

MÉCANISME DE L'ADDITION NUCLÉOPHILE AU GROUPEMENT CARBONYLE—I

INFLUENCE DE LA NATURE DU SUBSTITUANT POLAIRE SUR LA STÉRÉOCHIMIE ET LA RÉACTIVITÉ DANS LES RÉACTIONS D'ADDITION DE BROMURE DE MÉTHYLMAGNÉSIUM AUX ARYL-1 PHÉNYL-2 PROPANONES

M. LASPERAS,[†] A. PEREZ-RUBALCABA et M. L. QUIROGA-FEIJOO

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad Complutense, Madrid-3, Espagne

(Received in France 16 June 1979)

Abstract—The influence of a *m*- or *p*-polar substituent in 1-aryl-2-phenyl propanones, on addition reactions with CH_3MgBr in ether at 30° has been investigated. The invariability of asymmetric induction as a function of substituent, and the correlation of rate constant ratios with Hammett σ constants ($\rho = 0,24$, $r = 0,97$), are consistent with a four-centre pericyclic concerted mechanism with concomitant departure of a solvent molecule.

Résumé—Nous avons étudié l'influence de substituants polaires en *m*- et *p*- d'aryl-1 phényl-2 propanones lors de leurs condensations avec CH_3MgBr dans l'éther à 30° . L'invariabilité de l'induction asymétrique en fonction du substituant, ainsi que la corrélation des rapports des constantes spécifiques de vitesse en fonction des constantes σ de Hammett ($\rho = 0,24$, $r = 0,97$), démontrent la validité d'un mécanisme concerté péryclic à quatre centres avec sortie concomitante d'une molécule de solvant.

Le problème de la rationalisation de l'induction asymétrique dans les réactions d'addition d'hydrures métalliques complexes ou de composés organo-métalliques à des cétones chirales fait l'objet, depuis vingt-cinq ans, de nombreuses publications qui représentent des essais successifs de détermination d'un modèle théorique d'état de transition, suffisamment généralisable.¹ Récemment, Anh *et al.*² ont conclu, à partir de calculs *ab initio*, que le modèle théorique de Felkin^{1c} est le plus adéquat quant à l'interprétation des résultats de l'addition nucléophile aux composés carbonyles. Antérieurement à cette publication, Perez-Ossorio *et al.*³ avaient généralisé le principe de Curtin-Hammett dans le but de définir, par un traitement mathématique, différentes géométries d'approche du réactif au substrat carbonyle chiral. Cette équation permet de rationaliser les résultats de l'induction asymétrique, dans des réactions effectuées sous contrôle cinétique, sur la base d'une définition des états de transition compétitifs dans lesquels on peut évaluer les interactions destabilisantes. De nombreuses applications ont été développées avec succès.⁴ Le problème s'est donc trouvé réduit au choix d'hypothèses géométriques des états de transition en accord avec le mécanisme recherché pour ces réactions. Afin d'en établir les bases avec certitude les critères cinétiques devaient être considérés en priorité car ils se révèlent plus généralisables que les critères stéréochimiques. Dans les réactions d'addition d'organomagnésiens aux composés carbonyles, Perez-Ossorio *et al.*⁵ acceptent l'intervention d'un

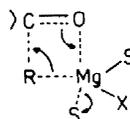
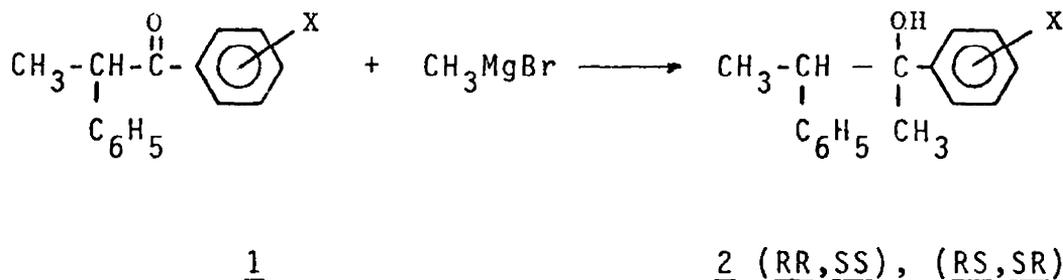


Fig. 1

mécanisme péryclic à quatre centres avec la sortie concomitante d'une molécule de solvant (Fig. 1).

Le choix de ce mécanisme par ces auteurs repose, d'une part, sur la concordance des résultats cinétiques obtenus par Ashby et le mécanisme de collision bimoléculaire proposé,⁶ d'autre part, sur la réactivité différente de ces systèmes dans des solvants éthers de basicité différente ($v_{\text{Et}_2\text{O}} < v_{\text{THF}}$).⁷ Perez-Ossorio *et al.* observent, quant à eux, un changement de stéréosélectivité, lors de la réaction de phényl-3 butanone et de bromure de phénylmagnésium dans l'éther et le tétrahydrofurane, qu'ils expliquent par une modification de la position de l'état de transition sur les coordonnées réactionnelles (dans Et_2O , l'état de transition est plus proche des réactifs que dans le THF).⁵ Cette modification est acceptable à la lumière d'un mécanisme péryclic pour lequel le degré d'évolution des liaisons dans l'état de transition conditionne la position de ce dernier relativement à l'état initial ou à l'état final. Etant donné que cette situation peut provenir soit de la nature du solvant employé, soit de celle même du système réactionnel, nous avons cherché, dans ce travail, à obtenir d'autres informations tant stéréochimiques que cinétiques. A cette fin, nous avons étudié la réaction d'aryl-1 phényl-2 propanones **1** avec le bromure de méthylmagnésium:

[†]Université des Sciences et Techniques du Languedoc, E.R.A. n° 555 du CNRS, Place E. Bataillon, 34060 Montpellier-Cedex, France.



1a, 2a	X = H		
1b, 2b	X = pCH ₃	1b', 2b'	X = mCH ₃
1c, 2c	X = pF	1c', 2c'	X = mF
1d, 2d	X = pOCH ₃	1d', 2d'	X = mOCH ₃

Les renseignements stéréochimiques ont été obtenus par réaction de **1a** dans deux solvants différents, Et₂O et THF, et par étude de l'influence du substituant polaire, dans Et₂O, pour les cétones **1b**, **1b'**, **1c**, **1c'**, **1d**, **1d'**. Les cinétiques compétitives de chacune de ces cétones face à **1a** ont conduit à la détermination, dans Et₂O à 30°, de la constante ρ de Hammett correspondante. La comparaison des critères stéréochimiques d'une part, et cinétiques d'autre part, a permis de discuter les résultats en fonction d'un état de transition comparable à celui décrit sur la Fig. 1 avec un minimum de développement de charge (δ^-) sur le carbone lié à l'oxygène, ce qui indique un haut grade de synchronisme lors de l'évolution des liaisons qui affectent le groupement fonctionnel.

RESULTATS ET DISCUSSION

Stéréochimie

Dans un travail antérieur, la stéréochimie observée lors de la condensation de **1a** et d'iodure de méthylmagnésium dans l'éther à 30° a été rapportée (**2a**; RR, SS = 69%).⁸ Pour notre part, nous avons utilisé le bromure de méthylmagnésium étant donné que, avec l'iodure, nous ne pouvons mésestimer la participation d'un mécanisme radicalaire, ce qui nous conduirait, sur la base du postulat admis, à des discussions absurdes de nos résultats. Nous avons donc travaillé dans des conditions qui assurent la non-intervention de ce mécanisme (absence d'oxygène, proportion élevée bromure de méthyle/magnésium, solutions incolores et transparentes de magnésien).⁹ De toute façon, nous n'avons jamais observé de composés provenant d'accouplements cétyliques ni leurs dérivés dans les produits bruts des réactions. Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 1.

L'analyse des résultats permet de conclure que la stéréosélectivité n'est sensible, ni au changement de solvant, ni à l'effet polaire du substituant. On peut noter qu'il s'agit d'une réaction hautement sélective plus encore que celle qui correspond à l'utilisation de CH₃MgI. Bien qu'il ne soit pas de notre propos de

Tableau I. Stéréosélectivité observée (%2: RR, SS) dans la condensation des cétones **1** et de CH₃MgBr, à 30°

Cétone	Solvant	CH ₃ MgBr mole/l	%2: RR, SS
1a	THF	1,4.10 ⁻¹	91 ^a
1a	Et ₂ O	2.10 ⁻²	87 ^a , 87 ^b
1b	Et ₂ O	2.10 ⁻²	91 ^a
1b'	Et ₂ O	1.1.10 ⁻²	88 ^a
1c	Et ₂ O	1.1.10 ⁻²	88 ^a
1c'	Et ₂ O	2.10 ⁻²	85 ^a
1d	Et ₂ O	2.10 ⁻²	84 ^b
1d'	Et ₂ O	1.1.10 ⁻²	88 ^a

^aAnalysé en CPV ($\pm 4\%$)—voir Partie Expérimentale.

^bAnalysé en RMN ($\pm 2\%$)—voir Partie Expérimentale.

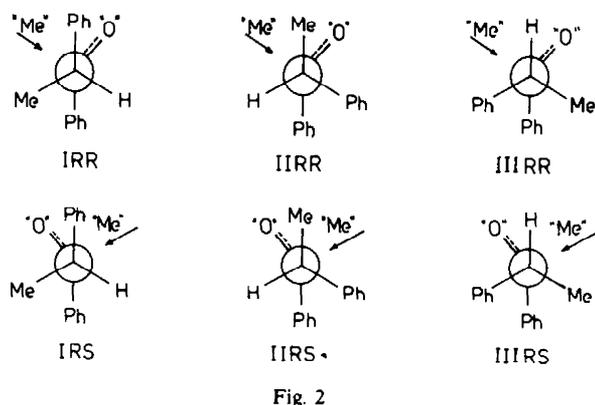
discuter cette variation, il est possible, cependant, de conclure que les modifications de structure n'influencent pas la position de l'état de transition sur la coordonnée réactionnelle.

Par application du principe de Curtin-Hammett généralisé, on peut déterminer, à partir des résultats stéréochimiques, la position relative de l'état de transition. Cette analyse requiert les étapes suivantes:

Définition des états de transition de type trigonal et de type tétraédrique à partir de chacun des trois conformères qui décrivent le substrat initial¹⁰ par attaque alternative de CH₃MgBr ("Me") de l'un ou de l'autre côté du groupement carbonyle (Fig. 2).

Calcul du nombre d'interactions d'origine stérique du type (1,2)_e (1,2)_e et (1,2)_g qui destabilisent chacun des états de transition définis et évaluation relative (Tableau 2).

Pour un état de transition de type trigonal (proche des réactifs) les interactions (=O ↔ Ph)_{1,2e}, (=O ↔ Me)_{1,2e} et (=O ↔ H)_{1,2e} sont multipliées par un facteur ω (0,9 < ω < 1) et, en conséquence, les interactions entre l'oxygène coordonné avec l'atome métallique ("O") et les groupes qui l'entourent (interactions 1,2g) sont modifiées par un facteur z (0 < z < 0,1). Dans un état de transition de type tétraédrique, les deux facteurs sont évidemment



opposés: $0 < \omega < 0,1$ et $0,9 < z < 1$. Les valeurs adoptées pour les interactions 1,2g dues au groupement entrant "Me" ont été introduites pour la première fois (Tableau 2); leurs modifications substantielles (30%) n'altèrent pas notablement le résultat ($\pm 4\%$).

Evaluation du contenu énergétique relatif des états de transition définis, effectuée par addition des interactions correspondantes comptabilisées G_i^* (Tableau 2) G_i^* .

Application du principe de Curtin-Hammett généralisé: l'éqn (1) exprime le rapport molaire N_{RR}/N_{RS} des diastéréoisomères 2 RR et 2 RS en fonction des contenus énergétiques relatifs des états de transition correspondants.

$$N_{RR}/N_{RS} = \frac{\sum_i \exp(G_i^*/RT)^{RR}}{\sum_i \exp(G_i^*/RT)^{RS}} \quad (1)$$

La substitution, dans l'expression (1), des contenus énergétiques relatifs $(G_i^*)^{RR}$ et $(G_i^*)^{RS}$ par leurs valeurs

calculées conduit aux résultats suivants: (a) état de transition de type trigonal $N_{RR}/N_{RS} = 0,46$, et $\%RR = 31$; (b) état de transition de type tétraédrique. $N_{RR}/N_{RS} = 3,12$ et $\%RR = 75$.

Bien que cette évaluation ne coïncide pas exactement avec le résultat expérimental (Tableau 1), le traitement décrit permet de déterminer que l'état de transition des réactions étudiées est proche d'un état de transition de type tétraédrique. La comparaison de ce résultat et de celui trouvé pour la condensation de la phényl-3 butanone avec le bromure de phénylmagnésium dans l'éther,⁵ qui conduit à 63% d'alcool 2a (RR, SS) via un état de transition de type trigonal, met en relief la cohérence des deux observations théoriques. Pour les états de transition des deux réactions considérées qui, à partir de cétones distinctes conduisent aux mêmes alcools 2a, le choix d'une hypothèse physique identique nous aurait amenés à prédire une stéréosélectivité opposée (Fig. 3) sur la base des modèles de Karabatsos (K^*) ou de Felkin

Tableau 2. Calcul du nombre d'interactions d'origine stérique du type (1-2)e et (1-2)g qui destabilisent chacun des états de transition définis et évaluation relative (Kj/mole). Contenu énergétique relatif des états de transition trigonal et tétraédrique (G_i^*)

	KJ/mole	ref.	IRR	IRS	HRR	IIRS	IIIRR	IIIRS
(=O-Ph) _{1,2e}	1,67 ^a	4h	1	1	—	—	—	—
(=O-H) _{1,2e}	3,34 ^a	4h	—	—	—	—	1	1
(=O-Me) _{1,2e}	0	4h	—	—	1	1	—	—
(Me-Ph) _{1,2g}	6,27	4h	1	1	—	—	1	1
(Ph-Ph) _{1,2g}	$\geq 17,81$	e	—	—	1	1	1	1
("Me"-Me) _{1,2g}	$\geq 2,60^b$	e	1	—	1	1	—	1
	$\geq 2,90^c$	e						
("Me"-Ph) _{1,2g}	$\geq 5,43^b$	4h	1	1	—	1	1	—
	$\geq 5,85^c$	4h						
("O"-Ph) _{1,2g}	$\geq 12,40^d$	e	1	1	1	—	—	1
("O"-Me) _{1,2g}	$\geq 6,27^d$	4h	—	1	1	1	1	—
G_i^* trigonal			17,1	15,1	22,4	26,5	33,1	20,9
G_i^* tétraédrique			26,4	29,1	37,6	32,3	35,9	38,5

^aInteractions corrigées par w.

^bValeur pour un état de transition de type trigonal.

^cValeur pour un état de transition de type tétraédrique.

^dInteractions corrigées par z.

^eCes valeurs minima ont été itérativement optimisées à partir du calcul de la stéréosélectivité des réactions présentées dans ce travail ainsi que des condensations de CH_3MgBr avec le phényl-2 propanal et la triphényl-1,2,3 méthyl-2 propanone, dans Et_2O et THF (résultats non publiés). Pour un ET^* de type tétraédrique (interactions présentes dans l'état final très développées) la valeur estimée de chaque interaction est supérieure à celle utilisée pour un ET^* de type trigonal (interactions présentes dans l'état final peu développées) mais toujours inférieure à sa valeur dans l'état fondamental.

(F[‡]). L'obtention d'une induction de même sens, dans les deux cas, est l'indice de l'insuffisance de bases théoriques. Mais si nous admettons que les deux systèmes présentent des réactivités différentes (cétones arylées < cétones méthylées) il n'y a pas d'obstacle à ce que l'on puisse prédire une même direction de la stéréosélectivité à partir d'un modèle unique. Il suffit de considérer que, dans l'état de transition du système le moins réactif, le côté de l'attaque sera contrôlé par les interactions qui se développent dans l'état final, tandis que, dans le système le plus réactif le côté préféré d'attaque sera celui qui présente le moins d'encombrement stérique à l'approche du nucléophile. Ces deux alternatives, appliquées à l'un et l'autre processus, justifient la stéréosélectivité observée.

La méthode de Perez-Ossorio permet donc de prédire la réalité expérimentale; les schémas limites qui sont définis, trigonal ou tétraédrique, sont en accord avec un mécanisme péricyclique, étant donné qu'un plus ample développement des liaisons formées correspond à un plus grand degré de rupture des liaisons $\pi_{C=O}$ et Mg-R (état de transition de type tétraédrique) et *vice versa* pour un état de transition de type trigonal. Ce mécanisme, ainsi que la position de l'état de transition trouvée, proche des produits, justifient que la stéréosélectivité ne varie pas avec le solvant. En effet, si la coordination de l'oxygène avec le magnésium atteint un degré important dans l'état de transition, la rupture de la liaison Mg-S se produit également à un degré élevé, de sorte que le système étudié est insensible au changement de solvant. L'obtention d'une induction asymétrique indépendante de la nature du substituant polaire indique que le cours stéréochimique de ces réactions n'est pas sensible aux effets polaires et qu'il n'y a pas de changement mécanistique dû à l'influence des substituants utilisés. Cette observation doit, de toute façon, être cohérente avec la mesure du paramètre de réactivité, ρ de Hammett, que l'on discutera dans le paragraphe suivant.

Cinétiques

Dans le cas de la cinétique de condensation de benzophénones et de CH_3MgBr , Ashby *et al.*¹¹ ont conclu que la réaction est respectivement d'ordre un par rapport au composé carbonyle et au magnésien (espèce monomère). Sur cette base, le rapport des constantes spécifiques de vitesse, k_y/k_x , de deux cétones y et x peut-être calculé par application de l'éqn (2). Elle est déduite des équations de vitesse du second ordre de chaque cétone traitées en tenant compte des conditions réactionnelles de compétition.

$$\log \frac{y_1}{y_0} = \frac{k_y}{k_x} \log \frac{x_1}{x_0} \quad (2)$$

x_0, y_0 = concentrations au temps t_0 des cétones x et y ($x = \mathbf{1a}$).

x_1, y_1 = concentrations correspondantes au temps t_1 .

Pour s'assurer de la validité des résultats, on a mesuré le rapport k_y/k_x pour différentes conversions et travaillé avec trois défauts distincts de CH_3MgBr ($\frac{1}{3}, \frac{1}{4}, \frac{1}{6}$). Dans tous les cas, il a été observé que ce rapport demeure constant dans les limites de l'erreur expérimentale (Tableau 3), indice que, dans le domaine des conversions essayées, l'espèce réactive est le magnésien, non les alcoxydes de magnésium qui se forment dans le milieu réactionnel. Une autre méthode assurant la validité des résultats a été utilisée dans le cas de la cinétique compétitive des cétones $x = \mathbf{1a}$ et $y = \mathbf{1c'}$ par prélèvements de parties aliquotes à différents temps. Dans un domaine de conversions de 8–25% le rapport des constantes de vitesse k_{1c}/k_{1a} demeure invariable.

La corrélation des valeurs trouvées (Tableau 3) en fonction des constantes σ de Hammett¹² conduit à une droite acceptable $\log k_y/k_x = 0,24\sigma - 8,8 \cdot 10^{-4}$ ($r = 0,97$) quand on néglige la valeur k_{1d}/k_{1a} . Cette exception, due à la présence d'un groupement $p\text{-OCH}_3$, a déjà été notée dans d'autres cas.¹³

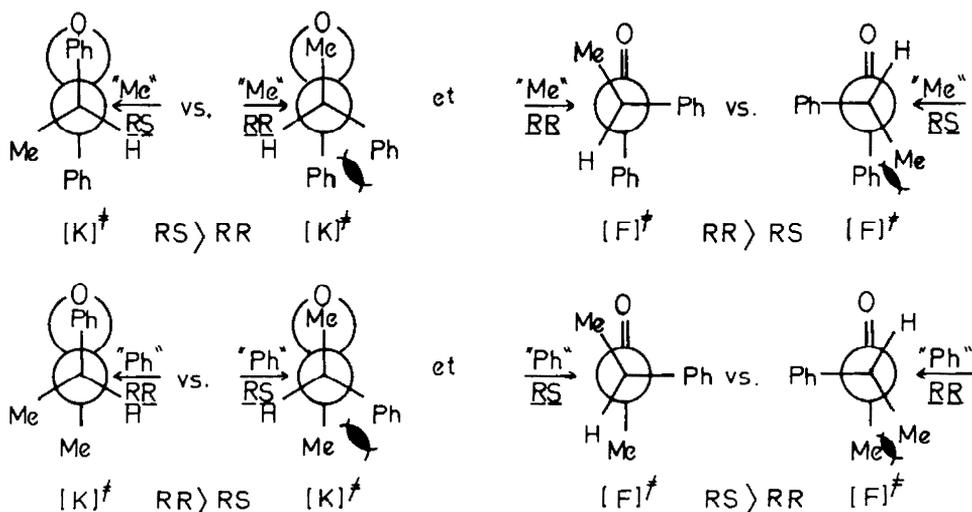


Fig. 3

Tableau 3. Valeurs des rapports des constantes spécifiques de vitesse (k_y/k_x)* pour la condensation de **1a** et **1y** ($y = b, b', c, c', d, d'$) avec CH_3MgBr (0,04 mole/l) dans Et_2O à 30° en fonction des paramètres σ de Hammett¹²

Cétone y	1a	1b	1b'	1c	1c'	1d	1d'
k_y/k_x	1	0,89 ±0,05	0,98 ±0,07	1,05 ±0,07	1,14 ±0,05	0,65 ±0,04	1,05 ±0,04
σ	0	-0,170	-0,069	0,062	0,337	-0,268	0,115

*L'évaluation des concentrations en cétones dans les mélanges a été réalisée en CPV en utilisant le biphenyle comme étalon interne (voir Partie Expérimentale).

La petite valeur de ρ indique clairement le peu de développement de charge sur le carbone lié à l'oxygène. Cela met donc en évidence le grand synchronisme du mécanisme péricyclique et, par là, l'intervention possible d'un état de transition de type tétraédrique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Le phényl-2 propionaldéhyde, les halogénures d'aryle: $\text{X}=\text{pCH}_3, \text{mCH}_3, \text{pF}, \text{mF}$ et le magnésium proviennent de chez Merck Schuchardt. Les bromo-3 et bromo-4 anisoles, le bromométhane ont été fournis par Fluka-Ega. La purification des cétones **1** a été effectuée sur gel de silice 60 (70-230 mesh, Merck) pour chromatographie sur colonnes.

Les spectres IR ont été enregistrés, entre deux faces NaCl, sur spectrophotomètre Perkin-Elmer 257, les spectres RMN (CCl_4) sur Varian A 60, référence interne TMS. Les chromatographies en phase vapeur ont été obtenues sur un appareil Hewlett Packard 5750, détection par ionisation de flamme, gaz vecteur azote. Les points de fusion sont indiqués sans correction (Buchi). Les microanalyses proviennent de l'Institut National de Chimie Organique du CSIC de Madrid.

Procédé général de synthèse des aryl-1 phényl-2 propanones **1**

La condensation de phényl-2 propionaldéhyde et de bromure d'arylmagnésium ($\text{X}=\text{H}, \text{pCH}_3, \text{mCH}_3, \text{p-F}, \text{m-F}, \text{p-OCH}_3$), dans Et_2O ou THF, conduit, à température ambiante, aux aryl-1 phényl-2 propanols correspondants analysés en CPV, IR, RMN. L'oxydation de ces alcools par le réactif de Sarett¹⁴ a permis l'obtention des cétones **1** qui après purification sur colonne de silice (éluant éther de pétrole-ether) ont été identifiées par IR, RMN, analyse. **1a**: $F = 52^\circ$; IR: $\nu_{\text{C=O}} = 1680 \text{ cm}^{-1}$; RMN: δ 1,4 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, CH_3), δ 4,42 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, H), δ 6,94 (m, 8H), 7,58 (m, 2H); calc. C, 85,68; H, 6,71; tr. C, 85,94; H, 6,56%. **1b**: $F = 45^\circ$; IR: $\nu_{\text{C=O}} = 1675 \text{ cm}^{-1}$; RMN: δ 1,4 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, CH_3), δ 2,15 (s, CH_3), δ 4,4 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, H), δ 6,84 (m, 7H), δ 7,48 (d, apparent, 2H); calc. C, 85,68; H, 7,19; tr. C, 85,69; H, 6,97%. **1b'**: $F = 40^\circ$; IR: $\nu_{\text{C=O}} = 1675 \text{ cm}^{-1}$; RMN: δ 1,4 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, CH_3), δ 2,15 (s, CH_3), δ 4,4 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, H), δ 6,95 (m, 7H), δ 7,4 (m, 2H); calc. C, 85,68; H, 7,19; tr. C, 85,52; H, 7,19%. **1c**: IR: $\nu_{\text{C=O}} = 1675 \text{ cm}^{-1}$; RMN: δ 1,41 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, CH_3), δ 4,38 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, H), δ 6,97 (m, 7H), δ 7,61 (m, 2H); calc. C, 78,93; H, 5,74; tr. C, 78,30; H, 5,61%. **1c'**: $F = 30^\circ$; IR: $\nu_{\text{C=O}} = 1680 \text{ cm}^{-1}$; RMN: δ 1,41 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, CH_3), δ 4,38 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, H), δ 6,9 (m, 7H), δ 7,3 (m, 2H); calc. C, 78,93; H, 5,74; tr. C, 79,21; H, 5,71%. **1d**: $F = 56^\circ$; IR: $\nu_{\text{C=O}} = 1670 \text{ cm}^{-1}$; RMN: δ 1,4 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, CH_3), δ 3,58 (s, CH_3), δ 4,37 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, H), δ 6,5 (d, apparent, 2H), δ 6,95 (s apparent, 5H), δ 7,56 (d apparent, 2H); calc. C, 79,97; H, 6,71; tr. C, 80,04; H, 6,46%. **1d'**: IR: $\nu_{\text{C=O}} = 1670 \text{ cm}^{-1}$; RMN: δ 1,4 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, CH_3), δ 3,58 (s, CH_3), δ 4,37 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, H), δ 6,65 (m, 9H).

Préparation et dosage des solutions de CH_3MgBr

Les solutions ont été préparées à partir de Mg desséché par chauffage sous vide (0,1 mm Hg) pendant 3 h et de CH_3Br , en excès, transvasé au système, par distillation moléculaire, à travers un septum. Les solvants ont été purifiés par distillation moléculaire sur LiAlH_4 et collectés dans une ampoule munie d'une chemise interne pour le refroidissement par neige carbonique-acétone et reliée directement au ballon réactionnel. Le dispositif utilisé permet de travailler en absence d'oxygène, sous courant continu d'azote sec. Après décantation, les solutions de magnésium sont transvasées dans une burette connectée directement au ballon ainsi qu'aux lignes de vide et d'azote. Dans tous les cas nous avons obtenu des solutions incolores et transparentes de magnésium.

Le magnésium a été dosé par complexométrie avec l'EDTA et le brome par la méthode de Volhard. Les concentrations des solutions préparées, dans Et_2O et THF, sont décrites dans les Tableaux 1 et 3.

Réactions de condensation

Dans un ballon à quatre cols, équipé d'un agitateur magnétique, connecté directement à la burette contenant les solutions de magnésium et aux lignes de vide et d'azote, on évacue l'air et on établit un fort courant d'azote sec. La solution de CH_3MgBr , en excès (4/1 vs cétone), est transvasée dans le ballon et thermostatée à 30° . Une solution de 10^{-3} mole de cétone dans un minimum de solvant anhydre fraîchement redistillé est injectée dans le ballon à travers un septum. La réaction est maintenue à 30° pendant 24 hr. Le mélange réactionnel est hydrolysé avec 50 cm^3 d'une solution de NH_4Cl saturée. Après extraction à l'éther et séchage sur MgSO_4 , le solvant est évaporé sous vide. L'analyse: par IR et CPV du résidu (Tableau 4) indique, d'une part, que la conversion a été totale dans tous les cas et, d'autre part, que nous n'avons obtenu ni produits secondaires ni réactions d'élimination pendant l'hydrolyse.

Tableau 4. Assignment des configurations relatives (RR, SS) et (RS, SR) de **2** Caractéristiques chromatographiques* des alcools diastéréoisomères **2**

paramètres	Alcools					
	2a	2b	2b'	2c	2c'	2d'
temp ($^\circ\text{C}$)	176	188	192	175	180	210
t_r (min)	91	88	65	89	77	70
t_p (min)	97	98	73	95	84	77

*Apiezon 15° (chromosorb W-AW-DMCS, 2m, $\frac{1}{4}$, flux 40 ml/min).

Nous avons effectué cette assignment par comparaison des caractéristiques RMN des alcools **2** avec les données bibliographiques⁸ des alcools de référence **2a**. Nous décrivons, ci-après, les signaux des spectres RMN qui

permettent de différencier les diastéréoisomères (*RR*, *SS*) et (*RS*, *SR*), nommés respectivement α et β .

β -2a: δ 1,06 (d, $J = 7$ Hz, CH_3), δ 1,22 (s, CH_3).
 α -2a: δ 1,17 (d, $J = 7$ Hz, CH_3), δ 1,40 (s, CH_3).
 β -2b: δ 1,00 (d, $J = 7$ Hz, CH_3), δ 1,2 (s, CH_3).
 α -2b: δ 1,12 (d, $J = 7$ Hz, CH_3), δ 1,37 (s, CH_3).
 β -2b': δ 1,02 (d, $J = 7$ Hz, CH_3), δ 1,20 (s, CH_3).
 α -2b': δ 1,15 (d, $J = 7$ Hz, CH_3), δ 1,39 (s, CH_3).
 β -2c: δ 1,03 (d, $J = 7$ Hz, CH_3), δ 1,20 (s, CH_3).
 α -2c: δ 1,14 (d, $J = 7$ Hz, CH_3), δ 1,37 (s, CH_3).
 β -2c': δ 1,00 (d, $J = 7$ Hz, CH_3), δ 1,24 (s, CH_3).
 α -2c': δ 1,16 (d, $J = 7$ Hz, CH_3), δ 1,40 (s, CH_3).
 β -2d: δ 1,03 (d, $J = 7$ Hz, CH_3), δ 1,20 (s, CH_3).
 α -2d: δ 1,16 (d, $J = 7$ Hz, CH_3), δ 1,40 (s, CH_3).
 β -2d': δ 1,05 (d, $J = 7$ Hz, CH_3), δ 1,23 (s, CH_3).
 α -2d': δ 1,17 (d, $J = 7$ Hz, CH_3), δ 1,40 (s, CH_3).

De même que pour le couple α -2a, β -2a, l'analyse CPV indique, dans tous les cas (Tableau 4), que l'alcool α est toujours moins retenu que le diastéréoisomère β .

Analyse des mélanges d'alcools

Elle a été menée en CPV ou en RMN, les alcools 2d se décomposant totalement en CPV quelles que soient les conditions. En RMN, la séparation totale des signaux a été obtenue par addition de $\text{Eu}(\text{fod})_3$ à la solution. En CPV, l'analyse a été effectuée dans les conditions indiquées dans le Tableau 4.

Cinétiques compétitives

Le traitement de l'éqn (2) en fonction des données chromatographiques conduit à l'éqn (3):

$$\log \frac{S'_{y_1}}{S_{y_1}} \cdot \frac{S_0}{S'_0} = \frac{k_y}{k_x} \log \frac{S'_{x_1}}{S_{x_1}} \cdot \frac{S_0}{S'_0} \quad (3)$$

S_0 , S_{y_1} et S_{x_1} sont les surfaces des pics des cétones x , y et d'étalon interne au temps t_1 , auxquelles correspondent les surfaces S'_{y_1} , S'_{x_1} , S'_0 à t_1 . Le biphenyle (ϕ_2) est utilisé comme référence interne en tant que facteur d'homologation des chromatogrammes aux deux temps considérés. Les conditions opératoires sont identiques à celles indiquées pour les réactions de condensation quant au dispositif, à la préparation du solvant et de la solution de CH_3MgBr . Une solution équimoléculaire de cétone de référence 1a, de cétone substituée et d'étalon est injectée dans le ballon réactionnel. Après avoir prélevé un échantillon pour l'analyse à t_1 , et thermostaté à 30°, on additionne, à partir de la burette, une quantité calculée de CH_3MgBr de façon à travailler en défaut molaire de magnésien de 1:3, 1:4, 1:6 (rapport $\text{CH}_3\text{MgBr}/1\text{a} + 1\text{y}$). La concentration initiale de chaque cétone dans le milieu réactionnel, comprise entre $0,5 \cdot 10^{-1}$ et 10^{-1} mole l^{-1} , est déterminée par la concentration en magnésien constante ($4,0 \cdot 10^{-2}$ mole l^{-1} , espèce monomère) et le rapport magnésien/cétone. Après 15 s de réaction, l'hydrolyse est effectuée par addition d'une solution saturée de NH_4Cl . Après séchage sur MgSO_4 et évaporation du solvant, les résidus sont analysés en CPV. Nous rapportons, ci-dessous, les conditions d'analyse pour chaque couple de cétones.

1a, 1b: Carbowax 20M, 10%, Chromosorb P 80-100, 2m, $\frac{1}{2}$, flux 90 ml/min, temp. 210°, ϕ_2 16 min, 1a 71 min. 1b 105 min. 1a, 1b': mêmes conditions, 1b' 88 min. 1a, 1c: FFAP 15%, Chromosorb W-AW-DMCS 80-100, 2m, $\frac{1}{8}$, flux 30 ml/min, temp. 170°, ϕ_2 19 min, 1c 51 min, 1a 57 min. 1a, 1c': FFAP 15%, Chromosorb W-AW-DMCS 80-100, 1m, $\frac{1}{8}$, flux 40 ml/min, temp. 165°, ϕ_2 5 min, 1c' 24 min, 1a 30 min. 1a, 1d: Apiezon 15%, Chromosorb W-AW-DMCS 60-80, 2m, $\frac{1}{2}$, flux 50 ml/min, programmation de température 188° (18 min) 2°C/min jusqu'à 245°C, ϕ_2 11 min, 1a 30 min, 1d 50 min. 1a, 1d': FFAP 15% Chromosorb W-AW-DMCS 80-100, 1m, $\frac{1}{8}$, flux 50 ml/min, temp. 180° élevée à 200° après détection de 1a, ϕ_2 3 min, 1a 16 min, 1d' 34 min.

Il est entendu que soit les pics des alcools formés (2a, 2c, 2c', 2d') soit les pics des produits de décomposition des alcools en chromatographie (2a, 2b, 2b' sur Carbowax et 2d sur Apiezon) n'interfèrent pas avec ceux des cétones.

BIBLIOGRAPHIE

- D. J. Cram et F. A. Abd-Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 5828 (1952); ²G. J. Karabatsos, *Ibid.* **89**, 1367 (1967); ³M. Cherest, H. Felkin et N. Prudent, *Tetrahedron Letters* 2199 (1968).
- Nguyen Trong Anh et O. Eiscnstein, *Nouveau J. de Chimie* **1**, 61 (1977).
- F. Fernández-González et R. Pérez-Ossorio, *An. Quim.* **68**, 1411 (1972).
- F. Fernández-González et R. Pérez-Ossorio, *Ibid.* **69**, 101 (1973); ⁵C. Alvarez-Ibarra, F. Fernández-González, A. García-Martínez, R. Pérez-Ossorio et M. L. Quiroga, *Tetrahedron Letters* 2715 (1973); ⁶F. Fernández-González, R. Pérez-Ossorio et M. L. Quiroga, *An. Quim.* **70**, 536 (1974); ⁴F. Fernández-González, R. Pérez-Ossorio et M. L. Quiroga, *Ibid.* **70**, 917 (1974); ⁷F. Fernández-González, R. Pérez-Ossorio et J. Plumet, *Ibid.* **71**, 208 (1975); ⁸C. Alvarez-Ibarra, F. Fernández-González et R. Pérez-Ossorio, *Ibid.* **71**, 412 (1975); ⁹C. Alvarez-Ibarra, A. I. Blanch, F. Fernández-González, A. García-Martínez, R. Pérez-Ossorio, J. Plumet et M. L. Quiroga, *Rev. Real. Acad. Ciencias Exactas, Fis y Nat.*, Tomo Homenaje al Prof. D. Manuel Lora-Tamayo, Madrid, 1975; ¹⁰C. Alvarez-Ibarra, F. Fernández-González et R. Pérez-Ossorio, *An. Quim.* **72**, 661 (1976); ¹¹A. García-Martínez, R. Pérez-Ossorio et J. Plumet, *Ibid.* **72**, 873 (1976).
- R. Pérez-Ossorio, A. Pérez-Rubalcaba et M. L. Quiroga, présentée pour publication.
- E. C. Ashby, J. Laemmle et H. M. Neumann, *Acc. Chem. Res.* **7**, 272 (1974) et références citées.
- Holm, *Tetrahedron Letters* 3329 (1966).
- A. García-Martínez et R. Pérez-Ossorio, *An. Quim.* **65**, 791 (1969).
- E. C. Ashby et T. L. Wieseman, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 189 (1978).
- G. J. Karabatsos et N. Hsi, *Ibid.* **87**, 2869 (1965).
- E. C. Ashby, H. M. Neumann, F. W. Walker, J. Laemmle et Li-Chung Chao, *Ibid.* **95**, 3330 (1973).
- L. P. Hammett, *Chem. Rev.* **35**, 125 (1935).
- The Hammett Equation, C. D. Johnson, Cambridge University Press, 1973.
- R. Ratcliffe et R. Rodehortst, *J. Org. Chem.* **35**, 4000 (1970).