

## CONDENSATION ALDOLIQUE: EFFETS DE SUBSTITUANTS ALCOYLES SUR LA STEREOCHIMIE DE LA REACTION ENTRE UN ENOLATE ET UN ALDEHYDE OU UNE CETONE†

PIERRE FELLMANN et JACQUES-EMILE DUBOIS\*

Laboratoire de Chimie Organique Physique de l'Université Paris VII, associé au C.N.R.S., 1, rue Guy de la Brosse, 75005 Paris, France

(Received in France 8 July 1977; Received in the U.K. for publication 17 October 1977)

**Résumé**—La réaction entre un aldéhyde et un énolate métallique (Mg, Li) dans un solvant aprotique donne des cétois diastéréoisomères dont les proportions, sous contrôle cinétique, varient fortement en fonction de la structure des réactifs (géométrie de l'énolate et effets stériques des substituants alcoyles). Les stéréosélectivités observées s'expliquent bien dans l'hypothèse d'un modèle à pont cationique et permettent de préciser les conformations dans l'état de transition.

**Abstract**—The reaction between an aldehyde and a metal enolate (Mg, Li) in an aprotic solvent gives diastereomeric ketols formed under kinetic control in proportions strongly dependent on structure (geometry of the enolate and steric effects of the alkyl substituents). The observed stereoselectivities are accounted for by a transition state with a cationic bridge. Conformational aspects of the activated complex are discussed.

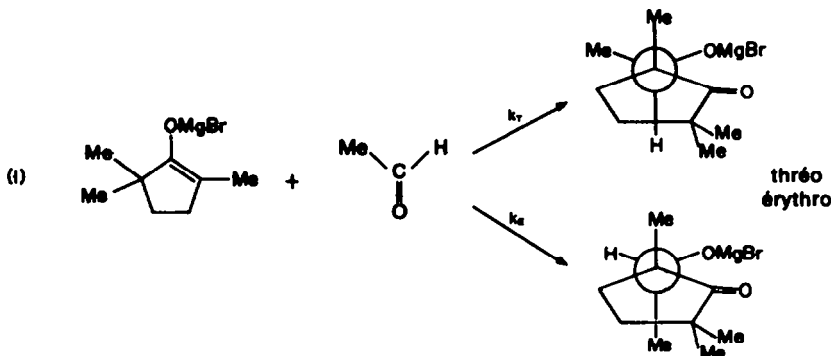
La condensation aldolique, permettant la création d'une liaison carbone-carbone, est une des réactions de base de la chimie organique, et, au sens strict, elle consiste en la réaction entre un énolate et un aldéhyde ou une cétone. Pour une analyse exhaustive des recherches qu'elle a suscitées, nous renvoyons à des mises au point faites récemment.<sup>1,2</sup>

Bien que l'étroite dépendance entre l'intérêt synthétique de la réaction et les structures en présence ait été maintes fois soulignée, peu d'études systématiques des effets de substituants ont été entreprises, et elles n'ont guère contribué à la connaissance de l'acte réactionnel lui-même. Dans ce but toutefois, divers auteurs ont traité des ensembles plus ou moins importants de structures pour en définir l'incidence, tant sur la régiosélectivité,<sup>3</sup> que sur la stéréosélectivité,<sup>4</sup> sans toujours se soustraire aux problèmes de contrôle cinétique, d'existence de prééquilibres (aldolisation catalysée), voire de structure de l'"énolate". Parallèlement, il faut signaler que, pour des réactions apparentées comme les réactions de Reformatsky<sup>5</sup> ou de Darzens,<sup>6</sup> cet aspect structural a reçu une attention soutenue, tout

en se heurtant parfois aux ambiguïtés évoquées plus haut, au niveau de l'interprétation des résultats.

Notre ambition était d'accéder à une compréhension plus fine de la condensation aldolique, par le biais d'une étude de la stéréosélectivité en fonction de la nature des radicaux alcoyles fixés sur les groupes fonctionnels antagonistes. L'appréciation des interactions entre ces substituants et de leur effet sur le déroulement de la réaction devrait permettre de mieux cerner les caractéristiques de l'état de transition. Pour cela, nous avons opéré en milieu aprotique, en faisant réagir sur des aldéhydes (ou des cétones) des énolates préformés. Notre travail confirme et complète l'analyse de l'aldolisation faite précédemment au laboratoire sur la réaction basocatalysée, où interviennent des pré- et post-équilibres acide-base. Les contrôles cinétique et thermodynamique avaient été définis et les effets de cation et de solvant avaient permis de préciser le mécanisme;<sup>7</sup> en outre, il a été réalisé une étude cinétique quantitative sur un système réactionnel modèle.<sup>8</sup>

Nous avons adopté comme réaction de base, la condensation de l'énolate bromomagnésien de la triméthyl-2,2,5 cyclopentanone sur l'éthanal, effectuée dans l'éther éthylique, l'énolate étant engendré par action du magnésium sur la bromo-2 triméthyl-2,5,5 cyclopentanone.



†Cet article fait partie de la thèse de doctorat d'état de P. Fellmann, qui sera soutenue prochainement devant l'Université Paris VII.

Cette réaction remplit un certain nombre de conditions nécessaires pour l'étude des effets de substituants sur l'aldolisation, et que nous allons analyser brièvement.

**Système réactionnel simple.** Nous avons utilisé un système réactionnel limité à la seule étape de condensation, ce qui ne peut être réalisé pour les réactions basocatalysées où la méconnaissance du prééquilibre d'énolisation hypothèque la détermination des constantes de vitesse de condensation et des régiosélectivités (mais non des stéréosélectivités). De plus, nous nous sommes assurés que le bilan des cétoles n'est pas perturbé par des évolutions ultérieures: polycondensations (les cétoles étant encombrés, voire non énolisables) et déshydratations (insignifiantes ou très lentes dans les systèmes étudiés).

**Milieu réactionnel.** L'étude des effets de substituants apparaît très compromise par l'emploi d'un milieu protonique, où la condensation conduit à un équilibre souvent défavorable aux cétoles formés, surtout si les structures sont encombrées. Par contre, le protocole que nous avons adopté (milieu aprotone, le métal étant le magnésium, ou le lithium) résout ce problème, comme l'ont déjà souligné House *et al.*<sup>9</sup> A titre d'exemple, signalons que la réaction entre  $t\text{BuCOCH}_2t\text{Bu}$  et  $t\text{BuCHO}$ , irréalisable par catalyse basique, est ainsi effectuée avec un rendement de 74% en produit isolé.

**Contrôle cinétique.** Toutes les réactions examinées sont essentiellement réversibles et la vitesse d'équilibration des cétoles est fonction de leur structure. Globalement, elle est d'autant plus grande que l'ensemble des réactifs devient plus encombré, c'est-à-dire que les contraintes stériques dans les cétoles sont plus intenses. Toutefois, il a été possible de déterminer les stéréosélectivités cinétiques, caractéristiques des états de transition, avec une précision acceptable, par l'étude des proportions de cétoles en fonction du temps et extrapolation des résultats au temps zéro.

**Structure de l'énolate.** Le dérivé métallique opposé au dérivé carbonyle est habituellement désigné sous le nom d'énolate, mais cette convention n'affirme en rien son caractère O-métallé. Il est évident que la connaissance de cette entité réactionnelle est primordiale pour toute interprétation mécanistique de l'aldolisation, les dérivés C- et O-métallés étant, *a priori*, susceptibles de comportements très différents. Nous avons précisé ce point<sup>10</sup> en montrant la réalité de la structure énolate et en excluant l'hypothèse d'une réaction par l'intermédiaire d'un dérivé C-métallé en équilibre avec le composé O-métallé.<sup>10c</sup>

#### Réaction de base: stéréosélectivité cinétique et interprétation

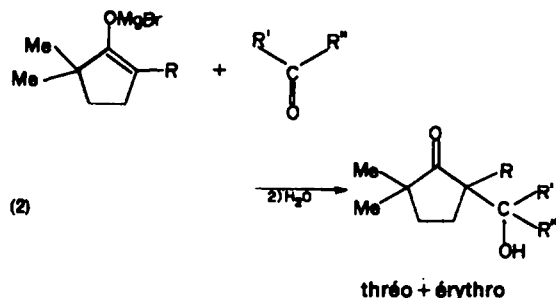
Pour notre système réactionnel de base (équation (1)), nous avons observé, sous contrôle cinétique, à 0°C, une

très nette stéréosélectivité: 93,5% de cétole thréo (2-*R,S*; 1'-*R,S*) et 6,5% de cétole érythro (2-*R,S*; 1'-*S,R*). L'équilibration, très lente, conduit à un enrichissement en isomère érythro (20% après 20 jours, à température ambiante).

Ce résultat s'explique aisément à l'aide d'un modèle d'état de transition,<sup>7</sup> qui a été proposé à partir d'études stéréochimiques en fonction du cation et du solvant, et que nous avons conforté depuis, en apportant des arguments expérimentaux nouveaux à la participation du dérivé métallique sous forme énolate, évoquée ci-dessus, et à l'intervention d'un pont cationique.<sup>10c</sup> Selon ce modèle, l'aldolisation est considérée comme l'attaque d'un énolate sur un carbonyle; l'approche se fait dans un plan perpendiculaire à celui du carbonyle; le métal de l'énolate est coordonné à l'oxygène de l'aldéhyde (ou de la cétone), formant un pont cationique, si le milieu est non dissociant.

Ainsi, lors de la réaction entre l'énolate de la triméthyl-2,2,5 cyclopentanone et l'éthanal, les interactions, entre le méthyle de l'aldéhyde et le cycle (notamment un des méthyles en position 5) apparaissent déterminantes et défavorisent l'état de transition érythro (Fig. 1, avec  $R = R' = \text{Me}$  et  $R'' = \text{H}$ ).

Sur les structures d'énolate et de dérivé carbonyle de la réaction de base, nous avons effectué des variations de substituants  $R$ ,  $R'$  et  $R''$  fixés sur les carbones prochiraux, qui vont former entre eux une nouvelle liaison, afin d'étudier leur effet sur la stéréosélectivité cinétique.



#### Influence de la structure du dérivé carbonyle $R'COR''$

La stéréosélectivité dépend fortement de la distance entre le carbonyle et le site de substitution.

**Stéréosélectivité et substitution du carbone en  $\alpha$  du carbonyle.** L'énolate bromomagnésien de la triméthyl-2,2,5 cyclopentanone a été opposé, dans l'éther éthylique, à 0°C, à l'éthanal, au propanal, au méthyl-2 propanal et au diméthyl-2,2 propanal (équation (2)) avec  $R = \text{Me}$ ,  $R'' = \text{H}$ ). A mesure que la taille du groupe  $R'$  de l'aldéhyde  $R'CHO$  augmente, la stéréosélectivité cinétique thréo croît (Tableau 1).

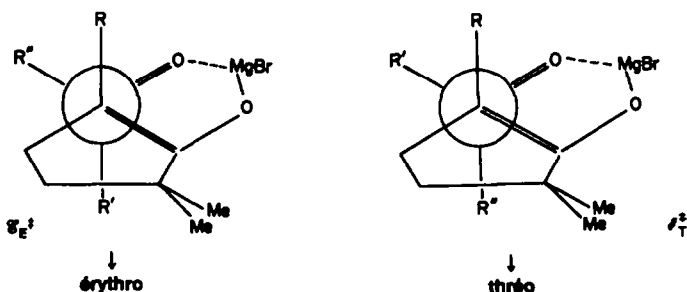


Fig. 1. Modèle d'états de transition diastéréoisomères. Pour la réaction de base ( $R = R' = \text{Me}$ ;  $R'' = \text{H}$ ), état de transition thréo favorisé.

Tableau 1. Stéréosélectivités cinétiques en fonction de la structure de R'COR' (Et<sub>2</sub>O-0°C) (éqn (2) avec R = Me)

R'	Me	Et	iPr	tBu	iPr	iBu	neoPe
R''	H	H	H	H	Me	H	H
% thréo	93,5	94,0	97,0	> 99	72,5	93,5	94,0

Pour R' = tBu, R'' = H, il n'a pas été possible de donner une valeur précise, car l'équilibration est très rapide; toutefois nous avons pu nous assurer que sous contrôle cinétique, le mélange des cétoles contient plus de 99% d'isomère thréo. Il est à remarquer qu'avec cet exemple, nous nous situons à la limite d'application de la méthode reposant sur l'analyse des stéréosélectivités, les proportions de cétole érythro inférieures à 1% étant difficiles à apprécier de manière significative.

Cette évolution de la sélectivité est logique en considération du modèle d'état de transition (voir Fig. 1: R = Me, R'' = H). En effet, plus R' devient gros, plus ses interactions avec le cycle d'une part ( $\mathcal{E}_E''$ ), le méthyle en 2 d'autre part ( $\mathcal{E}_T''$ ), sont importantes. Les interactions les plus accentuées étant celles avec le cycle, plus encombrant que Me-2, il en résulte que la formation du cétole érythro est davantage défavorisée.

L'analyse des résultats en fonction du paramètre stérique  $E_s$  de Taft<sup>11</sup> conduit à une relation linéaire satisfaisante entre  $E_s$  et  $\log k_T/k_E = \log(T/E)_{\rightarrow 0}$  (Fig. 2), incluant le point R' = H (avec HCHO, on a une dégénérescence de la diastéréoisomérisation et  $\log k_T/k_E = 0$ )

$$\log k_T/k_E = -0.92 \cdot [E_s(R') - E_s(H)]. \quad (3)$$

Cette corrélation, établie sur quatre points (R' = H, Me, Et, iPr) donne une valeur recalculée pour tBuCHO de 99.7% de cétole thréo dans le mélange cinétique, cohérente avec la valeur expérimentale (> 99%).

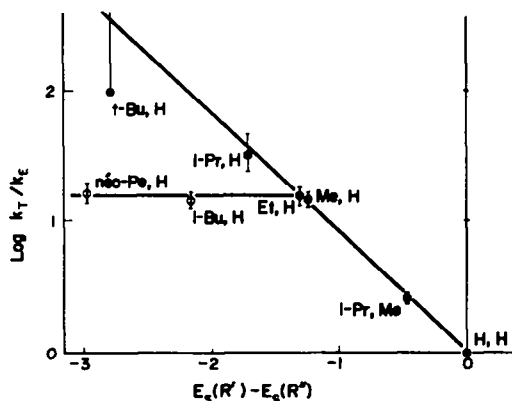


Fig. 2. Influence de la structure du composé carbonyle R'COR';  $E_s(R') < E_s(R'')$ .

<sup>†</sup>Nous pouvons relier nos expériences aux réactions basocatalysées (MeOLi) par le biais de la condensation entre la triméthyl-2.2.5 cyclopentanone et le méthyl-3 butanal<sup>10</sup> pour laquelle, sous contrôle cinétique, on a 22% de cétole thréo en milieu dissociant (MeOH) et 90% en milieu non dissociant (THF/MeOH: 9/1). Cette dernière valeur est proche de celle observée dans nos conditions, comme il était raisonnable de s'y attendre dans l'éther éthylique.

Pour augmenter le poids de ces observations, nous avons opposé à l'énolate, les cétones R'COMe (R' = Et, iPr). Avec R' = Et, nous n'avons pu déterminer les proportions des cétoles diastéréoisomères, de propriétés trop voisines. Il convient cependant de rappeler que pour la réaction basocatalysée entre la cyclopentanone et la butanone (cétoles correctement différenciés)  $k_T$  est peu différent de  $k_E$ .<sup>7c</sup> Par contre, pour R' = iPr, la CPV a permis la détermination des stéréosélectivités (Tableau 1).

Les valeurs obtenues vérifient la relation (4), généralisation de la relation (3).

$$\log k_T/k_E = -0.92[E_s(R') - E_s(R'')] \quad (4)$$

avec  $E_s(R') < E_s(R'')$

La pente de cette droite  $\Delta\delta = -0.92$  représente la différence de sensibilité à l'effet stérique de l'aldéhyde (ou de la cétone) entre les deux états de transition thréo et érythro (pour l'énolate bromomagnésien de la triméthyl-2.2.5 cyclopentanone). Ceci exprime aussi, eu égard au mécanisme proposé, que le groupe R = Me de l'énolate est moins encombrant que la partie oxygénée (cycle) du même énolate.

**Stéréosélectivité et substitution du carbone en  $\beta$  du carbonyle.** Si maintenant nous envisageons une variation de la substitution sur le carbone en  $\beta$  du carbonyle, la corrélation établie ci-dessus n'est plus vérifiée. En effet, on observe sensiblement la même stéréosélectivité cinétique pour le propanal, le méthyl-3 butanal et le diméthyl-3.3 butanal (Tableau 1). Ce comportement est tout-à-fait analogue à celui rencontré dans l'étude de la régiosélectivité de l'aldolisation<sup>3c</sup> et supporte la même interprétation.<sup>†</sup>

Dans l'état de transition, on doit envisager l'existence d'une conformation particulière du groupe R' de l'aldéhyde, induite par l'approche de l'énolate. Si R' = CR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> est primaire (R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H), la composante R<sub>1</sub> se place dans une position opposée à l'attaque (Fig. 3) et, de ce fait, son interaction avec l'énolate est très réduite, si non négligeable.

Une telle représentation de l'état de transition est en accord avec les considérations de Felkin *et al.*<sup>12</sup> à propos de l'induction asymétrique dans les additions nucléo-

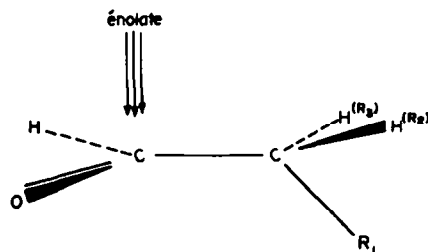


Fig. 3. Aspect conformationnel de l'attaque de l'énolate sur l'aldéhyde.

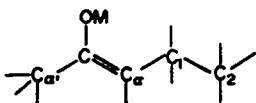
philes sur le carbonyle; ces auteurs mettent l'accent sur l'importance des contraintes de torsion et proposent des conformations décalées dans les états de transition. Récemment, ce point de vue a été étayé par calculs *ab initio* développés par Nguyen Trong Anh et Eisenstein.<sup>13</sup>

Il apparaît donc que les groupes  $\text{CH}_2\text{R}$ , ont des  $E_s$  effectifs différents des valeurs établies par Taft. Ces observations sont liées à l'aspect conformationnel mis particulièrement en lumière par Fujita *et al.*<sup>14</sup> dans leur analyse des  $E_s$  et sont proches de celles de Kingsbury *et al.*<sup>15</sup> ces derniers montrent en particulier que, dans la solvolysé d'une série de  $\beta$ -chlorosulfures, *neo*Pe ( $E_s = -1.74$ ) correspond à un paramètre effectif  $E_s = -0.05 = E_s(\text{Et}) = -0.07$ . Pour notre part, cet écart aux données de Taft s'interprète aisément et est fort concevable, vu que notre modèle réactionnel est très différent du système de définition des  $E_s$ .<sup>16</sup>

#### Influence de la structure de l'énolate

Sur le modèle réactionnel cyclique défini plus haut (éqn 2), nous avons examiné la variation du substituant R fixé, en position  $\alpha$  de CO, sur le carbone prochiral qui, en se liant au carbone prochiral du carbonyle antagoniste, va créer la diastéréoisométrie. Là encore, il convient de distinguer la famille des structures correspondant à la substitution du carbone C-1 du groupe R.

Pour compléter l'analyse des effets de structure, nous avons ensuite envisagé, en abandonnant le modèle cyclique, l'incidence de la géométrie de la double liaison énolique d'une part, et celle d'un changement de substituant sur le carbone en  $\alpha'$  (non énolisé) de la cétone, d'autre part.



**Séréosélectivité et substitution de C-1 de R.** Nous avons observé l'évolution de la séréosélectivité cinétique en fonction de R, en opposant les divers énolates bromomagnésiens de diméthyl-2,2 alcoyl-5 cyclopentanone à l'éthanal. La même série de réactions a été effectuée avec le méthyl-2 butanal et conduit à des résultats très voisins, confirmant ainsi ceux obtenus avec l'éthanal.

Quand R varie de Me à tBu, le taux de cétole théro décroît pour devenir inférieur à 50% en passant de Et à iPr (Tableau 2).

Tableau 2. Séréosélectivités cinétiques en fonction de la structure de l'énolate ( $\text{Et}_2\text{O} - 0^\circ\text{C}$ ) (éqn (2) avec  $\text{R}' = \text{Me}$  et  $\text{R}'' = \text{H}$ )

R	Me	Et	iPr	tBu	iBu
% théro	93,5	87,5	46	29	80

† Nous appelons théro tous les cétoles



théro par simple substitution de Me par R, bien qu'il y ait une inversion dans la nomenclature de Cahn, Ingold et Prelog en passant de Et à iPr. Cette inversion se trouve d'ailleurs au niveau des énolates: (E) quand R = Me, ou Et; (Z) quand R = iPr, iBu ou tBu. (cf. éqn 1).

Le sens de variation de la séréosélectivité est celui attendu d'après les schémas d'état de transition proposés plus haut (Fig. 1;  $\text{R}' = \text{Me}$ ,  $\text{R}'' = \text{H}$ ): l'encombrement croissant de R affecte surtout l'état activé théro  $\mathcal{E}_T''$  (interactions R-R'), qui devient de plus en plus défavorisé par rapport à  $\mathcal{E}_T'$ .

D'autre part, on observe un amortissement progressif de l'effet stérique de R, particulièrement net quand R = tBu, ce qui est illustré par l'analyse de  $\log k_T/k_E$  en fonction de  $E_s$  (Fig. 4): pas de relation linéaire (pas plus d'ailleurs qu'avec le paramètre polaire  $\sigma^*$ ) et concavité vers le haut.

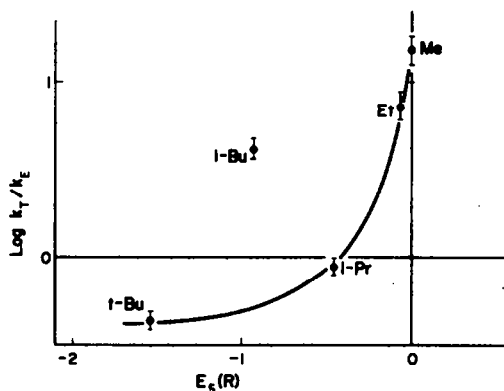


Fig. 4. Influence de la structure de l'énolate bromomagnésien de la triméthyl-2,2,5 cyclopentanone.

L'hypothèse la plus raisonnable, pour expliquer cet amortissement, consiste à envisager, au niveau de l'état de transition, une modification d'ordre conformationnel autour de la liaison carbone-carbone en train de se créer. L'effet inducteur donneur, croissant de Me à tBu, est susceptible de provoquer un relâchement du pont cationique, aussi bien par atténuation de la charge apparente du magnésium de l'énolate—ce magnésium devenant un ligand moins efficace pour le carbonyle de l'aldéhyde—, que par augmentation des interactions dipolaires CO—CO (charge plus importante sur l'oxygène de l'énolate).

Ceci correspond à un accroissement de l'angle ( $\text{C} = \text{C}$ ,  $\text{C} = \text{O}$ ), allant dans le sens d'un soulagement des interactions stériques entre R et R'.

Ainsi, l'état activé théro se trouve relativement moins défavorisé qu'escompté, en passant de R = Me à tBu: la diminution des interactions R/R' n'y est que partiellement contrariée par le rapprochement de R' du cycle et, de plus, dans l'état de transition érythro, les interactions entre R' et le cycle sont légèrement accentuées par le rapprochement de R' et de  $\text{CMe}_2$  (Fig. 5).

Les effets de cation et de solvant n'infirment pas cette hypothèse.

En effet, le passage de MgBr à Li, dans l'éther éthylique, ou une modification de la solvation du métal (Li), en passant de  $\text{Et}_2\text{O}$  à HMPT, a une influence limitée sur la séréosélectivité (Tableau 3).

Dans ces cas, l'ouverture de l'angle ( $\text{C} = \text{C}$ ,  $\text{C} = \text{O}$ ), qui correspond à une minimisation des interactions électrostatiques, n'est plus associée à un soulagement des effets stériques dans l'état de transition théro (dans  $\mathcal{E}_T''$  l'éloignement entre R' = Me et R = Me est loin de compenser la contrainte due au rapprochement entre R' et le cycle).

Tableau 3. Effets de cation et de solvation de l'énolate sur la condensation, à -20°C, entre l'éthanal et l'énolate de la triméthylcyclopentanone (a: 1 équivalent-b:50%)

solvant	Et <sub>2</sub> O	Et <sub>2</sub> O	pentane	pentane	pentane	pentane	Et <sub>2</sub> O
cosolvant	-	-	Et <sub>2</sub> O <sup>a</sup>	DME <sup>a</sup>	TMEDA <sup>a</sup>	HMPT <sup>a</sup>	TMEDA <sup>b</sup>
métal	MgBr	Li	Li	Li	Li	Li	Li
% thréo	93,5	82	89	88,5	83	87	82

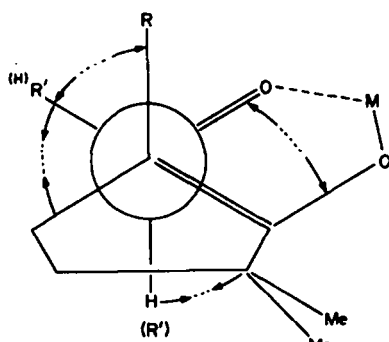


Fig. 5. Effet de la substitution (R) de l'énolate sur la conformation de l'état de transition thréo (érythro).

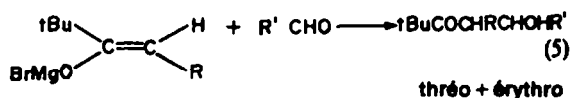
Par ailleurs, l'étude spectroscopique des énolates<sup>10c</sup> atteste que le dérivé métallique, quel que soit le substituant alcoyle R ou le métal (Li ou Mg), est O-métallé et que l'hypothèse d'une perte de caractère sp<sup>2</sup> du carbone prochiral de l'énolate, en passant de R = Me à R = tBu, est à écarter.

**Séréosélectivité et substitution de C-2 de R.** Nous nous sommes limités à examiner le cas de l'isobutyl-5 diméthyl-2,2 cyclopentanone. Sa condensation avec l'éthanal donne un mélange cinétique de cétoles contenant 80% d'isomère thréo, ce qui correspond à un comportement de R = iBu voisin de celui de R = Et.

Comme escompté, on retrouve le même aspect conformationnel que pour l'aldéhyde (R = Me; R' = CH<sub>2</sub>R<sub>1</sub> et R' = H). Lors de l'approche du dérivé carbonyle, le groupe iPr de tBu se place en position anti de manière à minimiser les interactions stériques.

**Vérification de ces effets sur un modèle aliphatique.** Parallèlement à nos expériences sur le modèle cyclique, nous avons étudié la variation de R et de R' sur le modèle aliphatique suivant.

<sup>†</sup>La prédominance du produit thréo enregistrée pour R = iPr et tBu met en évidence l'imprudence d'une généralisation, purement formelle, du parallèle entre structure (Z) de l'énolate et séréosélectivité érythro de la condensation, comme l'ont déjà souligné Jeffery *et al.*<sup>17</sup>

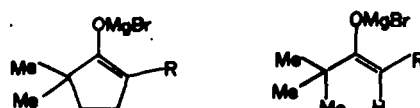


Le groupe tBu impose la stéréochimie Z à tous les énolates.<sup>10c</sup>

La réaction de référence entre la diméthyl-2,2 pentanone-3 (R = Me) et le diméthyl-2,2 propanal (R' = tBu) donne spécifiquement la pentaméthyl-2,2,4-(R,S),6,6 heptanol-5 (R,S) one-3 (cétole érythro).

Nos observations (Tableau 4) sont tout-à-fait en accord avec les conclusions que nous venons d'exposer. Toutefois, si les effets sont similaires ils sont plus marqués et, de ce fait, nous placent souvent en dehors des limites de validité de la méthode, l'analyse des séréosélectivités n'étant plus significative pour des valeurs supérieures à 99%.

Les deux modèles, cyclique et aliphatique, sont d'ailleurs très proches bien que ces deux énolates, R = Me, opposés à R'CHO, conduisent à des séréo sélectivités importantes, respectivement thréo et érythro. Cette différence est uniquement due à une convention de nomenclature, les types d'interaction étant les mêmes dans les deux cas.



L'effet du cycle est équivalent à l'effet du groupe tertibutyle. L'expérience suggère même un effet plus accentué de tBu, ce qui est raisonnable si l'on considère la restriction de l'orientation des deux méthyles géminés due à la structure cyclique. Evidemment les déformations angulaires induites par le cycle seraient à prendre en compte dans une comparaison plus fine entre les deux modèles d'énolate.

Ces résultats (Tableau 4) nous permettent donc de confirmer sur un modèle acyclique l'incidence des substitutions en α et en β des carbones prochiraux. En particulier, les sélectivités observées pour les condensation entre MeCHO et tBuC(OMgBr)=CHR(R = Me, iPr, tBu) montrent une absence de linéarité de la relation log k<sub>T</sub>/k<sub>E</sub> = f(E<sub>3</sub>) et un amortissement de l'effet stérique quand E<sub>3</sub> décroît.<sup>†</sup>

Tableau 4. Effets de structure sur la séréosélectivité de la réaction (5) (Et<sub>2</sub>O; 20°C) (a: décomposition partielle en CPV-b: à 0°C)

R	Me	Et	iPr	tBu	nPr	iBu	neo Pr	Me	Me	Me <sup>b</sup>	iPr <sup>b</sup>	tBu <sup>b</sup>
R'	tBu	tBu	tBu	tBu	tBu	tBu	tBu	iPr	Et	Me	Me	Me
% érythro	100	100	79	0	98	97	82 <sup>a</sup>	100	100	100	48	20

Il est, en outre, intéressant de noter la variation de la sensibilité de la stéréosélectivité à l'effet stérique de l'aldéhyde: quand on passe de MeCHO à tBuCHO, R s'avère moins encombrant que la partie oxygénée de l'énolate quand R = Me (modèle cyclique:  $\delta = -0.92$ ), mais plus encombrant quand R = iPr ou tBu (modèle acyclique:  $\delta = +0.23$  et  $> +0.9$  respectivement, évalué sur les 2 points correspondant à R' = Me et tBu).

**Stéréosélectivité et géométrie de l'énolate.** Dans la mesure où il est établi que le dérivé métallique réagissant sur le carbonyle est un énolate, il est évident que la position cis ou trans, par rapport à l'oxygène, du substituant R fixé sur le carbone prochiral C<sub>α</sub> détermine la stéréochimie de la condensation. Ainsi, dans sa réaction avec le diméthyl-2,2 propanal, l'énolate lithien trans (Z) de la pentanone-3 donne sous contrôle cinétique, 88% de cétole érythro alors que l'énolate cis (E) en donne 48% (solvant: Et<sub>2</sub>O;  $\theta = -10^\circ\text{C}$ ). Les deux énolates stéréoisomères ont été obtenus par action du méthyllithium sur les énoxyxilanes correspondants.

L'interprétation de ces bilans stéréochimiques nous a conduit à envisager un angle dièdre (C=C, C=O) supérieur à 60°, en raison de la répulsion électrostatique entre les deux oxygènes;<sup>18</sup> les interactions dans les différents états de transition diastéréoisomères sont schématisés dans la figure VI, avec l'hypothèse d'un angle (C=C, C=O) = 90°. Cette explication est cohérente avec les considérations développées plus haut, où nous avons associé une ouverture de l'angle (C=C; C=O) à un relâchement du pont cationique (substituant plus électrodonneur (tBu) sur C<sub>α</sub> ou métal plus électropositif (Li).

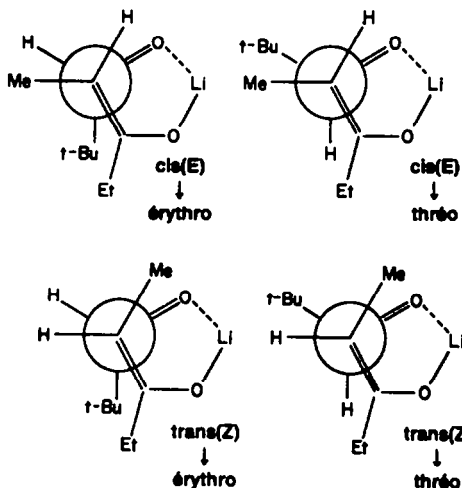


Fig. 6. Influence de la géométrie de l'énolate sur les états de transition de tBuCHO + EtC(OLi) = CHMe.

**Stéréosélectivité et substitution de Ca'.** La substitution sur C<sub>α</sub> ne concerne aucun des deux carbones prochiraux, néanmoins nos interprétations précédentes leur font jouer un rôle essentiel (tBu dans le modèle aliphatique; CMe<sub>2</sub> dans le modèle cyclique). Ceci est confirmé par le comportement des deux énolates lithiens trans (Z) de la pentanone-3 et de la diméthyl-2,2 pentanone-3 qui, opposés au diméthyl-2,2 propanal, dans l'éther, à  $-10^\circ\text{C}$ , donnent respectivement 88% et 100% d'isomère érythro dans le mélange des cétoles sous contrôle cinétique. Une diminution de l'encombrement sur C<sub>α</sub> va dans le sens d'un soulagement des interactions stériques dans l'état de transition threo (voir Fig. 6, énolate trans).

## CONCLUSION

Cette étude de l'influence des substituants alcoyles sur la stéréosélectivité de la condensation aldolique confirme tout-à-fait la validité du modèle d'état de transition<sup>3</sup> élaboré à partir d'effets de cation et de solvant. De plus, elle nous a permis de préciser l'aspect conformationnel de l'acte réactionnel: (a) conformation privilégiée des substituants dans l'état de transition, de manière à placer les groupes encombrants à l'opposé de l'attaque du réactif antagoniste; (b) tendance à adopter des conformations décalées à semi-décalées autour des deux carbones prochiraux, en relation avec les répulsions dipolaires CO, CO et l'intensité du pontage par le cation.

Une extension séduisante de notre travail serait d'envisager des substituants à hétéroélément. Pour ceux-ci, les facteurs électroniques vont avoir une importance plus grande dans le bilan des interactions et agir de manière déterminante sur l'orientation des réactifs dans l'état de transition, voire sur la participation d'un pont cationique. Par ailleurs, il est à prévoir que ces substituants influent sur la structure du dérivé métallique et qu'il faille alors envisager des composés C-métallés, comme cela a été proposé pour les esters<sup>18</sup> ou les  $\alpha$ -haloesters.<sup>19</sup>

Enfin, nous avons éprouvé les limites d'utilisation d'une méthode purement stéréochimique qui, d'une part, ne permet pas la comparaison de constantes de vitesse différant par plus de deux puissances de 10 et, d'autre part, ne renseigne pas sur les valeurs absolues des constantes de vitesse. Ce dernier point a été développé au laboratoire pour l'aldolisation basocatalysée<sup>20</sup> qui, malheureusement, se prête mal à des variations importantes de structure.

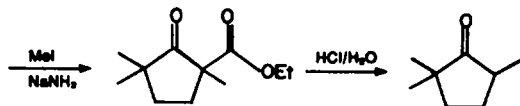
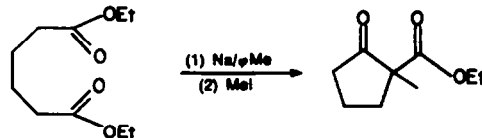
## PARTIE EXPERIMENTALE

### Synthèse des cétones

La pentanone-3 est commerciale, tout comme les aldéhydes utilisés. Par contre, nous avons réalisé la synthèse des autres cétones.

**Cétones aliphatiques.** Les cétones tBuCOCH<sub>2</sub>R (R = Me, Et, iPr, tBu, nPr, iBu, néoPe) ont été préparées par réaction entre un chlorure d'acide et un organomagnésien, en présence d'halogénure cuivreux.<sup>20</sup> Elles ont été obtenues avec un rendement variant entre 60 et 80% en produit distillé. Les structures ont été vérifiées grâce à leurs spectres RMN et IR.

**Cétones cycliques.** (1) La triméthyl-2,2,5 cyclopentanone a été synthétisée selon une méthode mise au point au laboratoire.<sup>2a</sup> Nous avons ainsi obtenu cette cétone avec un rendement global de 27% par rapport à l'adipate d'éthyle: E<sub>35</sub> = 68°C; n<sub>D</sub><sup>25</sup> = 1.4262;  $\nu_{\text{CO}} = 1736.5 \text{ cm}^{-1}$



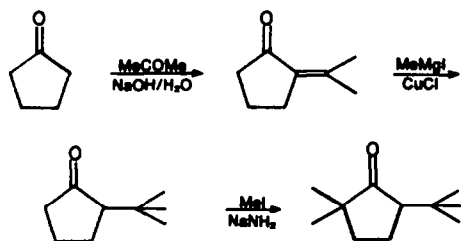
(2) La diméthyl-2,2 éthyl-5 cyclopentanone a été préparée par le même procédé. Rendement global = 20%; E<sub>35</sub> = 81°C; n<sub>D</sub><sup>25</sup> = 1.4318;  $\nu_{\text{CO}} = 1735 \text{ cm}^{-1}$ .

(3) La synthèse de la diméthyl-2,2 isopropyl-5 cyclopentanone a nécessité deux modifications du mode opératoire précédent, du fait de l'échec de l'isopropylation et de la décarboxylation dans les conditions décrites.

**Obtention de l'isopropyl-2 carbéthoxy-2 cyclopentanone.** Nous avons effectué l'alcoylation en présence de HMPT, solvant aprotique dipolaire, augmentant le pouvoir nucléophile de l'énolate. A 9.6 g d'une suspension d'hydrure de sodium à 50% dans l'huile minérale, lavée trois fois avec 60 ml de benzène anhydre, on ajoute 60 ml de benzène, puis goutte à goutte un mélange de 120 ml de benzène et 31.2 g de carbéthoxycyclopentanone, préparée selon Vogel<sup>21</sup> (rendement 60%;  $E_2 = 80^\circ\text{C}$ ). On laisse l'agitation 30 min. à  $20^\circ\text{C}$ ; on ajoute 40 ml de HMPT anhydre, puis goutte à goutte 68 g d'iodure d'isopropyle. Le milieu réactionnel devient une pâte blanchâtre, qui se fluidifie peu à peu. L'agitation est maintenue 12 h. Après addition de 200 ml d'eau, on extrait à l'éther. La phase organique est alors traitée successivement par HCl 10% (pour hydrolyser le produit 0-alcylé obtenu à raison de 20 à 25%), et par NaOH N (pour éliminer le cétoester de départ ainsi régénéré). Puis on lave la phase organique avec 5 ml d'une solution M de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , la sèche sur  $\text{MgSO}_4$ , évapore le solvant et distille le cétoester sous pression réduite. Rendement: 59%;  $E_3 = 103-105^\circ\text{C}$ ;  $n_D^{25} = 1.4560$ .

**Décarboxylation.** On porte à reflux un mélange de 0.1 mole de carbéthoxy-2 isopropyl-2 diméthyl-5,5 cyclopentanone, 50 ml d'acide acétique et 50 ml d'acide phosphorique. La transformation est totale après 60 h environ. On ajoute 200 ml d'éther éthylique et neutralise avec une solution de 80 g de soude dans 700 ml d'eau. Après une triple extraction avec 100 ml d'éther et séchage sur  $\text{MgSO}_4$ , on distille la diméthyl-5,5 isopropyl-2 cyclopentanone sous pression réduite. Rendement: 80%;  $E_{30} = 86^\circ\text{C}$ ;  $n_D^{25} = 1.4384$ ;  $\nu_{\text{CO}} = 1735 \text{ cm}^{-1}$ .

Pour la diméthyl-2,2 tertibutyl-5 cyclopentanone, nous avons dû utiliser une procédure toute différente, l'alcoylation par l'iodure de tertibutyle n'étant pas possible.



**Obtention de l'isopropylidène-2 cyclopentanone,** selon Vavon et Apchie.<sup>22</sup> Rendement: 59%;  $E_3 = 57^\circ\text{C}$ ;  $n_D^{25} = 1.4924$ . Addition-1,4 selon House.<sup>23</sup> Rendement = 55%;  $E_{16} = 68-70^\circ\text{C}$ ;  $n_D^{25} = 1.4438$ .

**Diméthylation comme précédemment.** Selon de Bellabre,<sup>24</sup> la tertibutyl-2 cyclopentanone s'énolise très préférentiellement ( $\geq 99.5\%$ ) sur le carbone le moins substitué, l'énolate correspondant étant thermodynamiquement le plus stable (81%) et les valeurs calculées pour la tertibutyl-2 méthyl-5 cyclopentanone sont respectivement  $\geq 97.5\%$  et  $96.5\%$ . Nous pouvions ainsi espérer une sélectivité très favorable. En effet, nous avons obtenu la diméthyl-2,2 tertibutyl-5 cyclopentanone avec un rendement de 70% (rendement global = 22%);  $E_{22} = 85^\circ\text{C}$ ;  $n_D^{25} = 1.4430$ ;  $\nu_{\text{CO}} = 1732 \text{ cm}^{-1}$ .

#### Synthèse des bromocétones

Toutes les bromocétones utilisées ont été obtenues par action du brome sur les cétones dans l'éther, méthode décrite par Colonge et Grenet,<sup>25</sup> avec un rendement variant entre 70 et 90% en produit isolé. Seule, la pentanone-3 a été bromée selon Catch et al.<sup>26</sup> Les structures ont été vérifiées d'après leurs spectres de RMN (dans  $\text{CCl}_4$ ).

**$\alpha$ -Bromocétones aliphatiques**  $t\text{BuCOCHBrR}$ .  $R = \text{Me}$ :  $\delta = 1.26$  (9H,s); 4.91 (1H,q, 7 Hz); 1.71 (3H,d, 7 Hz)— $R = \text{Et}$ :  $\delta = 1.22$  (9H,s); 4.46 (1H,t, 7 Hz); 1.98 (2H,m); 0.95 (3H,t)— $R = i\text{Pr}$ :  $\delta = 1.23$  (9H,s); 4.27 (1H,d, 9 Hz); 2.3 (1H,m); 0.91 (3H,d, 7 Hz); 1.18 (3H,d, 7 Hz)— $R = t\text{Bu}$ :  $\delta = 1.21$  (9H,s); 4.35 (1H,s); 1.12 (9H,s)— $R = n\text{Pr}$ :  $\delta = 1.22$  (9H,s); 4.53 (1H,t, 7 Hz); 1.88 (2H,m)— $R = i\text{Bu}$ :  $\delta = 1.23$  (9H,s); 4.62 (1H, 7 Hz); massif 1.75 (3H); 0.94 (3H,d, 6 Hz); 0.97 (3H,d, 6 Hz)— $R = \text{néoPe}$ :  $\delta = 1.30$

(9H,s); 4.71 (1H,q, 5 et 7.5 Hz); 2.34 (1H,q, 7.5 Hz); 1.94 (1H,q, 5 Hz); 0.94 (9H,s).

**$\alpha$ -Bromocétones cycliques.**  $R = \text{Me}$ :  $\delta$  ( $\text{CMe}_2$ ) = 1.31 et 0.99;  $\delta(R) = 1.79$ — $R = \text{Et}$ :  $\delta$  ( $\text{CMe}_2$ ) = 1.32 et 0.97;  $\delta(R) = 1.06$  (3H,t)— $R = i\text{Pr}$ :  $\delta$  ( $\text{CMe}_2$ ) = 1.32 et 0.95;  $\delta(R) = 2.37$  (1H,m); 1.23 (3H,d) et 0.89 (3H,d)— $R = t\text{Bu}$ :  $\delta$  ( $\text{CMe}_2$ ) = 1.29 et 0.96;  $\delta(R) = 1.18$ — $R = i\text{Bu}$ :  $\delta$  ( $\text{CMe}_2$ ) = 1.33 et 0.97;  $\delta(R) = 1.07$  (3H,d) et 0.98 (3H,d).

#### Synthèse des énoxyxilanes

Les énolates de lithium ont été synthétisés, selon Stork,<sup>27</sup> par action du méthyllithium sur les énoxyxilanes correspondants. Les énoxyxilanes ont été préparés selon la méthode A de House et al.<sup>28</sup> par réaction des cétones avec le triméthylchlorosilane, en présence de triéthylamine, dans le diméthylformamide, à reflux. Ainsi, nous avons obtenu le mélange des énoxyxilanes cis et trans de la pentanone-3 avec un rendement de 77%; les deux isomères, déjà décrits,<sup>100</sup> ont été isolés par CPV préparative sur Carbowax 20 M (10'; four:  $60^\circ\text{C}$ ; 1 kg He). Ont également été préparés les énoxyxilanes de la triméthyl-2,2,5 cyclopentanone: rendement: 44%;  $\nu_{\text{CC}}$  =  $1685.5 \text{ cm}^{-1}$ ; RMN ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta = 0.18$  (9H,s); 0.93 (6H,s); 1.46 (3H,t, 1Hz); 1.62 (2H,m); et 1.99 (2H,m) et de la diméthyl-2,2 pentanone-3: rendement = 49%, de configuration Z, déjà décrite.<sup>100</sup>

#### Condensations aldoliques

**A partir des bromocétones.** Cette méthode, apparentée à la réaction de Reformatsky, a été utilisée pour la première fois par Malmgren.<sup>29</sup> Nous allons décrire la condensation entre l'énolate bromomagnésien de la triméthyl-2,2,5 cyclopentanone et l'éthanal.

**Préparation de l'énolate.** On opère comme pour un Grignard classique. Dans un tricol de 100 ml, séché à la flamme, purgé à l'argon sec, muni d'une ampoule à brome, d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant, on met 0.6 g ( $2.5 \times 10^{-2}$  at. g.) de magnésium et 5 ml d'éther anhydre; le métal réagit rapidement. On ajoute alors goutte à goutte 4.1 g de bromo-2 triméthyl-2,2,5 cyclopentanone ( $2 \times 10^{-2}$  mole) dans 10 ml de benzène et 5 ml d'éther anhydre, puis on porte à reflux pendant 30 min.

**Condensation.** Après avoir refroidi la solution d'énolate à  $0^\circ\text{C}$ , on y additionne 0.88 g. d'acétaldéhyde froid, dilué dans un peu d'éther. On hydrolyse, 24 h plus tard, avec une solution tampon à pH 7 ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ -NaOH), filtre sur bôchner, extrait à l'éther, sèche sur  $\text{MgSO}_4$ , évapore le solvant et distille sous pression réduite. On recueille 1.8 g. de cétole (rendement 53%);  $E_{3,5} = 79-81^\circ\text{C}$ ;  $n_D^{25} = 1.4540$ . L'analyse par CPV sur XE60 5% indique un mélange des cétoles thréo (85%) et érythro (15%). Les proportions des deux cétoles sont fonctions du temps de contact des réactifs: 95% de cétole thréo dans le mélange distillé si l'hydrolyse est faite après 2 min et 80% après 13 jours. le rendement global dépend peu du temps de contact des réactifs.

**Aspect cinétique.** Le protocole expérimental est très similaire, mais les concentrations utilisées sont plus faibles: 0.2 M pour l'énolate et 0.1 M pour l'aldéhyde. L'aldéhyde ( $10^{-3}$  mole), dilué dans 3 ml d'éther, est ajouté en une seule fois, sous agitation vive, à  $t = 0$ . Les prélèvements de 0.5 ml sont versés dans 1 ml de solution tampon, à des temps variables, et sont analysés par CPV. (Pour les déterminations des concentrations de cétoles, la référence interne est ajoutée à la solution d'aldéhyde).

Pour la plupart des synthèses, le solvant utilisé est l'éther éthylique. Selon les systèmes étudiés, l'emploi d'un solvant mixte benzène éther au reflux, ou l'adjonction de 10 à 20% de HMPT à l'éther, permet d'atteindre, au bout d'un certain temps, un mélange quasi thermodynamique.

Dans les Tableaux 5 et 6, nous rassemblons des données relatives à diverses cétoisations effectuées dans des conditions préparatives: sur  $10^{-2}$  ou  $2 \times 10^{-2}$  mole pour les cétoles cycliques; sur  $5 \times 10^{-2}$  mole pour les cétoles aliphatiques. L'addition de l'aldéhyde a toujours été faite rapidement (1 à 5 min). Nous mentionnons les rendements en produit distillé, la proportion de cétole thréo ou érythro, le solvant, la température, le temps de contact des réactifs après la fin de l'addition. Les points d'ébullition sont donnés à titre indicatif et correspondent à des distillations rapides de petites quantités de produit.

Tableau 5. Préparation des cétoles cycliques

Cétol (R,R')	Eb/mm Hg	Rendement (%)	-thréo (%)	Conditions
Me,Me	79-81°/3,5	53	85	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> -Et <sub>2</sub> O (1/1) - 0° - 24 h
	74-76°/2	65	95	idem 1 mn
	76-77°/2	73	80	idem 13 jrs
Me,Et	83-87°/4	69	89	idem 2 mn
	77-79°/2,5	43	50	idem 13 jrs
Me,iPr	75-77°/2,5	54	80	Et <sub>2</sub> O - 20°C - 30 mn
	67-68°/1	62	100	Et <sub>2</sub> O - 20°C - 1 mn
	62-64°/0,5	54	20	Et <sub>2</sub> O - reflux - 5 h
Me,tBu	88-89°/1	50	94	Et <sub>2</sub> O - 20°C - 1 mn
	90-93°/4	31	11	Et <sub>2</sub> O - 20°C - 3 jours
Me,iBu*	95°/2	48	87	Et <sub>2</sub> O - 20°C - 30 mn
Me,néoPe	102°/1	67	57	Et <sub>2</sub> O - 20°C - 1 h
Et,Me	84-86°/2,5	52	90	Et <sub>2</sub> O - 0°C - 1 mn
iPr,Me	96-98°/2	59	50	Et <sub>2</sub> O - 0°C - 1 mn
tBu,Me	F : 86°			Et <sub>2</sub> O - 0°C - 1 mn

\* décrit par Dubois et Fort<sup>8a</sup>

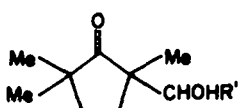
Tableau 6. Préparation de cétoles aliphatiques (tBuCOCHRCHOHR')

Cétol(R,R')	Eb/mm Hg	Rendement (%)	érythro (%)	Conditions
Me,tBu	84-85°/2	50	100	Et <sub>2</sub> O - 30 mn
	72-80°/1	60	0	Et <sub>2</sub> O - 15% HMPT - 24 h
Et,tBu	80-90°/2	52	100	Et <sub>2</sub> O - 5 mn
	74-76°/1	53	0	Et <sub>2</sub> O + 15% HMPT - 24 h
iPr,tBu	82-86°/2	46	26	Et <sub>2</sub> O - 5 mn
	100°/3	58	0	Et <sub>2</sub> O + 15% HMPT 24 h
tBu,tBu	84-86°/1	74	0	Et <sub>2</sub> O - 1 h
nPr,tBu	122-124°/3	69	100	Et <sub>2</sub> O - 5 mn
iBu,tBu	132°/1	72	100	Et <sub>2</sub> O - 5 mn
néoPe,tBu	145°/1	49	58	Et <sub>2</sub> O - 5 mn
Me,iPr	72-76°/1	76	100	Et <sub>2</sub> O - 45 mn
	86-88°/1	86	4	Et <sub>2</sub> O - reflux - 2 jours
Me,Et	73-75°/2	71	100	Et <sub>2</sub> O - 15 mn
	65-70°/1	70	20	Et <sub>2</sub> O - C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> (1/4)-reflux- 2 jrs
Me,Me	80°/1	56	100	Et <sub>2</sub> O - 30 mn

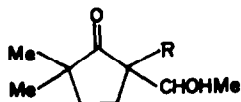
La réaction de Malmgren en une étape<sup>3b</sup> entre la bromo-2 pentanone-3 et le diméthyl-2,2 propanal, en présence de magnésium dans un mélange éther benzène (3/7) donne un mélange de cétoles (rendement 54%; E = 73°/2 mm Hg) renfermant 5% de l'isomère érythro. Ces deux cétoles ont été décrits.<sup>2b</sup> Un mélange riche en cétole érythro (60-70%) peut être obtenu par réaction baso-catalysée.<sup>8a</sup>

L'attribution de configuration des cétoles et une description de leurs propriétés physiques fera l'objet d'une publication ultérieure. Nous les caractérisons ici par  $\delta_{H_a}$  (ppm/TMS), déplacement chimique du proton porté par le carbone situé en  $\beta$  du carbonyle et lié à OH. Pour les cétoles de la série aliphatique, nous indiquons entre parenthèses les constantes de couplage  $J_{H_a, H_b}$  (Hz); solvant: CCl<sub>4</sub>.





R' =	Me	Et	iPr	tBu	iBu	néopé
thréo	3.59	3.27	3.20	3.14	3.57	3.61
érythro	3.75	3.39	3.57	3.49	3.74	3.81



R =	Et	iPr	tBu
thréo	3.76	3.88	4.09
érythro	3.92	3.96	4.25



R' =	Me	Et	iPr	tBu
thréo	—	3.54(7.0)	3.48(8.1)	3.23(4.5)
érythro	3.82(4.0)	3.51(3.2)	3.19(1.2)	3.19(1.1)



R =	Et	iPr	tBu	nPr	iBu	néopé
thréo	3.26(3.0)	3.36(1.1)	3.43(0.8)	3.25(2.1)	3.19(2.0)	3.37(2.0)
érythro	3.17(1.2)	3.33	—	3.11( 0)	3.15(0)	3.18(0)

A partir des énoxysilanes. Les énoates de lithium ont été synthétisés à partir des énoxysilanes correspondants, d'après Stork et Hudriik.<sup>27</sup> Cette procédure a été utilisée pour étudier l'effet du cation, du solvant, de la géométrie de l'énoate<sup>10b</sup> sur la stéréosélectivité.

Condensation entre l'énoate lithien de la triméthylcyclopentanone et l'éthanal. Dans une cellule, sous atmosphère d'argon sec, 396 mg ( $2 \times 10^{-3}$  mole) d'énoxysilane de la triméthyl-2,2,5 cyclopentanone sont dissous dans un mélange de 4 ml d'éther anhydre et 2 ml de méthyllithium M ( $2 \times 10^{-3}$  mole). On maintient l'agitation pendant 4 h. Puis on refroidit à 0°C et on ajoute 88 mg d'éthanal ( $2 \times 10^{-3}$  mole) froid dans 4 ml d'éther, à  $t = 0$ . L'évolution du système est suivie par analyse CPV de prélèvements successifs.

Pour l'étude de l'effet de solvant, on utilise du n-butyllithium dans le pentane, additionné d'un équivalent du solvant étudié.

#### RÉFÉRENCES

- A. T. Nielsen et W. J. Houlihan, *Organic Reactions*, Vol. 16, New York (1968).
- H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2nd Edn, Chap. 10, W. A. Benjamin, Menlo Park, California (1972).
- J. E. Dubois, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 17 (1953), 272 (1955); <sup>a</sup>R. Luft, Thèse de Doctorat d'État, Paris (1959); <sup>c</sup>J. E. Dubois et P. Fellmann, *Tetrahedron Letters* 5085 (1972); <sup>d</sup>E. Kiehlmann et P. W. Loo, *Can. J. Chem.* 49, 1588 (1971).
- R. Cantagrel et Y. Maroni-Barnaud, *C.R. Acad. Sc. Paris* 272C, 1558 (1971).
- M. Gaudemar, *Organomet. Chem. Rev.* A8, 183 (1972).
- M. C. Roux-Schmitt, J. Seyden-Penne et S. Wolfe, *Tetrahedron* 28, 4965 (1972).
- J. E. Dubois et M. Dubois, *Tetrahedron Letters* 4215 (1967); <sup>a</sup>J. E. Dubois et M. Dubois, *Chem. Commun.* 1567 (1968); <sup>b</sup>M. Dubois, Thèse de Doctorat d'État, Paris (1969).
- J. E. Dubois et J. F. Fort, *Tetrahedron* 28, 1653 (1972); <sup>a</sup>J. E. Dubois et J. F. Fort, *Ibid.* 28, 1665 (1972).
- H. O. House, D. S. Crumrine, A. Y. Teranishi et H. D. Oimstead, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 3310 (1973).
- J. E. Dubois et P. Fellmann, *C.R. Acad. Sc. Paris* 274C, 1307 (1972); <sup>a</sup>J. E. Dubois et P. Fellmann, *Tetrahedron Letters* 1225 (1975); <sup>c</sup>J. E. Dubois et P. Fellmann, *Ibid.* 247 (1977).
- J. E. Leffer et E. Grunwald, *Rates and Equilibria of Organic Reactions*, p. 228, Wiley, New York (1963).
- M. Cherest, H. Felkin et N. Prudent, *Tetrahedron Letters* 2199 (1968); <sup>b</sup>M. Cherest et H. Felkin, *Ibid.* 2205 (1968).
- Nguyen Trong Anh et O. Eisenstein, *N. J. Chimie* 1, 61 (1977).
- T. Fujita, C. Takayama et M. Nakajima, *J. Org. Chem.* 38, 1623 (1973).
- G. M. Underwood, A. K. Chan, T. Green, C. T. Watts et C. A. Kingsbury, *Ibid.* 38, 2735 (1973).
- J. Shorter, *Correlation Analysis in Organic Chemistry*, Clarendon Press, Oxford (1973).
- E. A. Jeffery, A. Meisters et T. Mole, *J. Organomet. Chem.* 74, 373 (1974).
- M. Gaudemar et J. Cure, *C.R. Acad. Sc. Paris* 262C, 213 (1966); <sup>b</sup>M. Gaudemar et M. Martin, *Ibid.* 267C, 1053 (1968).
- G. Kyriakou, M. C. Roux-Schmitt et J. Seyden-Penne, *J. Organomet. Chem.* 47, 315 (1973).
- J. E. Dubois et M. Boussu, *Tetrahedron* 29, 3943 (1973).
- A. I. Vogel, *A Text-book of Practical Organic Chemistry*, 3rd Edn, p. 856, Longmans Green, London (1956).
- G. Vavon et A. Apchie, *Bull. Soc. Chim.* 4, 667 (1928).
- H. O. House et H. W. Thompson, *J. Org. Chem.* 28, 360 (1963).
- F. De Bellabre, Thèse de Doctorat d'État, Paris (1973).
- J. Colonge et J. Grenet, *Bull. Soc. Chim.* 1304 (1954).
- J. R. Catch, D. F. Elliot, D. H. Hey et E. R. H. Jones, *J. Chem. Soc.* 272 (1948).
- G. Stork et P. F. Hudriik, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 4464 (1968).
- H. O. House, L. J. Czuba, M. Gall et H. D. Oimstead, *J. Org. Chem.* 34, 2324 (1969).
- S. Malmgren, *Ber.* 36, 2608 (1903).
- J. M. Itzkowitch, Thèse de Doctorat de 3ème cycle, Paris (1966).