.65 g (0.055 mole) de bromacétate de méthyle dans 15 cm³ de benzène et quelques gouttes d'une solution de 12.8 g (0.55 mole) de (-) spartéine dans 15 cm³ de benzène, et porte le mélange à ébullition. La réaction, catalysée par quelques mg de chlorure mercurique, démarre au bout de quelques minutes. Lorsque le reflux est bien établi, on introduit simultanément goutte à goutte le reste des solutions d'ester bromé et de spartéine.

Après introduction des réactifs on chauffe 15 min puis on laisse revenir à température ambiante. On ajoute alors 5.3 g (0.050 mole) de benzaldéhyde et laisse le mélange sous agitation pendant 3 h à 20°. Le mélange plongé dans un bain de glace est hydrolysé par 70 cm³ de SO₂H₂ 4N. Il reste le sel quaternaire de spartéine qui est éliminé par filtration. Le mélange est extrait par 70 cm³ d'éther. La phase éthéro-benzénique est alors lavée à l'eau jusqu'à pH 5, puis lavé une fois avec 30 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium.

Après séchage et évaporation des solvants, on obtient 6.5 g de produit brut. Celui-ci est distillé sous pression réduite.

Après une fraction de tête constituée de 2.3 g de benzaldéhyde, on recueille 2.8 g de β -hydroxy β -phénylpropionate de méthyle (Rdt: 33%) Eb = 91-95°/0.3 mmHg. $[\alpha]_D^{25} = -12.2^\circ$ (c = 4.15, éthanol).

La pureté optique 66% calculée en prenant pour l'hydroxyester optiquement pur la valeur $[\alpha]_D^{25} = +18.3^\circ$ (c = 4.78, EtOH).²⁶

L'acide β -hydroxy β -phényl propionique est obtenu par saponification; un équivalent d'hydroxyester en solution 0.5 molaire dans le méthanol aqueux à 60% est mis à reflux 1 h en présence de 1.15 équivalent de lessive de potasse. Le mélange réactionnel est refroidi, extrait à l'éther. La solution aqueuse est acidifiée par ClH 4N jusqu'à pH 2 puis extraite à l'éther. La phase étherée est lavée jusqu'à pH 5, séchée sur SO₂Na₂ et chassée. On obtient un acide $[\alpha]_D^{22} = -11.6^\circ$ (c = 4.75, EtOH) pureté optique 61%. Litt.¹³ optiquement pur $[\alpha]_D^{17} = -18.9^\circ$ (c = 5.13, EtOH).

 β -hydroxy β -phényl butyrate de méthyle 2m

A partir de 6 g (0.050 mole) d'acétophénone on obtient 2.24 g d'hydroxyester (Rdt 30%) Eb = 69-71°/0.25 mm; $[\alpha]_D^{22} = +3.23^\circ$ liq. l = 1 dm $[\alpha]_D^{22} = -2.37^\circ$ (c = 5.22, éthanol absolu).

D'après²⁷ et³³ les valeurs maximales du pouvoir rotatoire de cet ester seraient respectivement $[\alpha]_D^{20} = 9.50^\circ$ et $[\alpha]_D^{20} = 8.55^\circ$ (c = 3.8, EtOH).

Pour déterminer la valeur exacte du pouvoir rotatoire dans des conditions de mesure cohérentes, nous avons effectué le dédoublement de l'acide β -hydroxy- β -phénylbutyrique à l'aide de la (-) phényléthylamine. Nous obtenons l'acide optiquement pur $[\alpha]_D^{22} = +8.6^\circ$ (c = 1.74, éthanol absolu). Litt.²⁹ $[\alpha]_D^{20} = +8.9^\circ$ (c = 1.76, éthanol absolu).

L'estérification de cet acide par le diazométhane conduit à l'hydroxyester optiquement pur $[\alpha]_D^{22} = -6.83^\circ$ (c = 4.36, EtOH absolu). Selon cette valeur la pureté optique du β -hydroxy, β -phényl butyrate de méthyle obtenu est de 34.8%.

 β -hydroxy β -phényl valérate de méthyle 3m

A partir de 6.7 g (0.050 mole) de propiophénone on obtient 3.3 g d'hydroxyester (Rdt 32%) Eb = 90°/0.2 mmHg, $[\alpha]_D^{22} = +0.94^\circ$ (c = 3.6, éthanol). Le dédoublement de l'acide β -hydroxy β -phényl valérique racémique par l' α -phényléthylamine fournit l'acide optiquement pur $[\alpha]_D^{22} = +22.8^\circ$ (c = 1.5, éthanol absolu), $[\alpha]_D^{22} = +27^\circ$ (c = 3, éthanol) $[\alpha]_D^{22} = +30.3^\circ$ (c = 3, chloroforme). Litt.³⁰ $[\alpha]_D^{22} = +22.0^\circ$ (c = 3, EtOH), litt.³³ $[\alpha]_D^{22} = 25.9^\circ$ (c = 3, EtOH).

L'estérification de l'acide optiquement pur par le diazométhane fournit l'ester $[\alpha]_D^{22} = +2.39^\circ$ (c = 3, éthanol).

L'hydroxyester obtenu par synthèse asymétrique a donc une pureté optique de 39% environ. Par saponification, cet ester fournit un acide $[\alpha]_D^{22} = +12.5^\circ$ (c = 3, éthanol), p.o. = 46%; et $[\alpha]_D^{22} = +13^\circ$ (c = 3, chloroforme), p.o. = 43%.

La pureté optique de l'acide β -hydroxy β -phényl valérique a été également calculée d'après le spectre RMN de l'acide (20 mg) en présence d' α -naphtyléthylamine (35 μ l) en solution dans le benzène (0.6 cm³). La non équivalence observée au niveau des protons CH₂ permet d'évaluer sa pureté optique à 42%.

 β -hydroxy β -phényl propionate d'éthyle 1e

A partir de 5.3 g (0.05 mole) de benzaldéhyde et 9.27 g (0.55 mole) de bromacétate d'éthyle on obtient 1.7 g d'hydroxyester (Rdt 17%) Eb = 110°/0.25 mmHg. $[\alpha]_D^{22} = -16^\circ$ liq. l = 1 dm; p.o. = 84%, optiquement pur litt.¹³ $[\alpha]_D^{17} = +19.17^\circ$, liq., l = 1 dm.

Préparation des hydroxyesters selon la technique B β -hydroxy β -phényl propionate de méthyle 1m

Dans un tricol avec agitateur mécanique et circulation d'azote, 4 g (0.06 at.gr) de zinc sont recouverts par 70 cm³ de méthylal anhydre. On chauffe le mélange à ébullition et introduit 1 à 2 cm³ d'une solution de 7.65 g (0.055 mole) de bromacétate de méthyle dans 15 cm³ de méthylal + un cristal d'iode. Lorsque la réaction a démarré on introduit le restant d'ester bromé goutte à goutte de façon à maintenir le reflux. Après addition de l'ester, on chauffe environ 15 minutes à reflux puis ajoute goutte à goutte une solution de 12.8 g (0.055 mole) de spartéine dans 15 cm³ de méthylal. Le mélange est ensuite maintenu au reflux du méthylal pendant $\frac{1}{2}$ d'heure, puis on le laisse revenir à température ambiante, et introduit 5.3 g (0.050 mole) de benzaldéhyde. La suite des opérations est conduite comme pour la technique A. Après hydrolyse et distillation du produit brut on obtient 1.16 g d'hydroxyester (Rdt 13%) Eb = 102-104°/0.5 mmHg. $[\alpha]_D^{22} = -12.1^\circ$ (c = 4.72, EtOH) de pureté optique 65%.

 β -hydroxy β -phényl propionate d'éthyle 1e

A partir de 5.3 g (0.050 mole) de benzaldéhyde et 9.27 g (0.055 mole) de bromacétate d'éthyle. On obtient 3.8 g d'hydroxyester Eb = 94-96°/0.2 mmHg (Rdt 39%) $[\alpha]_D^{22} = -17.79^\circ$, liq., l = 1 dm, de pureté optique 92.8%.

L'expérience a été refaite trois fois dans les mêmes conditions. Les rendements chimiques sont 45.46 et 32%, les rendements optiques correspondants: 98, 96 et 92%. L'expérience a été effectuée dans le benzène selon la

technique B. On obtient 21% d'hydroxyester de pureté optique 94%.

***β*-hydroxy β-phényl propionate de tertibutyle 1t**

A partir de 5.3 g (0.050 mole) de benzaldéhyde et 10.7 g (0.055 mole) de bromacétate de tertibutyle on obtient 7.3 g d'hydroxyester (Rdt 62%) Eb = 130°/1.5 mmHg $[\alpha]_D^{25} = -11.70^\circ$, liq., l = 1 dm $[\alpha]_D^{25} = -6.0^\circ$ (c = 3.05, éthanol absolu).

L'acide obtenu par saponification $[\alpha]_D^{25} = -9.95^\circ$ (c = 4.5, éthanol) a une pureté optique de 52%.

Spectre RMN de 1t en présence de complexe Eu(TFA-Cam)₃

La non équivalence est observée pour les protons du groupement tertibutyle. Ceux-ci donnent un signal unique en l'absence de ce complexe. En présence de 0.82 équivalent de complexe on obtient un dédoublement de ce signal avec une différence de déplacement chimique de 2.5 Hz entre le signal de chaque énantiomère.

L'intégration des signaux permet d'estimer à 77/23 ou 76/24 la composition énantiomérique ce qui conduit à une pureté optique de 53% ± 1. Cette valeur est en bon accord avec la valeur observée (52%) pour l'hydroxyacide correspondant obtenu par saponification.

***β*-hydroxy β-phényl butyrate de méthyle 2m**

A partir de 6 g (0.050 mole) d'acétophénone et 7.65 g (0.055 mole) de bromacétate de méthyle on obtient 1.7 g d'hydroxyester (Rdt 19%) $[\alpha]_D^{25} = -1.06^\circ$ (c = 4.49, éthanol absolu) de pureté optique 15%, optiquement pur: $[\alpha]_D^{25} = -6.83^\circ$ (c = 4.36, éthanol absolu).

***β*-hydroxy β-phényl butyrate d'éthyle 2e**

A partir de 6 g (0.050 mole) d'acétophénone et 9.27 g (0.055 mole) de bromacétate d'éthyle on obtient 4.95 g d'hydroxyester (Rdt 47%) Eb = 148–150°/0.3 mmHg $[\alpha]_D^{25} = +1.55^\circ$, liq., l = 1 dm.

Aucune non équivalence n'a pu être observée par addition du complexe d'Europium. Le rendement optique a donc été uniquement calculé sur l'hydroxyacide obtenu par saponification. $[\alpha]_D^{25} = +0.96^\circ$ (c = 1.75, éthanol absolu), p.o. 11%.

La condensation a été refaite dans le benzène. On obtient 1.6 g d'hydroxyester (Rdt 15%) $[\alpha]_D^{25} = +3.05^\circ$, liq., l = 1 dm. L'acide correspondant $[\alpha]_D^{25} = +3.45^\circ$ (c = 1.74, éthanol absolu) a une pureté optique de 38%.

***β*-hydroxy β-phényl butyrate de tertibutyle 2t**

A partir de 6 g (0.050 mole) d'acétophénone et 10.7 g (0.055 mole) de bromacétate de tertibutyle, on obtient 4.5 g d'hydroxyester (Rdt 38%) Eb = 80°/0.25 mmHg $[\alpha]_D^{25} = -0.015^\circ$, liq., l = 1 dm.

L'expérience a été répétée une fois dans les mêmes conditions. On obtient un hydroxyester $[\alpha]_D^{25} = -0.017^\circ$, liq., l = 1 dm.

Spectre RMN de 2t en présence de Eu(TFA-Cam)₃

En présence de 0.44 équivalent de complexe on observe un dédoublement du signal du proton hydroxylique avec un $\Delta\delta = 12$ Hz. Le spectre enregistré à 100 MHz montre également un dédoublement du signal du tertibutyle avec un $\Delta\delta = 0.8$ Hz. L'intégration des signaux des protons hydroxyliques conduit aux valeurs 56/44 et 53/47 pour la composition énantiomérique, donc à une pureté optique de 7% ± 1.

La saponification de 2t conduit à un hydroxyacide $[\alpha]_D^{25} = +0.46^\circ$ (c = 2.10, EtOH absolu) de pureté optique 5%.

***β*-hydroxy β-phényl isocaproate de méthyle 4m**

A partir de 7.41 g (0.05 mole) d'isobutyrophénone et de 7.65 g (0.055 mole) de bromacétate de méthyle. Après introduction de la cétone, le mélange réactionnel est abandonné pendant quatre jours sous agitation à température ambiante. Après traitement et distillation du produit brut, on obtient 1.5 g d'hydroxyester (Rdt 13%) $[\alpha]_D^{25} = +0.569^\circ$, liq., l = 1 dm.

La saponification fournit un hydroxyacide $[\alpha]_D^{25} = +0.95^\circ$ (c = 2, EtOH) dont la pureté optique peut être évaluée d'après³³ à 2.4%.

***β*-hydroxy β-phényl α,α-diméthyl propionate d'éthyle 5e**

A partir de 5.3 g (0.050 mole) de benzaldéhyde et de 10.73 g (0.055 mole) d'α-bromo isobutyrate d'éthyle. La distillation du produit brut fournit 7.3 g d'hydroxyester (Rdt 65%) $[\alpha]_D^{25} = -0.30^\circ$, liq., l = 1 dm.

La saponification fournit un hydroxyacide $[\alpha]_D^{25} = -2.03^\circ$ (c = 0.98, méthanol) de pureté optique 39%. Litt.¹⁷ optiquement pur $[\alpha]_D^{25} = -5.2^\circ$ (c = 0.98, méthanol).

Corrélation de configuration entre l'acide β-hydroxy β-phényl α,α-diméthyl propionique et le phényl tertibutyl carbinol

***β*-Hydroxy β-phényl α,α-diméthyl propionate de méthyle, 5m**

10 g d'hydroxyacide dédoublé selon¹⁷ $[\alpha]_D^{25} = -8.1^\circ$ (c = 1.08, acide acétique glacial) de pureté optique 90%, sont estérifiés par le diazométhane. On obtient un hydroxyester $[\alpha]_D^{25} = -27.3^\circ$ (c = 0.96; CHCl₃) de pureté optique 88.6%. Lit.¹⁷ optiquement pur $[\alpha]_D^{25} = 30.8^\circ$ (c = 1.08, chloroforme).

***β*-hydroxy β-phényl α,α-diméthyl propanol 6**

10.4 g d'hydroxyester 5m (0.050 mole) sont dissous dans 50 cm³ d'éther. On ajoute lentement une solution éthérée de AlH₄Li contenant 0.075 mole d'hydrure. On laisse à température ambiante pendant 24 h et porte à reflux pendant ½ h. Le mélange refroidi est hydrolysé par un mélange de 6 cm³ d'eau et 10 cm³ de THF. Le précipité est dissous par SO₂H₂ 4N et on extrait à l'éther. On obtient 8.9 g de 6 (Rdt 98%). $[\alpha]_D^{25} = -26.7^\circ$ (c = 1, benzène).

Tosyloxy-1 diméthyl-2,2 phényl-3 hydroxy-3 propane 7

A 6 g de 6 (0.033 mole) dissous dans 50 cm³ de pyridine anhydre et refroidis dans un bain de glace, on ajoute en 5 fois pendant 12 h 6.7 g (0.035 mole) de chlorure de tosylo. Le mélange est additionné de 80 cm³ d'eau et extrait par 100 cm³ de dichloro-1,2 éthane. On acidifie par HCl 4N jusqu'à pH 1. Après lavage à l'eau, on sèche la phase organique et chasse le solvant. On obtient 10.3 g de 7 (Rdt 93%), F = 90–94°, $[\alpha]_D^{25} = +0.8^\circ$ (c = 1, benzène). C₁₈H₂₂O₄S, Calc. C, 64.65; H, 6.63; O, 19.14; Tr C, 64.58; H, 6.50; O, 19.17%.

Phénylterbutylcarbinol 8

9 g de 7 (0.027 mole) en solution dans 50 cm³ d'éther anhydre sont réduits par une solution éthérée de AlH₄Li contenant 0.054 mole d'hydrure. Le mélange est chauffé une heure à reflux puis hydrolysé par 1 cm³ d'eau. Après addition de SO₂H₂ pour dissoudre le précipité, on extrait à l'éther. Le produit brut de la réduction est distillé; Eb = 105°/11 mmHg $[\alpha]_D^{25} = -25.2^\circ$ (c = 3.74, acétone), p.o. 82%. Litt.³¹ opt. pur $[\alpha]_D^{25} = 30.7^\circ$ (acétone).

Dédoublément de l'acide β -hydroxy β -phénylbutyrique par la phényléthylamine

50 g (0.301 mole) d'acide β -hydroxy β -phénylbutyrique racémique sont dissous à chaud dans 200 cm³ d'éthanol absolu. A cette solution on ajoute 36.5 g (0.301 mole) de (-) phényléthylamine dans 200 cm³ d'éthanol absolu et laisse cristalliser.

On obtient 21.5 g de sel, qui recristallisés dans l'éthanol absolu fournissent 3 fractions: (a) 10.7 g [α]_D²² = -20.4° (c = 0.99, EtOH); (b) 2.47 g [α]_D²² = -20.1° (c = 1, EtOH) et (c) 3.02 g [α]_D²² = -19.8° (c = 1, EtOH).

La fraction de sel [α]_D²² = -20.4° après traitement à l'acide chlorhydrique fournit 7.1 g d'acide β -hydroxy, β -phénylbutyrique [α]_D³⁰ = -8.4° (c = 1.69, éthanol absolu).

Les eaux mères de cristallisation du premier jet de sel (-) sont évaporées à sec et libèrent 58 g de sel qui par traitement à l'acide chlorhydrique fournissent 33.2 g (0.2 mole) d'hydroxyacide partiellement dédoublé. Cet hydroxyacide est mis en présence de 24.2 g (0.2 mole) de (+) phényléthylamine. On obtient 21.77 g de sel [α]_D²² = +19.3° (c = 0.99, éthanol). Ce sel recristallisé dans l'éthanol fournit 2 fractions: 12.77 g [α]_D²² = +20.2° et 4.05 g [α]_D²² = +20.0° (c = 1, éthanol).

La fraction de sel [α]_D²² = +20.2°, après traitement à l'acide chlorhydrique fournit 7.4 g d'acide β -hydroxy β -phénylbutyrique [α]_D²² = +8.6° (c = 1.74, éthanol absolu). Litt.²⁹ optiquement pur [α]_D²⁰ = 8.92° (c = 1.76, éthanol).

Dédoublément de l'acide β -hydroxy β -phénylvalérique par la phényléthylamine

65 g (0.33 mole) d'acide β -hydroxy β -phénylvalérique racémique sont dissous dans 200 cm³ d'éthanol. On y ajoute 40 g (0.33 mole) de (+) phényléthylamine dans 100 cm³ d'éthanol et laisse cristalliser. On obtient 32.75 g de sel. Ce sel recristallisé une fois dans l'éthanol livre 28.7 g qui par traitement à l'acide chlorhydrique fournissent 17.5 g d'acide β -hydroxy β -phénylvalérique [α]_D²² = +27.1° (c = 3, éthanol). Les eaux mères de cristallisation du premier jet de sel (+) sont évaporées à sec et livrent 75 g de sel qui par traitement à l'acide chlorhydrique fournissent 38.7 g d'hydroxyacide partiellement dédoublé [α]_D²² = -13.5° (c = 3, éthanol).

Cet hydroxyacide (0.2 mole) est mis en présence de 24.2 g (0.2 mole) de (-) phényléthylamine. Dans 200 cm³ d'éthanol on obtient 32 g de sel que l'on recristallise dans 130 cm³ d'éthanol. On obtient 28.8 g de sel. Ce sel, traité par l'acide chlorhydrique fournit 17.35 g d'acide β -hydroxy β -phénylvalérique [α]_D²⁰ = -26.2° (c = 3, éthanol). Litt.³⁰ opt. pur, [α]_D²³ = 22.0° (c = 3, EtOH), litt.³¹ [α]_D²⁰ = 25.9° (c = 3, EtOH).

Remerciements—Nous remercions vivement Monsieur le Professeur A. Horeau de l'intérêt qu'il a manifesté à l'égard de ce travail et Monsieur le Professeur M. Gaudemar pour les nombreux renseignements qu'il nous donna si aimablement sur ses recherches concernant la structure du réactif de Reformatsky.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹D. J. Cram et D. R. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 1245 (1963)
- ²H. Nozaki, T. Aratani et T. Toraya, *Tetrahedron Letters* 4087 (1968)
- ³T. Aratani, T. Gonda et H. Nozaki, *Tetrahedron Letters* 2265 (1969)
- ⁴H. Nozaki, T. Aratani, R. Noyori, *Tetrahedron Letters* 2087 (1968)
- ⁵H. Nozaki, T. Aratani T. Toraya et R. Noyori, *Tetrahedron* **27**, 905 (1971)
- ⁶J. A. Reid et E. E. Turner, *J. Chem. Soc.* 3365 (1949)
- ⁷M. H. Palmer et J. A. Reid, *J. Chem. Soc.* 1762 (1962)
- ⁸K. Sisido, H. Nozaki et O. Kurihara, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 6254 (1952)
- ⁹K. Sisido, K. Kumazawa et H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 125 (1960)
- ¹⁰N. Mandava, G. Fodor, *Annalen* **741**, 167 (1970)
- ¹¹J. Cure, M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. France* 2471 (1969)
- ¹²S. G. Cohen, S. Y. Weinstein, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 725 (1964)
- ¹³J. Kenyon, H. Phillips et G. R. Shutt, *J. Chem. Soc.* 1663 (1935)
- ¹⁴C. Fouquey et J. Jacques, *Tetrahedron* **23**, 4009 (1967)
- ¹⁵D. S. Noyce et C. A. Lane, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 1635 (1962)
- ¹⁶H. L. Goering, J. N. Eikenberry et G. S. Koerner, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5913 (1971)
- ¹⁷M. Matell, *Arkiv Kemi* **53**, 455 (1950)
- ¹⁸D. Clark et H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **35**, 1114 (1970)
- ¹⁹M. Gaudemar et M. Martin, *C.R. Acad. Sci. C* **267**, 1053 (1969)
- ²⁰W. R. Vaughan et H. P. Knoess, *J. Org. Chem.* **35**, 2394 (1970)
- ²¹G. Fraenkel, C. Cottrell, J. Ray et J. Russell, *Chem. Comm.* 273 (1971)
- ²²J. C. Liu et J. C. Bailar, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 5432 (1951)
- ²³M. J. O'Connor, R. E. Ernst, J. E. Schoenborn et R. H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 1744 (1968)
- ²⁴E. Toromanoff, *Bull. Soc. Chim. France* 1190 (1962)
- ²⁵H. T. Clarke, *J. Chem. Soc.* 416 (1910)
- ²⁶C. Schopf et W. Wust, *Annalen* **626**, 150 (1959)
- ²⁷S. Mitsui, Y. Kudo et M. Kobayashi, *Tetrahedron* **25**, 1921 (1969)
- ²⁸J. A. Reid et E. E. Turner, *J. Chem. Soc.* 3694 (1950)
- ²⁹M. H. Palmer, J. A. Reid, *J. Chem. Soc.* 931 (1960)
- ³⁰S. Mitsui et Y. Kudo, *Tetrahedron* **23**, 4271 (1967)
- ³¹J. A. Dale et H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 3732 (1968)
- ³²S. Mitsui, K. Konno, I. Onuma et K. Shimizu, *J. Chem. Soc. Japan* **85**, 437 (1964)
- ³³E. B. Dongala, A. Solladié-Cavallo et G. Solladié, *Tetrahedron Letters* 4237 (1972)
- ³⁴H. O. House et J. E. Oliver, *J. Org. Chem.* **33**, 929 (1968)
- ³⁵V. Schurig, *Inorg. Chem.* **11**, 736 (1972)
- ³⁶V. Schurig, *Tetrahedron Letters* 3297 (1972)