

INFLUENCE DES INTERACTIONS DE TORSION DANS LA REDUCTION DES CETONES PAR LES HYDRURES. INTERPRETATION GENERALE DU DEROULEMENT STERIQUE DE LA REDUCTION DES CETONES ACYCLIQUES ET DE L'ADDITION DES ORGANOMAGNESIENS SUR LES ALDEHYDES ACYCLIQUES

M. CHEREST*, et N. PRUDENT

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190 Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 8 June 1979)

Abstract—Reduction of ketones L-CHMe-CO-R (L = Ph and Cy (Cy = cyclohexyl) and R = Me, Et, *i*Pr and *t*Bu) affords pairs of diastereoisomeric alcohols L-CHMe-CHOH-R. The predominant diastereoisomer is always that predicted by Cram's rule, and the stereoselectivity of the reaction generally increases as R is made more bulky. Thus, with LiAlH₄ in ether at 35°, the diastereoisomer ratios are respectively 2.8:1, 3.2:1, 5.0:1, and 49:1 when L=Ph and 1.6:1, 2.0:1, 4.1:1, and 1.6:1 when L=Cy. With NaBH₄ in isopropanol at 50°, these ratios are respectively 1.6:1, 2.0:1, 2.7:1, and 7.3:1 when L=Ph, and 1.2:1, 1.6:1, 3.2:1, and 3.5:1 when L=Cy. It is suggested that an important factor determining the steric course of the reduction of both open-chain ketones and cyclohexanones is torsional strain in the transition state, and that torsional strain involving partial bonds can represent a substantial fraction of the strain between fully-formed bonds, even when the degree of bonding is quite low. This postulate has been made the basis of an internally consistent interpretation of the steric course of the reaction between carbonyl compounds and nucleophilic reagents such as hydrides and Grignard reagents.

L'intérêt synthétique des réactions des organométalliques ou des hydrures complexes sur les dérivés carbonylés est évident. Au début de ce siècle, McKenzie et Wren¹ et plus tard Tiffeneau et Lévy², ont mis l'accent sur l'aspect stéréochimique des attaques par les magnésiens, mais c'est surtout depuis les travaux de Cram et coll³ dans les années 1950 qu'un nombre considérable de travaux ont été consacrés à la recherche des facteurs influençant l'induction asymétrique. Il n'est pas dans notre intention de faire, ici, une nouvelle revue de ce vaste problème, mais à l'occasion de la publication des expériences qui nous ont conduit à proposer en 1968 avec Felkin une interprétation de certaines données anciennes ou nouvelles,⁴ nous expliciterons plus longuement nos propositions en tenant compte des faits les plus marquants qui ont ponctué depuis cette date la discussion de cette question.

Pour plus de clarté dans l'exposé, nous traiterons séparément le cas des composés carbonylés acycliques et celui des cyclohexanones, étant bien conscient de ce que cette distinction a d'artificiel, car la réduction des cétones cycliques ou acycliques doit être contrôlée par les mêmes facteurs.

La stéréochimie de l'addition sur les composés carbonylés acycliques ne comportant pas d'hétéroatome sur le carbone asymétrique peut être prédite par la règle de Cram.³ L'explication de cette règle, illustrée par son modèle (CA†; Schéma 1) était basée sur les considérations suivantes: (a) l'oxygène du carbonyle est probablement complexé avec le réactif et solvaté, ce qui le fait devenir le plus gros groupe de la molécule; en conséquence, il tendra à s'orienter entre les deux plus petits groupes du carbone asymétrique adjacent. (b) Le réactif nucléophile arrivera du côté le moins encombré, c'est-à-dire du côté du petit groupe.

Malgré le succès de la règle, la question restait posée quant à la validité du modèle comme état de transition; un autre modèle a été proposé par Karabatsos⁵ [KA† et KB† (Schéma 1)] afin de tenir compte des conformations privilégiées des aldéhydes dans leur état fondamental. La différence d'énergie entre les deux états de transition représentés par ces modèles serait due à la différence des interactions entre L et O dans l'un et M et O dans l'autre.

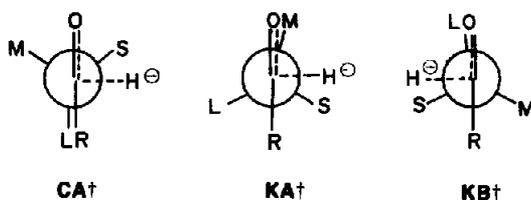


Schéma 1.

Or, si l'on examine la méthyl-2 cyclohexanone 1, on s'aperçoit qu'elle possède une conformation proche du modèle KA† proposé par Karabatsos (Schéma 1). Cependant la réduction de cette cyclohexanone par l'hydrure de lithium et d'aluminium conduit à la prédominance de l'alcool *trans* qui n'est pas celui que l'on aurait pu prévoir à partir des modèles proposés. De même, la réduction de cétones bicycliques 2 (Schéma 2, R=Me, Et, *i*Pr),⁶ qui représentent une conformation rigide équivalente à celle du modèle CA† de Cram, conduit dans certains cas à la prédominance des alcools *trans*, qui ne sont pas ceux prédits par la règle.

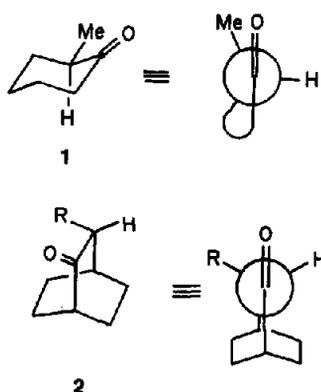


Schéma 2.

Examinons maintenant ces modèles (Schéma 1) et essayons de prévoir l'évolution de la stéréosélectivité si nous augmentons la taille de R. Dans le modèle de Cram, si R devient aussi gros que l'"oxygène complexé" il tendra à s'orienter lui aussi entre les deux plus petits groupes du carbone voisin, et donc la stéréosélectivité devrait diminuer. Dans le modèle KA^\ddagger de Karabatsos, l'interaction stérique entre L et R augmentera plus qu'entre R et M dans KB^\ddagger , là aussi, nous devrions observer une baisse de stéréosélectivité. Nous avons donc examiné la réduction par l'hydruure de lithium et d'aluminium et par le borohydruure de sodium de deux séries de cétones représentées sur le schéma 3, et où le groupe R est successivement égal à Me, Et, *i*Pr et *t*Bu. Ces cétones sont d'un accès facile et la configuration des produits de réduction, lorsqu'elle n'était pas connue^{7,8} était aisée à déterminer.

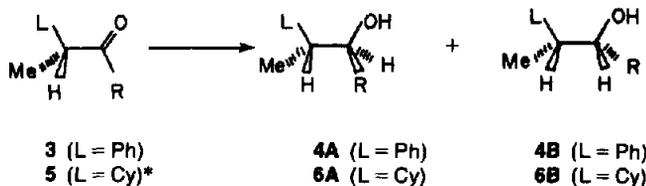


Schéma 3.

RESULTATS

Les cétones 3 ont été préparées par action du magnésien approprié sur l'hydratropaldéhyde, suivie d'une oxydation des alcools secondaires ainsi obtenus. Les cétones 5 ont été préparées par oxydation des alcools après hydrogénation catalytique du groupe phényle. La cétone 3 (R=Me) a aussi été préparée par méthylation de la benzylméthyl-cétone.⁶

L'addition des réactifs de Grignard sur l'hydratropaldéhyde est stéréosélective.³ Les résultats obtenus (en bon accord avec ceux déjà connus³ pour MeMgBr et EtMgBr) avec les quatre organomagnésiens employés sont rassemblés dans le Tableau I. La détermination de la configuration des alcools et l'analyse de leurs mélanges ont été effectués comme exposé ci-dessous.

Tableau I. Stéréosélectivité observée (4B/4A) lors de l'addition de réactifs de Grignard sur l'hydratropaldéhyde dans Et_2O

Réactif	t°	4B/4A
MeMgBr	35°	2.4 (2.0 ³)
EtMgBr	35°	4.0 (3.0 ³)
<i>i</i> -PrMgBr	-5°	7.1
<i>t</i> -BuMgBr	-50°	29

Réduction des cétones. Analyse et détermination de la configuration des alcools obtenus. Les cétones 3 et 5 ont été réduites par $LiAlH_4$ dans l'éther à 35°, ainsi que par $NaBH_4$ dans l'isopropanol à 50°. L'analyse du mélange d'alcools diastéréoisomères obtenu (4a et 4B d'une part et 6A et 6B d'autre part) est effectuée par chromatographie en phase gazeuse (CPG). Les configurations des alcools 4 (R=Me et Et) étaient connues,^{7,8} les configurations des deux autres alcools 4 (R=*i*Pr et *t*Bu) ont été déterminées à partir du comportement relatif d'un diastéréoisomère par rapport à l'autre en IR,⁹ spectrométrie de masse,¹⁰ CPG.¹¹ Les conclusions ont été confirmées ultérieurement par Karabatsos et coll.¹² Les configurations des alcools 6 ont été déterminées par comparaison avec des échantillons obtenus par hydrogénation catalytique des diastéréoisomères purs correspondants 4. Les résultats figurent dans le Tableau 2; la reproductibilité des expériences avec $LiAlH_4$ est très bonne, alors qu'avec $NaBH_4$ elle est assez mauvaise (voir Partie Expérimentale).

Influence de la température. La réduction des cétones 3 et 5 par $LiAlH_4$ a également été effectuée à deux autres

températures (-11.5° et -43°; voir partie expérimentale). D'une façon générale, la stéréosélectivité augmente avec l'abaissement de la température. Ceci est particulièrement sensible avec la cétone 3 (R=*t*-Bu), où le

Tableau 2. Rapports des alcools diastéréoisomères formés (respectivement 4A/4B et 6A/6B) lors de la réduction des cétones 3 et 5 par $LiAlH_4$ dans l'éther à 35°, et par $NaBH_4$ dans l'isopropanol à 50°

R	Ph-CHMe-CO-R		Cy-CHMe-CO-R	
	$LiAlH_4$	$NaBH_4$	$LiAlH_4$	$NaBH_4$
Me	2.8(2.5 ³)	1.6	1.6(1.44 ¹³)	1.2(1.7 ¹³)
Et	3.2(2 ³)	2.0	2.0	1.6
<i>i</i> -Pr	5.0	2.7	4.1	3.2
<i>t</i> -Bu	49	7.3	1.6	3.5

*Cy = Cyclohexyle.

rapport 4A/4B passe de 49 à 35°, à 500 à -70°. On vérifie que toutes ces réactions suivent la loi d'Arrhenius; les différences d'enthalpies et d'entropies d'activation sont rassemblées dans le Tableau 3. Des résultats rapportés précédemment¹⁴ sont légèrement faux, car la méthode employée ne permettait pas d'être certain de la température de réduction (voir Partie Expérimentale).

DISCUSSION

Nos résultats montrent que le diastéréoisomère A prédomine comme le prévoit la règle de Cram. La stéréosélectivité augmente lorsque la grosseur du groupe R augmente, la seule exception est le cas de la cétone 5 (R=*t*Bu).

Cette augmentation de la stéréosélectivité n'était pas prévue par les interprétations émises précédemment, aussi avons nous avec Feikin proposé un nouveau modèle basé sur les considérations suivantes:

Prémises. (1) Nous supposons que dans la grande majorité des cas, on peut appliquer le principe de Curtin-Hammett.¹⁵

(2) Comme d'autres auteurs avant nous, nous supposons que l'état de transition ressemble aux composés de départ, c'est-à-dire que le carbone du carbonyle est plus trigonal que tétraédrique et que la liaison qui se forme est, soit perpendiculaire au plan du carbonyle, soit légèrement inclinée vers l'arrière du carbonyle comme le proposent Dunitz *et al.*^{16,39}

De nombreux auteurs²⁰⁻³⁰ se sont préoccupés de savoir si l'état de transition est précoce ou tardif. Etant donné le nombre de substrats possibles, de réactifs, de solvants, il est probable qu'une gamme à peu près complète existe. Une opinion différente vient d'être récemment émise.⁶⁹ La détermination des ρ de Hammett²⁸⁻³¹ dans différentes réductions permet d'évaluer l'avancement de la réaction dans l'état de transition. Ainsi, on a montré qu'avec NaBH₄, l'état de transition est plus tardif qu'avec LiAlH₄.³⁰ Par ailleurs, dans de nombreux cas³²⁻³⁶ la stéréosélectivité est plus faible avec NaBH₄ qu'avec LiAlH₄ et ces deux faits sont peut-être reliés. Dans ce travail, nous observons aussi ce phénomène (voir Tableau 2), ce qui signifie que la différence de stabilité entre les états de transition diastéréoisomères est plus faible dans le cas de NaBH₄. A la limite, si les états de transition ressemblaient aux alcools formés, on s'attendrait à avoir une réaction très peu sélective, puisque les stabilités des alcools diastéréoisomères eux-mêmes sont très voisines.³⁷ Nous pensons qu'en ce qui concerne les réactions des hydrures ou des organomagnésiens ou lithiens, on peut mieux expliquer les résultats en admettant un état de transition plutôt précoce.

Tableau 3. Différences d'énergies libres, d'enthalpies (kcal mol⁻¹), et d'entropies d'activation (cal mol⁻¹deg⁻¹) lors de la réduction par LiAlH₄ des cétones 3 et 5

Cétones	$\Delta\Delta G_{298}^\ddagger$	$\Delta\Delta H^\ddagger$	$\Delta\Delta S^\ddagger$
3R = Me	-0.6	-1.0	-1.2
Et	-0.7	-1.0	-0.8
<i>i</i> Pr	-0.9	-0.3	+2.0
<i>t</i> Bu	-2.4	-2.7	-1.1
5 R = Me	-0.3	-1.1	-2.7
Et	-0.4	-1.1	-2.2
<i>i</i> Pr	-0.9	-1.5	-2.1
<i>t</i> Bu	-0.3	+0.15	+1.5

(3) Les interactions de torsion sont un facteur important. Nous admettons que même une liaison partielle, telle que celle existant entre le réactif et le carbone du carbonyle dans l'état de transition, crée une interaction appréciable. En effet, comme l'a signalé Dale³⁸ l'interaction de torsion est d'autant plus grande que les deux liaisons éclipsées sont plus près l'une de l'autre: ainsi la barrière de rotation est plus grande dans le propane que dans l'époxypropane. Or, dans notre cas, la liaison partielle est relativement très proche des liaisons du carbone voisin (Schéma 4).

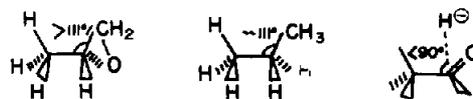


Schéma 4.

En conséquence, pour les mêmes raisons que les conformations stables de l'éthane sont décalées, nous supposons que les conformations les plus stables des états de transition seront décalées, telles que représentées dans le Schéma 5.



Schéma 5.

Il est intéressant de noter que Nguyen Trong Anh et Eisenstein³⁹ ont effectué récemment des calculs *ab initio* (STO.3G) sur différentes conformations des états de transition de ce type. Il en résulte que les conformations telles que nous les proposons sont les plus stables. D'après ces auteurs, la stabilité de ces états de transition décalés serait principalement due à l'antipériplanarité entre la liaison qui se forme et celle existant sur le carbone asymétrique voisin. Un rapporteur souhaite que nous tenions compte des interactions dynamiques de torsion. Ainsi, dans les états de transition KA[†] et KB[†] (Schéma 1) et A[†], B[†] et B[†] (Schéma 6), au fur et à mesure de l'avancement de la réaction, le "carbonyle" est de moins en moins éclipsé avec le groupe M, L, ou S ce qui stabiliserait ces états de transition. Comme nous admettons un état de transition proche des composés de départ, nous supposons que le carbonyle a encore un fort caractère de double liaison, et que les interactions répulsives, si elles existent, sont très faibles dans ce cas.

(4) Les stabilités relatives des états de transition seront déterminées, en l'absence d'effets polaires, par l'importance relative des interactions stériques. Afin de minimiser celles-ci, nous mettrons le plus gros groupe L le plus loin possible de O, de R et du réactif, c'est-à-dire antipériplanaire à celui-ci (A[†] et B[†], Schéma 6). Pour Nguyen Trong Anh et O. Eisenstein, l'état de transition le plus stable sera celui qui présentera l'orbitale σ de plus faible énergie antipériplanaire au réactif. Il est facile de remarquer que toutes les autres conformations décalées présenteraient des interactions stériques importantes, non seulement entre L et le réactif, mais aussi entre L et R ou entre L et O (B₁ par exemple; Schéma 6).

Il reste à placer les groupes M et S: en effets, les deux

états de transition A^\ddagger et B^\ddagger ne diffèrent que par la position relative des groupes M et S d'une part, par rapport aux groupes R et O d'autre part. On s'attend à ce que l'état de transition A^\ddagger soit le plus stable, car l'interaction stérique entre M et R déstabilise l'état de transition B^\ddagger , alors que l'interaction entre M et O dans A^\ddagger peut, au contraire, constituer un facteur stabilisant. On sait en effet que la conformation du propionaldéhyde^{40,41} dans lequel le méthyle et l'oxygène sont éclipsés est plus stable que celle où le méthyle et l'oxygène sont décalés; ce n'est que lorsque le groupe éclipsé avec le carbonyle est volumineux que cette interaction devient défavorable.⁴²

Il est vrai que, dans les états de transition A^\ddagger et B^\ddagger , l'oxygène du carbonyle est vraisemblablement complexé avec le métal du réactif (Li par exemple⁴³), et il a été suggéré que ceci aurait pour effet de rendre cette partie de la molécule très volumineuse, et donc de créer une forte répulsion stérique entre M et O dans A^\ddagger . Il est peu probable, cependant, qu'il en soit ainsi. En effet, la transition A^\ddagger (Schéma 6), on mesure 3.3 Å entre un méthyle du groupe *t*Bu et le carbone C_1 du phényle. Il semble que cette conformation soit la plus favorable pour cette

interaction attractive. Des calculs récents indiquent que cette conformation est la plus stable.⁷⁰ Il en est probablement de même dans le cas d'un complexe carbonyle-métal qui, en fait, n'occuperait qu'un espace réduit au niveau de l'atome d'oxygène.

Nous admettons donc qu'en absence d'effets polaires importants, le diastéréoisomère prépondérant A se forme essentiellement par l'intermédiaire de l'état de transition A^\ddagger tant dans les réductions par les hydrures que dans les réactions avec les magnésiens (R^- à la place de H^- ; Schéma 6). L'autre diastéréoisomère B se forme surtout par l'intermédiaire de l'état de transition B^\ddagger , mais comme on le verra, il n'est pas exclu que dans les réductions par les hydrures, une partie de la réaction se déroule également par l'intermédiaire de l'état de transition B_1^\ddagger , si le groupe L n'est pas polaire.

Dans l'état de transition B^\ddagger , le réactif aura tendance à repousser M vers R, ce qui augmentera les interactions stériques dans cet état de transition, surtout lorsque R est volumineux (voir plus loin). Comme l'ont signalé Nguyen Trong Anh et Eisenstein,³⁹ le fait que le réactif n'arrive pas perpendiculairement au plan du carbonyle augmente encore cette interaction.

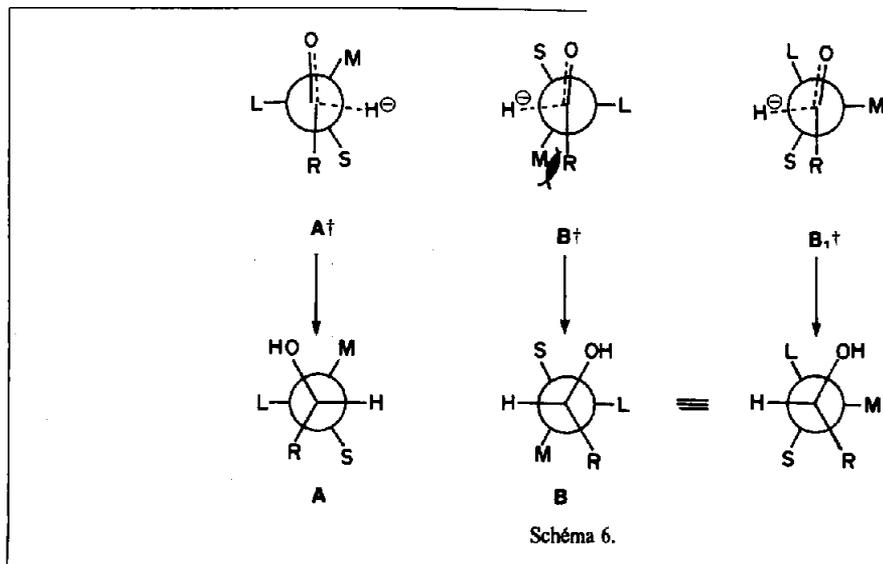


Schéma 6.

différence d'énergie libre entre les conformations axiale équatoriale du cyclohexanol d'une part, et de l'alcoolate d'aluminium correspondant d'autre part, est sensiblement la même (environ 0.8 Kcal mole⁻¹).⁴⁴ On peut en inférer que la partie volumineuse du groupe aluminate est assez éloignée du reste de la molécule. Par conséquent, c'est le volume occupé par la région immédiate de l'oxygène qui importe. Nishio et coll¹⁸ signalent la remarquable similitude des résultats de l'oxydation de sulfures chiraux et la réduction de nos cétones en fonction de la grosseur de R. Dans le cas d'un sulfoxyde ou R = *t*Bu, ces auteurs¹⁹ montrent qu'un des méthyles du groupe *t*Bu est à 3.3 Å du carbone C_1 du groupe phényle et suggèrent qu'une attraction se crée entre ces deux groupes ce qui les maintient dans une conformation gauche. Ils supposent également que cette conformation est aussi favorisée dans les sulfures. Il est remarquable que sur un modèle Dreiding de la cétone 3 (R=*t*Bu) dans la conformation de l'état de

(5) Si, comme nous le supposons, l'état de transition ressemble aux composés de départ, la charge négative y sera localisée davantage sur l'hydrure que sur l'oxygène du carbonyle; dans ces conditions, les interactions polaires importantes seront entre H^- et un groupe soit électropositif, soit électronégatif porté sur le carbone asymétrique, plutôt qu'entre ce groupe et l'oxygène du carbonyle comme l'ont supposé différents auteurs (modèle dipolaire voir Refs. 45 et 46).

Ainsi, un groupe électronégatif tendra à se placer le plus loin possible de H^- , c'est-à-dire antipériplanaire à celui-ci. Par exemple, si L est électronégatif, l'état de transition B_1 est défavorisé par rapport à A^\ddagger et B^\ddagger ; si M est électronégatif, on s'attend au contraire à ce que l'état de transition B_1^\ddagger soit favorisé. On s'explique ainsi que la réaction devienne moins stéréosélective, ou conduite même à une prédominance du diastéréoisomère B comme c'est le cas par exemple dans les réactions des

composés carbonyles α -chlorés.^{45,47} De même, dans la réduction des cétones bicycliques **2**,⁶ lorsque R = Ph, on observe une prédominance de l'attaque du côté opposé au groupe phényle.

Il faut remarquer qu'en présence d'un fort excès d' AlCl_3 , on obtient presque exclusivement l'alcool équatorial.¹⁷ On peut supposer²² que deux molécules de chlorure d'aluminium se coordonnent sur l'oxygène, ce qui le fait devenir un groupe très volumineux.

L'importance des effets polaires ressort également des calculs effectués sur les super-molécules " $\text{MeCHCl-CHO} + \text{H}^-$ " et " $\text{EtCHMe-CHO} + \text{H}^-$ "; dans le cas du chloropropanal, non seulement les variations d'énergie en fonction des conformations sont plus importantes, mais les différences d'énergie entre les états de transition possibles sont beaucoup plus grands.³⁹

Dans le cas d'un groupe alkyle électrodonneur, qui doit donc avoir une déficience électronique, les états de transition où H^- voisinerait avec ce groupe seront favorisés du point de vue polaire. Par exemple, dans la réduction des cétones bicycliques **2**, lorsque R = Et, *i*Pr, on observe une prédominance de l'attaque du côté du group R avec LiAlH_4 : l'effet polaire contrecarre l'effet stérique (Cette interprétation est compatible avec les résultats cinétiques obtenus avec ces cétones⁴⁸).

Cependant, les interactions polaires sont certainement complexes, et dans certains cas, le groupe électrodonneur peut avoir un caractère de ligand, et se complexer avec le métal en imposant une autre conformation à la molécule ("modèle cyclique",^{49,50}). Également, les interactions entre groupes polaires ne sont pas toujours répulsives, on connaît de nombreux composés ayant des comportements inattendus: ainsi les dihalogénoéthylènes sont plus stables *cis* que *trans*.⁵¹ Il apparaît donc délicat de trop spéculer sur les conformations des états de transition comportant des groupes polaires, et même dans le cas de la *t*-butyl-4 *trans* fluoro-2 cyclohexanone, où la conformation est supposée connue, la présence d'un fluor ne modifie pas sensiblement la stéréosélectivité de la réduction par le borohydrure (~15% de fluorhydrine diaxiale⁵³).

D'après ce que nous venons de dire, c'est l'état de transition A^\ddagger qui est préféré dans le cas général où le groupe M n'est pas électrodonneur. [Ceci n'est valable que si le principe de Curtin-Hammett s'applique. Dans certains cas (voir notamment Ref. 54), la barrière à la rotation autour de la liaison C-CO est plus grande que l'énergie d'activation de la réaction et la réduction a lieu sur une conformation figée]. Cet état de transition mène bien entendu au diastéréoisomère prédominant, et va nous permettre d'expliquer des variations quantitatives de stéréosélectivité dont certaines n'étaient pas prévisibles d'après les modèles proposés antérieurement.

EXEMPLES D'APPLICATION

(a) La réduction de nos cétones **3** et **5** (L = Ph ou Cy) montre que la stéréosélectivité est plus importante lorsque L = phényle que lorsque L = cyclohexyle. Ceci est en accord avec notre hypothèse selon laquelle les facteurs polaires tendent à maintenir le phényle dans une position antipériplanaire au réactif, ce qui a pour effet de déstabiliser l'état de transition B_1^\ddagger .

(b) La stéréosélectivité de la réduction de nos cétones **3** et **5** augmente, sauf dans un cas sur lequel nous reviendrons (voir c), lorsque le groupe R devient de plus en plus volumineux. Ceci s'explique bien sur la base de nos modèles; en effet, l'interaction entre R et M dans l'état

de transition B^\ddagger augmente lorsque R devient plus volumineux, et cet état de transition devient de plus en plus défavorisé. Inversement, si R diminue de volume, c'est-à-dire, si on réduit un aldéhyde (R = H), le rapport A/B doit diminuer. C'est effectivement ce qu'a observé Karabatsos²⁰ dans la réduction de l'aldéhyde hydratropique (**3**; L = Ph, H = D, R = H) avec LiAlD_4 , le rapport A/B n'est que de 1.4.

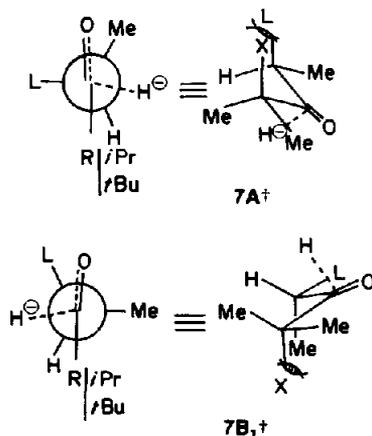


Schéma 7.

(c) La stéréosélectivité diminue lorsqu'on passe de la cétone **5** (R = *i*Pr) à **5** (R = *t*Bu). Dans l'état de transition 7A^\ddagger (Schéma 7), on voit que le fait de passer de X = H ($\equiv \text{A}^\ddagger$, R = *i*Pr) à X = Me ($\equiv \text{A}^\ddagger$, R = *t*Bu) crée une interaction importante avec le groupe L. Par contre, dans l'état de transition 7B_1^\ddagger , l'interaction supplémentaire est moins importante puisque le méthyle supplémentaire s'oppose à un autre méthyle et non au cyclohexyle. On s'explique ainsi que la différence d'énergie entre ces deux états de transition diminue lorsque R = *t*Bu, et que la réaction devienne moins stéréosélective. Dans le cas des cétones **3** (L = Ph), la stéréosélectivité est au contraire très élevée lorsque R = *t*Bu; en effet, comme nous venons de le voir, l'état de transition 7B_1^\ddagger est vraisemblablement défavorisé par des interactions polaires entre L et H^- , et l'état de transition 7A^\ddagger peut être favorisé par une attraction entre le phényle et le méthyle (voir la note concernant les résultats de Nishio et coll).

(d) Malgré les différences de température, il semble que la réaction entre l'hydratropaldéhyde et les magnésiens devienne de plus en plus stéréosélective lorsque la taille du magnésien augmente (voir Tableau 1). On aurait pu s'attendre à ce que la stéréosélectivité varie peu, puisque l'environnement du réactif est le même dans les états de transition A^\ddagger et B^\ddagger (R⁻ à la place de H⁻). Mais ceci s'explique bien l'effet d'arc-boutant ("buttressing effect").⁵⁵ Lorsque R⁻ devient volumineux, l'interaction stérique avec le groupe Me, tend à repousser celui-ci. Or, dans A^\ddagger le groupe Me ne rencontre que peu de résistance pour s'éclipser davantage avec l'oxygène (8A^\ddagger , Schéma 8), alors que dans B^\ddagger , l'interaction de torsion, s'oppose à ce que le groupe Me éclipe l'hydrogène (8B^\ddagger , Schéma 8), et, plus R⁻ est gros, plus il y aura donc de différence entre ces deux états de transition.

(e) Une comparaison intéressante est celle de l'action d'une part, de LiAlH_4 sur les cétones **9** (M = Me et *i*Pr), et, d'autre part, du bromure d'isopropylmagnésium sur les aldéhydes **13** (M = Me et *i*Pr) qui conduisent aux mêmes alcools **11**. Alors que dans le cas des cétones la

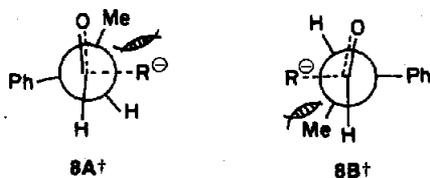


Schéma 8.

stéréosélectivité augmente en passant de $M=Me$ (11A/11B = 5 (Tableau 2)) à $M=iPr$ (11A/11B = 10⁵⁶), au contraire, dans le cas des aldéhydes, elle diminue (11B/11A = 7 lorsque $M=Me$ (Tableau 1), 11B/11A = 1.9 lorsque $M=iPr$ ⁵⁶).

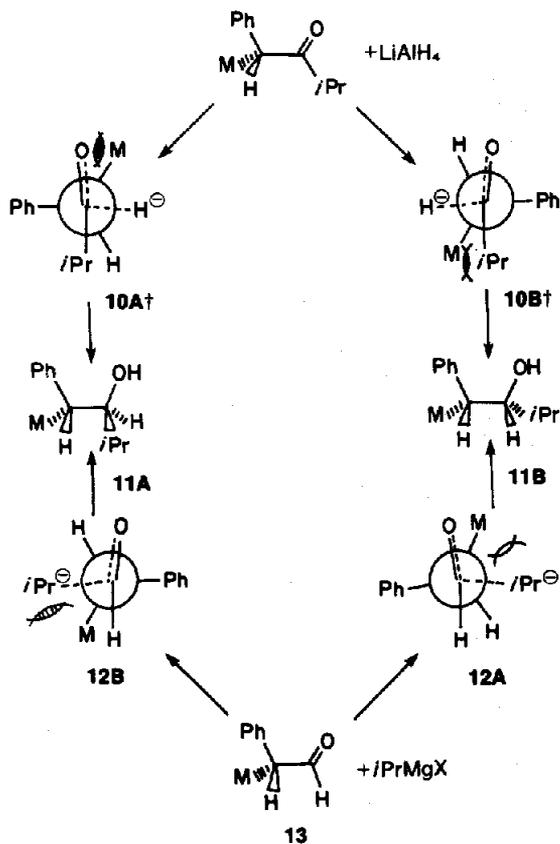


Schéma 9.

Dans le cas des cétones, la différence de stabilités entre les états de transition est principalement déterminée par l'importance relative de l'interaction entre O et M dans 10A† et entre M et *iPr* dans 10B† (Schéma 9). On conçoit aisément que l'interaction entre M et *iPr* varie plus avec la taille de M que l'interaction entre M et O: 10B† est donc défavorisé lorsque la taille de M augmente, et la stéréosélectivité augmente. Par contre, dans le cas des aldéhydes, l'interaction stérique entre le réactif volumineux et le groupe M tend à repousser celui-ci. Lorsque la taille du groupe M augmente, l'interaction de torsion entre M et H dans 12B† reste à peu près constante (voir la publication suivante sur les cyclohexanones) alors que l'interaction entre M et O dans 12A† augmente:⁴² la réaction devient donc moins stéréosélective.

(f) La réduction de la triméthyl-3,4,4 pentanone-2 par le deutériure de lithium et d'aluminium conduit à un rapport A/B (L=*t*Bu, M=Me, S=H, R=Me; Schéma 6) de 1.2 à 35°, et

de 0.63 à -70°.⁵⁷ Si ce retournement de stéréosélectivité n'était pas prévisible d'après nos modèles, on pouvait néanmoins prévoir que cette réaction ne serait pas très sélective à cause de l'interaction entre le groupe L (*t*Bu) et le groupe R (Me) dans l'état de transition A†. Dans ce cas (L n'étant pas polaire), une partie de la réaction a lieu par l'intermédiaire de l'état de transition B1†.

(g) La réduction de certains 22-céto-stéroïdes 14 ne suit pas la règle de Cram.^{58,59} Cette anomalie a été expliquée sur la base de nos modèles (59) en tenant compte de la conformation particulière 15 de ces cétones, imposée par les interactions stériques entre la chaîne latérale et le méthyle 18 ou le proton en 16β (Schéma 10).

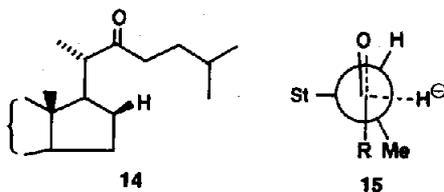


Schéma 10.

CONCLUSIONS

L'hypothèse selon laquelle une liaison partielle peut provoquer une interaction de torsion, permet de proposer une interprétation cohérente du déroulement stérique des réactions des hydrures et des organomagnésiens avec les composés carbonyles acycliques. Dans le mémoire suivant, nous appliquerons cette hypothèse aux réactions des cyclohexanones.

PARTIE EXPERIMENTALE

Lorsque les résultats des analyses centésimales ne diffèrent pas de plus de ±0.3 des valeurs calculées, nous indiquons seulement les élément analysés et la formule brute. Les analyses ont été effectuées au Service Central de Microanalyse du C.N.R.S., à Gif-sur-Yvette. Tous les composés décrits ont un spectre infra-rouge compatible avec la structure supposée (seuls les spectres des dinitrobenzoates n'ont pas été effectués).

Les colonnes employées en chromatographie en phase gazeuse (CPG) sont les suivantes, le support étant la brique: A (5% Craig (poly(succinate de butanediol)), 1.6 m); B (10% diglycérol, 2 m); C (25% diglycérol-polyéthylène glycol (9:1), 2 m); D (colonne capillaire de 50 m au polypropylène glycol).

Les distillations avec une colonne à bande tournante (BT) ont été faites avec un appareil en quartz à bande en acier inoxydable (Haage).

Les dinitrobenzoates ont été préparés par la méthode de Brewster et Ciotti.⁶⁰

Préparation des cétones 3

A part la cétone 3 (R=Me), ces cétones ont été préparées par oxydation chromique du mélange d'alcools diastéréoisomères correspondant. A titre d'exemple, nous décrivons la préparation de la cétone 3 (R=*iPr*).

Phényl-3 butanone-2 3 (R=Me). Le produit obtenu par méthylation de la phénylacétone selon Ref. 61 est purifié en faisant l'oxime (NH₂OH, HCl, C₃H₇N 3H au BM), F(pentane) = 60-61° après trois cristallisations. Analysé pour CH (C₁₀H₁₃NO). L'hydrolyse de l'oxime (H₂SO₄ 4.5 M, 1 h sur BM), suivie d'entraînement à la vapeur, fournit la cétone 3 (R=Me) pure (CPG) (47.5%), Eb₁₉ = 102°, n_D²⁵ = 1.5074; litt⁶¹ Eb₂₂ = 107°, n_D²⁵ = 1.5073.⁶²

Phényl-2 pentanone-3 3 (R=Et). Obtenu de la même façon (66%) que 3 (R=*iPr*). Eb₃₇ = 132, n_D²⁵ = 1.5025; litt⁶² Eb_{4,8} = 94-95°, n_D²⁵ = 1.5049.

Méthyl-2 phényl-4 pentanone-3 3 (R=*iPr*). 66 g d'alcools 4 (R=*iPr*), dissous dans 370 ml de benzène, sont ajoutés lentement à une solution de 41 g de Na₂Cr₂O₇ et 230 ml d'acide sulfurique dans 780 ml d'eau. L'ensemble est agité et maintenu à 2° pendant

2 h. On décante et extrait par du benzène. Les phases organiques réunies sont lavées (H₂O, saturée de Na₂CO₃, séchées (MgSO₄) et évaporées. Le produit ainsi obtenu (45 g, Eb₂₃ = 116–122°) contient des quantités appréciables d'acétophénone et d'alcools 4 (R=iPr) de départ; il est purifié, soit par chromatographie sur alumine (éluant: éther de pétrole-benzène 4:1), soit plus commodément, par distillation (BT). On obtient 36.6 g (55%). Eb₃₆ = 132°, n_D²⁵ = 1.4958; litt.: Eb₂₀ = 121–122°⁶³ C₁₂H₁₆O: calc. C, 81.81; H, 9.09; tr: C, 82.12; H, 9.10%.

Diméthyl-2,2 phényl-4 pentanone-3 (R=tBu). Obtenu de la même façon (43%) que 3 (R=iPr). Eb₃₇ = 138°, n_D²⁵ = 1.4938, F = 27–28°. C₁₃H₁₈O: Calc. C, 82.10; H, 9.47; tr: C, 81.64; H, 9.46%.

Préparation des alcools 4

Les alcools 4A sont obtenus purs dans les fractions de tête de distillation (BT) du mélange riche en isomère 4A obtenu par réduction à basse température à l'hydrure de lithium et d'aluminium de la cétone correspondante. Les alcools 4B sont obtenus purs dans les dernières fractions de distillation (BT) du mélange riche en isomère 4B obtenu par action du magnésien approprié sur l'hydratropaldéhyde à basse température.

Phényl-3 butanol-2 (4, R=Me). (a) Isomère 4A: Eb₁₇ = 106°, n_D²⁵ = 1.5167; litt⁷ Eb₁₀ = 108°, n_D²⁵ = 1.5159. 3,5-Dinitrobenzoate: F(EtOH) 99–100°; C₁₇H₁₆N₂O₆: calc. C, 59.30; H, 4.68; N, 8.13; tr: C, 59.18; H, 4.63; N, 8.66%. (b) Isomère 4B: Eb₁₆ = 109°, n_D²⁵ = 1.5175; litt⁷ Eb₁₀ = 105°, n_D²⁵ = 1.5167. 3,5-Dinitrobenzoate F(EtOH) 104–105°. Analyse pour CHN (C₁₇H₁₆N₂O₆). **Phényl-2 pentanol-3** (4, R=Et). (a) Isomère 4A: Eb₃₆ = 136°, n_D²⁵ = 1.5109; litt⁸ Eb₂₃ = 127°, n_D²⁵ = 1.5113. 3,5-Dinitrobenzoate F(EtOH) 84.5–85.5°; litt⁸ F = 83.84°. (b) Isomère 4B: Eb₃₆ = 141°, n_D²⁵ = 1.5109; litt⁸ Eb₂₆ = 128°, n_D²⁵ = 1.5121. 3,5-Dinitrobenzoate F(EtOH) 116–117°. C₁₈H₁₈N₂O₆: calc. C, 60.34; H, 5.06; N, 7.82; tr: C, 60.15; H, 5.04; N, 8.24%. **Méthyl-2 phényl-4 pentanol-3** (4, R=iPr). (a) Isomère 4A: Eb₃₄ = 141°, n_D²⁵ = 1.5068. 3,5-Dinitrobenzoate F(EtOH) = 90–91°. Analyse pour CHN (C₁₉H₂₀N₂O₆). (b) Isomère 4B: Eb₃₇ = 147°, n_D²⁵ = 1.5085. 3,5-Dinitrobenzoate F(EtOH) = 110–111°. Analyse pour CHN (C₁₉H₂₀N₂O₆). **Diméthyl-2,2 phényl-4 pentanol-3** (4, R=tBu). (a) Isomère 4A obtenu pratiquement pur par réduction à -70° (4A/4B = 500, CPG). Eb₁₉ = 130°, n_D²⁵ = 1.5063. 3,5-Dinitrobenzoate F(EtOH) = 105–105.5°. Analyse pour CHN (C₂₀H₂₂N₂O₆). (b) Isomère 4B: Eb₃₉ = 157°, n_D²⁵ = 1.5063. 3,5-Dinitrobenzoate F(EtOH) = 123–124°. C₂₀H₂₂N₂O₆: Calc. C, 62.17; H, 5.74; N, 7.25; tr: C, 62.10; H, 6.13; N, 7.29%.

Préparation des cétones 5

Elles ont été obtenues par oxydation chromique des alcools correspondants. A titre d'exemple, nous décrivons la préparation de la cétone (5, R=Me).

Cyclohexyl-3 butanone-2 (5, R=Me). A 5 g de bichromate de sodium (0.05 mole) dissous dans 90 ml d'eau et 26 ml d'acide sulfurique concentré, on ajoute lentement, en agitant, 7.5 g (0.048 mole) d'alcools 6 (R=Me) dissous dans 42 ml de benzène. On laisse jusqu'à disparition des alcools. Après les traitements classiques, on obtient 5.6 g de cétone (76%), Eb₂₅ = 101–105°, n_D²⁵ = 1.4534; litt.: Eb₂₀ = 95–97°⁶⁴ n_D²⁵ = 1.4558.¹³

Cyclohexyl-2 pentanone-3 (5, R=Et). Obtenu de la même façon (74%) que 5 (R=Me). Eb₂₁ = 114–115°, n_D²⁵ = 1.4542. Calc. 168.1514, tr. 168.1495. **Cyclohexyl-4 méthyl-2 pentanone-3** (5, R=iPr). Obtenu de la même façon (58%) que 5 (R=Me). Eb₁₇ = 115–117°, n_D²⁵ = 1.4532. Calc. 182.1670, tr. 182.1670. **Cyclohexyl-4 diméthyl-2,2 pentanone-3** (5, R=tBu). Obtenu de la même façon (60%) que 5 (R=Me), Eb₁₇ = 122–123°, n_D²⁵ = 1.4570. Calc. 196.1827, tr. 196.1838.

Préparation des alcools 6

Ils ont été obtenus par réduction catalytique des alcools 4 purs correspondants. A titre d'exemple, nous décrivons la préparation de l'alcool (6A, R=Me).

Cyclohexyl-3 butanol-2 (6, R=Me). Isomère 6A: le mélange formé de 5 ml d'acide acétique, 0.4 g de catalyseur (Rh 5% sur charbon, Engelhard) et 0.44 g de phényl-3 butanol-2 4A (R=Me), est agité à température ambiante et pression ordinaire sous atmosphère d'hydrogène pendant 17 h. On extrait avec du pentane. Après les traitements classiques, on isole 0.39 g (85%) d'alcool pur (CPV), n_D²⁵ = 1.4673, litt¹³ n_D²⁵ = 1.4698. L'hydrogénation dans les mêmes conditions de 10 g d'un mélange de

diastéréoisomères a nécessité un temps plus long (46 heures) et a conduit à un mélange d'alcools et de leurs acétates. Un traitement par LiAlH₄ conduit au mélange des alcools diastéréoisomères.

3,5-Dinitrobenzoate: F(EtOH) = 69–70°, C₁₇H₁₂N₂O₆: Calc.: C, 58.28; H, 6.33; N, 8.00; tr.: C, 58.76; H, 6.29; N, 7.99%. (b) Isomère 6B: Obtenu de la même façon (87%) que 6A (R=Me). n_D²⁵ = 1.4662; litt¹³ n_D²⁵ = 1.4700. 3,5-Dinitrobenzoate F(EtOH) = 109–109.5°. Analyse pour CHN (C₁₇H₁₂N₂O₆). **Cyclohexyl-2 pentanol-3** (6 R=Et). (a) Isomère A: Obtenu de la même façon (81%) que 6A (R=Me). Eb₁₅ = 114–115°, n_D²⁵ = 1.4673. 3,5-Dinitrobenzoate F(EtOH) = 79–80°. Analyse pour CHN (C₁₈H₂₄N₂O₆). (b) Isomère B: Obtenu de la même façon (90%) que 6A (R=Me). Eb₁₅ = 114–115°, n_D²⁵ = 1.4690. 3,5-Dinitrobenzoate F(EtOH) = 124–125°. Analyse pour CHN (C₁₈H₂₄N₂O₆).

Cyclohexyl-4 méthyl-2 pentanol-3 (6, R=iPr). (a) Isomère 6A: Obtenu de la même façon que 6A (R=Me). Le produit est cristallisé dans le pentane (60%), F = 77.5–78°. Analysé pour CH (C₁₂H₂₄O). (b) Isomère 6B: Obtenu de la même façon (89%) que 6A (R=Me). Eb₁₄ = 120–121°, n_D²⁵ = 1.4714. 3,5-Dinitrobenzoate: F(EtOH) = 107.5–108°. Analyse pour CHN (C₁₉H₂₆N₂O₆). **Cyclohexyl-4 diméthyl-2,2 pentanol-3** (6, R=tBu). (a) Isomère 6A: Obtenu de la même façon (74%) que 6A (R=Me). Eb₁₃ = 122–123°, n_D²⁵ = 1.4682, F(pentane) = 77–28°. C₁₃H₂₆O: Calc.: 78.80, H, 13.10; tr: C, 79.49; H, 12.66%. 3,5-Dinitrobenzoate F(EtOH) = 110°–111°. Analysé pour (C₂₀H₂₈N₂O₆). (b) Isomère 6B: Obtenu de la même façon que 6A (R=Me) Eb₁₅ = 128–129°, n_D²⁵ = 1.4698. 3,5-Dinitrobenzoate F(EtOH) = 117–118°. Analysé pour CHN (C₂₀H₂₈N₂O₆).

Réduction des cétones 3 et 5

Réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium. Les solutions titrées⁶⁵ d'hydrure de lithium et d'aluminium ont été préparées avec de la poudre commerciale (Prolabo). On y a vérifié l'absence d'ions halogène.

Les réductions ont été effectuées sous atmosphère d'azote en faisant tomber goutte à goutte une solution de la cétone (~0.5 g dans 6 ml d'éther sec) à la température déterminée à l'avance, sur 15 à 20 ml (~4 éq.) d'une solution de LiAlH₄ titrée, à la même température, avec agitation magnétique et sous atmosphère d'azote.

Après addition, on ajoute un excès d'eau ou d'éthanol en maintenant toujours la température constante, puis on ajoute de l'acide sulfurique dilué; on épuise à l'éther et la solution étherée est lavée (H₂O) puis séchée (MgSO₄). Cette solution est ensuite analysée par CPG (voir ci-dessous).

Les réductions à 35° ont été réalisées en faisant tomber goutte à goutte la solution de cétone dans la solution bouillante d'hydrure.

Les résultats obtenus en employant la même technique à basse température 4A/4B (R=Me) = 5.6 à -70°, 3.4 à 0°¹⁴ ne permettent pas d'obtenir une droite en appliquant la loi d'Arrhénius. La température de la réaction est certainement intermédiaire entre celle de la solution et celle de la goutte. Nous avons donc employé un appareil spécialement conçu pour les réductions à basse température. Cet appareil est constitué essentiellement d'un ballon à double enveloppe. Dans le manchon externe circule un liquide froid à température constante, contrôlée par un thermomètre disposé sur le circuit extérieur. Le liquide, entraîné par une pompe, refroidit à la fois le ballon interne qui contient la solution d'hydrure de lithium et d'aluminium (dans laquelle plonge un thermomètre) et la solution de cétone qui s'écoule goutte à goutte de l'ampoule à brome dans le ballon interne par l'intermédiaire d'un petit tube en U se trouvant dans le manchon externe. Dans ces conditions, nous obtenons des résultats reproductibles, et la courbe représentative de la loi d'Arrhénius est une droite (voir Tableau 4).

Réduction par le borohydrure de sodium. Les solutions titrées⁶⁶ de borohydrure de sodium dans l'isopropanol ont été préparées avec de la poudre commerciale (Merck) recristallisée dans le diglyme.⁶⁷ Les réductions ont été effectuées en ajoutant la cétone à une solution de borohydrure maintenue à 50°. Deux sortes d'expériences ont été effectuées, soit avec des solutions de faibles concentrations (0.01–0.015 M) et un excès de cétone (à l'occasion de mesures cinétiques), soit avec des solutions plus concentrées (~0.06 M) et un excès de borohydrure. Nous

Tableau 4. Rapports des alcools diastéréoisomères A/B obtenus lors de la réduction par LiAlH₄ des cétones 3 et 5 à différentes températures

Cétones 3	-43°	-11.5°	35°
R = Me	4.9	3.8	2.8
R = Et	5.5	4.3	3.2
R = iPr	5.9	5.4	5.0
R = tBu	216	114	49

Cétones 5			
R = Me	2.7	2.1	1.6
R = Et	3.8	2.8	2.0
R = iPr	9.7	6.6	4.1
R = tBu	1.5	1.55	1.60

n'avons pas remarqué de différences entre ces deux méthodes, mais par contre, dans les deux cas, nous avons eu des difficultés pour obtenir des résultats reproductibles. Nous avons fait varier les conditions d'hydrolyse (H₂SO₄ à 5% ou solution de NaF,⁶⁸ pendant des temps variables (3 à 48 heures), à température ambiante ou à 50°) sans arriver à déterminer d'où venaient ces différences. Nous avons effectué plusieurs expériences et pris comme valeur la moyenne des résultats qui étaient groupés. Par exemple, parmi les dix rapports 4A/4B (R=Et) s'échelonnant entre 1.32 et 2.17, cinq sont compris entre 1.99 et 2.10.

Détermination des rapports d'alcools diastéréoisomères 4 et 6. Les alcools 4 sont analysés sur colonne A avec des appareils à détecteur à ionisation de flamme. Les temps de rétention relatifs de ces alcools ont déjà été décrits.¹¹

Les alcools 6 (à l'exception du couple 6 (R=iPr)) sont analysés sur colonne B ou C, de la même manière que précédemment. Les alcools 6 (R=iPr) sont analysés sur colonne D par comparaison avec des mélanges étalons, car les pics sont très dissymétriques. Les temps de rétention relatifs (τ_B/τ_A) sur colonne B à 130° sont les suivants: 6 (R=Me): 0.83; 6 (R=Et): 0.91; 6 (R=iPr): 1; 6 (R=tBu): 1.15. τ_B/τ_A pour 6 (R=iPr) = 0.94 sur colonne D à 130°

Remerciements—Nous remercions vivement le Dr. H. Felkin pour de longues et fructueuses discussions.

REFERENCES

- 1 A. McKenzie et H. Wren, *J. Chem. Soc.* **97**, 473 (1910).
- 2 M. Tiffeneau et J. Levy, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **41**, 1351 (1927).
- 3 D. J. Cram et F. A. Abd Elhazef, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 5828, (1952).
- 4 M. Chérest, H. Felkin et N. Prudent, *Tetrahedron Letters* 2199 (1968).
- 5 G. J. Karabatsos, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 1367 (1967).
- 6 D. Varché et J. Jacques, *Tetrahedron Letters* 4443 (1973).
- 7 D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 3863 (1949).
- 8 D. J. Cram et R. Davis, *Ibid.* **71**, 3871 (1949).
- 9 J. Sicher, M. Chérest, Y. Gault et H. Felkin, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **28**, 72 (1963).
- 10 E. Audier, H. Felkin, M. Fétizon et W. Vetter, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3236 (1965).
- 11 Y. Gault et H. Felkin, *Ibid.* 742 (1965).
- 12 C. Zioudrou, I. Moustakali-Mavridis, P. Chrysochou, G. J. Karabatsos, *Tetrahedron* **34**, 3181 (1978).
- 13 D. J. Cram et F. D. Greene, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 6005 (1953).
- 14 Y. Gault et H. Felkin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1342 (1960).
- 15 E. L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* p. 151 McGraw-Hill, New York (1962).
- 16 H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, J. M. Lehn et G. Wipff, *Tetrahedron* **30**, 1563 (1974).
- 17 E. L. Eliel et M. N. Reierick, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 1367 (1960).
- 18 K. Nishihata et M. Nishio, *Tetrahedron Letters* 1041 (1977).
- 19 Y. Kodama, K. Nishihata, M. Nishio, *Ibid.* 2105 (1977).
- 20 G. J. Karabatsos et T. H. Althuis, *Ibid.* 4911 (1967).
- 21 P. Geneste et G. Lamaty, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 669 (1968).
- 22 E. L. Eliel et Y. Senda, *Tetrahedron* **26**, 2411 (1970).
- 23 D. C. Wigfield et D. J. Phelps, *Can. J. Chem.* **50**, 388 (1972); D. C. Wigfield, *Tetrahedron* **35**, 449 (1979).
- 24 J. M. Censé, *Tetrahedron Letters* 2153 (1972).
- 25 A. Calvet et J. Levisalles, *Ibid.* 2157 (1972).
- 26 J. Laemmle, E. C. Ashby, P. V. Røling, *J. Org. Chem.* **38**, 2526 (1973).
- 27 D. C. Wigfield et D. J. Phelps, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 897 (1975).
- 28 P. Geneste, G. Lamaty et J. P. Roque, *Tetrahedron Letters* 5007 (1970).
- 29 R. D. Burnett et D. N. Kirk, *J. Chem. Soc. Perkin II* 1523 (1967) et références citées.
- 30 K. E. Wiegers, S. G. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 1480 (1977).
- 31 K. Bowden et M. Hardy, *Tetrahedron* **22**, 1169 (1966).
- 32 W. G. Dauben, G. J. Fonken et D. S. Noyce, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2579 (1956).
- 33 H. Krieger, K. Manninen et J. Pausiciuta, *Chem. Abstr.* **64**, 17441 c, (1966).
- 34 D. M. S. Wheeler et J. W. Huffman, *Experientia* **16**, 516 (1960).
- 35 H. Haubstock et E. L. Eliel, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 2368 (1962).
- 36 W. H. Jones et H. E. Wise, *Ibid.* **84**, 997 (1962).
- 37 D. A. Berges et H. Felkin, résultats inédits.
- 38 J. Dale, *Tetrahedron* **22**, 3373 (1966).
- 39 N. T. Anh et O. Eisenstein, *Tetrahedron Letters* 155 (1976); *Nouveau Journal de Chimie* **1**, 61 (1977).
- 40 R. J. Abraham et J. A. Pople, *Mol. Phys.* **3**, 609 (1960).
- 41 S. S. Butcher et E. B. Wilson, *J. Chem. Phys.* **40**, 1671 (1964).
- 42 G. J. Karabatsos et N. Hsi, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 2864 (1965).
- 43 J. L. Pierre et H. Handel, *Tetrahedron Letters* 2317 (1974).
- 44 E. L. Eliel et S. H. Schroeter, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 5031 (1965).
- 45 J. W. Cornforth, R. H. Cornforth et K. K. Mathew, *J. Chem. Soc.* 112 (1959).
- 46 H. Bodot, E. Dieuzeide et J. Jullien, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1086 (1960).
- 47 H. Bodot, J. A. Braun et J. Fédère, *Ibid.* 3253 (1968).
- 48 M. Chérest, H. Felkin, P. Tacheau, J. Jacques et D. Varché, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 372 (1977).
- 49 D. J. Cram et K. R. Kopecky, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 2748 (1959).
- 50 D. J. Cram et D. R. Wilson, *Ibid.* **85**, 1245 (1963).
- 51 H. G. Viehe, *Ber.* **93**, 1697 (1960).
- 52 F. Andreef, Thèse de 3ème Cycle, Paris (1964).
- 53 P. Moreau, A. Casadevall et E. Casadevall, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2013 (1969).
- 54 M. Fétizon, G. Moreau et N. Moreau, *Ibid.* 3295 (1968).
- 55 F. H. Westheimer, Calculation of the Magnitude of Steric Effects in *Steric Effects in Organic Chemistry*, (Édité par M. Newman) Chap. 12, p. 552, Wiley, New York (1956).
- 56 D. J. Cram, F. A. A. Elhazef et H. L. Nyquist, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 22 (1954).
- 57 C. Zioudrou, P. Chrysochou, G. J. Karabatsos, D. Herlem et R. N. Nipe, *Tetrahedron Letters* 5293 (1972).
- 58 H. R. Barton, J. P. Poyser et P. G. Sammes, *J. Chem. Soc. Perkin I* 53 (1972).
- 59 J. P. Poyser, F. de Reinach Hirtzbach et G. Ourisson, *J. Chem. Soc. Perkin I* 378 (1974).
- 60 J. H. Brewster et C. J. Ciotti, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 6214 (1955).
- 61 E. M. Schultz, J. B. Bicking, S. Michey et F. S. Crossley *Ibid.* **75**, 1072 (1953).
- 62 K. Mislow et C. M. Hamermesh, *Ibid.* **77**, 1590 (1955).
- 63 H. Christol, A. Laurent et M. Mousseron, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2319 (1961).
- 64 R. Jacquier, M. Mousseron et S. Boyer, *Ibid.* 1653 (1956).
- 65 H. Felkin, *Ibid.* 347 (1951).
- 66 D. A. Lyttle, E. H. Jensen et W. A. Struck, *Anal. Chem.* **24**, 1843 (1952).
- 67 H. C. Brown, E. J. Mead et B. C. Subba Rao, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 6209 (1955).
- 68 E. Schenker, *Angew. Chem.* **73**, 81 (1961).
- 69 G. L. Lemièrre, T. A. Van Osselaer, F. C. Alderweireldt, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **87**, 771 (1978).
- 70 M. Hirota, Communication, A.C.S. Annual Meeting, Hawaii, March 1979.