

## CANADIAN THESES ON MICROFICHE

## THÈSES CANADIENNES SUR MICROFICHE



National Library of Canada  
Collections Development Branch

Canadian Theses on  
Microfiche Service

Ottawa, Canada  
K1A 0N4

Bibliothèque nationale du Canada  
Direction du développement des collections

Service des thèses canadiennes  
sur microfiche

### NOTICE

The quality of this microfiche is heavily dependent upon the quality of the original thesis submitted for microfilming. Every effort has been made to ensure the highest quality of reproduction possible.

If pages are missing, contact the university which granted the degree.

Some pages may have indistinct print especially if the original pages were typed with a poor typewriter ribbon or if the university sent us an inferior photocopy.

Previously copyrighted materials (journal articles, published tests, etc.) are not filmed.

Reproduction in full or in part of this film is governed by the Canadian Copyright Act, R.S.C. 1970, c. C-30. Please read the authorization forms which accompany this thesis.

**THIS DISSERTATION  
HAS BEEN MICROFILMED  
EXACTLY AS RECEIVED**

### AVIS

La qualité de cette microfiche dépend grandement de la qualité de la thèse soumise au microfilmage. Nous avons tout fait pour assurer une qualité supérieure de reproduction.

S'il manque des pages, veuillez communiquer avec l'université qui a conféré le grade.

La qualité d'impression de certaines pages peut laisser à désirer, surtout si les pages originales ont été dactylographiées à l'aide d'un ruban usé ou si l'université nous a fait parvenir une photocopie de qualité inférieure.

Les documents qui font déjà l'objet d'un droit d'auteur (articles de revue, examens publiés, etc.) ne sont pas microfilmés.

La reproduction, même partielle, de ce microfilm est soumise à la Loi canadienne sur le droit d'auteur, SRC 1970, c. C-30. Veuillez prendre connaissance des formules d'autorisation qui accompagnent cette thèse.

**LA THÈSE A ÉTÉ  
MICROFILMÉE TELLE QUE  
NOUS L'AVONS REÇUE**

LA STEREOCHIMIE DE L'ADDITION NUCLEOPHILE  
SUR LA FONCTION CARBONYLE : EFFET ANTIPERIPLANAIRE

par

MARIA STANCIULESCU

Thèse de Maîtrise présentée à  
l'École des Etudes Graduées  
de l'Université d'Ottawa.

UNIVERSITE D'OTTAWA  
OTTAWA , CANADA , 1985

© M. Stanciulescu , Ottawa , Canada , 1985



UNIVERSITÉ D'OTTAWA  
UNIVERSITY OF OTTAWA

RECONNAISSANCES

J'aimerais exprimer mes sincères remerciements au Dr. R.R. Fraser pour ses conseils et son inspiration durant mes études graduées.

J'aimerais aussi remercier M.Raj Capoor pour les spectres de RMN XL-300 MHz et FT - 80 ,qu'il a fait pour ce travail.

## RESUME

Les facteurs qui influencent l'addition nucléophile sur le carbonyle des cétones ont été étudiés pour le composé biaryl-cycloheptadiénone, 1, et ses dérivés méthylés en position  $\alpha$  (quasi-axiale et quasi-équatoriale), 2 et 3, et en positions  $\alpha$  et  $\alpha'$  (quasi-diaxiales et quasi-diéquatoriales), 4 et 5. Une étude comparative de chaque dérivé méthylé par rapport à la cétone 1, a été faite par l'intermédiaire de l'effet isotopique  $^{18}\text{O} \longrightarrow ^{13}\text{C}$  observé dans le spectre de RMN- $^{13}\text{C}$  au cours de la réaction d'addition-élimination de l'eau - $^{18}\text{O}$ , sur le carbonyle de ces cétones ( $\text{H}_2^{18}\text{O}$  d'un enrichissement de 97,2 ou 98,3 at. %  $^{18}\text{O}$ ).

Le pourcentage d'échange lors des mesures cinétiques a été donné par la hauteur des pics de  $^{13}\text{C}$  du groupe carbonyle ( $^{18}\text{O}$ ). Pour ces mesures cinétiques nous nous sommes servi d'un appareil de RMN, XL-300.

Les rapports des constantes de vitesse ( $k_1/k_2$ ,  $k_1/k_3$ ,  $k_2/k_3$ ,  $k_3/k_4$  et  $k_4/k_5$ ) nous ont permis d'estimer les diagrammes énergétiques des réactions étudiées, de calculer  $\Delta\Delta G^\ddagger$  et interpréter l'instabilité de l'état de transition de chaque réaction en fonction des effets des substituants.

a) Les effets stériques se sont avérés très importants dans cette réaction. Une valeur minimum de 4,6 kcal/mole a été attribuée à l'instabilité de l'état de transition due aux effets stériques (0,9 kcal/mole est dû à l'effet de torsion, interaction gauche :  $\text{C}-\text{CH}_3 \longleftrightarrow \text{C}-\text{OH}$ , et 1,4 kcal/mole dû aux interactions stériques qui apparaissent lors de la rehybridation de C du carbonyle :  $\text{C}-\text{CH}_3 \longleftrightarrow \text{Ar}$ ).

La vitesse de réaction du composé 5 s'est avérée beaucoup

diminuée. Ce ralentissement nous l' avons attribué aux effets stériques.

b) Une stabilité remarquable de l' état de transition de la réaction d'addition -élimination a été observée pour le composé 4 ( dérivé diméthylé en positions  $\alpha$  et  $\beta$  quasi-axiales ). Cette stabilité a été attribuée à l' effet antipériplanaire , que nous l' avons estimé à une valeur énergétique de minimum -1,9 kcal/mole. L'effet dû à une liaison  $\sigma_{C-CH_3}$  s'est avéré supérieur à celui dû à une liaison  $\sigma_{C-H}$  en position antipériplanaire à la direction d'attaque du nucléophile ( $OH^-$ ).

TABLE DES MATIERES

	<u>Page</u>
RECONNAISSANCES	i
RESUME	ii
TABLE DES MATIERES	iv
FIGURES	vi
TABLEAUX	viii
INTRODUCTION	
A . Aspect général de la fonction carbonyle	1
B . Addition nucléophile sur le groupe carbonyle. Induction asymétrique 1-2	
1. Etude sur l'induction asymétrique 1-2 , preuve de la stéréochimie de l'addition nucléophile	2
2. Modèles de l' état de transition de l'induction asymétrique	3
3. Interpretation du modèle de Felkin. L'effet de l'antipériplanéité	6
4. Influences stériques sur la stéréochimie de l' addition nucléophile	8
5. Influence de la structure du substrat sur l' addition nucléophile	10
6. Angle d'attaque : nucléophile $\longrightarrow$ C=O	13
7. Influence de la nature du nucléophile	15
8. Conséquences	17
9. Caractéristiques de cette recherche	20
ETUDE DE L'ADDITION NUCLEOPHILE SUR LE CARBONYLE DES CYCLO -	
HEPTANONES : <u>1</u> , <u>2</u> , <u>3</u> , <u>4</u> et <u>5</u> .	
1. Introduction	23
2. La synthèse du composé <u>1</u>	23

	Page
3. La synthèse du composé <u>2</u>	25
4. La synthèse des composés <u>3</u> , <u>4</u> et <u>5</u>	27
5. Etude de la stéréochimie des composés <u>3</u> , <u>4</u> et <u>5</u>	27
6. L'échange isotopique de $^{16}\text{O}$ par $^{18}\text{O}$	29
7. Rapport des constantes de vitesse et $\Delta\Delta G^\ddagger$ correspondants	31
8. L'état de transition et le diagramme énergétique des réactions d'échange isotopique	31
9. Conclusion	37
PARTIE EXPERIMENTALE	
1. Aspect général	39
2. La préparation des solutions pour les mesures cinétiques	40
3. L'isolement des produits du mélange réactionnel	41
4. La synthèse de diméthyl-4',1" dibenzocyclohepta-1,2,3,4,dièn-1,3,one-6	41
5. Caractéristiques spectrales de la biaryl-cycloheptadiénone <u>1</u>	44
6. Synthèse des dérivés méthylés en $\alpha$ et $\alpha'$ du carbonyle de la biaryl-cycloheptadiénone	45
a) Méthyl-5 (quasi-équatoriale) biaryl-cycloheptadiénone, <u>2</u>	45
b) Méthyl-5 (quasi-axiale) biaryl-cycloheptadiénone, <u>3</u>	48
c) Diméthyl-5,7 (quasi-diaxial) biaryl-cycloheptadiénone, <u>4</u>	50
d) Diméthyl-5,7 (quasi-diéquatoriale) biaryl-cycloheptadiénone, <u>5</u>	51
7. Mesures de constantes de vitesse de la réaction d'échange	52
a) Mesure de $k_1/k_2$ ; réaction 1	53
b) Mesure de $k_1/k_3$ ; réaction 2	54
c) Mesure de $k_2/k_3$ ; réaction 3	55
d) Mesure de $k_3/k_4$ ; réaction 4	55
e) Mesure de $k_4/k_5$ ; réaction 5	56
REFERENCES	61

FIGURES

	<u>Page</u>
1. Etude comparative des modèles de l'état de transition	5
2. Attaque syn- et antipériplanaire	6
3. Interaction de torsion	7
4. Interactions orbitales	7
5. Effet stérique d'approche	9
6. Effets stériques de compression	9
7. Effets stériques de torsion	10
8. Attaque axiale favorisée	10
9. Attaque endo- favorisée	11
10. Attaque axiale ou équatoriale	12
11. Optimisation de la géométrie de l'état de transition	14
12. Etude théorique sur l'optimisation de l'angle d'attaque	14
13. Interactions dues au volume du nucléophile	15
14. Electrons $\pi$ orientation anti- ou syn- face au lien C=C	18
15. Interactions orbitales : $\pi_{CO}^* - \pi_{C=C}^*$	18
16. Orientation anti- de $\sigma_{C_2-R}^*$	19
17. Interactions orbitales $n - \sigma_{C-Nu}^*$	19
18. Etat de transition -mécanisme cyclique concerté	20
19. Représentation schématique des R (-H ou -CH <sub>3</sub> ) en positions $\alpha$ et $\alpha'$	27
20. Proton impliqué dans EON	28
21. Graphique 1, composés <u>1</u> et <u>2</u>	30
22. Diagramme énergétique de la réaction d'échange de <u>1</u>	32
23. Diagramme énergétique composés <u>1</u> et <u>2</u>	32
24. Interaction de torsion, <u>2</u>	33

	<u>Page</u>
25. Diagramme énergétique des composés <u>1</u> et <u>3</u>	33
26. Interactions stériques lors de la pyramidalisation, <u>3</u>	34
27. Diagrammes énergétiques des composés : <u>1</u> , <u>3</u> et <u>4</u>	35
28. Antipériplanéité	35
29. Interactions stériques, <u>5</u>	36
30. Graphique 2, composés : <u>2</u> et <u>3</u>	58
31. Graphique 3, composés : <u>3</u> et <u>4</u>	59
32. Graphique 4, composés : <u>4</u> et <u>5</u>	60

TABLEAUX

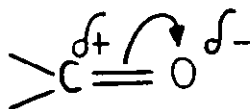
	<u>Page</u>
1. Constantes de vitesse de l'addition de l'ion sulfite et de l'hydroxylamine	11
2. Attaque axiale sur la cyclohexanone et hétérocyclohexanone	12
3. Addition de réactif de Grignard sur la hydrotropaldéhyde	16
4. Rapport des constantes de vitesse et $\Delta\Delta G^\ddagger$ correspondants	31
5. Constantes de vitesse des cétones : <u>1</u> , <u>2</u> , <u>3</u> et leurs rapports	53
Mesures des constantes de vitesse	
6. Composé <u>1</u>	53
7. Composé <u>2</u>	54
8. Composés <u>1</u> et <u>3</u>	54
9. Composé <u>2</u>	55
10. Composé <u>3</u>	55
11. Composé <u>4</u> (réaction 4)	55
12. Composé <u>4</u> (réaction 5)	56
13. Composé <u>5</u>	57

## INTRODUCTION

### A . Aspect général de la fonction carbonyle

L'intérêt synthétique des réactions hétérolytiques du groupe carbonyle a été souligné par le nombre important de travaux publiés à ce sujet. Le groupe carbonyle représente une des fonctions les plus réactives à cause de sa grande polarité et de la mobilité élevée de ses électrons.

La polarité du lien carbonyle rend les aldéhydes et les cétones le site des importantes réactions hétérolytiques. Ces réactions ont lieu dans une première étape par une attaque nucléophile à l'atome de carbone, ou par une attaque électrophile à l'atome d'oxygène.



Les influences électroniques et stériques des atomes ou des groupes d'atomes qui sont liés aux deux valences du carbone, sont responsables de la stéréochimie des réactions d'addition sur le groupe carbonyle. La nature du nucléophile et du solvant joue un rôle important dans la réaction d'addition nucléophile. Parmi les diverses facettes de cette réaction la question de la stéréochimie lorsque la fonction carbonyle possède deux faces diastéréotopes a très vite suscité un intérêt particulier. Pour expliquer les résultats observés, plusieurs modèles d'état de transition ont été proposés. Leur

faculté de prédiction du bilan réactionnel s'avère en général, qualitativement bonne, même excellente en série acyclique, tandis qu'en série cyclique, dont le prototype reste le squelette cyclohexanoïque, un taux d'échecs, tel que leur remise en cause s'est rapidement imposée.

L'abondante littérature récente est surtout consacrée aux réactions d'addition d'hydrures métalliques<sup>(1)</sup>, d'organomagnésiens<sup>(2)</sup> ou d'autres nucléophiles tel que  $\text{SO}_3\text{H}^-$  (3),  $\text{RSH}$ <sup>(4)</sup> et  $\text{NH}_2\text{OH}$ <sup>(5)</sup>.

## B. Addition nucléophile sur le groupe carbonyle. Induction asymétrique 1-2.

### 1. Etudes sur l'induction asymétrique 1-2, preuve de la stéréochimie de l'addition nucléophile.

Au début de ce siècle McKenzie et Wren<sup>(6)</sup> et plus tard Tiffeneau et Lévy<sup>(7)</sup> ont mis l'accent sur l'aspect stéréochimique de l'attaque des organomagnésiens sur des dérivés carbonylés, mais, c'est surtout depuis les travaux de Cram et al.<sup>(8)</sup> dans les années 1950 qu'un nombre considérable de travaux ont été consacrés à la recherche des facteurs qui influencent l'induction asymétrique. La stéréochimie de l'addition nucléophile sur les composés carbonylés acycliques ne comportant pas d'hétéroatomes sur le carbone asymétrique, peut être prédite par la règle de Cram<sup>(8)</sup>. Cette règle est basée sur les considérations suivantes:

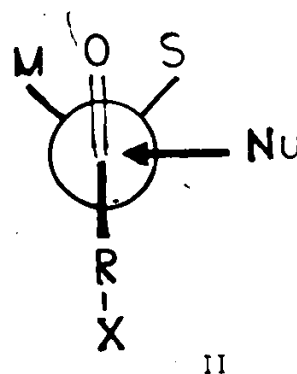
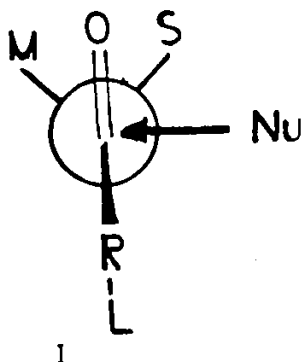
- a)-l'oxygène du carbonyle est probablement complexé avec le réactif et solvaté, ce qui le fait devenir le plus gros groupe de la molécule; en conséquence, il tendra à s'orienter entre les deux plus petits groupes du carbone asymétrique adjacent;
- b)-le réactif nucléophile arrivera du côté le moins encombré, c'est-à-dire du côté du plus petit groupe. L'explication de cette règle sera illustrée

par le modèle de Cram, présenté dans la section suivante.

Malgré le succès de la règle, la question restait posée quant à la validité du modèle comme état de transition. La géométrie de l'état de transition lors de l'attaque des cétones cycliques et aliphatiques par des réactifs nucléophiles reste depuis 35 ans un sujet de discussion sans cesse renouvelé. En supposant que dans la grande majorité des cas, on peut appliquer le principe de Curtin-Hammett<sup>(9)</sup>, la stabilité de l'état de transition permet de donner une interprétation cohérente du déroulement stéréochimique de l'addition nucléophile.

## 2. Modèles de l'état de transition de l'induction asymétrique 1-2

Un premier modèle de l'état de transition de l'induction asymétrique 1-2, a été donné par Cram<sup>(8)</sup> en 1950.

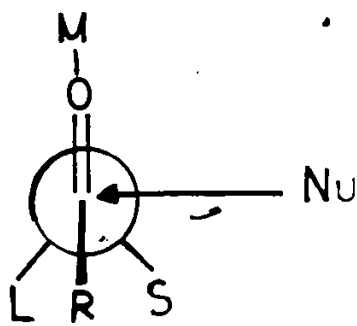


Dans le modèle de Cram seulement un conformère a été retenu, celui-ci dans lequel le groupe carbonyle bissecte les liaisons adjacentes C-M et C-S (L, M, S étant respectivement les substituants : grand, medium et petit). Le produit majeur provient d'une attaque nucléophile du côté du substituant le plus petit.

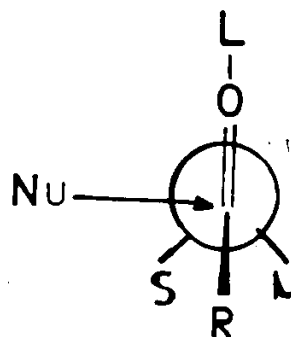
Plus tard, en 1959, Cornforth présente un autre modèle de l'induction asymétrique<sup>(10)</sup>. Le modèle de Cornforth (II) est une variante du modèle de Cram (I), où un des substituants (L, M, S) est un groupe hautement polaire (ex. un

atome d'halogène). Cornforth a placé le substituant polaire le plus loin possible de l'atome d'oxygène, en d'autres mots, l'halogène joue le rôle de substituant L.

Un autre modèle, le modèle de Karabatsos<sup>(11)</sup>, a été proposé quelques années plus tard. Karabatsos considère deux conformères, où le carbonyle éclipse le lien C-M (IIIa) et où le lien C-L (IIIb).



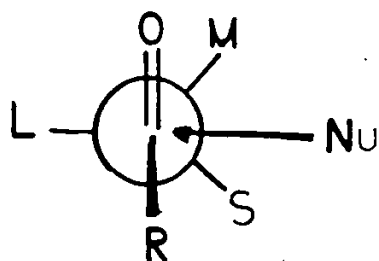
IIIa, majeur



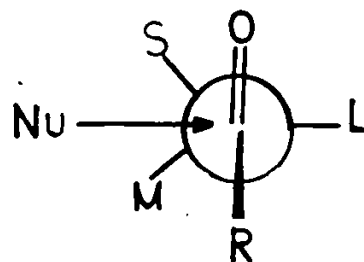
IIIb, mineur

Dans ce modèle, le nucléophile approche le carbone du carbonyle aussi du côté le moins encombré. Il y a une préférence pour le conformère IIIa.

En 1968, Felkin, proposait un modèle de l'état de transition où le lien en formation C-Nu, doit bissecter les liens C-M et C-S<sup>(12)</sup>.



IVa, majeur

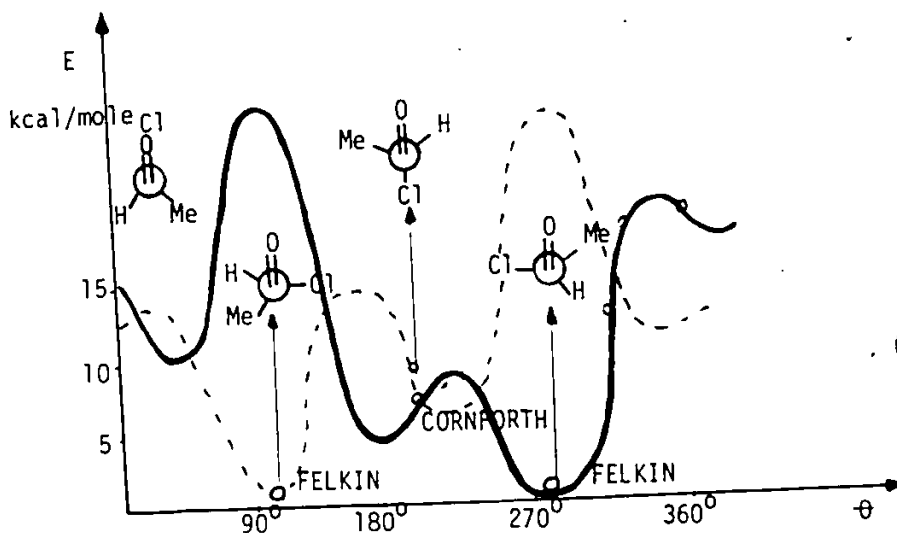


IV b, mineur

N.T. Anh et Eisenstein<sup>(13)</sup> ont effectué des calculs ab initio (ST0,3G) sur des différentes conformations des états de transition de ce type. On prend

comme exemple le calcul théorique de la supermolécule formée par un nucléophile, soit  $H^-$  et le substrat chiral chloro-2-propanal. Le nucléophile a été placé sur l'une ou l'autre face du carbonyle, à la verticale de  $C_1$  et à une distance de  $1,5 \text{ \AA}$ . Les énergies de 24 états de transition ont été calculées par la méthode ab initio (STO-3G). Sur la Figure 1, on a porté en abscisses les angles de rotation autour de  $C_1-C_2$  et en ordonnées les énergies relatives. La courbe pleine correspond aux états de transition conduisant au produit majoritaire et la courbe en tirets correspond au produit minoritaire.

Figure 1. Etude comparative des modèles de l'état de transition.

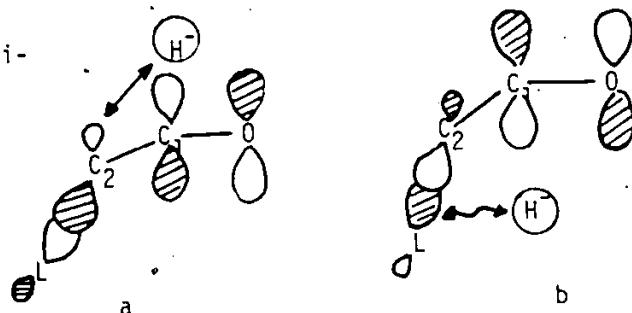


La courbe de la Figure 1, montre que les états de transition de Felkin ont une très faible énergie relative. La présence du Cl sur la molécule du substrat peut favoriser la réaction de l'addition nucléophile et pour lever cette objection, une 2<sup>ème</sup> série de calculs ont été effectués en prenant comme substrat chiral le méthyle-2-butanal. De nouveau on a constaté que les états de transition de Felkin sont localisés sur les minima relatifs, alors que ceux de Cram et de Karabatsos sont bien plus hauts (  $2,7 \text{ kcal/mole}$  en énergie relative ). On peut donc admettre que pour l'induction asymétrique 1-2, il est suffisant de considérer les états de transition de Felkin.

### 3. Interprétation du modèle de Felkin .L'effet de l'antipériplanéité.

N.T. Anh et ses coll.<sup>(13)</sup> interprètent la stabilité du modèle de l'état de transition de Felkin comme une conséquence due à l'antipériplanéité entre la liaison qui se forme et celle existante sur le carbone asymétrique voisin (C<sub>2</sub>-L). Au cours de la réaction, la plus forte interaction se produit entre HOMO du nucléophile et LUMO du substrat. Tout ce qui abaisse la  $\pi^*_{CO}$  augmente cette interaction et stabilise l'état de transition. Cette situation correspond à la géométrie dans laquelle le lien C<sub>2</sub>-L est parallèle au système  $\pi$  et dans ce cas il y a un bon recouvrement entre les orbitales  $\pi^*_{CO}$  et  $\sigma^*_{C_2-L}$  en stabilisant le LUMO. Le nucléophile peut attaquer ce conformère dans une stéréochimie antipériplanaire ou syn-périplanaire.

Figure 2. Attaque syn- et anti-périplanaire

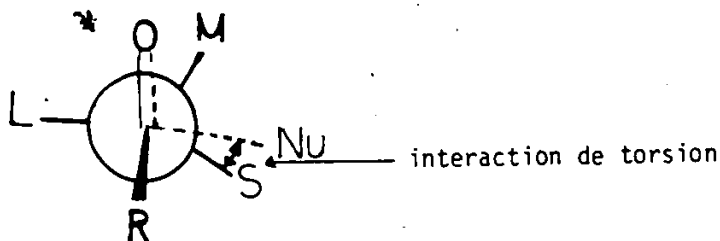


L'attaque syn (Figure 2b) est défavorisée pour deux raisons:

- elle présente un recouvrement en opposition de phase entre  $H^-$  et  $\sigma^*_{C_2-L}$  (à l'état de transition);
- il y a aussi une éclipse des liens C<sub>1</sub>-H<sup>-</sup> et C<sub>2</sub>-L. Selon les calculs théoriques de Anh et plus tard de Houk<sup>(14)</sup> dans une réaction d'addition nucléophile qui implique une induction asymétrique 1-2, l'antipériplanéité entre les liens Nu - C<sub>1</sub> et  $\sigma^*_{C_2-L}$  doivent conduire tout naturellement aux états de transition les plus stables. Cet effet d'antipériplanéité inclue l'interaction de torsion introduite par Felkin<sup>(12)</sup>. L'interaction de torsion joue un rôle particulièrement décisif dans le contrôle de la stéréochimie des

composés carbonyliques cycliques. Elle est définie comme le résultat d'une éclipse partielle entre la liaison C---Nu en cours de formation et les liaisons C-S axiale en  $\alpha$  ou  $\alpha'$  de  $>C=O$ . (Figure 3).

Figure 3 .Interaction de torsion.



L'importance des interactions de torsion dépend de l'angle dièdre formé par les deux liaisons.

L'intérêt porté aux effets électroniques ne s'est pas arrêté à l'influence spatiale exercée par les substituants. A cet égard, Klein<sup>(15)</sup> et Ashby<sup>(16)</sup> ont proposé plusieurs schémas d'interactions entre les orbitales moléculaires capables de modifier la symétrie initiale du nuage  $\pi$  du carbonyle. Dans la théorie de distorsion orbitalaire, on prévoit qualitativement la grandeur du LUMO par rapport au plan du groupe carbonyle. La face du carbonyle où LUMO est plus large ou distorsioné, est considérée la plus favorisée à l'attaque nucléophile. Pour les interactions orbitales  $\sigma^*-\pi^*$  Ashby et Boone<sup>(16)</sup> proposent les représentations suivantes (Figure 4 a et b); les études ont été faites sur la cyclohexanone.

Figure 4 .Interactions orbitales



Dans la Figure 4 a, il y a une interaction de type  $\beta$  C-C,  $\sigma^*-\pi^*$

en favorisant l'attaque équatoriale, le LUMO étant distorsioné du côté équatoriale, tandis que la Figure 4b représente un type  $\beta$  C-H  $\sigma^*-\pi^*$ , en favorisant l'attaque axiale; le LUMO est distorsioné du côté axiale. Selon les calculs théoriques de Anh<sup>(13)</sup>, la stabilisation due à la distorsion orbitalaire n'excède pas à 1 kcal/mole, ce qui est faible par rapport à 5-10 kcal/mole de stabilisation due à l'effet antipériplanaire.

L'interaction de torsion de Felkin<sup>(12)</sup>, la distorsion orbitalaire de Klein<sup>(15)</sup> et l'effet antipériplanaire de Anh<sup>(13)</sup> sont de nature électronique et non stérique. Ashby et Boone<sup>(17)</sup> considèrent que ces trois concepts prévoient le même résultat stéréochimique et ils les nomment des facteurs antipériplanaires.

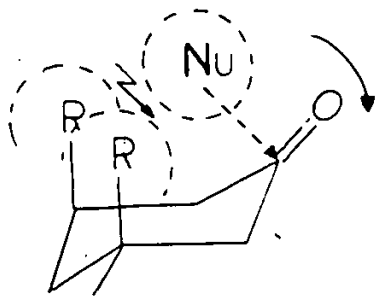
#### 4. Influences stériques sur la stéréochimie de l'addition nucléophile

Dauben et al.<sup>(18)</sup> ont proposé une conception plus dynamique de l'état de transition. Ils disaient que la stéréochimie de la réaction de réduction d'une cétone encombrée conduit à l'alcool thermodynamiquement le moins stable, l'attaque nucléophile étant contrôlée par des facteurs stériques "Steric Approach Control", tandis que celle d'une cétone non-encombrée, produit surtout l'alcool le plus stable, à travers un état de transition proche des produits "Product Development Control". Le concept "Steric Approach Control" qui suppose un état de transition précoce a été généralement accepté, tandis que "Product Development Control" a soulevé des critiques et plusieurs alternatives ont été apportées pour expliquer la formation du produit thermodynamiquement le plus stable, comme les facteurs antipériplanaires<sup>(17)</sup> ou l'encombrement stérique<sup>(19,20)</sup>. J.R. Richer<sup>(20)</sup> a fait remarquer le rôle stérique que pourraient jouer les hydrogènes axiaux en 3 et 5 (sur la face axiale) en fonction de la longueur de la liaison qui se forme

dans l'état de transition. Landor et Regan<sup>(21)</sup> ont considéré que l'attaque se faisait toujours par la face équatoriale. Lamaty et al.<sup>(1)</sup> ont rapporté une étude systématique des effets stériques qui régissent la stéréochimie de la réaction de réduction de la fonction carbonyle par des borohydrures métalliques. On peut distinguer deux types d'effets stériques :

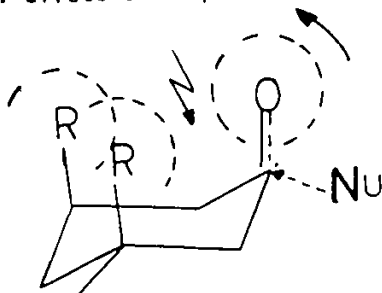
- a)-effets stériques de non-liaison (ou à longue distance);
- b)-effets stériques de torsion.

Les effets stériques de non-liaison sont des répulsions du type Van der Waals. Ils se manifestent, -soit entre le nucléophile et les substituants situés sur la face d'attaque du carbonyle (Figure 5) et qui renferment l'interaction dans l'état de transition, nommés-effets stériques d'approche; Figure 5 .Effet stérique d'approche.



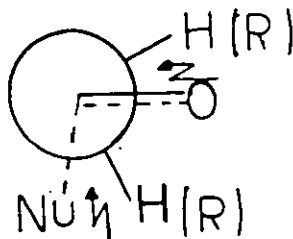
-soit entre l'oxygène du carbonyle et les substituents axiaux situés à l'arrière de la face d'attaque, au fur et à mesure de la pyramidalisation du centre réactionnel<sup>(22)</sup>.

Figure 6 . Effets stériques de compression



Les effets stériques de torsion sont dus aux répulsions entre les liaisons en cours de formation C---H et C---O, et les liaisons adjacentes au site réactionnel.

Figure 7 .Effets stériques de torsion.

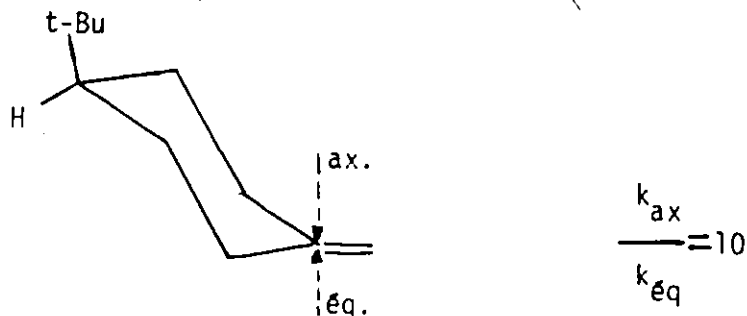


L'intervention de ces facteurs stériques dépend effectivement de la structure de la cétone considérée, mais aussi de la géométrie de l'état de transition et (ou) du nucléophile .

#### 5. Influence de la structure du substrat sur la stéréochimie de l'addition nucléophile

En 1968 Cherest et Felkin<sup>(12)</sup> suggéraient qu'il y a différence fondamentale entre les mécanismes de réduction de cyclohexanones encombrées et ceux des non-encombrées, mais que les facteurs qui contrôlent les résultats stéréochimiques doivent être les mêmes. Dans la réduction de tertio-butyl-4-cyclohexnone par l'hydruire de lithium et aluminium produit dans un rendement de 91% l'alcool de l'attaque la plus encombrée (attaque axiale).

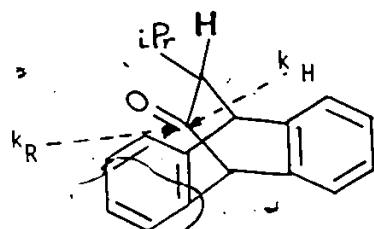
Figure 8 .Attaque axiale favorisée.



Un résultat semblable a été obtenu par la réduction de dérivés de la

bornanone rigide . Dans ce cas aussi , il y a une prédominance de l'approche du côté encombré (23).

Figure 9 . Attaque endo favorisée.




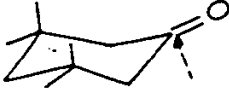

$$\frac{k_R}{k_H} = 4$$

Dans les deux cas, l'état de transition de la réaction de réduction possède la liaison en formation en position antipériplanaire par rapport à la liaison C-H en  $\alpha$  du carbonyle. La valeur du rapport des  $k$  diminue avec l'encombrement du substrat.

Des études faites sur la réactivité des composés carbonyliques substitués vis à vis de l'ion sulfite et de l'hydroxylamine (22) mettent en évidence le rôle important joué par les effets stériques de compression. Il est intéressant de souligner que l'intervention de ce facteur dépend effectivement de la structure de la cétone, puisqu'il se manifeste en particulier pour les cyclohexanones encombrées en position 3,5. Quelques exemples sont illustrés dans le Tableau 1.


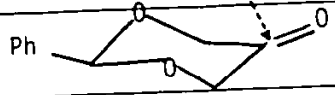
Tableau 1 . Constantes de vitesse de l'addition de l'ion sulfite et de l'hydroxylamine .

Substrat	$\text{SO}_3^{-2}$ $k \cdot 10^{-3} \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$	$\text{NH}_2\text{OH}$ $k \cdot 10^{-3} \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$
	92,4	11,70
	142,0	10,4

	17,8	0,98
	3,93	0,60
	1,68	0,084

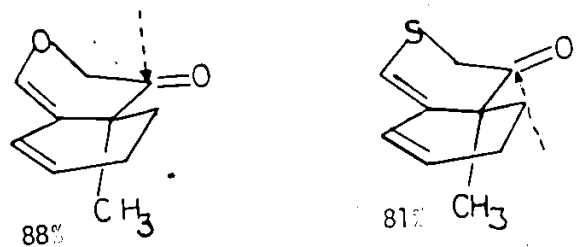
A.S.Cieplak<sup>(23)</sup> souligne et interprète la différence de réactivité des hétérocyclohexanones envers les nucléophiles, en comparaison avec les cétones carbocycliques. Le Tableau 2 présente le rendement relatif des produits Grignard de phenyl-2, dioxane -1,3 -sone et de tertio -butyl-4 cyclohexanone.

Tableau 2 . Attaque axiale sur la cyclohexanone et hétérocyclohexanone

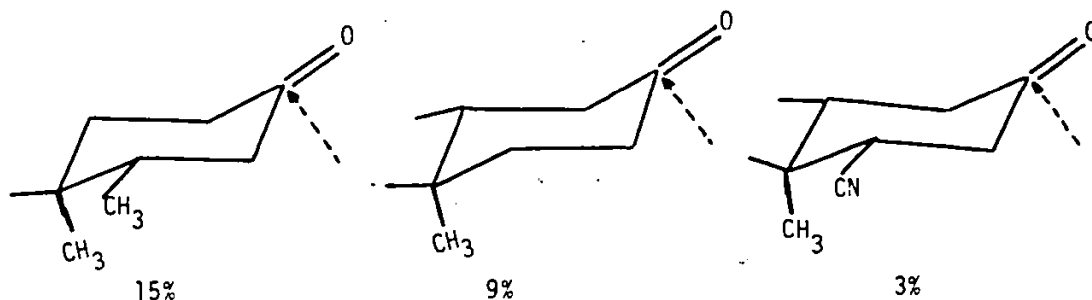
Nucléophile	t-Bu 	Ph 
CH <sub>3</sub> MgI	45	98
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> MgI	31	98
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHMgI	18	96
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CMgI	0	pas d'addition

Cieplak attribue ce renversement de stéréochimie au pouvoir de donneur d'électrons des liaisons entre C<sub>2</sub> et l'atome 3 du cycle; il augmente dans l'ordre suivant :  $\sigma_{CO} < \sigma_{CN} < \sigma_{CC} < \sigma_{CS}$ . Le remplacement de  $\sigma_{CO}$  par  $\sigma_{CS}$ , dans la position  $\beta$  du cycle, conduit à des stéréochimies complètement opposées (24).

Figure 10. Attaque axiale ou équatoriale.



Une autre possibilité qui peut modifier le pouvoir de donneur d'électrons de la liaison  $\sigma$  de la position  $\beta$  du cycle est la présence des substituants attracteurs d'électrons en position  $\beta$  et  $\beta'$ . Ces substituants favorisent l'attaque axiale comme l'indique les exemples suivants<sup>(25)</sup> sur des cyclohexanones substituées.



La présence des substituants donneurs d'électrons augmente le pouvoir de donneur d'électrons des liaisons  $\sigma_{\text{C-C}}$  et l'attaque équatoriale sera favorisée.

Dans son article théorique sur l'addition des nucléophiles sur le carbonyle des cyclohexanones rigides, Cieplak met l'accent sur l'effet que, un encombrement stérique doit favoriser l'attaque équatoriale.

Le déplacement d'électrons de la liaison  $\sigma_{\text{C-C}}$  en position  $\beta$  du carbonyle vers l'orbitale  $\sigma^*$  de la liaison en cours de formation est beaucoup inférieur à celui-là d'une liaison  $\sigma_{\text{C-H}}$  en absence des hétéroatomes ou des groupements attracteurs d'électrons; donc, il ne peut jouer un rôle important dans la stéréochimie de cette réaction.

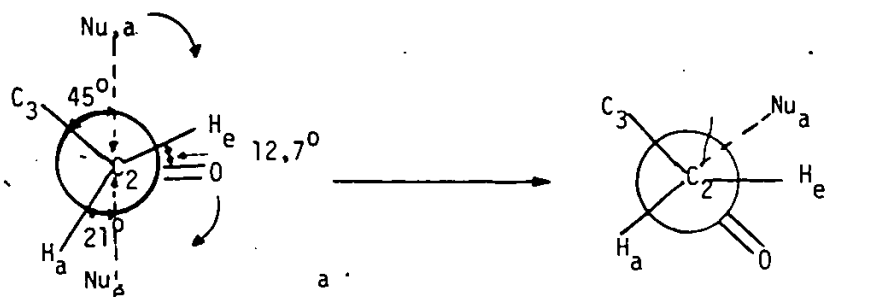
Un autre facteur qui peut contrôler l'effet antipériplanaire est la flexibilité du cycle. La règle d'aplatissement<sup>(26)</sup> favorise surtout l'attaque axiale, ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux de Suzuki<sup>(27)</sup>.

#### 6. Angle d'attaque: nucléophile $\rightarrow$ $\text{>C=O}$

Si on considère que le nucléophile attaque à  $90^\circ$ , il n'y pas d'anti-

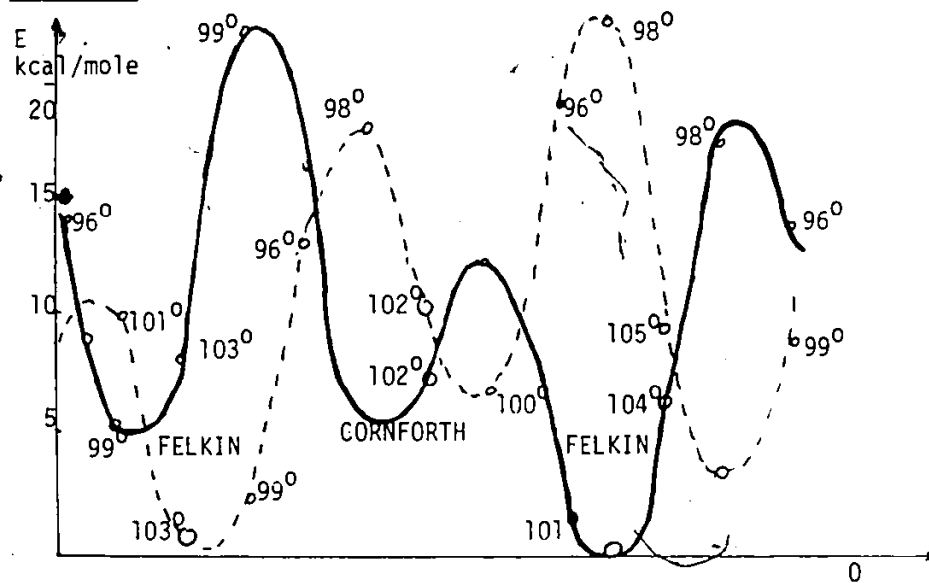
périplanéité parfaite ni pour l'attaque axiale, ni pour l'attaque équatoriale. Soit l'exemple de la cyclohexanone :

Figure 11 .Optimisation de la géométrie de l'état de transition.



Au moment initiale, l'écart de l'antipériplanéité n'est que  $21^\circ$  pour l'attaque axiale, alors qu'il est de  $45^\circ$  pour l'attaque équatoriale<sup>(26)</sup>. Une optimisation de l'angle d'attaque  $O=C---Nu$ , a été étudiée théoriquement par Anh<sup>(13)</sup> pour chaque conformère de chloro-2-propanal (Figure 12)

Figure 12 .Etude théorique sur l'optimisation de l'angle d'attaque.



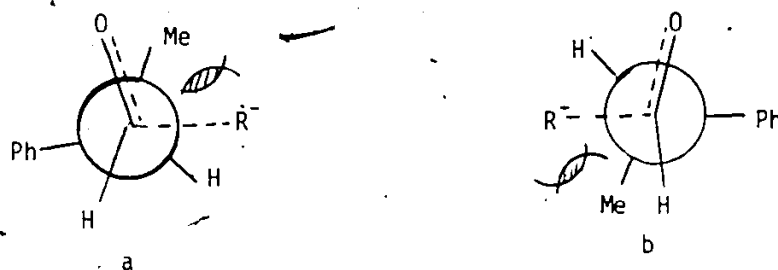
L'énergie de l'état de transition a été calculée pour 3 valeurs de l'angle d'attaque :  $90$ ,  $100$  et  $110^\circ$ . Les valeurs rapportées par d'autres auteurs sont comprises entre  $98$  et  $109^\circ$  avec une moyenne arithmétique de  $103,5^\circ$  (près de l'angle final). Ces résultats sont en accord avec ceux

obtenus par Dunitz, Lehn et al. (28), de  $105 \pm 5^\circ$ . Wigfield<sup>19)</sup> a suggéré que, si l'angle est supérieur à  $90^\circ$  (ex.  $126^\circ$ ), les interactions stériques des substituants axiaux en position 4 deviennent importantes, cela implique une aplatissement du cycle. En 1974, Burgi et al. (28) rapportaient un angle d'attaque nucléophile de  $107^\circ$ , pour une distance Nu---C=O de  $3 \text{ \AA}$ . Plus tard, en 1982, Houk<sup>(14)</sup> obtient par des calculs ab initio (STO-3G), une valeur de  $90^\circ$  pour une distance Nu---C=O de  $1,69 \text{ \AA}$  dans la réaction de l'aldéhyde acétique avec  $\text{H}_2\text{O}$  et de  $126^\circ$ , pour la réaction de l'éthylène avec  $\text{H}^-$ , à une distance de  $2,08 \text{ \AA}$ . La tendance d'avoir un angle d'attaque supérieur à  $90^\circ$ , correspond à un état de transition précoce pour ce qui concerne l'attaque axiale.

### 7. Influence de la nature du nucléophile

Un des facteurs qui influence l'antipériplanéité est l'interaction de torsion et comme l'a signalé Dale<sup>(29)</sup> elle est d'autant plus grande que les deux liaisons éclipsées sont plus près l'une de l'autre. En conséquence le volume du nucléophile influence la stabilité de l'état de transition. Une évidence dans ce sens est apportée par Cherest et al. (2) qui observent une augmentation de la stéréosélectivité lorsque la taille du magnésien augmente, dans la réaction d'addition de réactif de Grignard sur l'hydratropaldéhyde.

Figure 13 Interactions dues au volume du nucléophile.



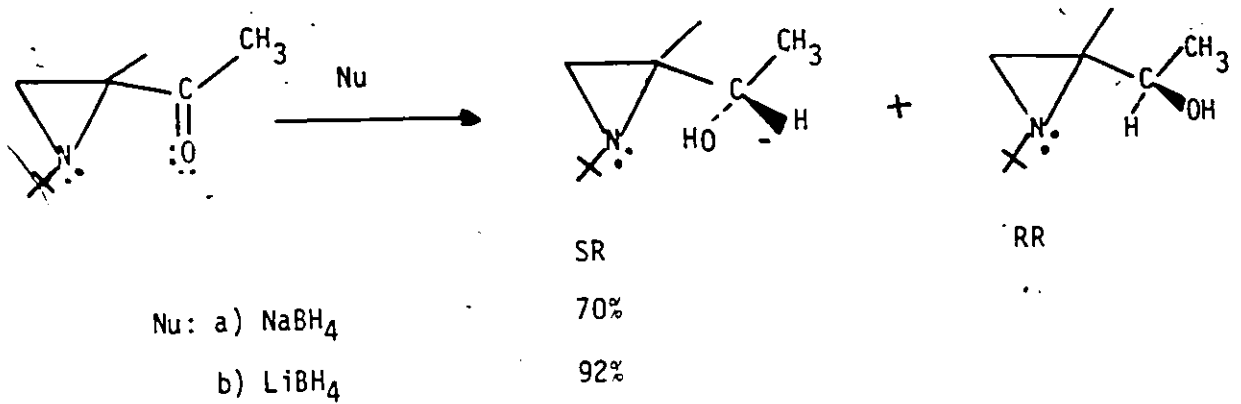
Il y a une préférence pour l'état de transition a, comme l'indique le Tableau suivant.

Tableau 3. Addition de réactif de Grignard sur la hydratropaldéhyde.

Nucléophile	13a/13b
MeMgBr	2,4
EtMgBr	4,0
i-PrMgBr	7,1
t-BuMgBr	29,0

La longueur de la liaison Nu—CO<sup>-</sup> rend le nucléophile plus ou moins sensible à l'encombrement stérique. L'ion sulfite et l'hydroxylamine présentent des états de transition très voisins<sup>(3)</sup> sur le chemin réactionnel, mais le premier n'est pas sensible à l'encombrement des hydrogènes en  $\alpha$  du centre réactionnel tandis que le second l'est. Ceci est dû à la différence de longueur C—S=1,82 Å et C—N=1,47 Å.

Le nucléophile peut influencer aussi la stéréochimie d'une façon indirecte, par son pouvoir de complexation du cation qu'il contient, avec le carbonyle. Agami et al.<sup>(30)</sup> ont constaté la tendance à une augmentation d'attaque équatoriale dans la t-butyl-4-cyclohexanone, lorsque la taille du cation augmente. Le cation peut former des chélates cycliques avec les substituants du substrat dont les doublets d'électrons libres sont susceptibles de se complexer. Ainsi, dans la série des aziridines<sup>(31)</sup> la formation d'un chélate cyclique permet d'obtenir une forte stéréosélectivité en faveur de l'alcool SR.



Ces sont seulement quelques exemples de l'influence du nucléophile sur la stéréochimie de la réaction d'addition. Le solvant et la température ont aussi un rôle bien établi dans les réactions de réduction par des hydrures métalliques.

### 8. Conséquences

Les études faites jusqu'à date au sujet de l'addition nucléophile sur le carbonyle, touchent largement les cyclohexanones dont le cycle possède une certaine flexibilité, même pour la forme la plus substituée. En conséquence, les facteurs stériques et antipériplanaires influencent la stéréochimie de l'addition nucléophile d'une façon tout à fait spécifique. Les nucléophiles discutés sont surtout des hydrures métalliques où le cation peut complexer avec l'oxygène du carbonyle ou avec le solvant.

Le modèle de Felkin s'avère comme étant le plus stable état de transition dont la stabilité est interprétée par l'effet antipériplanaire. Cieplak<sup>(23)</sup> interprète cette stabilité comme étant due à un déplacement d'électrons de la liaison  $\sigma_{C=O}$  ou de la liaison  $\sigma_{C-H}$  de la position  $\alpha$  du carbonyle, en position antipériplanaire par rapport à la direction d'attaque, vers l'orbitale antiliante  $\sigma^*$ , de la liaison en cours de formation. La liaison  $\sigma_{C-H}$  est plus polarisée que  $\sigma_{C-C}$ , donc elle participe d'avantage à la stabilisation de l'état de transition. Ce genre de stabilisation de l'état de transition favorise l'attaque axiale pour un substrat cyclohexanoïque.

La stéréosélectivité de certaines réactions d'addition nucléophile a été interprétée par des interactions orbitales  $n \rightarrow \sigma^*$ . L'addition du brome ou du chlore sur la benzoquinone-1,4 O-méthylxime-4, produit surtout le composé qui possède le groupe méthylxime en position anti (a) par rapport à la double liaison du cycle (32).

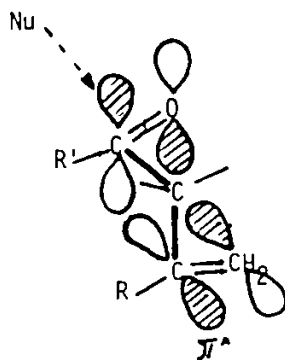
Figure 14. Electrons N en orientation anti- ou syn- face au lien C=C



Les auteurs interprètent les résultats comme une conséquence des interactions  $n \rightarrow \sigma^*$ ; le doublet électronique de l'hétéroatome N, étant anti-périplanaire à la liaison  $\sigma$ , adjacente au cycle, exerce un effet significatif de stabilisation de l'état de transition du produit a.

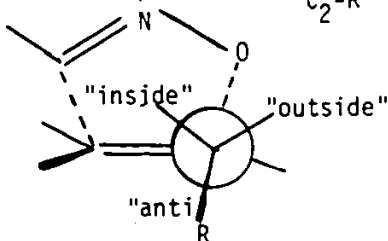
F.Sato et al. (33) ont préparé des intermédiaires de la synthèse des antibiotiques ionophores, par une addition nucléophile stéréosélective sur des composés méthyl- $\alpha$ ,méthyl- $\beta$  carbonyliques. La supermolécule,  $[\text{Nu} + >\text{C}=\text{O}]$  est plus stable quand le groupe vinyl est perpendiculaire au plan du carbonyle, stabilité due aux interactions  $\pi_{\text{CO}}^* - \pi_{\text{C}=\text{C}}^*$  (Figure 15).

Figure 15. Interactions orbitales  $\pi_{\text{CO}}^* - \pi_{\text{C}=\text{C}}^*$



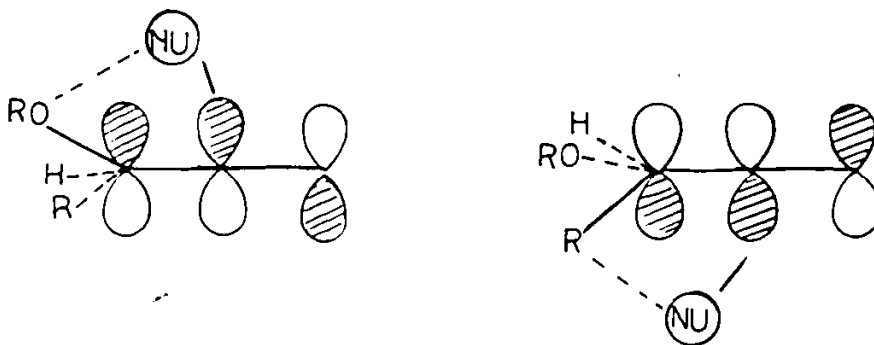
La réaction de cycloaddition du nitrile oxyde à des alcènes substitués par un éther allylique chiral, a une préférence remarquable pour le stéréomère erythro<sup>(34a)</sup>. Les résultats expérimentaux et des études théoriques, démontrent un état de transition stable pour une orientation anti du groupe R par rapport à C---O.

Figure 16 . Orientation anti- de  $\sigma_{C_2-R}$



Selon les auteurs, les interactions orbitales  $\sigma_{CO}^*$  et  $\sigma_{CR}$  sont responsables de la stéréosélectivité observée. Un autre exemple dans ce sens, est la réaction Diels-Alder des philodienes acycliques substitués en position allylique par un alkyl et un alkoxy.<sup>(34b)</sup> Le groupe -OR en position anti stabilise davantage l'état de transition.

Figure 17 . Interactions orbitales  $n \rightarrow \sigma_{C-Nu}^*$



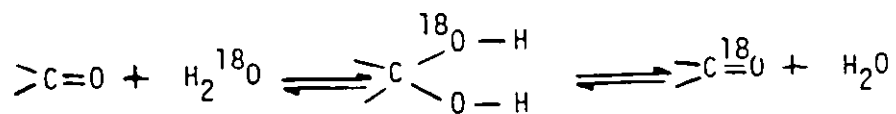
### 9. Caractéristiques de cette recherche

a) Afin de souligner l'importance de certains facteurs qui influencent l'addition nucléophile, et d'apporter quelques preuves utiles à l'interprétation de ces facteurs, nous avons étudié un modèle de cétone cyclique plus rigide (diméthyl-4',1'', dibenzo-1,2,3,4 cycloheptadiène-1,3-one-6) et ses dérivés méthylés en positions  $\alpha$  et  $\alpha'$  du carbonyle.

b) Comme nucléophile, on a choisi un réactif peu volumineux et sans pouvoir de complexation et qui établit avec le C du carbonyle une liaison semblable à celle déjà existante sur le site réactionnel.

c) La réaction étudiée, est une réaction d'addition-élimination de  $H_2O$  sur le carbonyle de la cétone.

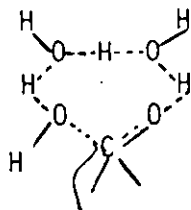
Les aldéhydes et les cétones échangent l'atome d'oxygène de leur carbonyle avec celui de l'eau par un mécanisme d'addition-élimination.



L'échange est ralenti si l'addition nucléophile est défavorisée; ainsi Dahn et Menassé<sup>(35)</sup> ont observé qu'une cétone insaturée (la  $\Delta^4$ -cholestenon-3) échange son oxygène environ 1000 fois plus lentement que la cétone saturée correspondante (la colestanon-3).

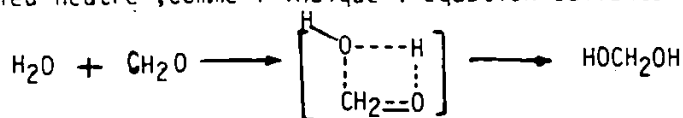
Dahn et Aubert<sup>(36)</sup> rapportent des résultats des études cinétiques détaillées sur les p-benzoquinones substituées et de l'ordre de réactivité du substrat, selon l'effet -I :  $NO_2 > Br > Cl > H > Me > MeO$ , déjà établi par Menon<sup>(37)</sup>. En ce qui concerne le mécanisme, ils ont proposé un mécanisme cyclique concerté, qui suppose l'intervention de trois molécules d'eau, dont l'état de transition est représenté plus bas:

Figure 18

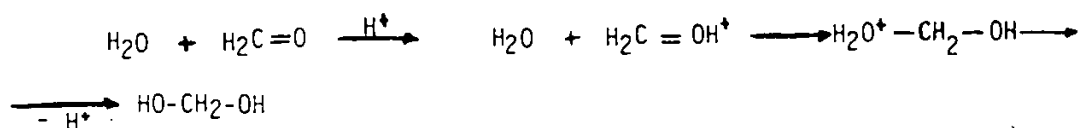


Cet état de transition est identique à celui proposé par Eigen<sup>(38)</sup> et repris en suite par Pocker et Meany<sup>(39)</sup>.

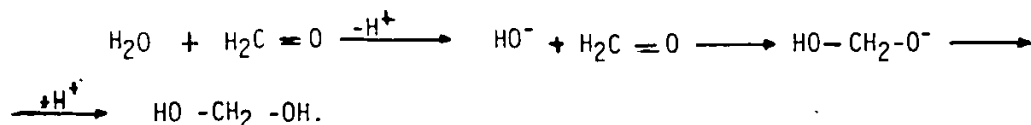
En 1980, Maggiora et Schowen<sup>(40)</sup> ont proposé des mécanismes différents pour la réaction d'addition de H<sub>2</sub>O sur CH<sub>2</sub>O, en milieu neutre, acide et basique. Ils ont proposé un mécanisme cyclique concerté pour la réaction en milieu neutre, comme l'indique l'équation suivante :



En milieu acide ou basique, la réaction a lieu par un mécanisme en plusieurs étapes. En milieu acide, dans une première étape il y a protonation de la formaldéhyde :



En milieu basique, dans une première étape il y a déprotonation de l'eau :



Notre réaction a été faite en milieu acide.

d) Comme méthode analytique, on a choisi la spectroscopie de RMN-<sup>13</sup>C. Le déroulement de la réaction a été suivi par l'intermédiaire de l'effet isotopique <sup>18</sup>O → <sup>13</sup>C, méthode beaucoup utilisée dans les études cinétiques. L'effet de l'isotope <sup>18</sup>O sur le <sup>13</sup>C dans le spectre de RMN-<sup>13</sup>C, a été prévu par Jameson autour des années 1977<sup>(41)</sup>. Il constatait un déplacement du pic de <sup>13</sup>C, de la molécule de C<sup>18</sup>O<sup>16</sup>O vers un champ plus fort.

L'effet isotopique observé est d'une valeur moyenne de 0,035 ppm. Depuis ce temps cet effet a été largement utilisé par deux groupes de recherche, de Risley et Van Etten<sup>(42 a,b,c)</sup> et Vederas et al.<sup>(43 a,b)</sup>.

La substitution de  $^{16}\text{O}$  par  $^{18}\text{O}$  produit un effet isotopique facilement observable dans la spectroscopie IR.;  $\Delta\nu \approx 30 \text{ cm}^{-1}$  (44).

e) Dans nos études, le concept de "Product Development Control" est complètement exclu, le produit de la réaction étant de même stabilité que le réactif.

ETUDES DE L'ADDITION NUCLEOPHILE

SUR LE CARBONYLE DES CYCLOHEPTADIENONES ,1, 2, 3, 4 et 5 .

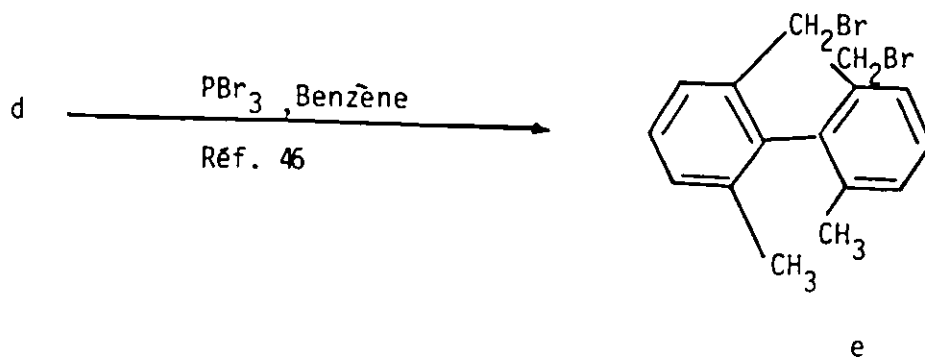
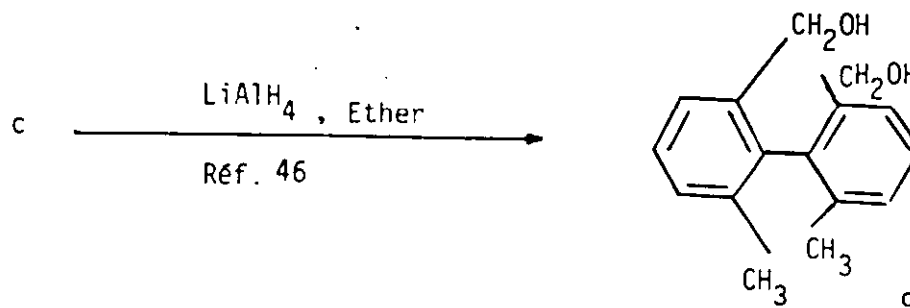
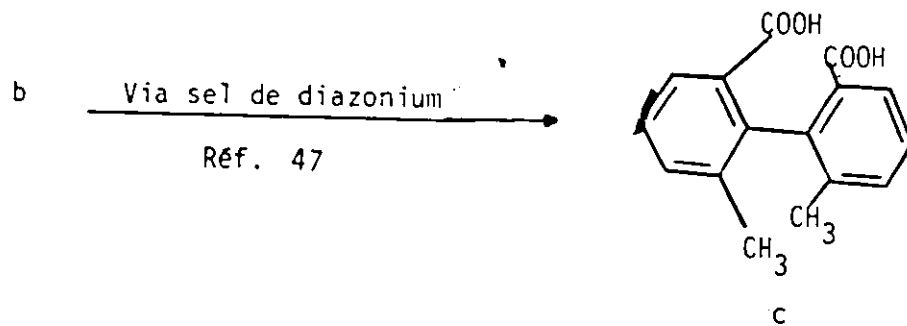
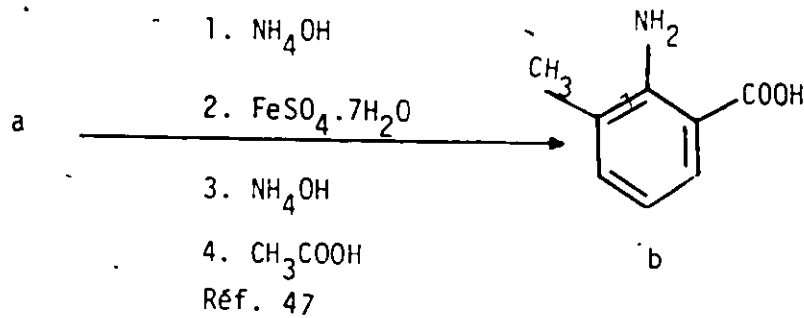
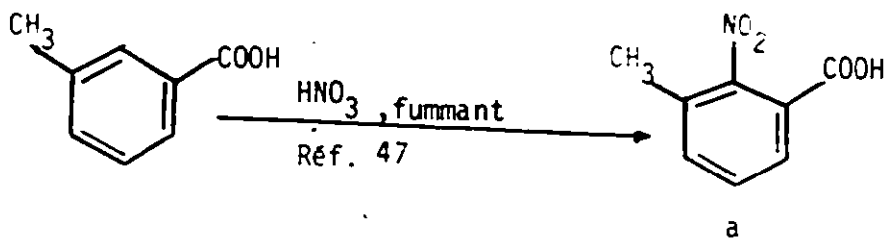
1. Introduction

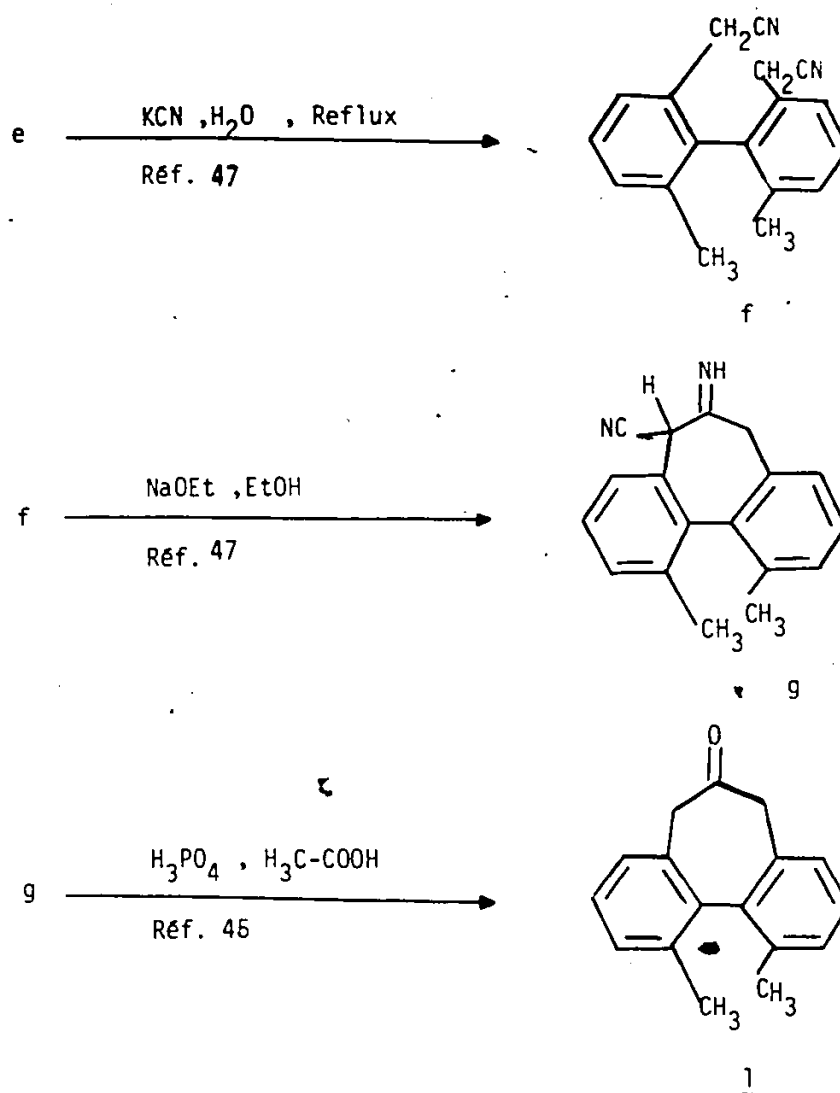
La biaryl-cycloheptadiénone ,1, a été choisie comme modèle de ces études pour les raisons suivantes : la rotation autour de la liaison biaryl est empêchée ,ce qui implique une certaine rigidité au système , l'aplatissement du cycle de 7 membres étant presque impossible ; la synthèse du composé 1 a été déjà publiée<sup>(45,46,47,48)</sup> ; le spectre de RMN-<sup>1</sup>H nous a permis d'établir précisément la structure des dérivés mono- et diméthylés en position  $\alpha$  et  $\alpha'$  du carbonyle de 1 ; le spectre de RMN-<sup>13</sup>C a été un moyen disponible pour suivre la réaction d'échange isotopique ,respectivement de l'addition nucléophile.

2. La synthèse du composé 1 .

Ce composé a été synthétisé pour la première fois par Mislow et al.<sup>(45)</sup> ; elle sera présentée plus loin . La partie expérimentale indique quelques modifications apportées et complète les références reliées à cette synthèse.

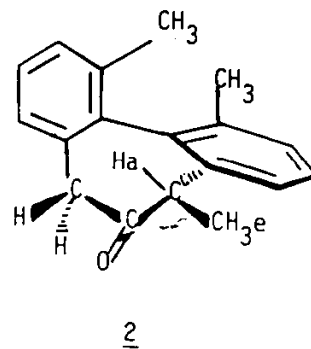
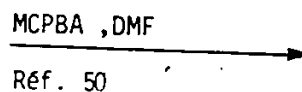
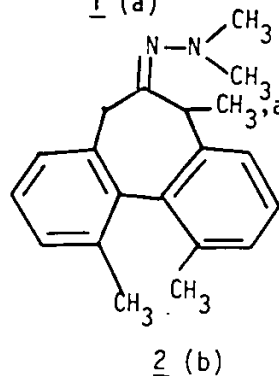
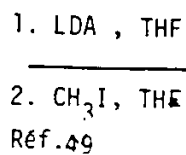
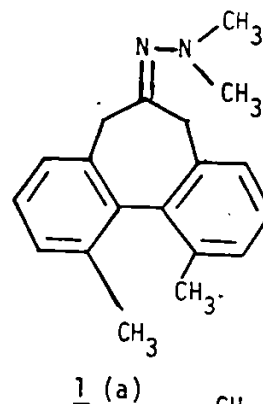
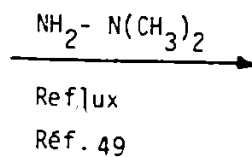
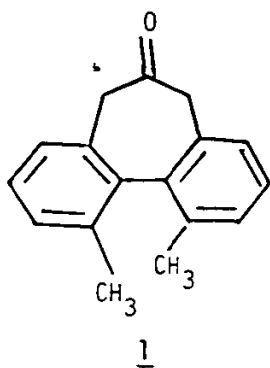
Le rendement global obtenu est approximativement le même que celui de la référence 48. Le produit de départ est l'acide méthyl-3 benzoïque.





### 3. La synthèse du composé 2

Le composé 2 a été obtenu par une synthèse stéréosélective. La méthylation de l'hydrazone 1 (a), a eu lieu seulement en position syn quasi-axiale <sup>(49)</sup>, comme l'indique d'ailleurs le spectre de RMN-<sup>1</sup>H. Ce produit a été déjà synthétisé par P.J. Champagne <sup>(48)</sup>, mais en mélange avec les composés diméthylés, par une réaction de méthylation directe de la cétone 1, suivie de l'épimérisation du mélange réactionnel en milieu basique. La sélectivité de notre réaction a été de 100%.



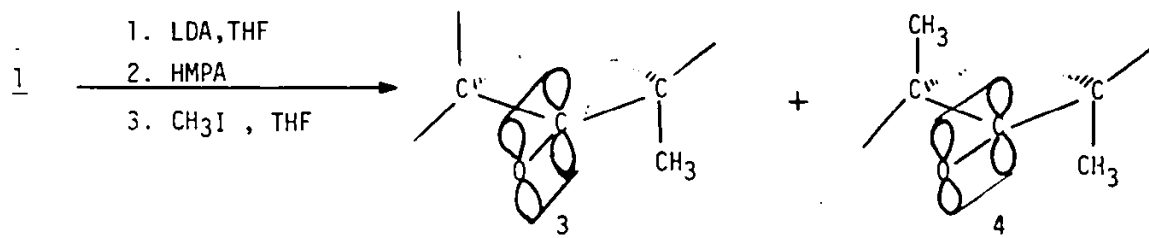
L'épimérisation du méthyle quasi-axial du composé 2 (b) a lieu pendant la réaction d'hydrolyse de l'hydrazone en milieu acide, en présence de MCPBA.

L'orientation des hydrogènes, ou des substituants respectifs, en position  $\alpha$  et  $\beta$  du carbonyle, est représentée dans la figure suivante (ex. pour le composé 2) :

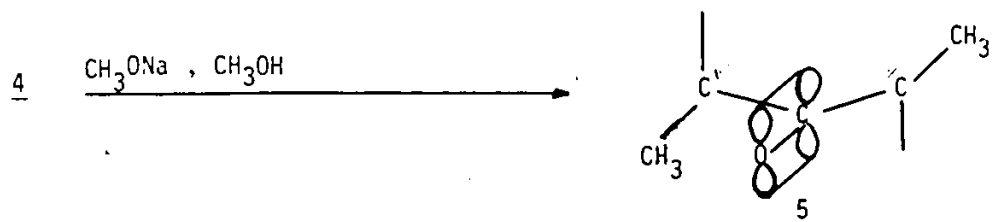
Figure 19. Représentation schématique des R (-H ou -CH<sub>3</sub>) des positions α et α'.



4. La synthèse des composés 3, 4 et 5



Un excès de LDA et un temps d'alkylation plus long favorisent la formation du produit diméthylé. L'épimérisation du composé 4 en présence de méthoxyde de sodium a conduit au produit 5.



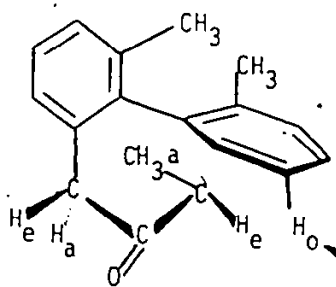
5. Etude de la stéréochimie des composés 3, 4 et 5

L'application de l'effet Overhauser nucléaire nous a permis de déterminer avec précision la configuration des protons benzyliques dans les composés 3, 4 et 5.

L'effet Overhauser nucléaire (EON) a été observé dans les spectres de RMN- $^1\text{H}$ , 300 MHz, en solution de chloroforme deutéré (51,52). En ce qui concerne le composé 3, on a constaté une augmentation de l'intensité du pic du proton aromatique  $\text{H}_o$  (Figure 20) de 10% quand on a irradié  $\text{H}_e$  (le proton  $\alpha$  quasi-équatorial). En irradiant le groupe  $\text{CH}_3$  de la position  $\alpha$  quasi-axiale on a constaté une constance de l'intensité du pic de  $\text{H}_o$ ; pas de EON, le temps de relaxation  $T_1$  étant proportionnel à  $d^6$  (distance internucléaire).

Une autre preuve de stéréochimie pour le composé 3 est sa réaction d'épimérisation (en milieu basique) qui a donné le composé méthylé en position  $\alpha$  quasi-équatoriale. Cette transformation représente une preuve sûre de la stéréochimie du composé 2 et une vérification, en même temps, de celle du composé 3.

Figure 20



Proton impliqué dans EON.

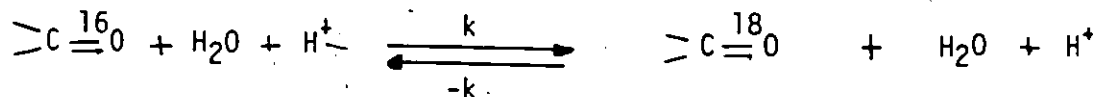
Un effet Overhauser nucléaire a été observé aussi pour le composé 4 et 5. Pour le composé 4, l'irradiation des deux méthyles des positions axiales a déterminé un effet de 5% pour les protons des positions quasi-équatoriales et pas d'augmentation d'intensité du pic de  $\text{H}_o$ . L'irradiation des protons quasi-équatoriaux détermine 11,5% d'EON pour les deux  $\text{H}_o$  (protons aromatiques).

En ce qui concerne le composé 5, un effet Overhauser nucléaire de 25% a été observé pour les  $\text{H}_o$  (protons aromatiques, ortho) en irradiant les deux méthyles quasi-équatoriaux des positions  $\alpha$  et  $\alpha'$ . La réaction d'épi-

mérisation du composé 4 en composé 5 (en milieu basique) représente aussi une preuve stéréochimique.

6. L'échange isotopique de  $^{16}\text{O}$  par  $^{18}\text{O}$

Dans cette réaction d'addition-élimination le nucléophile étant assez faible, l'utilisation d'un acide comme catalyseur a été absolument nécessaire.



$$\text{vitesse} = k [\text{>C}=\overset{16}{\text{O}}] [\text{H}_2^{18}\text{O}] [\text{H}^+] \quad (1)$$

La relation (1) correspond à une réaction de troisième ordre ; mais  $\text{H}^+$  étant le catalyseur de la réaction, sa concentration reste constante tout le long de la réaction et la concentration de  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  est aussi quasi constante parce qu'on a utilisé un large excès de  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$  (10 équivalents). Donc, on peut considérer, sans erreur, cette réaction d'échange comme une réaction de pseudo-premier ordre et l'interpréter avec l'équation de Sachs<sup>(53)</sup>, relation, (2).

$$kt = \frac{I}{I+B} \ln \left[ \frac{A_0 - A_e}{A_t - A_e} \right] \quad (2)$$

- où :
- I = % de l'enrichissement en atomes  $^{18}\text{O}$  ;
  - B = % de  $^{16}\text{O}$  échangeable dans le mélange réactionnel ;
  - $A_e$  = % de  $\text{H}_2^{16}\text{O}$  dans le mélange réactionnel ;
  - $A_0$  = % de  $^{16}\text{O}$  échangeable dans le substrat à temps 0 ;
  - $A_t$  = % de  $^{16}\text{O}$  échangeable dans le substrat à temps t.

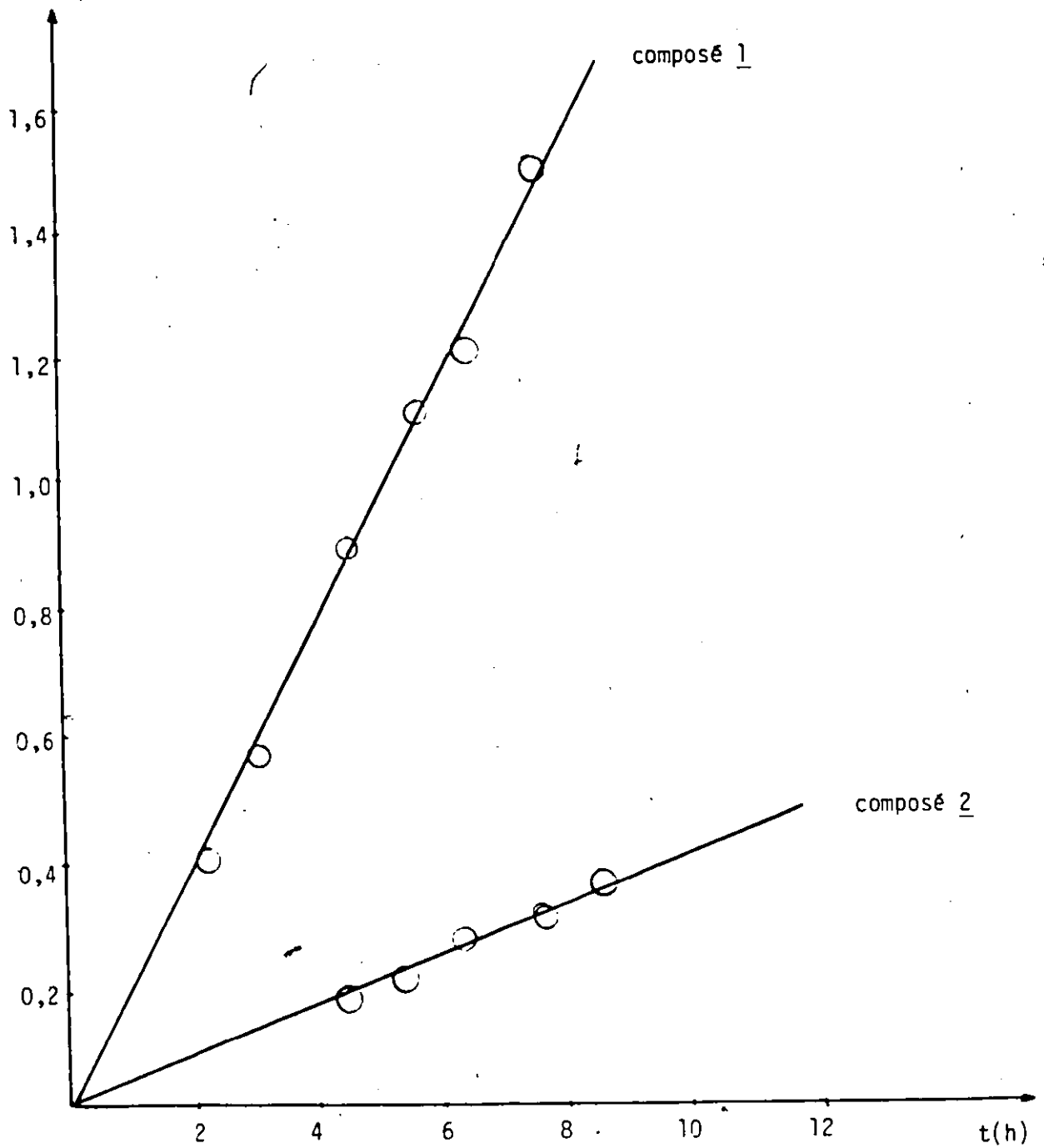
Le graphique 1, représente la variation de  $kt$  en fonction de  $t$ , pour le système réactionnel des composés 1 et 2. Pour tracer ce graphique, on a considéré des valeurs de la vitesse, obtenues pour les deux premières demi-

vies pour le composé 1 et de la première demi-vie pour le composé 2, réaction 1 (les valeurs sont données dans la partie expérimentale, Tableaux 6 et 7).

Figure 21

Graphique 1.

$$\frac{I}{I+B} \ln \left[ \frac{A_0 - A_e}{A_t - A_e} \right] \quad \text{en fonction de temps}$$



Les graphiques des autres réactions d'échange ( réaction 3 : composés 2 et 3 ; réaction 4 : composés 3 et 4 ; réaction 5 : composés 4 et 5 ) seront présentés à la fin de la partie expérimentale.

7. Rapport des constantes de vitesse et  $\Delta \Delta G^\ddagger$  correspondants

$$k = A e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad (3)$$

Tableau 4 (  $\Delta G^\ddagger$  en kcal / mole , à T = 293 K

Réaction	Rapport des constantes	$\Delta \Delta G^\ddagger$
1	$k_1 / k_2 = 4,81$	0,9
2	$k_1 / k_3 = 54,62$	2,3
3	$k_2 / k_3 = 10,42$	1,4
4	$k_3 / k_4 = 1,97^*$	0,4
5	$k_4 / k_5 = 17,14$	1,7
-	$k_1 / k_3 = 50,12^{**}$	2,3
-	$k_1 / k_4 = 98,74^{**}$	2,7
-	$k_1 / k_5 = 1692,40^{**}$	4,3
-	$k_2 / k_5 = 351,85^{**}$	3,4

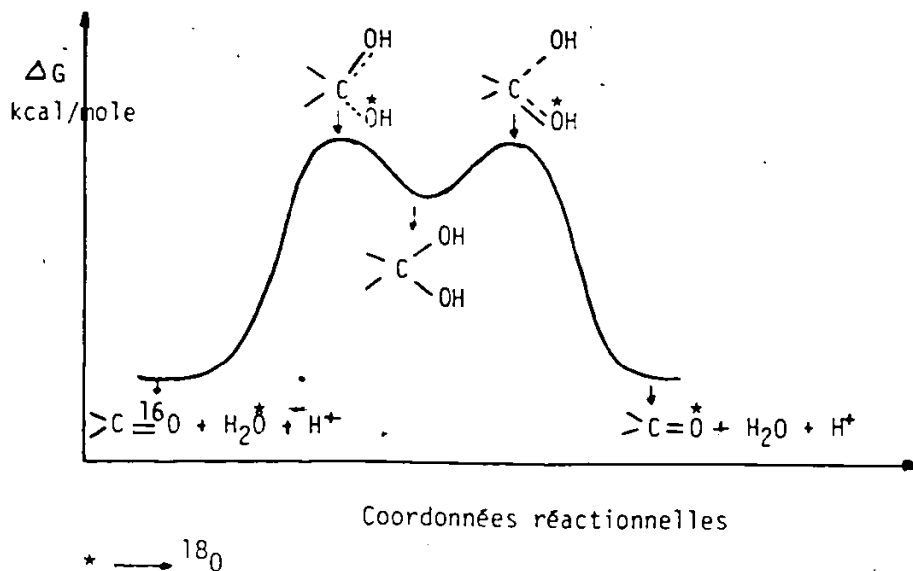
\*- valeur moyenne de deux déterminations expérimentales; \*\* -valeurs calculées

8. L'état de transition et le diagramme énergétique des réactions d'échange isotopique.

- a) Pour la cétone non- substituée , l'attaque nucléophile peut avoir lieu des deux côtés du carbonyle en conduisant à un diol géminale symétrique, d'une demi-vie très courte . Les facteurs qui régissent la réaction d'élimination sont les mêmes que pour la réaction d' addition . Les états de transition de deux réactions (addition et élimination ) ont la même stabilité, comme l'indique

le diagramme suivant:

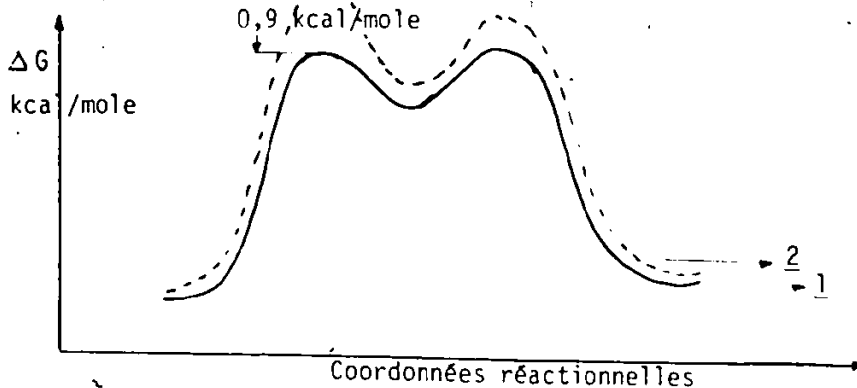
Figure 22 . Diagramme énergétique de la réaction d'échange de 1



b) Pour la cétone mono-méthylée en position quasi-équatoriale, la présence d'un méthyle en  $\alpha$  du carbonyle, ralentit l'addition nucléophile à cause des effets stériques de torsion, qui consistent dans l'interaction entre le nucléophile et le substituant situé sur la face d'attaque. En mesurant  $\Delta\Delta G^\ddagger$  du composé 2 par rapport au composé 1, on a trouvé une valeur énergétique de 0,9 kcal/mole. La Figure 23 représente le diagramme énergétique de cette étude comparative. (Les différences entre les énergies des états fondamentaux ont été considérées négligeables).

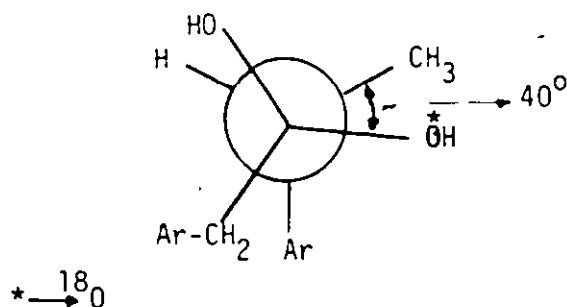
Figure 23

fondamentaux ont été considérées négligeables).



Cette différence d'énergie de 0.9 kcal/mole a été interprétée comme étant due à l'interaction de torsion entre  $-CH_3$  et  $-OH$  (Figure 24).

Figure 24 . Interaction de torsion ,2 .



A l'état de diol (Figure 24 ) l'angle  $O-C-C-CH_3$  a été estimé à une valeur de  $40^\circ$  ; l'interaction gauche  $HO \longleftrightarrow CH_3$  déstabilise l'état de transition du composé mono-méthylé en position quasi-équatoriale, d'une valeur énergétique supérieure à 0,4 kcal/mole. La valeur expérimentale que nous avons trouvée pour le composé 2 , due à cette interaction torsionnelle , est de 0,9 kcal/mole.

c) Le composé 3 qui a un méthyle en position quasi-axiale, échange son oxygène carbonyle 10,4 fois plus lentement que le composé 2 ; les effets stériques sont plus importants dans 3. Le  $\Delta\Delta G^\ddagger$  du composé 3 par rapport au composé 1 est de 2,3 kcal/mole. Figure 25 représente une estimation du

Figure 25 . Diagrammes énergétiques des composés 1 et 3 .

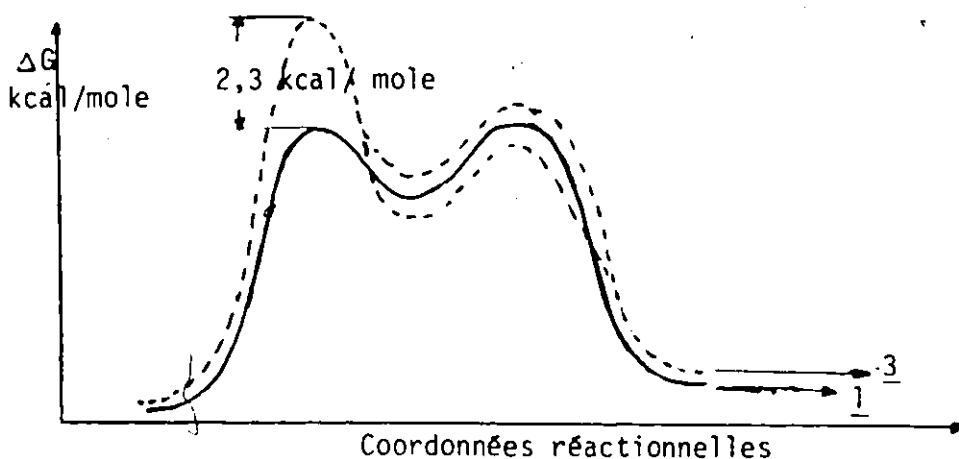
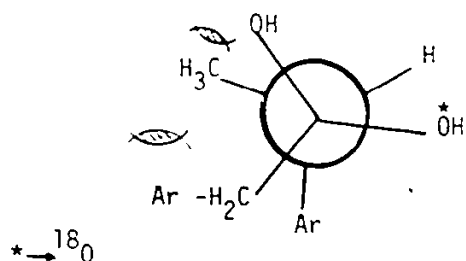


diagramme énergétique du composé 3 par rapport au composé 1.

On a expliqué cette différence de stabilité si élevée par les raisons suivantes ( Figure 26 ) :

Figure 26 . Interactions stériques lors de la pyramidalisation 3 .



-il y a un encombrement stérique dû à la présence du groupe méthyle en  $\alpha$  du carbonyle, ce qui détermine l'interaction torsionnelle déjà estimée pour le composé 2 ; celle-ci étant sensiblement la même;

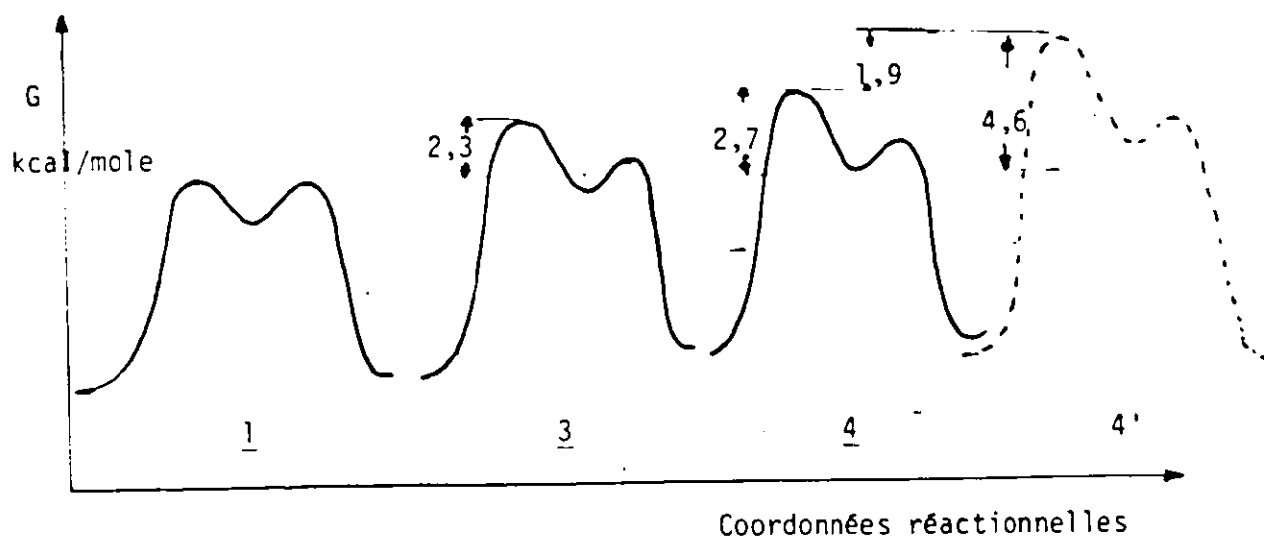
-lors de la rehybridation ( passage de  $sp^2$  à  $sp^3$ , en diol ), il y a des effets de torsion entre la liaison C - CH<sub>3</sub> et le cycle aromatique en  $\beta$  ou  $\beta'$ . Cet effet s'avère plus fort lorsque la rehybridation du carbone du carbonyle dans l'état de transition se rapproche de  $sp^3$ . Alors, à cet effet stérique on a attribué une valeur énergétique de 1,4 kcal/mole.

d) Le composé 4, le composé diméthylé dans les positions quasi-axiales, additionne l'eau à une vitesse de réaction deux fois plus lente que le 3,

$\Delta\Delta G^\ddagger_{1-4} = 2,7$  kcal/mole. Le composé 4 étant substitué dans les deux positions quasi-axiales, expose à l'attaque nucléophile le carbonyle avec deux faces identiques. Ainsi, le  $\Delta\Delta G^\ddagger_{1-4}$  devrait être de 4,6 kcal/mole.

Expérimentalement nous avons trouvé une valeur inférieure à celle-ci, la différence étant de 1,9 kcal/mole. Cette stabilisation de l'état de transition peut être attribuée à l'effet antipériplanaire (13). La Figure 27 représente les diagrammes énergétiques de 1, 3 et 4 estimés selon nos données expérimentales ; 4', diagramme prévu pour le 4.

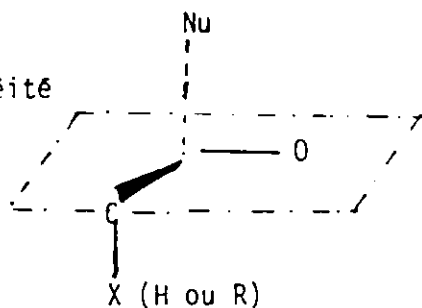
Figure 27 . Diagrammes énergétiques des composés : 1, 3 et 4 .



Un des méthyles du composé 4 arrive en position antipériplanaire à la direction d'attaque du nucléophile. Anh et al. (13), dans leurs études théoriques, ont suggéré que l'addition d'un nucléophile sur le carbonyle est favorisée, quand la liaison en formation, C---Nu, est antipériplanaire à une liaison voisine, C - X (X = H ou R), comme l'indique la figure 28.

Figure 28

Antipériplanéité

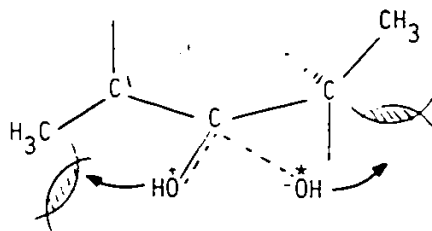


Cette stabilisation de l'état de transition peut être observable quand  $\sigma_{C-X}^*$  a une énergie faible. L'effet antipériplanaire dû à C-CH<sub>3</sub> rend l'état de transition plus stable que celui dû à C-H, parce que  $\sigma_{C-C}^*$  est plus pauvre en énergie que  $\sigma_{C-H}^*$ ; ce qu'on observe en considérant  $\Delta \Delta G_{1-4}^\ddagger$ .

e) Le composé 5, diméthylé dans les deux positions quasi-équatoriales,  $\alpha$  et  $\alpha'$  réagit très lentement avec le nucléophile (OH<sup>-</sup>); le  $\Delta \Delta G_{1-5}^\ddagger$  étant de 4,3 kcal/mole. La réaction est fortement ralentie par l'encombrement sté-

rique dû aux deux méthyles équatoriaux.

Figure 29. Interactions stériques, 5.



\* -180

La cétone 5 présente deux côtés d'attaque identiques, de même encombrement stérique que le composé 2; donc, 1,9 kcal/mole de l'énergie de l'état de transition provient de l'effet de torsion dû à l'interaction entre la liaison C-CH<sub>3</sub> et C-OH. La différence entre  $\Delta\Delta G_{1-5}^\ddagger$  et  $2\Delta\Delta G_{1-2}^\ddagger$  peut être interprétée comme étant due aux effets stériques qui apparaissent au fur et à mesure que la rehybridation du carbone du carbonyle avance. Ces effets torsionnels sont normalement atténués par la reoptimisation de la géométrie de l'état de transition, laquelle devient beaucoup plus difficile avec deux méthyles en positions quasi-équatoriales  $\alpha$  et  $\alpha'$  du carbonyle.

Finalement, si on compare l'instabilité de l'état de transition du composé 5 à celle du composé 4, on peut affirmer avec certitude, que l'effet antipériplanaire dans ce modèle, est au minimum de -1,9 kcal/mole.

## 9. Conclusion

Les résultats des mesures cinétiques présentés dans le Tableau 4, nous ont permis d'expliquer l'intervention des effets stériques et électroniques dans l'addition nucléophile sur le carbonyle de la biaryl-cycloheptadienone méthylée en position  $\alpha$  et /ou  $\alpha$  et  $\alpha'$ .

Dans cette réaction d'addition-élimination, les interactions de torsion se sont avérées comme des facteurs très importants. Même une liaison partielle entre le réactif et le carbone du carbonyle crée une interaction appréciable avec le substituant du carbone de la position  $\alpha$  ( le cas des composés 2 et 5 ). Cette interaction est d'autant plus grande que les deux liaisons sont plus près l'une de l'autre.

Si on considère que l'attaque nucléophile a lieu à un angle supérieur à  $90^\circ$ , comme l'ont signalé Anh et Eisenstein<sup>(13)</sup>, l'effet que le réactif n'arrive pas perpendiculairement au plan du carbonyle, augmente encore cette interaction, comme on a vu dans le cas du composé 3. A cette interaction stérique on a estimé une valeur énergétique de 1,4 kcal/mole.

Pour le composé diméthylé 5, la présence de deux méthyles dans les positions  $\alpha$  et  $\alpha'$  rend l'addition nucléophile beaucoup plus difficile que dans les cas précédents, ( $\Delta\Delta G_{1-5}^\ddagger = 4,3$  kcal/mol) l'optimisation de la géométrie du substrat étant empêchée.

L'effet de compression défini par Ashby et al.<sup>(16)</sup> s'est avéré inapplicable pour nos cétones. Au contraire, les deux méthyles équatoriaux ont ralenti beaucoup la réaction d'addition nucléophile.

La flexibilité réduite du cycle carbonyle rend difficile la réhybridisation du carbone de  $\geq C=O$ .

Une deuxième catégorie d'effets qui se sont fait remarqués dans cette étude, sont les effets électroniques, l'effet antipériplanaire. Le facteur hyperconjugatif, qui se traduit par une stabilisation de l'état

de transition, a été remarquablement présent et interprétable dans le cas du composé 4. Nous avons attribué à cette stabilisation minimum -1,9 kcal/mole due à l'effet antipériplanaire. Un des méthyles axiaux se trouve en position antipériplanaire par rapport à l'axe de la liaison en formation C---Nu (OH).

Il y a une interaction entre les orbitales moléculaires  $\sigma_{\text{C-CH}_3}^*$  axiales en  $\alpha$  de C=O et  $\sigma_{\text{C-OH}}$  en cours de formation (23). L'interaction entre  $\sigma_{\text{C-CH}_3}^*$  et  $\sigma_{\text{C-OH}}$  s'est avérée plus importante que celle entre  $\sigma_{\text{C-H}}^*$  et  $\sigma_{\text{C-OH}}$  (le cas du composé 4 comparé au composé 5). Donc, les effets stériques et l'effet antipériplanaire ont été sensiblement présents dans cette réaction d'addition nucléophile.

## PARTIE EXPERIMENTALE

1. L'eau - $^{18}\text{O}$  ( normalisée ,enrichissement de 97,2 ou 98,3 atomes %  $^{18}\text{O}$ ), le dioxanne- $\text{d}_8$  et  $\text{CDCl}_3$  (99,8%) ont été obtenus de Merck Frosst Canada Inc.

Les solutions dioxanne- $\text{H}_2\text{O}$  ( $^{18}\text{O}$ ) ont été préparées par dilution volumétrique, avec du dioxanne préalablement distillé. L'iodure de méthyle et la diisopropylamine ont été obtenus de Aldrich Chemical Co. Le méthyl-Li dans l'éther de 0,05 M halogénure et n-butyllithium, de 2,1 M dans l'hexane ont été obtenus de Ventron Corporation. La concentration de la solution de  $\text{CH}_3\text{-Li}$  et de  $\text{n-C}_4\text{HgLi}$  a été déterminée avant d'être utilisées, par titration avec diisopropylamine, en utilisant la spectroscopie de RMN- $^{13}\text{C}$ .

Les spectres de RMN- $^1\text{H}$  et RMN- $^{13}\text{C}$ , ont été faits en solution de chloroforme deutéré ou de dioxanne- $\text{d}_8$ , sur des appareils Varian : XL-300, T-60 ou F.T-80. Les échanges isotopiques ont été suivis en se servant de l'appareil Varian XL-300 ( opérant à 75,429MHz ), avec une sonde de 10 mm SW de 200 Hz ou 500 Hz; vitesse de répétition de 3 s, à une température de  $20,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Une bonne combinaison de nombres de transients nous a permis d'obtenir rapidement les spectres avec un maximum de S/N.

Certains échantillons des études cinétiques ont nécessité une analyse du spectre de masse. Ces spectres ont été enregistrés avec un appareil AEI- MS-903 ou VG-7070-E par IC, IE ou SM-CG (conditions: 6% OV-101;  $200^\circ\text{C}$ , 10/min. ). Rarement on a fait appel à la spectroscopie de IR; appareil: Perkin-Elmer -783 IR.

Les cétones ont été isolées et purifiées par "flash chromatography", avec un gel de silice équivalent au type Merck 9385; pH de 7,1; grosseur de particules de 20-45 microns, qui a été obtenu de Terochem Laboratories Ltd.

Les données expérimentales de l'étude cinétique ont été interprétées par l'intermédiaire de l'équation de Sachs<sup>(53)</sup>, équation pour les réactions de pseudo-premier ordre .

$$\frac{I}{I + B} \ln \left[ \frac{A_0 - A_e}{A_t - A_e} \right] = kt \quad (2)$$

(l'identification de chaque terme se trouve à la page 29)

## 2. La préparation des solutions pour les mesures cinétiques

A une solution de 0,33 M de cétone (entre 80-90 mg/ml) dans le dioxanne absolu (2,5ml) on a ajouté 0,5 ml de dioxanne-d<sub>6</sub> et le volume de H<sub>2</sub>O (<sup>18</sup>O) calculé, pour avoir un rapport de H<sub>2</sub><sup>18</sup>O/cétone de 6 ou de 10. Les déterminations préliminaires ont été faites avec un rapport de H<sub>2</sub><sup>18</sup>O/cétone = 6

Le volume de H<sub>2</sub><sup>18</sup>O a été ajouté à l'aide d'une seringue de 0,5 ml à la solution de cétone - dioxanne, directement dans le tube de RMN. Le mélange a été fait à la température ambiante, avant de commencer les mesures cinétiques. On a utilisé un tube de RMN de diamètre de 10 mm, préalablement lavé à une solution légèrement acide et séché au four pendant quelques heures.

Le catalyseur, une solution d'un acide faible (acide p-toluène sulfonique, 0,0125 M ou l'acide trifluoro-acétique, 30%) dans le dioxanne absolu, a été préparée au même temps que la solution précédente. La quantité déterminée de catalyseur, a été ajoutée avec une seringue de 0,1 ml, au temps  $t = 0$ , sous une forte agitation.

Plusieurs spectres de RMN-<sup>13</sup>C ont été enregistrés à des intervalles variables (pour avoir un meilleur S/N), selon la demi-vie de chaque cétone.

Une estimation approximative de la demi-vie de la réaction d'échange

de la cétone non-substituée et mono-substituée a été obtenue par la spectroscopie de masse.

### 3. L'isolement des produits du mélange réactionnel

Pour récupérer les cétones ( $\text{C}=\text{O}$ ) des réactions d'échange  $^{16}\text{O} \longrightarrow ^{18}\text{O}$ , un excès de  $\text{H}_2^{16}\text{O}$  a été ajouté, (12 ou 20 équivalents) en gardant une solution homogène. Le nouveau mélange a été agité à la température ambiante pendant plusieurs heures. Le solvant a été évaporé sous vide et les produits ont été extraits dans ether (3.50 ml). La phase organique a été lavée à l'eau (3 x 30 ml), à une solution de  $\text{NaHCO}_3$ , 10% (2 x 30) et de nouveau à l'eau (2 x 30). En suite, la phase organique séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , a été évaporée sous vide. Les produits du mélange ont été séparés par la "flash chromatography". Une analyse spectrale de masse a été imposée pour vérifier l'échange  $^{18}\text{O} \longrightarrow ^{16}\text{O}$ . En général la quantité de  $^{18}\text{O}$  inéchangeable était inférieure à 3%.

### 4. La synthèse de diméthyl-4',1" dibenzocyclohepta-1,2,3,4, dièn-1,3, one-6, 1

La synthèse de cette cétone a été décrite par Mislow et al. (45) et d'autres (46,47,48). Quelques modifications ont été apportées pour améliorer davantage les rendements. D'autres réactions ont été essayées pour réduire le nombre d'étapes de la synthèse, une partie a réussi, d'autres non. Le produit de départ de la synthèse est l'acide meta-toluique; pour les intermédiaires, on présente seulement le nom du produit de chaque étape, le rendement de chaque étape obtenu et de la littérature, la purification effectuée et les modifications apportées. La structure de chaque intermédiaire a été vérifiée par l'analyse spectrale de RMN ( $\text{RMN-}^1\text{H}$  et  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ ).

a) Acide nitro-2 ,méthyl-3 benzoïque (46)

Rendement exp. : 80%  
Rendement lit. : 52-74%  
P.f. : 226-227°C

Recristallisation dans le xylene

Pas de modifications.

b) Acide amino-2, méthyl-3 benzoïque (47)

Rendement exp. : 83%  
Rendement lit. : 70-74%  
P.f. : 174-175°C

Recristallisation dans l'acétate d'éthyle -éther de pétrole

Modification : la réaction a été aussi faite selon la démarche suivante : 12,25 g d'acide nitro-2 ,méthyl-3 benzoïque ont été dissous dans 460 ml de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH 78%. A cette solution on a ajouté 100ml d'acide acétique .

Sous une agitation forte ,on a ajouté 27g de Zn (poudre ),par de petites quantités. Le mélange obtenu ,a été agité à la température ambiante pendant 8 heures .Le solide formé a été séparé . L'évaporation du filtrat a donné un solide ,qui a été dissous dans 200 ml d'acétate d'éthyle et 20 ml de CH<sub>3</sub>COOH. Après une agitation de 30 min. à la température ambiante ,le solide en suspension a été filtré . Le filtrat a été lavé ,séché et évaporé sous vide . On a obtenu un produit solide ,l'amine ; p.f. = 173-174°C ,rend. 81%.

e) Acide diméthyl-6,6' diphénique 2,2' (47)

Rendement exp. : 78%  
Rendement lit. : 66% - 79%  
P.f. : 255-246°C

Recristallisation dans l'acétone

Pas de modification.

Pas de modification.

d) Diméthyl-6,6',bis(hydroxyméthyle) biphényl-2,2'. (46)

Rendement exp. : 81-88%

Rendement lit. : 85%

P.f. : 123-124°C

Pas de modification.

e) Diméthyl-6,6', bis(bromométhyl) biphényl-2,2'. (46)

Rendement exp. : 78-93%

Rendement lit. : 90-99%

P. f. : 58-59°C

Purification par la chromatographie : système de solvants: 20% acétate d'éthyle et 80% éther de pétrole, sur l'alumine neutre.

Pas de modifications.

f) Diméthyl-6,6', bis (cyanométhyl) biphényl-2,2'. (47)

Rendement exp. : 90% (Le produit de la réaction contient 30% de diméthyl-4',1'',cyano-5,dibenzo-1,2,3,4 cycloheptadiene-1,3,imine-6)

Rendement lit. : 95% (48)

P.f. : 122-123°C

Recristallisation dans  $C_2H_5OH$

Pas de modifications.

g) Diméthyl-4',1'', cyano-5, dibenzo-1,2,3,4, cycloheptadiène-1,3,imine-6. (47)

Rendement exp. : 92-94 %

Rendement lit. : 66-85 %

P.f. : 257-259°C

Recristallisation dans  $CH_3CN$

Modification . Le mélange réactionnel a été concentré par l'évaporation de

l'éthanol sous vide . On a ajouté de l'eau (2 fois le volume) et le produit a été extrait à l'acétate d'éthyle .La phase organique a été lavée ,séchée et évaporée. L'huile obtenue a été cristallisée dans CH<sub>3</sub>CN .

h) Diméthyl-4'.1" ,dibenzo-1, 2, 3, 4,cycloheptadiène-1,3 ,one-6 ,1<sup>(45)</sup>

Rendement exp. : 79  
Rendement lit. : 48-90  
P.f. : 63-64°C

Purification par la chromatographie : "flash-chromatography" : benzène/hexane = 1/3 ou chromatographie ordinaire sur alumine neutre : acétate d'éthyle/éther de pétrole = 1/19

Pas de modifications

Dans cette réaction on a obtenu comme produits secondaires:diméthyl-4',1",cyano-5,dibenzo-1,2,3,4,cycloheptadiène -1,3,one-6 et l'acide diméthyl-4',1",carboxy-5, dibenzo-1,2,3,4, cycloheptadiène-1,3 ,one-6.

Ces deux produits ont été séparés ,purifiés et analysés par la spectroscopie de RMN (RMN-<sup>1</sup>H et RMN-<sup>13</sup>C ),la spectroscopie de masse et IR.

Toute tentative d'augmenter le rendement de la biaryl-cycloheptadiénone,n'a pas donné des meilleurs résultats . On a essayé d'introduire le groupe carbonyle par une méthode de transfert de phase<sup>(54,55)</sup>, en partant de diméthyl-6,6',bis(bromométhyl) biphenyl-2,2' en présence de Na<sub>2</sub>Fe(CO)<sub>4</sub> et Fe(CO)<sub>5</sub>. Le résultat a été négatif. Ce type de réaction a donné de bons résultats avec le bromure de benzyle et avec bis(bromeméthyl) biphenyl-2,2'<sup>(55)</sup>

5. Caractéristiques spectrales de la biaryl-cycloheptadiénone , 1

RMN-<sup>1</sup>H (XL-300MHz ,en CDCl<sub>3</sub>)

2-CH<sub>3</sub> (aromatiques ) a : 2,14 ppm (s)  
2-CH<sub>2</sub>- : 3,26 et 3,48 ppm ,système AB (q), J = 15,0 Hz  
6-CH= (aromatiques ) : 7,04ppm (m) et 7,16-7,24 ppm (m)

RMN-<sup>13</sup>C (XL-300 → 75,249MHz, en CDCl<sub>3</sub>)

>C=O	a	: 208,98 ppm
6 - $\overset{ }{\underset{ }{\text{C}}}$ - , aromatiques		: 137,48 ; 137,18 ; 134,95 ppm
6 - CH= , aromatiques		: 129,61 ; 128,15 ; 126,91 ppm
2 - CH <sub>2</sub> -		: 48,81 ppm
2 - CH <sub>3</sub>		: 19,80 ppm

IR (en solution de CHCl<sub>3</sub>)

>C=O	a	: 1715 cm <sup>-1</sup>
- $\overset{ }{\underset{ }{\text{C}}}$ -H , aromatiques		: 1400-1650 cm <sup>-1</sup> et 2910-3080 cm <sup>-1</sup>

SM : M<sup>+</sup> = 236 ; M<sup>+</sup> + 1 = 237 ; M<sup>+</sup> - 28 = 208 ; M<sup>+</sup> - 43 = 193 ; 193-CH<sub>3</sub> = 178

6. Synthèse des dérivés méthylés en  $\alpha$  et  $\alpha'$  du carbonyle de la biaryl-cycloheptadiénone

a) Méthyl-5 (quasi-équatorial) biaryl-cycloheptadiénone, 2

La préparation de ce composé comporte trois étapes :

-préparation de l'hydrazone, 1(a) (49)

1.25g (5,29 mmoles) de cétone pure, 1, et 2 ml de diméthyl-1,1 hydrazine ont été chauffés à reflux (62-64°C) pendant 6 heures. La réaction a été suivie par TLC (25% acétate d'éthyle et 75% ether de pétrole). Après 5 h de réaction la plaque TLC indique une réaction complète et la formation d'un seul produit. L'excès d'hydrazine a été évaporé sous vide. Le solide jaune, la diméthyl-hydrazone de la cétone, a été gardée en milieu sec, sous Ar; réaction quantitative.

Analyse spectrale

RMN - <sup>1</sup>H (XL-300 MHz, en THF-d<sub>8</sub>)

2- CH <sub>3</sub> (aromatiques)	a	: 2,19 ppm (d)
2- CH <sub>3</sub> (-N (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )		: 2,44 ppm (s)

-CH<sub>2</sub>- (syn) : 2,87 et 4,27ppm (2d)  
-CH<sub>2</sub> - (anti) : 3.30 ppm système AB (q)  
6 - CH = (aromatiques) : 7,12-7,25 ppm (m)

RMN- <sup>13</sup>C (XL-300 MHz ,en THF- d<sub>8</sub>)

>C=N - à : 171,46 ppm  
6- C- (aromatiques) : 137,91 ;137,05; 136,46;136,28;136,04;135,82 ppm  
6- CH= (aromatiques) : 128,93 ;128,91;127,26;127,26;126,30;125,91 ppm  
2- CH<sub>3</sub> (de -N ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub> ) : 47,28 ppm  
2- CH<sub>2</sub>- : 42,15 et 35,45 ppm  
2- CH<sub>3</sub> (aromatiques) : 19,80 et 19,78 ppm.

IR (en solution de CHCl<sub>3</sub>)

C=N - à : 1635 cm<sup>-1</sup>

SM : M<sup>+</sup> = 278 ; M<sup>+</sup> + 1 = 279; M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub> = 263; M<sup>+</sup> - 44 = 243 ; 58; 44; 30.

- préparation de méthyl-5 hydrazone ,2(b)<sup>(49)</sup>

1,47 g (5,28 mmoles ) d'hydrazone ,1(a), en 2 ml de THF ont été ajoutés à une solution de LDA ( 5,8 mmoles: 5,8 mmoles de n-butyllithium et 5,8 mmoles de diisopropylamine ; un excès de 10% ) dans 13 ml de THF, à -78<sup>0</sup>C , sous une atmosphère de Ar. L'addition a été faite goutte à goutte pendant 10 minutes et l'agitation continuée pendant une heure à -78<sup>0</sup>C et une heure à la température de 0<sup>0</sup>C. Ensuite le mélange a été refroidi à -78<sup>0</sup>C et 0,8 ml de CH<sub>3</sub>I (13,3 mmoles ) ont été ajoutés. Après 3h à -78<sup>0</sup>C et 0,5 h à la température ambiante , le mélange réactionnel a été traité avec quelques gouttes de HCl (0,05 M) . Le THF a été évaporé sous vide et le produit extrait dans l'éther. La phase organique lavée, séchée et évaporée a donné 1,35g d'huile jaune (88%). Ce produit a été purifié par la chromatographie (acétate d'éthyle /ether de pétrole = 1/9 ) ; produit pur : 1,25 g (81%).

Analyse spectraleRMN -<sup>1</sup>H (XL-300 MHz, en CDCl<sub>3</sub>)

-CH <sub>3</sub> , en position 5,	à	: 0,72 ppm (d)
2 -CH <sub>3</sub> (aromatiques)		: 2,18 ppm (d)
2 -CH <sub>3</sub> (de N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )		: 2,43 et 2,45 ppm (2s)
-CH <sub>2</sub> - anti,		: 3,30 ppm (d), système AB
-CH-		: 4,70 ppm (q)
6 -CH= (aromatiques)		: 7,12 - 7,25 ppm (m)

Le spectre de RMN -<sup>1</sup>H indique que la méthylation a eu lieu seulement en position syn-axiale, préférence déjà rapportée<sup>(49)</sup>.

SM : M<sup>+</sup> = 292 ; M<sup>+</sup> + 1 = 293 ; M<sup>+</sup> - 60 = 232 ; 207 ; 58 ; 30.

- préparation de méthyl-5 (quasi-équatorial) biaryl- cycloheptadiénone, 2<sup>(50)</sup>

Une solution de 1,05 g (3,6 mmoles) de méthyl-hydrazone dans 40 ml de DMF et 1,5 g de MCPBA, ont été agités à -63°C pendant 30 minutes. Ensuite le mélange a été porté à 0°C et ajouté rapidement dans une solution froide (0°C) de 50 ml de NaHCO<sub>3</sub>. A cette solution on a ajouté de l'eau (150 ml), et le produit a été extrait à l'hexane froid. La phase organique a été lavée avec une solution de bisulfite de sodium, NaHCO<sub>3</sub>(aq.) et l'eau; séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée à sec; produit obtenu : 0,80 g (89%); il a été purifié par "flash-chromatography" (acétate d'éthyle / hexane = 1/24). Ce produit est moins polaire que la cétone non-substituée; produit solide, p.f. = 84-85°C.

Analyse spectraleRMN-<sup>1</sup>H (XL-300MHz, en CDCl<sub>3</sub>)

-CH <sub>3</sub> (en $\alpha$ quasi-équatoriale du carbonyle)	à	: 1,34 ppm (d), J = 7,0 Hz
2-CH <sub>3</sub> (aromatiques)		: 2,13 ppm (2s)

-CH<sub>2</sub>- : 3,34 et 3,44 ppm (d,d) ,système AB ,J = 15,2 Hz

-CH - : 3,64 ppm (q) , J = 7,0 Hz

6-CH= : 7,06 - 7,21 ppm

RMN- <sup>13</sup>C (XL-300 , en dioxanne-d<sub>6</sub>)

>C=O à : 209,60 ppm

6-C=, (aromatiques) : 138,57 ; 137,98; 137,82 ; 137,20 ; 136,99; 136,28ppm

6-CH= (aromatiques) : 129,59 ;129,40 ; 128,23 ; 128,10 ; 126,83 ;122,40ppm

-CH- , -CH<sub>2</sub>- : 48,15 et 46,92 ppm

-CH<sub>3</sub> , en α du carbonyle: 19,60 ppm

-CH<sub>3</sub> (aromatiques) : 19,82 et 19,78

SM : M<sup>+</sup> = 250 ; M<sup>+</sup> + 1 = 251 ; M<sup>+</sup> - 28 = 222 ; M<sup>+</sup> - 28-CH<sub>3</sub> = 207 et les autres pics qui se trouvent aussi dans le spectre de masse de la cétone non-méthylée. Ce produit a été obtenu aussi par l'épimérisation du produit mon-méthylé en position quasi-axiale.

### b) Methyl-5(quasi-axial)biaryl-cycloheptadiénone . 3

La cétone méthylée en position α quasi-axiale a été obtenue par une réaction d'alkylation directe de la biaryl-cycloheptadiénone.

A une solution de 2,55 mmoles de LDA (diisopropylamine et méthyllithium) en 15 ml de THF , à 0°C , on a ajouté une solution de 1,5 mmoles de biaryl-cycloheptadiénone dans 3 ml de THF , sous atmosphère de Ar. Le mélange a été agité à 0°C pendant 30 minutes et ensuite , 7,35 mmoles de HMPA (fraichement distillé) ont été ajoutés goutte à goutte (à la température de -0°C). Après 10 minutes , 7,35 mmoles de CH<sub>3</sub>I ont été ajoutés et la température maintenue à 0°C pendant 30 minutes ; ensuite , le mélange a été porté à la température ambiante et agité pour 30 minutes. 30 ml de H<sub>2</sub>O ont été ajoutés et le produit extrait dans l'éther (3x50 ml). La phase organique lavée à l'eau, avec une solution 0,05 M de HCl et de nouveau à l'eau, a été

séchée et évaporée sous vide. Produit brut : huile jaunâtre, 0,370 g. Ce produit contient 59% de composé mono-méthylé en position  $\alpha$  quasi-axiale, 15% de composé diméthylé en positions  $\alpha$  et  $\alpha$  quasi-axiales, 4% composé mono-méthylé en position  $\alpha$  quasi-équatoriale et 22% de cétone de départ (selon le spectre RMN- $^1\text{H}$ ). Le composé 3 a été séparé par la "flash chromatography" (acétate d'éthyle / hexane = 1/19). C'est un produit plus polaire que la cétone de départ.

Analyse spectrale

RMN- $^1\text{H}$  (XL-300MHz, en  $\text{CDCl}_3$ )

- $\text{CH}_3$ (en $\alpha$ du carbonyle, axiale)	a	: 0,80 ppm (d), J = 7,1 Hz
2- $\text{CH}_3$ (aromatiques)		: 2,12 ppm (s,s)
- $\text{CH}_2$ -		: 3,36 et 3,69 (d,d), AB, J = 14,6 Hz
- $\text{CH}$ -		: 3,46 (q), J = 7,1 Hz
6 - $\text{CH}=\text{}$ (aromatiques)		: 6,95-7,02 ppm et 7,12-7,2 ppm, (m)

RMN- $^{13}\text{C}$  (XL-300, en dioxanne- $d_8$ )

$>\text{C}=\text{O}$	a	: 210,74 ppm
6- $\text{C}=\text{}$ (aromatiques)		: 141,48 ; 137,75 ; 137,63 ; 137,34 ; 136,79 ppm (2C)
6- $\text{CH}=\text{}$ (aromatiques)		: 132,14 ; 129,74 ; 129,64 ; 128,64 ; 126,81 ppm (2C)
- $\text{CH}$ -		: 55,07 ppm
- $\text{CH}_2$ -		: 49,63 ppm
2- $\text{CH}_3$ (aromatiques)		: 19,85 et 19,77 ppm
- $\text{CH}_3$ (en $\alpha$ du carbonyle)		: 19,51 ppm

SM :  $\text{M}^+$  = 250 ;  $\text{M}^+ + 1 = 251$  ;  $\text{M}^+ - 28 = 222$  ;  $\text{M}^+ - 43 = 207$ .

c) Diméthyl-5,7 (quasi-diaxial) biaryl -cycloheptadienone, 4

Le composé 4 a été obtenu par la même procédure que le composé 3 avec un excès de LDA (2,4 équivalents). L'analyse spectrale de RMN- $^1\text{H}$  et RMN- $^{13}\text{C}$  indique une réaction de méthylation presque complète et une augmentation considérable de la quantité de produit diméthylé (40-60%). Une petite modification a été apportée à la procédure précédente : le temps de réaction après l'addition de l'électrophile a été de 1h à 0°C et de 45 minutes à la température ambiante. Le produit 4 a été séparé et purifié par "flash chromatography" avec le même système de solvant que 3, produit obtenu : solide blanc ; p.f. = 79-81°C. Le produit diméthylé en positions  $\alpha$  et  $\alpha'$  quasi-axiales, est légèrement moins polaire que le composé mono-méthylé quasi-axial. Les produits 3 et 4 ont déjà été obtenus en mélange, identifiés par la spectroscopie de masse et de RMN- $^1\text{H}$  (T-60)<sup>(48)</sup>, mais jamais séparés.

Analyse spectrale

RMN- $^1\text{H}$  (XL-300 MHz, en  $\text{CDCl}_3$ )

2- $\text{CH}_3$ (en $\alpha$ et $\alpha'$ du carbonyle)	a	: 0,82 ppm (d), J= 6,9 Hz
2- $\text{CH}_3$ (aromatiques)		: 2,16 ppm (s)
2- $\text{CH}$ -		: 3,64 ppm (q), J= 6,9 Hz
6- $\text{CH}=\text{C}$ (aromatiques)		: 6,99- 7,07 ppm (m) et 7,18-7,24 ppm (m).

RMN- $^{13}\text{C}$  (XL-300, en  $\text{CDCl}_3$ )

$>\text{C}=\text{O}$	a	: 215,58 ppm
6- $\text{C}=\text{C}$ (aromatiques)		: 137,47 (4 C) ; 136,95 ppm (2 C)
6- $\text{CH}=\text{C}$ (aromatiques)		: 129,46 ; 126,69 ; 127,58 ppm (2C à chaque pic)
2- $\text{CH}$ -		: 56,07 ppm (2C)

2-CH<sub>3</sub> (aromatiques) et 2-CH<sub>3</sub> ( en α et α' du carbonyle ) à : 19,53 et 18,22 ppm .

SM : M<sup>+</sup> = 264 ; M<sup>+</sup> + 1 = 265 ; M<sup>+</sup> - 28 = 236 ; 236-CH<sub>3</sub> = 221 ;  
221- CH<sub>3</sub> = 206 ; 43 ; 28

d) Diméthyl -5 ,7 ( quasi-diéquatorial ) biaryl-cycloheptadiénone , 5

Le composé 5 a été obtenu par l'épimérisation du composé diméthylé en positions α et α' quasi-axiales en présence de méthoxide de sodium . Une solution de composé 4 et méthoxide de sodium (1/ 0,25 ) dans méthanol , a été agitée à la température de la pièce pendant plusieurs jours. La réaction a été suivie par TLC; on a observé la formation d'un produit moins polaire que le produit de départ. Le produit séparé après l'évaporation du méthanol sous vide a été purifié par la "flash-chromatography " (acétate d'éthyle /hexane 1,1/18,9·).

Analyse spectrale

RMN-<sup>1</sup>H (XL-300 , en CDCl<sub>3</sub> )

2-CH<sub>3</sub> (en α du carbonyle ) à : 1,38 ppm (d) , J = 7,0 Hz  
2-CH<sub>3</sub> (aromatiques) : 2,20 ppm (s)  
2-CH- : 3,49 ppm (q) , J = 7.0 Hz  
6-CH= (aromatiques ) : 7,12 ppm (d) , 7,18-7,34 ppm (m)

RMN-<sup>13</sup>C (XL-300 , en dioxanne-d<sub>8</sub> )

>C=O a : 211,18 ppm  
6-C- (aromatiques) : 140,50 ; 138,60 ; 137,16 ppm ( 2C pour chaque pic )  
6-CH= (aromatiques) : 129,55 ; 128,40 ; 122,55 ppm ( 2C pour chaque pic )  
2-CH- : 47,20 ppm  
2-CH<sub>3</sub> : 20,33 ppm  
2-CH<sub>3</sub> : 12,18 ppm

Le spectre de masse indique les mêmes pics que le spectre du composé 4. Les quatre cétones méthylées (2, 3, 4 et 5) en mélange, peuvent être séparées par une chromatographie ordinaire, en utilisant comme système de solvants : acétate d'éthyle /hexane = 0,7/19,3 et le même gel de silice que pour la " flash-chromatography" (vitesse d'élution très lente ).

#### 7. Mesures de constantes de vitesse de la réaction d'échange

Les constantes de vitesse de la réaction d'échange ont été calculées avec l'équation de Sachs<sup>(53)</sup>. Le pourcentage d'échange a été donné par la hauteur des pics des C du groupe carbonyle (<sup>16</sup>O et <sup>18</sup>O) dans le spectre de RMN-<sup>13</sup>C. Les spectres ont été faits en dioxanne-d<sub>8</sub>, avec l'appareil Varian XL- 300, à une température de 20,0 ± 0,5°C. Les mesures préliminaires ont été effectuées en présence de l'acide p-toluène sulfonique comme catalyseur. La quantité de catalyseur influence d'une façon considérable la vitesse d'échange isotopique, en conséquence, cette quantité a été variable selon la nature de la cétone. Dans quelques réactions d'échange, la quantité d'acide p-toluène sulfonique requise a été très faible, ce qui a entraîné certaines incertitudes et le changement du catalyseur. Nous avons cherché un acide moins fort, pour qu'il soit ajouté en plus grande quantité au mélange réactionnel. L'acide trifluoroacétique s'est avéré un catalyseur meilleur pour cette réaction d'échange, les valeurs des constantes de vitesse varient moins. Le catalyseur a été ajouté au mélange réactionnel en solution dans le dioxanne. La quantité de catalyseur nécessaire à la réaction d'échange, a varié selon la nature de la cétone.

Le tableau 5 présente les constantes obtenues dans les mesures préliminaires, en présence de l'acide p-toluène sulfonique comme catalyseur.

Tableau 5

Constantes de vitesse  $\times 10^4 \text{ s}^{-1}$  de la réaction d'échange des cétones 1 et 2 ; 2 et 3 avec 6 équivalents de  $\text{H}_2\text{O}$  (97,2 at. %  $^{18}\text{O}$ ); solution de catalyseur de concentration de 0,0125 M.

Réaction	Quantité de catalyseur, ml	$k_1$	$k_2$	$k_3$	Rapport des constantes
1 - 2	0,01	$6,76 \pm 0,02$	$1,10 \pm 0,03$	-	$k_1/k_2 = 6,11$
2 - 3	0,05	-	$4,5 \pm 0,5$	$0,47 \pm 0,04$	$k_2/k_3 = 9,59$

Les mesures suivantes ont été faites en présence de l'acide trifluoroacétique comme catalyseur.

a) Mesure de  $k_1/k_2$  ; réaction 1

Tableau 6 . Composé 1

Constantes de vitesse  $\times 10^4 \text{ s}^{-1}$  de la réaction d'échange des composés 1 et 2 avec 10 équivalents de  $\text{H}_2\text{O}$  (98,3 at. %  $^{18}\text{O}$ ). Quantité de catalyseur: 0,005 ml de  $\text{F}_3\text{C-COOH}$  - dioxanne, 5% .

Temps (s)	% $^{16}\text{O}$	% $^{18}\text{O}$	B	$\frac{I}{I+B}$	$\ln \frac{A_0 - A_e}{A_t - A_e}$	kt	k	$k_{\text{moy.}}$
7643	67,07	32,93	3,83	0,96	0,419	0,403	0,528	
10803	60,91	39,09	4,40	0,96	0,589	0,564	0,522	
16333	41,57	58,43	5,77	0,96	0,976	0,914	0,560	
19493	35,00	65,00	6,34	0,94	1,184	1,112	0,571	$0,548 \pm 0,020$
22653	30,68	69,32	6,76	0,94	1,360	1,273	0,562	
27393	26,96	73,04	7,20	0,93	1,593	1,485	0,542	

Tableau 7 .Composé 2

Temps (s)	% <sup>16</sup> O	% <sup>18</sup> O	B	$\frac{I}{I+B}$	$\ln \frac{A_0 - A_e}{A_t - A_e}$	kt	k	k <sub>moy.</sub>
16333	84,02	15,98	5,77	0,95	0,185	0,176	0,108	
19493	80,34	19,66	6,34	0,94	0,236	0,221	0,114	
22653	76,94	23,06	6,76	0,94	0,284	0,266	0,117	0,114 ± 0,004
27393	73,68	26,32	7,20	0,93	0,334	0,311	0,113	
30553	70,22	29,78	7,66	0,93	0,389	0,361	0,118	

Réaction -1 :  $k_1/k_2 = 4,81$

b) Mesure de  $k_1/k_3$  ; réaction 2

Tableau 8 .Composés 1 et 3

Constantes de vitesse  $\times 10^4 \text{ s}^{-1}$  de la réaction d'échange des composés 1 et 3 avec 10 équivalents de H<sub>2</sub>O ( 98,3 at.% de <sup>18</sup>O ). Quantité de catalyseur: 0,015 ml de F<sub>3</sub>C-COOH-dioxanne, 30%.

Composé	% at. <sup>18</sup> O à la demi-vie*	Temps de la demi-vie (s)	k (s <sup>-1</sup> )	k <sub>1</sub> /k <sub>3</sub>
1	41,52	94,97	72,65	
3	40,92	5184,78	1,33	54,62

\*- valeurs expérimentales.

Les mesures de constantes de vitesse pour cette réaction se sont avérées plus difficiles à cause de la différence élevée entre la réactivité de ces cétones.

Réaction 2 :  $k_1/k_3 = 54,62$

c) Mesure de  $k_2/k_3$  ; réaction 3

Tableau 9 .Composé 2

Constantes de vitesse  $\times 10^4 \text{ s}^{-1}$  de la réaction d'échange des 2 et 3 avec 10 équivalents de  $\text{H}_2\text{O}$  (98,3 at.% de  $^{18}\text{O}$ ). Quantité de catalyseur : 0,03 ml de  $\text{F}_3\text{C}-\text{COOH}$  - dioxanne, 30%.

Temps (s)	% $^{16}\text{O}$	% $^{18}\text{O}$	B	$\frac{I}{I+B}$	$\ln \frac{A_0 - A_e}{A_t - A_e}$	kt	k	$k_{\text{moy.}}$
561	52,98	47,02	3,49	0,97	0,667	0,648	11,56	
1001	37,96	62,04	4,16	0,96	1,042	0,995	9,94	10,74 $\pm$ 0,78
1474	22,94	77,06	4,81	0,95	1,658	1,580	10,72	

Tableau 10 .Composé 3

Temps (s)	% $^{16}\text{O}$	% $^{18}\text{O}$	B	$\frac{I}{I+B}$	$\ln \frac{A_0 - A_e}{A_t - A_e}$	kt	k	$k_{\text{moy.}}$
3529	70,73	29,27	6,02	0,94	0,373	0,352	1,00	
5246	57,30	42,70	6,46	0,94	0,610	0,572	1,09	
7533	46,43	53,57	6,74	0,94	0,854	0,800	1,06	1,03 $\pm$ 0,04
9113	42,17	57,83	6,92	0,93	0,971	0,907	1,00	
1693	36,71	63,29	7,18	0,93	1,145	1,067	1,00	

Réaction 3 :  $k_2/k_3 = 10,42$

d) Mesure de  $k_3/k_4$  ; réaction 4

Tableau 11 .Composé 4

Constantes de vitesse  $\times 10^4 \text{ s}^{-1}$  de la réaction d'échange des composés

3 et 4 avec 10 équivalents de H<sub>2</sub>O (98,3 at. % de <sup>18</sup>O). Quantité de catalyseur : 0,03 ml de F<sub>3</sub>C-COOH - dioxanne, 30%.

Temps (s)	% <sup>18</sup> O	% <sup>16</sup> O	B	$\frac{I}{I+B}$	$\ln \frac{A_0 - A_e}{A_t - A_e}$	kt	k	k <sub>moy.</sub>
5246	75,61	24,39	6,47	0,94	0,302	0,284	0,541	
7533	67,53	32,47	6,74	0,94	0,428	0,402	0,534	
9113	61,84	38,16	6,92	0,93	0,528	0,493	0,541	
13063	49,40	50,60	7,33	0,93	0,790	0,735	0,563	0,54 ± 0,02
19393	38,03	61,97	7,82	0,93	1,086	1,006	0,519	

$$k_3 \cdot 10^4 = 1,03 \pm 0,04 \text{ s}^{-1} \quad (\text{tableau 10})$$

$$\text{Réaction 4} : k_3/k_4 = 1,91$$

Une détermination antérieure, moins précise, en présence de 0,08 ml de catalyseur, 35%, a donné les valeurs suivantes :  $k_3 \cdot 10^4 \pm 1,74 \pm 0,06 \text{ s}^{-1}$  et  $k_4 \cdot 10^4 = 0,84 \pm 0,05 \text{ s}^{-1}$ ;  $k_3/k_4 = 2,02$

e) Mesure de  $k_4/k_5$ ; réaction 5

Tableau 12. Composé 4

Constantes de vitesse  $\times 10^4 \text{ s}^{-1}$  de la réaction d'échange des composés 4 et 5 avec 10 équivalents de H<sub>2</sub>O (98,3 at. % de <sup>18</sup>O). Quantité de catalyseur : 0,08 ml de F<sub>3</sub>C-COOH - dioxanne, 35%

Temps (s)	% <sup>16</sup> O	% <sup>18</sup> O	B	$\frac{I}{I+B}$	$\ln \frac{A_0 - A_e}{A_t - A_e}$	kt	k	k <sub>moy.</sub>
3596	60,94	39,06	5,44	0,95	0,282	0,268	0,745	
6756	45,12	54,88	6,33	0,95	0,628	0,597	0,883	

9916	35,89	64,11	6,77	0,94	0,908	0,854	0,861
13076	28,57	71,43	7,16	0,93	1,211	1,126	0,861
20976	17,89	82,11	7,21	0,93	1,905	1,772	0,845

0,84 ± 0,05

Tableau 13 .Composé 5

Temps (s)	% <sup>16</sup> O	% <sup>18</sup> O	B	$\frac{I}{I+B}$	$\ln \frac{A_0 - A_e}{A_t - A_e}$	kt	k	k <sub>moy.</sub>
33616	83,72	16,28	7,89	0,93	0,195	0,181	0,054	
46256	79,27	20,73	8,26	0,92	0,256	0,236	0,051	
92746	64,71	35,29	8,66	0,92	0,488	0,449	0,048	0,049 ± 0,003
118026	58,06	41,94	8,92	0,92	0,617	0,568	0,048	
162990	49,45	50,55	9,04	0,92	0,811	0,746	0,046	

Réaction 5 :  $k_4/k_5 = 17,14$

Figure 30

Graphique 2.

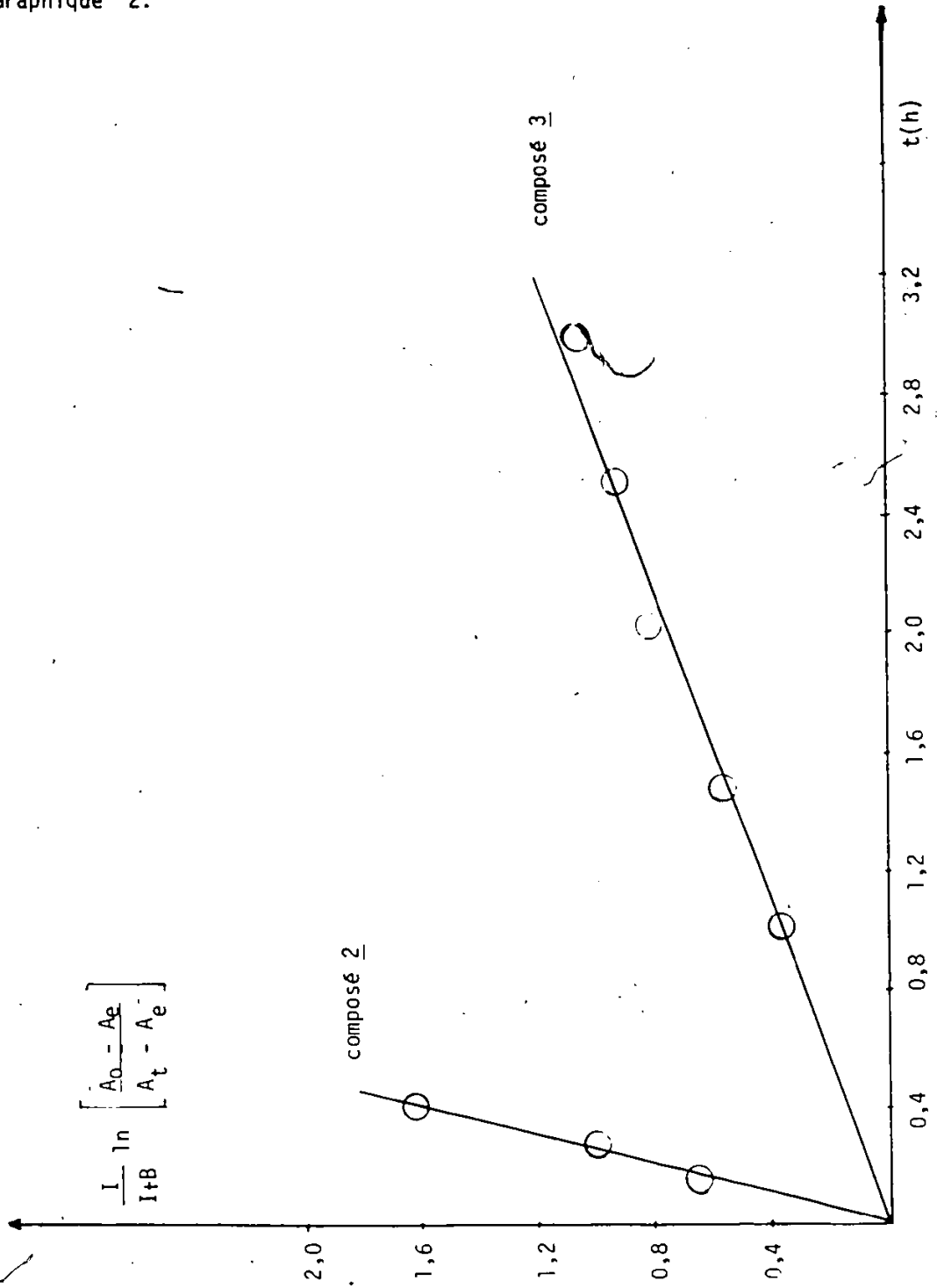


Figure 31  
Graphique 3.

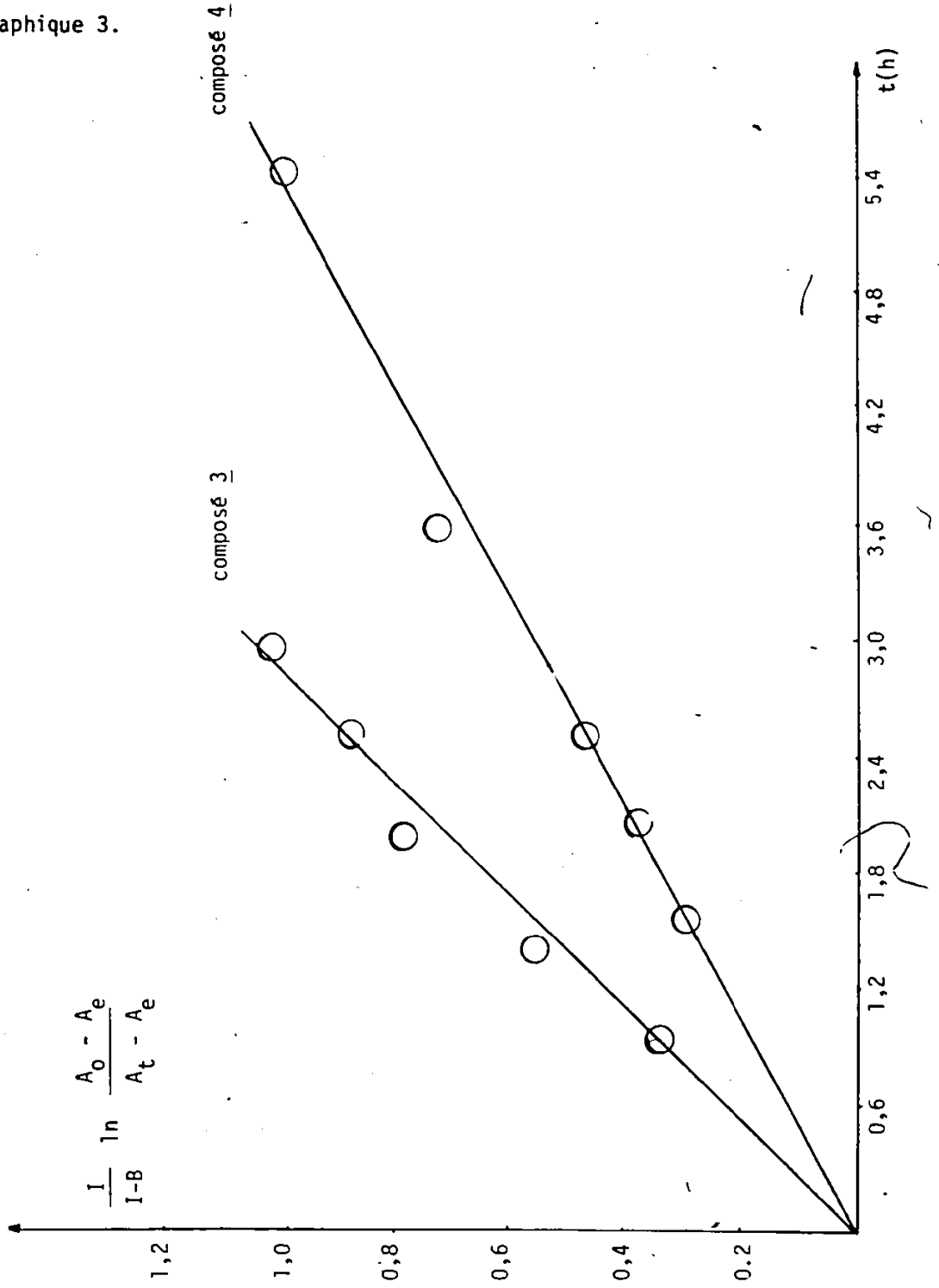
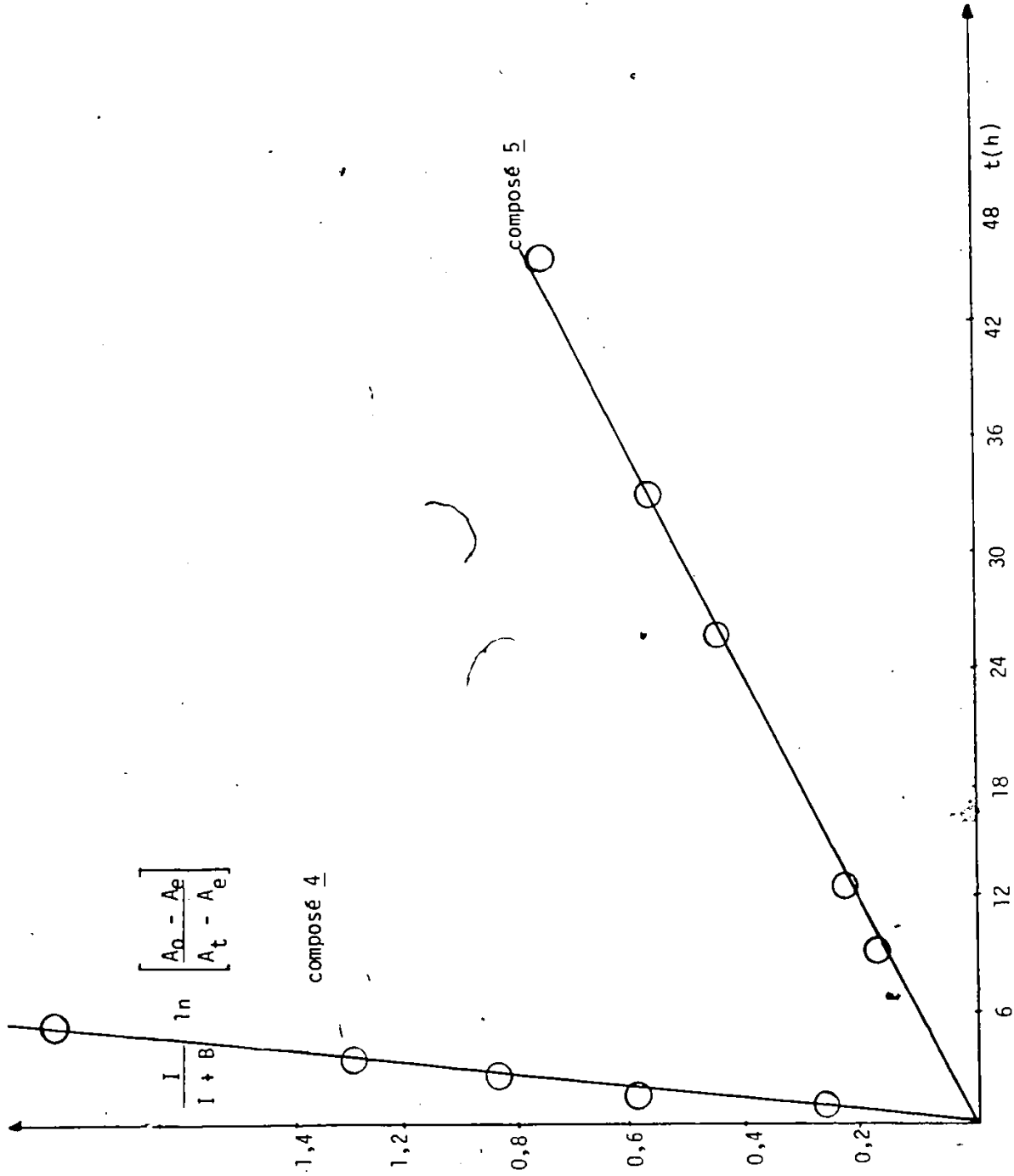


Figure 32

Graphique 4.



REFERENCES

1. B. Caro, B. Boyer, G. Lamaty et G. Jaouen, Bull. Soc. Chim. Fr., II 281 (1982).
2. M. Cherest et N. Prudent, Tetrahedron, 36 1599 (1980).
3. P. Geneste, G. Lamaty et J.P. Roque, Tetrahedron, 27 5539 (1971).
4. F. Fournier, G. Lamaty, A. Natat et J.P. Roque, Tetrahedron, 31, 809 1025 1031 (1975).
5. A. Petitjean, J.P. Roque, G. Lamaty et A. Natat, Rec. Trav. Chim., 98 6 (1979).
6. A. McKenzie et H. Wren, J. Chem. Soc., 97 473 (1910).
7. M. Tiffeneau et J. Levy, Bull. Soc. Chem. Fr. 41 1351 (1927).
8. D.J. Cram et F.R. Abd. Elhafez, J. Am. Chem. Soc., 74 5828 (1952).
9. E.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, p. 151, McGraw-Hill, New York (1962).
10. J.W. Cornforth, R.H. Cornforth et K.K. Matthew, J. Chem. Soc., 112 (1959).
11. G.J. Karabatsos, J. Am. Chem. Soc., 89 1367 (1967).
12. M. Cherest, h. Felkin et N. Prudent, Tetrahedron Lett., 2199 2205 (1968).
13. N.T. Anh et O. Eisenstein, Tetrahedron Lett., 155 (1976); Nouv. J. Chim. 1 61 (1977).
14. M.N. Paddon-Row, N.G. Rondan et K.G. Houk, J. Am. Chem. Soc., 104 7162 (1982).
15. J. Klein, Tetrahedron Lett., 4307 (1973).
16. E.C. Ashby et J.R. Boone, J. Org. Chem., 41 2809 (1976).
17. J.R. Boone et E.C. Ashby, Top. Stereochem., 11 53 (1979).

18. W.C. Dauben, G.J. Eonken et D.S. Noyce, J. Am. Chem. Soc., 78 2579 (1956).
19. D.C. Wigfield et F.W. Gowland, J. Org. Chem. 42 1108 (1977).
20. J.C. Richer, J. Org. Chem., 30 324 (1964).
21. S.R. Landor et J.P. Regan, J. Chem. Soc. C., 1159 (1967).
22. B. Boyer et G. Lamaty, Rec. Trav. Chim., 98 566 (1979).
23. A.S. Cieplak, J. Am. Chem. Soc., 103 4540 (1981).
24. T. Terasawa, T. Okada, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1252 (1978).
25. C. Agami, M. Fadlallah, A. Kazakov et J. Levisalles, Tetrahedron, 35 969 (1979).
26. J. Huet, Y. Maroni-Barnaud, N.T. Anh et J. Seyden-Penne, Tetrahedron Lett., 159 (1976).
27. T. Suzuki, T. Kobayashu, Y. Takegami et Y. Kawasaki, Bull. Chem. Soc. Japan 47 1971 (1974).
28. H.B. Burgi, J.D. Dunitz, J.M. Lehn et G. Wipff, Tetrahedron 30 1563 (1974).
29. J. Dale, Tetrahedron 22 3373 (1966).
30. C. Agami, A. Kazakov, J. Levisalles et A. Sevin, Tetrahedron, 36 2977 (1980).
31. H. Handel et J.C. Pierre, Tetrahedron, 31 997 (1975).
32. J.E. Baldwin et R.K. Norris, J. Org. Chem. 46 697 (1981).
33. F. Sato, Y. Takeda, H. Uchiyama et Y. Kobayash, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1132 (1984).
34. (a) K.N. Houk, S.R. Mose, Y.D. Wu, N.G. Rondan, V. Jager, R. Schöle et F.R. Fronczek, J. Am. Chem. Soc., 106 3880 (1984).  
(b) R.W. Franck, T.V. John et K. Olejniczak, J. Am. Chem. Soc., 104 1106 (1982).

35. H. Dahn, Proceedings of the Conference on Methods of Preparing and Storing Marked Molecules, p. 651 (1969).
36. H. Dahn et J.D. Aubort, Helvetica Chimica Acta, 51 1348 (1968).
37. B.C. Menon, Thèse Ph.D., Université d'Arkansas (1964).
38. M. Eigen, Discuss. Faraday Soc., 39 7 (1965).
39. Y. Pocker et J.E. Meany, J. Phys. Chem., 71 3113 (1967).
40. I.H. Williams, G.M. Maggiora et R.L. Schowen, J. Am. Chem. Soc. 102 7831 (1980).
41. C.L. Jameson, J. Chem. Phys. 66 4983 (1977).
42. (a) J.M. Risley et R.L. Van Etten, J. Am. Chem. Soc. 102 4609 et 6699 (1980).  
(b) J.M. Risley et R.L. Van Etten, J. Am. Chem. Soc. 103 4389 (1981).  
(c) J.M. Risley, S.A. DeFrees et R.L. Van Etten, Org. Mag. Res. 21 28 (1983).
43. (a) J.C. Vederas, J. Am. Chem. Soc. 102 374 (1980).  
(b) J.C. Vederas et T.T. Nakashima, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 183 (1980).
44. S. Pinchas, I. Lanticht, Infrared Spectra of Labelled Compounds, p. 238, Academic Press, London (1971).
45. K. Mislow, M.A. Glass, R.E. O'Brien, P. Rutkin, D.H. Steinberg, J. Weiss et C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc., 84 1455 (1962).
46. G. Wittig et H. Zimmerman, Chem. Ber. 86, 629 (1953).
47. P. Newman, P. Rutkin et K. Mislow, J. Am. Chem. Soc., 84 1940 (1962).
48. P.J. Champagne, Thèse Ph.D., Université d'Ottawa (1978).
49. R.R. Fraser, J. Banville et K.L. Dhawan, J. Am. Chem. Soc., 100 7999 (1978).

50. R.H. Walborsky, *J. Org. Chem.* 49 3410 (1984).
51. R.R. Fraser et F.J. Schuber, *Can. J. Chem.* 48 633 (1970).
- 52. L.D. Hall et J.K.M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* 102 5703 (1980).
53. W.H. Sachs, *Acta Chem. Scand.* 25 2132 (1971).
54. J.P. Collman, *Acc. Chem. Res.* 8 342 (1975).
55. G. Tanguy, B. Weinberger et H. des Abbayes, *Tetrahedron Lett.*, 25 5529 (1984).