

INDUCTION ASYMÉTRIQUE—IV

ETUDE DES MODES DE RECONNAISSANCE INTERMOLECULAIRE DES β -AMINOCÉTONES AROMATIQUES PROCHIRALES, PAR LES RÉACTIFS DE RÉFORMATSKY. MISE EN ÉVIDENCE D'UN PHÉNOMÈNE DE PARTICIPATION

MARC LUCAS^a

Laboratoire de Chimie Organique des Hormones, Collège de France, 11, place Marcelin Berthelot, 75231 Paris
Cedex 05, France

et

JEAN PAUL GUETTÉ^{**}

Laboratoire de Chimie Organique en vue des Applications, Conservatoire National des Arts et Métiers, 292 rue
Saint-Martin, 75141 Paris Cedex 03, France

(Received in France 6 April 1977; Received in the UK for publication 10 October 1977)

Résumé—Au terme des réactions opposant les réactifs de Réformatsky ($R-CHZnBr-CO_2R'$) à des β -aminocétone aromatiques ($C_6H_5-CO-CH_2-CH_2-NR_2$), nous obtenons des mélanges d'amino-hydroxyesters diastéréoisomères au sein desquels l'isomère érythro est majoritaire. Les modèles d'états de transition bicycliques que nous proposons, impliquent la participation de l'atome d'azote et rendent compte du sens et de l'importance de l'induction asymétrique observée. Les stabilités relatives de ces états de transition diastéréoisomères sont discutées à partir de considérations stériques et électroniques.

Abstract—In the reaction of Reformatsky reagents ($R-CHZnBr-CO_2R'$) with aromatic β -aminoketones ($C_6H_5-CO-CH_2-CH_2-NR_2$), mixtures of erythro and threo diastereomeric amino-hydroxyesters, with the former predominating, were obtained.

The proposed bicyclic transition states involve the participation of the neighbouring nitrogen atom, and support the direction and the magnitude of the observed asymmetric induction. The relative stabilities of diastereomeric transition states are discussed in terms of steric and electronic effects.

L'étude des facteurs stériques et électroniques qui contrôlent l'induction asymétrique lors de l'addition des réactifs de Réformatsky sur des dérivés carbonylés, a donné lieu à plusieurs travaux que nous citons au cours de ce mémoire.

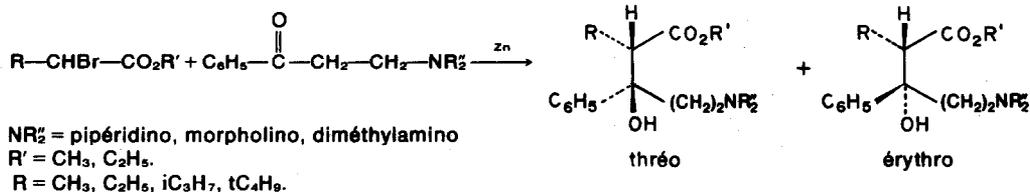
Cancell et Jacques¹, puis Mousseron-Canet² ont montré que l'addition des organozinciques issus d'esters α -bromés sur des phénylalkylcétone, conduit dans le benzène à des mélanges de β -hydroxyesters diastéréoisomériques contenant principalement l'isomère *thréo*. Par contre, ces mêmes réactifs ($R-CHZnBrCO_2CH_3$) opposés à des aldéhydes aromatiques, fournissent des mélanges où l'isomère *érythro* est majoritaire pour les premiers termes ($R=CH_3$, C_2H_5) puis minoritaire pour des groupements R plus volumineux (C_3H_7 , C_4H_9). Gaudemar-Bardone et Gaudemar³ ont repris quelques exemples et montré que la décomposition de la réaction *en deux temps* dans le diméthoxy-méthane (méthylal), ne modifie pas sensiblement les proportions des β -hydroxyesters diastéréoisomères obtenus, par rapport à celle effectuée *en un temps* dans le benzène.

Pour notre part, nous nous sommes intéressés à la condensation de ces réactifs de Réformatsky sur les β -aminocétone. Nous nous proposons en effet de déterminer si un hétéroatome fixé au substrat carbonylé est susceptible d'influencer le cours stérique de la réaction de Réformatsky, au point d'inverser éventuellement l'orientation de l'induction asymétrique par rapport à celle observée pour des phénylalkylcétone dans des conditions comparables, en particulier pour des réactions effectuées sous contrôle cinétique. Ce type de participation a été étudié pour d'autres réactions diastéréogènes où le substrat carbonylé comporte divers hétéroatomes (Cl, OH, OCH₃, NR₂).⁴

L'étude de l'influence des différents paramètres (solvant, groupements alkyles R, R' et nucléophile de l'aminocétone) sur la stéréosélectivité de la réaction, nous a paru susceptible d'apporter des éléments supplémentaires, nécessaires à la compréhension du mécanisme de cette réaction diastéréogène encore bien obscur aujourd'hui.

Nous avons opposé les réactifs de Réformatsky issus d'esters α -bromés secondaires ($R-CHBr-CO_2R'$) à des bases de Mannich ($C_6H_5-CO-CH_2-CH_2-NR_2$)⁵ (réaction 1). Ces dernières ont été choisies principalement en fonction de leurs différences de basicité. Les configurations relatives des δ -amino β -hydroxyesters diastéréoisomériques obtenus au terme de ces réactions ont été déterminées dans un mémoire précédent.⁶

^aGroupe de recherche du CNRS No. 20, associé au Collège de France. Ce mémoire représente une partie de la thèse de doctorat ès-sciences de Marc Lucas (Paris 1976, No. d'enregistrement au CNRS: AO 12896).



Réaction 1.

Méthode de dosage des diastéréoisomères. Nous avons dosé les aminohydroxyesters provenant des β -pipéridino et β -diméthylamino propiophénones en utilisant la non-équivalence des groupements diastéréotopiques méthoxy (ester) ou alkyles (R=CH₃). En ce qui concerne les diastéréoisomères (R=CH₃, C₂H₅) provenant de la β -morpholino propiophénone, le dosage est réalisé en utilisant la non-équivalence des groupements hydroxylés par l'emploi du Pr(dpm)₃⁷ dans les chloroforme et des groupements méthoxylés en utilisant le même complexe de lanthanide dans le tétrachlorure de carbone.

RESULTATS

Les additions des réactifs de Réformatsky sur les bases de Mannich conduisent au terme de la réaction, à une nette préférence en faveur du δ -amino β -hydroxyester érythro. Les stéréosélectivités que nous obtenons sont plus élevées que celles observées dans des séries voisines.^{1-3,8} Nous avons porté sur les Figs. 1 et 2 respectivement, les pourcentages d'isomère érythro obtenus dans les réactions mettant en jeu la β -pipéridino propiophénone (esters α -bromés méthyliques) et la β -morpholino propiophénone (esters α -bromés éthyliques), en fonction du groupement alkyle R (en α de la fonction ester) et du solvant choisi. Pour plus de commodité, nous avons représenté nos résultats sous forme de graphes: pourcentage d'érythro = f(R). De la même manière, nous avons porté sur la Fig. 3, les résultats obtenus pour trois β -aminocétone en fonction du substituant R, dans des conditions opératoires standard (éther/benzène, 1 h de reflux), utilisées par ailleurs dans le cas des α -aminocétone correspondantes,⁹ afin que les résultats soient comparables.

La stéréosélectivité varie de façon significative en fonction de l'influence des différents paramètres (R, nucléophilie du groupement aminé) que nous avons choisis. Nous allons tenter par la suite de dissocier les effets induits par chacun de ces facteurs sur l'orientation de la réaction.

Influence du groupement R. En tenant compte de la précision de nos mesures dans l'évaluation des proportions des aminohydroxyesters diastéréoisomères, nous constatons que lorsque R varie de méthyle à *iso*-propyle, la stéréosélectivité varie de la même façon dans les mélanges de solvants éther/benzène (Fig. 3), éther/benzène/THF, et THF/méthylal (Figs. 1 et 2).

Lorsque R est égal à méthyle le pourcentage d'érythro est de l'ordre de 70%. Ce dernier est inchangé ou diminue jusqu'à 55% pour un groupement éthyle, puis augmente jusqu'à 88% pour un substituant *iso*-propyle. Une exception apparaît dans le THF (Fig. 1), nous observons en effet une diminution de la stéréosélectivité par rapport au groupement éthyle et une inversion de configuration relative de l'aminohydroxyester prédominant.

Lorsque R devient très volumineux (*tert*-butyle), les résultats sont moins homogènes, tantôt l'isomère érythro

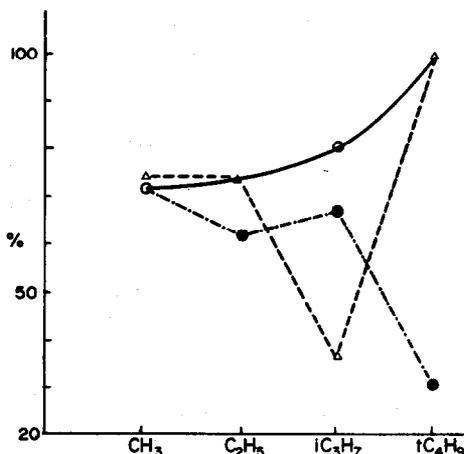


Fig. 1. Pourcentage d'érythro en fonction de R et du solvant (1 h 30) R-CHBrCO₂CH₃ + C₆H₅-CO(CH₂)₂NC₅H₁₀: O, Et₂O/C₆H₆/THF; Δ, THF; ●, MTL.

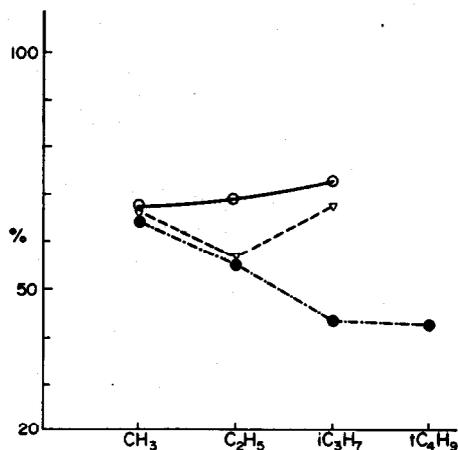


Fig. 2. Pourcentage d'érythro en fonction de R et du solvant (1 h 30) R-CHBrCO₂C₂H₅ + C₆H₅-CO(CH₂)₂NC₄H₉O: O, Et₂O/C₆H₆/THF; ∇, MTL/THF; ●, MTL.

est prépondérant, tantôt l'isomère *thréo* prédomine, les pourcentages d'érythro variant de 22 à 100%. Nous reviendrons sur ces anomalies dans la discussion.

Influence de la nucléophilie du groupement aminé. Nous avons adopté précédemment⁹ pour l'ordre des basicités des β -aminocétone, celui des N-éthyl amines correspondantes: N-éthyl pipéridine > N-éthyl diméthylamine > N-éthyl morpholine.

Nous constatons en étudiant la Fig. 3 que la stéréosélectivité augmente dans le sens diméthylamino > pipéridino > morpholine, c'est-à-dire dans l'ordre que nous supposons être celui des nucléophilies relatives croissantes.¹⁰ Les différences de sélectivité sont faibles

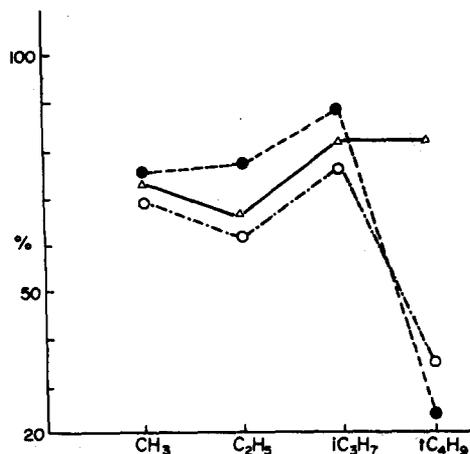


Fig. 3. Pourcentage d'érthro en fonction de R et de NR² (Et₂O/C₆H₆, 1 h). R-CHBrCO₂CH₃ + C₆H₅-CO(CH₂)₂NR²: ●, diméthylamino; Δ, pipéridino; ○, morpholino.

pour R égal à méthyle, mais significatives pour un groupement R plus volumineux.

Les bases de Mannich comportant un cycle morpholino ou pipéridino d'encombrement équivalent, conduisent à des résultats que l'on peut expliquer par la variation de la basicité du reste aminé, dans ces cas, basicité et nucléophilie varient en effet dans le même sens. Nous observons le même phénomène pour les condensations effectuées dans le mélange éther/benzène/THF (Figs. 1 and 2). Il convient toutefois de remarquer que pour ces deux séries d'expériences, l'augmentation de l'encombrement du groupe ester³, peut aussi entraîner une diminution de la proportion d'isomère érythro.

Influence du solvant. Les solvants tels que l'éther, le benzène ou le méthylal sont considérés comme des solvants peu solvatants, alors que le tétrahydrofurane ou le diméthylsulfoxyde sont nettement plus basiques.

La fonction amine présente sur le substrat carbonyle, solvate le réactif de Réformatsky, et inhibe partiellement la solvation du métal par des molécules de solvant. Ainsi l'introduction de DMSO dans la réaction mettant en jeu la β-pipéridino propiophénone dans le mélange éther-benzène, ne provoque pas de variation de stéréosélectivité (73 → 70%).[†] La recherche d'un effet de sel (MgBr₂) pour cette même réaction nous a conduit à un résultat sensiblement identique (75%).[†] Ces deux observations nous amènent à conclure, (Ref. 11) que la rupture de la liaison donneur-accepteur existant entre l'amine tertiaire et le zinc est difficile, même à l'aide d'un solvant très basique. Il nous faut ajouter à ceci l'influence d'un facteur entropique défavorable que nous aborderons dans la discussion.

Contrôle cinétique des réactions. Avant d'aller plus avant dans la discussion et de proposer un mécanisme susceptible de rendre compte de nos résultats, il a été nécessaire de vérifier que ces réactions sont effectuées sous contrôle cinétique.

Nous savons que l'addition des réactifs de Réformatsky sur les aldéhydes aromatiques dans le benzène¹ ou le méthylal² s'effectue sous contrôle cinétique. Par contre, en ce qui concerne les cétones aromatiques, les résultats

diffèrent sensiblement. En effet, dans le benzène à reflux l'addition des réactifs de Réformatsky sur les phénylalkylcétones est soit équilibrée^{1,2} avec quelques exceptions² soit contrôlée cinétiquement puis suivie d'un équilibre.⁸ De plus, il a été montré³ que dans le méthylal (-10°, 30') la réaction conduit aux mêmes résultats (sélectivité, configuration) que dans le benzène à reflux, et ceci dans des conditions de contrôle cinétique.

De notre côté, nous avons pu montrer par divers essais d'équilibration des alcoolates organozinciques intermédiaires que:

(a) la condensation de l'organométallique issu de l'α-bromo-propionate de méthyle sur la β-diméthylamino propiophénone dans le mélange éther/benzène, conduit à un mélange d'aminohydroxyesters où l'isomère érythro prédomine d'une part et où la stéréosélectivité ne varie pas d'autre part en fonction du temps (% érythro 1 h: 74%, 16 h: 77%); (b) l'addition de ce même organozincique sur la β-pipéridino propiophénone dans le mélange éther/benzène/THF, conduit à des stéréosélectivités qui ne commencent à varier qu'après 75 heures de reflux. Après 1 h 30, il y a 72% érythro; après 75 h, 68%; et après 6 jours, 62%; (c) un échantillon d'aminohydroxyester érythro pur précédent, remis en présence d'organométallique (CH₃-CHZnBr-CO₂CH₃) dans les conditions opératoires standard (Et₂O/C₆H₆, 1 h), est récupéré (Rdt: 90%) sans trace d'équilibration.

Ces expériences nous paraissent suffisamment concluantes et montrent donc que l'addition du réactif de Réformatsky (CH₃-CHZnBr-CO₂CH₃) sur les β-aminocétones, dans nos conditions opératoires standard, fournit le mélange d'aminohydroxyesters sous contrôle cinétique. Il nous semble raisonnable d'admettre qu'il en est de même dans le cas des homologues supérieurs.

DISCUSSION

Nous avons montré précédemment que les proportions des aminohydroxyesters diastéréoisomères obtenus au terme de la réaction de Réformatsky, reflètent bien la stéréochimie de l'addition des organozinciques intermédiaires de Réformatsky sur les β-aminocétones. Nous avons rappelé que dans le cas de l'acétophénone, les β-hydroxyesters diastéréoisomères thréo sont prépondérants, pour des réactions effectuées sous contrôle cinétique.³ Nous nous sommes assurés d'autre part que les phénylalkylcétones possédant le même encombrement global que les bases de Mannich, conduisent à des mélanges dans lesquels l'isomère thréo est majoritaire.¹²

L'inversion de la configuration relative du diastéréoisomère prédominant dans le cas des β-aminocétones, par rapport aux cétones aromatiques simples, ne peut être interprétée que par la stabilisation de l'un des états de transition diastéréoisomères du fait de l'intervention de l'atome d'azote.

Nous disposons actuellement de nombreux résultats concernant le bilan stéréochimique de la réaction de Réformatsky, mais il nous faut bien constater que peu d'explications ont été proposées pour rendre compte des résultats obtenus. Seuls Zimmerman et Traxler¹³ puis Toromanoff¹⁴ ont proposé un modèle d'état de transition dans lequel l'approche du réactif halogénozincique réagissant sous forme énolate, s'effectue sous le contrôle des interactions stériques entre le phényle de la cétone et le groupement R en α de la fonction ester. Cette interprétation bien que séduisante, conduit à une nette préférence en faveur de l'isomère thréo et ne rend pas compte des résultats que nous obtenons, ni de ceux

[†]Réaction utilisant l'organozincique issu de l'α-bromo-propionate de méthyle.

observés dans d'autres séries telles que les aldéhydes aromatiques^{1,3} et les bases de Schiff¹⁵ par exemple.

Les intéressants travaux de Gaudemar^{3,16} montrent que la stéréochimie de la réaction de Réformatsky dépend étroitement de la structure du réactif, elle-même liée à la basicité du milieu qui entraîne une solvation plus intense des entités en présence par le solvant.

Il a été montré¹⁷ que dans des solvants peu basiques (éther, benzène, méthylal), le réactif existe principalement sous des formes hybrides énolate-carbéniate, alors que dans des solvants plus solvatants (DMSO), la forme carbéniate prédomine. Les observations faites par spectrographie infra-rouge ne préjugent en rien du comportement dynamique du réactif car ces formes sont en équilibre. Notons que certains résultats¹⁵ semblent démontrer l'intervention de la forme carbéniate par l'utilisation d'un ester α -bromé optiquement actif.

Lors de l'addition des réactifs de Réformatsky sur les β -aminocétones, nous pensons que la forme réactive est plus proche de celle existant dans des milieux très solvatants tels que la triéthylamine, le DMSO ou la sparteïne,¹⁸ c'est-à-dire d'une structure O-métallée. Cette hypothèse est en contradiction avec la forme C-métallée postulée par Gaudemar pour les esters bromoacétiques, mais expliquerait en particulier l'absence de variation de stéréosélectivité quand on ajoute du DMSO au milieu réactionnel.

L'hypothèse d'un état de transition ressemblant aux produits ou aux réactifs, pour l'addition de nucléophiles sur des cétones est la base d'une controverse sur laquelle nous ne reviendrons pas.¹⁹ Pour notre part, nous admettons que pour construire des modèles susceptibles de rendre compte des résultats que nous avons obtenus (rendements, stéréosélectivités), l'état de transition de la réaction est plus proche des amino alcoolates esters que des réactifs.

Nous supposons que dans un premier temps, le réactif de Réformatsky réagissant sous une forme O-métallée est solvato par le groupement amine de la base de Mannich. Dans un deuxième temps; la proximité nécessaire des deux centres réactionnels pour créer la liaison diastéréogène, implique une géométrie semi-rigide où le zinc est lié à l'oxygène du carbonyle afin de faciliter le transfert électronique. Ces deux conditions remplies, nous construisons un modèle où le zinc est tétra-coordonné, les quatre liaisons de coordinance pointant vers les sommets d'un tétraèdre régulier.²⁰ La double chélation du zinc par l'atome d'azote et les atomes d'oxygène du carbonyle et de la fonction ester, entraîne la formation d'une structure bicyclique pontée, le zinc étant engagé dans des cycles de chélation à six chaînons dont on connaît bien la structure et la stabilité (Fig. 4).

L'étude des chélates métalliques a retenu l'attention de nombreuses équipes²¹ et il a été montré que, plus les cycles de chélation est élevé, plus grande est la stabilité du

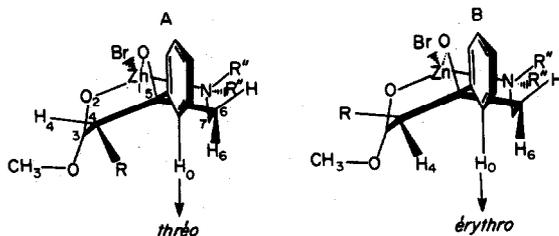


Fig. 4.

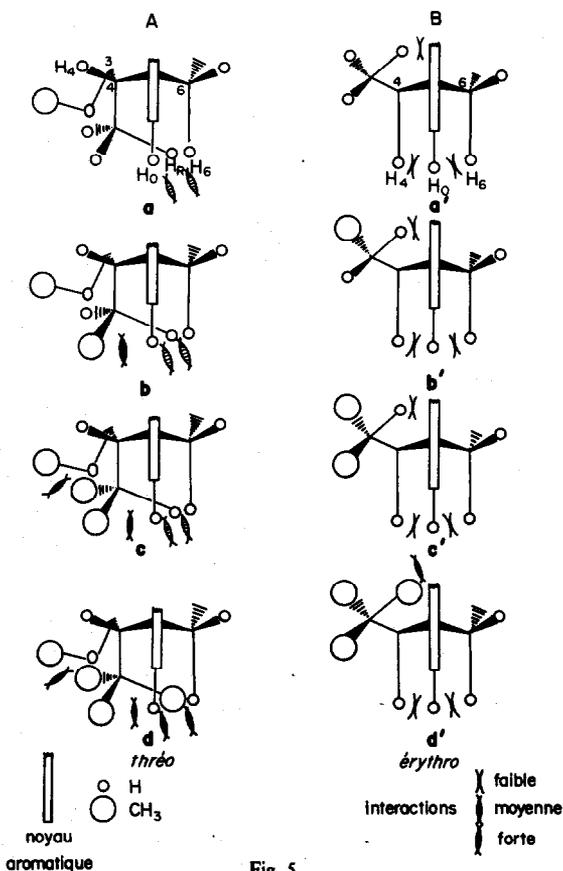


Fig. 5.

complexe. La préférence pour un chélate métallique bidenté par rapport à un complexe monodenté, provient du fait qu'en cas de rupture de l'une des liaisons homopolaires, le donneur reste fixé par un point à l'accepteur avec qui le rétablissement de la liaison rompue est favorisé, alors que pour un complexe possédant un seul point de fixation, la probabilité de recombinaison est plus faible en raison de l'éloignement des deux centres donneur-accepteur.

Dans les modèles que nous proposons (Fig. 4), le noyau aromatique situé à la jonction des cycles de chélation est en position pseudo-équatoriale. Nous supposons qu'il adopte une conformation telle qu'il soit coplanaire avec l'atome d'oxygène du pont et l'atome de brome. Dans le modèle A qui conduit au diastéréoisomère *thréo*, le groupement alkyle R adopte une position pseudo-équatoriale. Dans le modèle B conduisant au diastéréoisomère *érythro*, le groupement alkyle R se trouve en position pseudo-axiale.

L'analyse des interactions susceptibles de se développer au sein des modèles A et B, nous permet de rendre compte du sens et des variations de la stéréosélectivités selon la nature de R (Fig. 5).

Au sein du modèle B, on constate l'existence d'une interaction entre un substituant de R et le noyau aromatique. Cette interaction est faible (X) si le substituant est un hydrogène (a', b' et c'), elle devient forte (I) si celui-ci est un méthyle (d').

Dans le modèle A il apparaît au moins deux interactions d'une part l'un des substituants de R interagit avec l'hydrogène nombre de ortho du phényle (H₀) et l'hydrogène H₆. D'autre part, si R comporte un méthyle (b, c et d) il apparaît une forte interaction entre ce méthyle et l'hydrogène H₀.

Pour tenter d'expliquer l'ensemble de nos observations, nous avons été amenés à prendre en considération la mobilité conformationnelle du groupement alkyle R.

Quand R est un méthyle, il possède une symétrie C_{3v} et les interactions qui se développent au sein des modèles A et B ne dépendent pas de la rotation de ce méthyle. Ces interactions schématisées en a et a' sont moyennes ou faibles. Le modèle a' est légèrement favorisé ce qui explique la prédominance du diastéréoisomère *érythro* dans le mélange (pourcentage d'*érythro* variant de 69 à 74%). Les rendements chimiques sont bons.

Lorsque R est un groupement éthyle, il ne possède plus la symétrie C_{3v} et plusieurs conformations de R sont possibles. Il est probable que le substituant de R le plus volumineux (CH_3) adopte une position éloignée des atomes H_b et H_6 (mod.b) et du noyau aromatique (mod.b'). Du fait de la mobilité conformationnelle possible pour $R=C_2H_5$, son encombrement moyen est plus élevé que celui de $R=CH_3$. Les modèles b et b' sont tous les deux déstabilisés par rapport à a et a'. La diminution de la stéréosélectivité que nous observons dans ce cas implique que l'interaction $C_2H_5 \leftrightarrow$ phényle soit plus forte que l'interaction $C_2H_5 \leftrightarrow H_b$, ce qui est vraisemblable.

Quand R est *iso*-propyle, celui-ci peut adopter dans le modèle c une conformation relativement privilégiée au sein de laquelle, l'un des méthyles de R interagit avec H_b , alors que l'autre méthyle développe une forte interaction avec le reste méthoxylé de l'ester. Par contre dans le modèle c' l'*iso*-propyle axial peut adopter une conformation dans laquelle les deux méthyles sont éloignés du noyau aromatique. Le modèle c apparaît donc nettement moins stable que le modèle c' ce qui rend compte de l'augmentation significative de la proportion de l'isomère *érythro*.

Les résultats que nous venons d'analyser en fonction du comportement particulier du groupement *iso*-propyle sont à rapprocher de ceux qui ont été observés dans des réactions ou des expériences situées dans des domaines variés: induction et synthèse asymétriques,^{22b-d} chromatographie sur support chiral.^{22e} Nous pensons qu'une analyse du type de celle que nous venons de développer, permet de mieux comprendre l'effet favorable d'un reste *iso*-propyle sur la stéréosélectivité des interactions entre réactifs et substrats (ou soluté et phase stationnaire en chromatographie).

Lorsque R est égal à *tert*-butyle les deux états de transition d et d' sont déstabilisés par rapport aux modèles précédemment décrits (a à c, a' à c'). Il apparaît en effet de fortes interactions entre les méthyles de R et les atomes d'hydrogène H_b , H_6 et le substituant alkoxy OCH_3 (d) d'une part, et entre l'un des méthyles de R et le noyau aromatique (d') d'autre part. Ces observations rendent compte des faibles rendements chimiques obtenus dans ces réactions.

Pour éviter de telles contraintes stériques, la réaction peut se dérouler par l'intermédiaire d'états de transition non cycliques (sans chélation du zinc par l'azote de l'aminocétone). Nous devons retrouver alors des résultats analogues à ceux qu'on obtient dans le cas des phénylalkylcétones simples: le diastéréoisomère *thréo* doit prédominer. C'est effectivement ce que nous observons dans deux cas sur trois.

La chélation entre le reste aminé et le zinc est d'autant plus forte que l'aminocétone est plus nucléophile, expliquant ainsi l'augmentation de la stéréosélectivité lorsqu'on passe de la β -morpholino à la β -diméthyl-

amino propiophénone. Les faibles différences observées sur la stéréosélectivité de la réaction lorsqu'on modifie la basicité du solvant (éther-benzène, DMM, THF, DMSO) est compatible avec une forte solvation du zinc par le groupement aminé et une solvation solvant-zinc peu compétitive. Ceci favoriserait en particulier les modèles d'état de transition bicycliques au détriment des modèles ouverts.

CONCLUSION

Nous avons montré que les additions des réactifs de Réformatsky sur les bases de Mannich conduisent dans des réactions contrôlées cinétiquement, à des mélanges d'aminohydroxyesters diastéréoisomères où l'isomère *érythro* est prépondérant dans la majorité des expériences réalisées.

L'inversion du sens de l'induction asymétrique par rapport aux phénylalkylcétones, est interprétée par une participation de l'atome d'azote au cours de la réaction.

Nous proposons un modèle d'état de transition bicyclique qui rend compte, à partir de considérations stériques, de la prédominance du diastéréoisomère *érythro* et des variations de stéréosélectivité pour des substituants méthyle, éthyle et *iso*-propyle. L'orsque le groupement est un *tert*-butyle l'existence d'un modèle à chaîne ouverte explique l'inversion de la stéréochimie par rapport à ce que nous observons pour les trois autres substituants alkyles.

En dernier lieu, nous montrons que la structure des modèles d'état de transition bicycliques rend compte de l'augmentation de stéréosélectivité lorsque le reste aminé devient plus nucléophile, puisque l'interaction donneur-accepteur entre l'atome d'azote et le zinc devient alors plus forte.

BIBLIOGRAPHIE

- ^{1a}J. Canceill, J. Gabard et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2653, (1966); ^bJ. Canceill, J. J. Basselier et J. Jacques, *Ibid.*, 1024 (1967); ^cJ. Canceill, J. Gabard et J. Jacques, *Ibid.* 231 (1968).
- ^{2a}M. Mousseron, M. Mousseron-Canet, J. Neyrolles et Y. Beziat, *Ibid.*, 1483 (1963); ^bY. Beziat et M. Mousseron-Canet, *Ibid.*, 1187 (1968).
- ³F. Gaudemar-Bardone et M. Gaudemar, *Ibid.*, 2088 (1969); et références citées.
- ^{4a}D. J. Cram et F. A. Abd Elhazef, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 5828 (1952); ^bJ. D. Morrison et H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, p. 92, Prentice-Hall, New Jersey (1971) et références citées; ^cE. Ghera et S. Shoua, *J. Org. Chem.* 37, 1292 (1972); et références citées; ^dD. Guillerm-Dron, M. L. Capmau et W. Chodkiewicz, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1417 (1973); ^eC. Fouquey, J. Jacques, L. Langliolini et M. Tramontini, *Tetrahedron* 30, 2801 (1974); et références citées; ^fP. Duhamel, L. Duhamel et J. Gralak, *Tetrahedron Letters*, 2329 (1972); ^gA. Gaset, M. T. Maurette et A. Lattes, *J. Appl. Chem. Biotechnol.* 25, 1 (1975); ^hA. Gaset, P. Audoye et A. Lattes, *Ibid.* 25, 13 (1975); ⁱP. Audoye, A. Gaset et A. Lattes, *Ibid.* 25, 19 (1975).
- ⁵M. Lucas et J. P. Guétté, Partie I, *J. Chem. Res.*, sous presse.
- ⁶M. Lucas et J. P. Guétté, Partie II, *Tetrahedron* 34, 1675 (1978).
- ⁷A. F. Cockerill, G. L. O. Davis, R. C. Harden et D. M. Rackham, *Chem. Rev.* 73, 553 (1973).
- ⁸A. Basalmo, P. L. Barilli, P. Crotti, M. Ferretti, B. Macchia et F. Macchia, *Tetrahedron Letters* 1005 (1974).
- ⁹M. Lucas et J. P. Guétté, à paraître, Partie VI.
- ¹⁰R. G. Pearson, H. Sobel et J. Songstad, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 319 (1968).
- ¹¹J. Ducom, *J. Organometal. Chem.* 59, 83 (1973).
- ¹²M. Lucas et J. P. Guétté, Partie III, *Tetrahedron*, à paraître.
- ¹³H. E. Zimmerman et M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* 79, 1290 (1957).

- ¹⁴E. Toromanoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1190 (1962).
- ^{15a}H. B. Kagan, J. J. Basselier et J. L. Luche, *Tetrahedron Letters* 941 (1964); ^bJ. L. Luche et H. B. Kagan, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3500 (1969); ^cJ. L. Luche et H. B. Kagan, *Ibid.* 2260 (1971); ^dF. Dardoize, J. L. Moreau et M. Gaudemar, *Ibid.* 1668 (1973); et références citées.
- ¹⁶M. Bellassoued, F. Dardoize, F. Gaudemar-Bardone, M. Gaudemar et N. Goasdoue, *Tetrahedron* 32, 2713 (1976).
- ¹⁷M. Gaudemar et M. Martin, *C.R. Acad. Sci. série C, Paris*, 267, 1053 (1968).
- ¹⁸M. Guetté, J. Capillon et J. P. Guetté, *Tetrahedron* 29, 3659 (1973).
- ^{19a}W. C. Dauben, G. J. Fonken, D. S. Noyce, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 2579 (1956); ^bM. Cherest et H. Felkin, *Tetrahedron Letters* 2205 (1968); et références citées; ^cP. Geneste, G. Lamaty et J. P. Roque, *Ibid.* 5007 (1970); ^dP. Geneste, G. Lamaty, C. Moreau et J. P. Roque, *Ibid.* 5011 (1970); et références citées; ^eJ. Klein, E. Dunkelblum, E. Eliel et Y. Senda, *Ibid.* 6127 (1968).
- ^{20a}J. C. I. Liu et J. C. Bailar, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 5432 (1951); ^bM. J. O'Connor, R. E. Ernst, J. E. Schoenborn et R. H. Holm, *Ibid.* 90, 1744 (1968); ^cM. J. O'Connor, R. E. Ernst et R. H. Holm, *Ibid.* 90, 4561 (1968).
- ^{21a}N. V. Sidgwick, *J. Chem. Soc.* 433 (1941); ^bA. E. Martell et M. Calvin, *Chemistry of Metal Chelate Compounds*, pp. 134-250, Prentice-Hall, New York (1952); ^cW. W. M. Wendlandt et J. P. Smith, *The Thermal Properties of Transition-Metal Ammine Complexes*, pp. 162-178. Elsevier, New York (1967).
- ^{22a}N. L. Allinger et S. E. Hu, *J. Org. Chem.* 27, 3417 (1962); ^bRéf. 4b: pp. 177-202; ^cD. Varech et J. Jacques, *Tetrahedron Letters* 4443 (1973); ^dM. J. Brienne, D. Varech et J. Jacques, *Ibid.* 1233 (1974); ^eE. Gil-Av, *J. Mol. Evol.* 6, 131 (1975).