

SYNTHÈSE REGIOSELECTIVE DE BASES DE MANNICH DE CETONES DISSYMETRIQUES†

Y. JASOR, M. GAUDRY, M. J. LUCHE et A. MARQUET*

C.E.R.C.O.A., Groupe des Laboratoires du C.N.R.S. 2 à 8, rue Henry Dunant 94320 Thiais, France

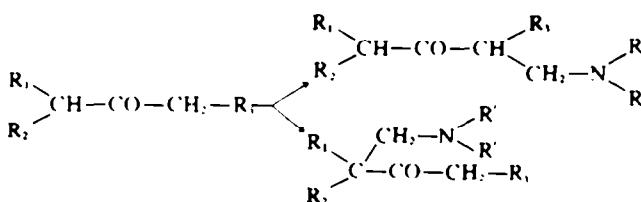
(Received in France 20 November 1975; Received in the UK for publication 29 April 1976)

Résumé—Des méthodes sont proposées pour la synthèse régiosélective de bases de Mannich à partir de cétones dissymétriques. L'isomère sur le carbone le plus substitué est préparé par action de $(CH_3)_2\dot{N}=CH_2, CF_3CO_2^-$ sur la cétone dans CF_3CO_2H et l'isomère sur le carbone le moins substitué par action de $(iPr)_2\dot{N}=CH_2, ClO_4^-$ dans CH_3CN . Dans le premier cas, l'orientation correspond à une attaque sans sélectivité du sel d'immonium sur un mélange d'énols riche en isomère le plus substitué. Dans le second cas, l'utilisation d'un sel d'immonium encombré introduit une sélectivité au profit de l'énol le moins substitué.

Abstract—Methods for the regioselective synthesis of Mannich bases starting from unsymmetrical ketones are described. The Mannich base on the more substituted carbon is obtained by reaction with $(CH_3)_2\dot{N}=CH_2, CF_3CO_2^-$ in CF_3CO_2H and its isomer on the less substituted carbon with $(iPr)_2\dot{N}=CH_2, ClO_4^-$ in CH_3CN . In the first case, the orientation corresponds to a non-selective attack of the immonium salt on a mixture of enols in which the more-substituted isomer is predominant. In the second case, use of a bulky immonium salt induces a selectivity favoring the less-substituted enol.

L'ensemble des problèmes posés par la réaction de Mannich a été analysé récemment de manière très complète par Tramontini.² Nous nous intéresserons ici à un seul aspect, celui de la régiosélectivité de la réaction quand elle est faite sur une cétone dissymétrique.

Des travaux antérieurs de notre groupe ayant d'autre part montré l'énorme influence du solvant sur la régiosélectivité de réactions mettant en jeu l'énolisation des cétones (halogénéation, échange H/D),³ nous avons examiné s'il en était de même pour la réaction de Man-



Beaucoup de résultats contradictoires ont été publiés à ce sujet. Les diverses contradictions étant imputables à des erreurs lors de l'attribution des structures des β -amino-cétones obtenues,^{4,5} il est généralement admis que la réaction de Mannich conduit aux β -aminocétones les plus substituées. Quelques cas sont cependant connus où l'addition se fait sur le carbone le moins substitué,^{2,6,7} mais le choix des conditions pour orienter la réaction et les raisons de cette orientation posent toujours un problème.

Deux solutions efficaces mais indirectes, ont été récemment proposées: action d'un "réactif de Mannich" sur les borinates d'énols⁸ ou utilisation comme produit de départ d'un β -céto ester.⁹

Nous décrivons dans ce mémoire des conditions pratiques permettant de réaliser des synthèses régiosélectives à partir des cétones elles-mêmes.

I. Méthodes de synthèse régioselective

La réaction de Mannich effectuée dans les conditions classiques (cétone, formaldéhyde et amine secondaire en présence d'un acide fort en milieu protique) ne se fait pas toujours avec de bons rendements. L'utilisation de sels d'immoniums préformés a permis dans certains cas de les améliorer considérablement.¹⁰ C'est pourquoi nous avons choisi ces sels, bien définis, pour une étude systématique de la réaction.

nich. Nous avons travaillé d'une part dans un milieu protique, d'autre part dans un milieu aprotique, en choisissant des solvants non nucléophiles, dans lesquels les sels d'immoniums sont stables. Nous avons sélectionné pour le premier groupe l'acide trifluoroacétique qui est utilisé pour la préparation des sels d'immoniums et pour le second, l'acétonitrile.¹⁰

RÉACTION DANS L'ACIDE TRIFLUOROACÉTIQUE

Orientation de la réaction dans des conditions non isomérisantes

Les résultats obtenus pour quelques cétones avec $(CH_3)_2\dot{N}=CH_2, CF_3CO_2^-$ sont rassemblés dans le Tableau 1.

Ces résultats confirment que quand on préforme le sel d'immonium, les bases de Mannich sont obtenues plus pures et avec de meilleurs rendements que par le procédé classique.¹¹

On constate par ailleurs que la réaction sur le carbone le plus substitué est toujours favorisée, la régiosélectivité dépendant de la structure de la cétone. La technique est particulièrement intéressante pour les méthylcétones à carbone α tertiaire ou secondaire. La sélectivité diminue (60-65%) pour les cétones à positions $\alpha\alpha'$ secondaire et tertiaire telles que la méthyl-2 pentanone-3 et la méthyl-2 cyclohexanone.

Nous avons cherché à l'améliorer en modifiant la nature et la réactivité du sel d'immonium. Des essais effectués avec les trifluoroacétates d'immoniums dérivés de la

*Ce travail a fait l'objet d'une note préliminaire.¹

Tableau 1. Orientation de la réaction avec $(CH_3)_2N=CH_2, CF_3CO_2$ dans CF_3CO_2H à 72° (1 eq. C = 0.5 M)

Cétone	Temps (h)		Rdt %*
	48	85	90
	48	95	90
	48	70	70
	20	80	85
	12	85	95
	48	60	70
	20	65	95

*% Relatif par rapport à l'aminocétone isomère.

**En produit brut isolé.

***Réaction faite à 20° en augmentant la concentration (C = 2.5 M). À 72° , (C = 0.5 M) il se forme beaucoup de produits secondaires.

pyrrolidine, pipéridine et morpholine montrent que la nature du sel d'immonium a très peu d'influence sur la sélectivité. Par contre, la vitesse est environ quatre fois plus grande avec le dernier, ce qui peut s'expliquer par la présence de l'oxygène qui augmente le caractère électrophile de la liaison $\text{N}=\text{CH}_2$. L'emploi de ce sel

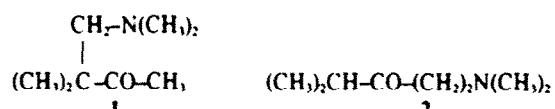
peut être très utile d'un point de vue préparatif, en particulier avec les cétones peu réactives. Il permet également d'opérer à température ambiante avec une vitesse de réaction raisonnable dans le cas de cétones qui conduisent à des bases de Mannich particulièrement fragiles.

Orientation de la réaction dans des conditions isomérisantes

Si on augmente la concentration (2 M au lieu de 0.5 M), l'orientation est très différente: c'est la base de Mannich la moins substituée qui est prépondérante (Tableau 2).

Ce changement d'orientation est dû à une isomérisation de la base de Mannich la moins substituée. En effet, l'aminocétone 1, en solution 2 M dans CF_3CO_2H , se transforme en son isomère 2 par chauffage au reflux. Dans

les mêmes conditions, 2 reste inchangée (Tableau 6, Partie Expérimentale).



Les expériences rapportées dans le Tableau 2 ont été arrêtées au bout des temps indiqués au moment où apparaissent des quantités non négligeables des produits secondaires. C'est pourquoi elles n'ont pas été prolongées jusqu'à isomérisation totale. Ces produits secondaires sont cependant dans certains cas très mineurs et cette technique donne alors un accès facile aux β -diméthylaminocétones sur le carbone le moins substitué.

RÉACTION DANS L'ACÉTONITRILE

Orientation de la réaction avec le trifluoroacétate de diméthylimmonium

Afin d'éviter toute trace de CF_3CO_2H , nous l'avons préparé à partir de la bisamine correspondante¹² avec un très léger défaut de CF_3CO_2H (1.95 eq).

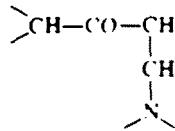
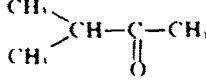
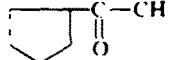
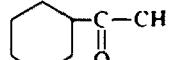
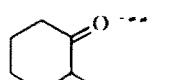
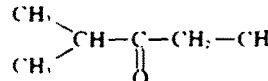
On constate tout d'abord que la réaction est toujours plus rapide que dans CF_3CO_2H : elle est complète après 4 h dans CH_3CN contre 48 h dans CF_3CO_2H . La composition du produit obtenu est donnée, pour deux exemples, dans le Tableau 3.

On voit que la réaction se fait très préférentiellement ou exclusivement sur le carbone le moins substitué. Mais il se forme des quantités importantes d'aminocétone α -méthylénique¹³ dont la présence enlève au procédé tout intérêt synthétique malgré sa grande régiosélectivité.

¹¹Le réactif de Mannich formé à partir de $(CH_3)_2N=O$ et $(CF_3CO)_2O$ est accompagné de CF_3CO_2H difficile à éliminer.

¹²Elle provient certainement de la décomposition de la diaminocétone geminée correspondante qui résulte elle-même d'une double réaction de Mannich sur le méthyle. L'utilisation de solutions plus diluées (C = 0.4 M) ou du sel d'immonium dérivé de la morpholine plus réactif ne permet pas d'abaisser sensiblement le taux de méthylénecétone.

Tableau 2. Orientation de la réaction avec $(CH_3)_2N=CH_2, CF_3CO_2$ dans CF_3CO_2H à 72° (1 eq. C = 2 M)

Cétone	Temps (h)			Rdt %*
		$\begin{array}{c} >CH-CO-CH-R \\ \\ CH_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} >CH-CO-C-CH_2 \\ \\ CH_3N \end{array}$	
	1	97	5	80
	0.5	90	7	85
	1	80	20	80
	3	95	00	85
	1	87	00	85

* Dosage réalisé à la fois par RMN et par CPV sur les alcools de réduction.

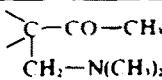
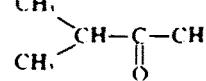
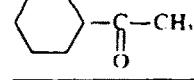
* % Relatif par rapport à l'aminocétone isomère.

* En produit brut isolé.

** C = 1.5 M; à C = 2 M il se forme beaucoup de produits secondaires.

*** On décale environ 10% d'impuretés non identifiées.

Tableau 3. Orientation de la réaction avec $(CH_3)_2N=CH_2, CF_3CO_2$ dans CH_3CN à 82° (C = 0.4 M)

Cétone			Rdt %
	$\begin{array}{c} >C-CO-CH_2 \\ \\ CH_2-N(CH_3)_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} >CH-CO-(CH_2)_2N(CH_3)_2 \\ \\ CH_2 \end{array}$	
	10	48	42
	0	50	50

Orientation de la réaction avec le perchlorate de diisopropylimonium

Nous avons alors essayé d'éviter sa formation en utilisant des sels d'immoniums plus encombrés sur l'azote. Les résultats obtenus avec le perchlorate de diisopropylimonium^t sont rassemblés dans le Tableau 4.

On constate que la réaction est plus lente qu'avec $(CH_3)_2N=CH_2, CF_3CO_2$. La régiosélectivité est excellente

avec les méthylcétones à carbone α' tertiaire comme l'isopropylméthylcétoïne, l'acétylcyclopentane et l'acétylcyclohexane: on obtient exclusivement et avec un excellent rendement le produit de condensation sur le méthyle. Elle reste très bonne avec les cétones secondaires tertiaires mais devient faible avec les cétones primaires secondaires. Mais dans aucun cas, on n'observe la formation de cétone α -méténique.

II. Interprétation de la régiosélectivité

Une discussion approfondie des données existantes sur le mécanisme de la réaction de Mannich a été publiée par Thomson¹⁴ et complétée par Tramontini.¹⁵

L'utilisation comme "réactif de Mannich" d'un sel d'immonium $R_2N=CH_2, X^-$ permet de ne pas tenir compte des équilibres de sa formation¹⁴ et de considérer unique-

^tLe trifluoroacétate ne peut être obtenu par les techniques décrites.^{11,12} Le perchlorate a pu être synthétisé selon Ref. 13.

¹La réaction de Mannich conduite dans les conditions classiques avec $(iPr)_2NH^+, Cl^-$ et le formol aqueux conduit à des mélanges très complexes d'où il n'est pas possible d'isoler les bases de Mannich.

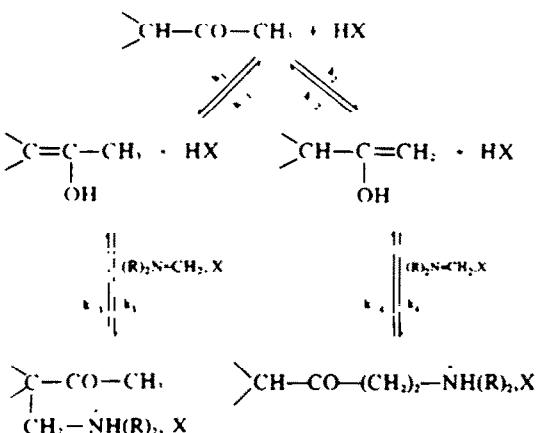
Tableau 4. Orientation de la réaction avec $(i\text{Pr})_2\text{N}=\text{CH}_2\text{ClO}_4$ dans CH_3CN à 82° ($\text{C} = 0.4 \text{ M}$)

Cétone	Temps (h)	$\begin{array}{c} >\text{C}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{R} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \end{array}$	$\begin{array}{c} >\text{CH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{R} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \end{array}$	Rdt %*
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	72	0*	100	95
$\begin{array}{c} \text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \\ \text{Cyclohexane} \end{array}$	72	0	100	80
$\begin{array}{c} \text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \\ \text{Cyclohexane} \end{array}$	72	0	100	90
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{Cyclohexane} \end{array}$	96	15	85	80
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	96	10	90	80
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	96	50	50	80
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	96	32	68	80

*0 signifie indécelable par RMN.

*En produit brut isolé.

ment les équations suivantes:



L'orientation de la réaction sur une cétone dissymétrique peut dépendre *a priori* des valeurs relatives de toutes les constantes de vitesse k_1 à k_4 , k_3 à k_4 .

Elle peut être soit sous contrôle thermodynamique, soit sous contrôle cinétique. Nous avons vérifié (voir annexe) que les résultats des Tableaux 1 et 4 correspondent à un mélange cinétique.

Deux situations peuvent encore se présenter: (a) l'énolisation est le stade lent ($k_1 \ll k_3, k_2 \ll k_4$): les proportions des deux aminocétones seront déterminées par les vitesses relatives de formation des énols (k_1 et k_2); et (b) l'énolisation n'est pas le stade lent: on se trouve devant un cas plus complexe puisque la composition du mélange

dépendra effectivement des valeurs respectives de toutes les constantes de vitesse.

VITESSES RELATIVES DES DEUX STADES DE LA RÉACTION

Quelques études cinétiques sont rapportées dans la littérature.¹⁴ Mais elles sont réalisées avec l'amine et le formaldéhyde, avec des substrats et dans des milieux très différents.

Dans l'acide trifluoroacétique. Il est possible de comparer les vitesses des deux stades de la réaction en opérant dans $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$. L'incorporation de deutérium par la cétone qui n'a pas réagi permet de suivre l'énolisation et sa réversibilité alors que l'apparition des aminocétones mesure la vitesse globale. Ceci a été examiné par RMN sur le produit brut de réaction. Les données ainsi obtenues sont assez imprécises mais elles montrent que le rapport de ces deux vitesses varie selon la cétone et la température entre environ 0.5 et une valeur supérieure à 10 (Tableau 7, Partie Expérimentale). Aucun des stades n'est donc déterminant.

Dans l'acétonitrile. Il n'existe pas, dans ce solvant, de moyens simples pour mesurer la vitesse d'énolisation. C'est pourquoi nous avons réalisé des cinétiques en faisant varier la concentration du réactif de Mannich. L'avancement de la réaction a été suivi par dosage en C.P.V. de la quantité de cétone qui n'a pas réagi. Les résultats obtenus avec l'isopropylméthylcétone, $(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{CH}_2\text{CF}_3\text{CO}_2^-$ et $(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{CH}_2\text{ClO}_4^-$ sont représentés sur la Fig. 1.

Ils montrent qualitativement que dans les deux cas, la vitesse de la réaction dépend de la concentration du

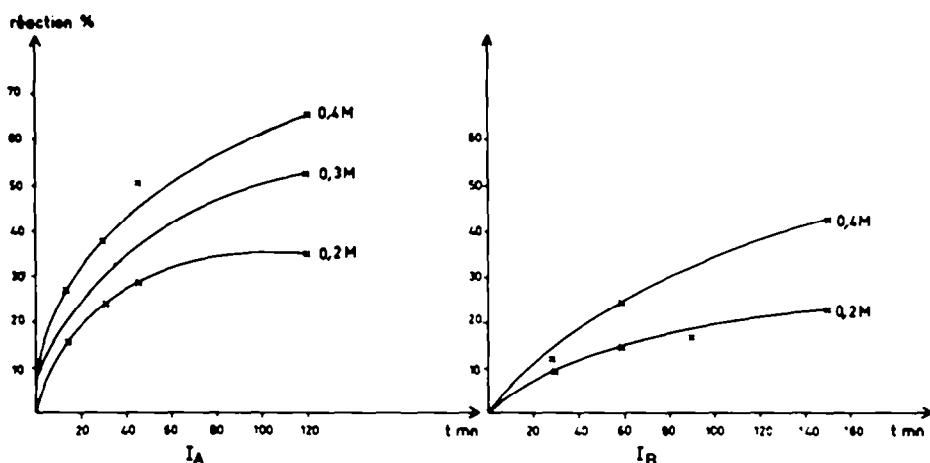


Fig. 1. Vitesse de la réaction de Mannich ([céto] = 0.4 M) en fonction de la concentration en sel d'immonium.
 I_a: (CH₃)₂N=CH₂, ClO₄⁻; I_b: (CH₃)₂N=CH₂, CF₃CO₂⁻

réactif de Mannich.[†] Ceci est en accord avec le fait que la vitesse avec les divers perchlorates diminue fortement de (CH₃)₂N=CH₂, à tBu(CH₃)₂N=CH₂, et à (iPr)₂N=CH₂.[‡]

On se trouve donc, dans les deux solvants, dans la situation où aucun des stades n'est déterminant.

EXAMEN DES FACTEURS CONDITIONNANT L'ORIENTATION

Les trois facteurs importants qui règlent l'orientation de la réaction sont l'orientation de l'énolisation (déterminée par k_1/k_2), la compétition entre l'addition du sel d'immonium sur l'énol et la reprotonation (dépendant des valeurs relatives de k_4 et k_1 , k_2 et k_3) et la sélectivité de l'attaque sur les énols (exprimée par k_1/k_4).

Dans les deux procédés expérimentaux que nous avons proposés, réaction sur le carbone le plus substitué avec

[†]Ces expériences ne nous permettent pas de dire si l'énolisation est un prééquilibre rapide. Mais ceci est peu vraisemblable dans le cas où la réaction se fait sur le carbone le moins substitué correspondant à l'énon le moins stable.

Il est peu probable que la nature du cation immonium influence les vitesses d'énolisation de la cétone ou de protonation des énols. Elle doit par contre jouer un rôle important sur celle de l'addition du sel d'immonium sur les énols.

(CH₃)₂N=CH₂, CF₃CO₂⁻ dans CF₃CO₂H et sur le moins substitué avec (iPr)₂N=CH₂, ClO₄⁻ dans CH₃CN, nous avons modifié à la fois le solvant, les conditions de la catalyse acide-base, la nature du cation immonium et celle de l'anion associé. Il est probable que nous avons fait varier en même temps les trois facteurs responsables de l'orientation. Pour pouvoir discuter nos résultats, nous avons donc cherché à préciser l'influence de chacun des paramètres.

Les résultats obtenus avec l'isopropylméthylcétone et divers sels d'immoniums sont rassemblés dans le Tableau 5.

Nous avons vérifié que tous ces résultats correspondent à des orientations cinétiques (voir Annexe).

On voit que l'orientation dépend non seulement du solvant (lignes 1 et 4), mais aussi de la taille du réactif de Mannich (lignes 2, 3 et 5, 6, 7) et également de manière plus inattendue, de la nature de l'anion quand on travaille dans CH₃CN (lignes 4 et 5).

DISCUSSION

L'énolisation d'une cétone exige, même en catalyse acide, la participation d'une base, dont la nature influe sur la position de l'état de transition.¹¹

Tableau 5. Orientation de la réaction de (CH₃)₂CH-CO-CH₃ avec différents sels d'immoniums (1 eq)

Exp. No.	Solvent	$\begin{array}{c} R \\ \\ R-N=CH_2 \\ \\ R \end{array}$	X	$\begin{array}{c} CO-CH_3 \\ \\ CH_2-N \\ \\ CH_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} CO-(CH_3)_2-N \\ \\ CH_3 \end{array}$
1	CF ₃ CO ₂ H	R-R'=CH ₂	CF ₃ CO ₂ ⁻	85	15
2	C = 0.5 M t = 72°	R-R'=CH ₂	ClO ₄ ⁻	87	13
3	R=tBu R'=CH ₃ R-R'=iPr	ClO ₄ ⁻	50	50	pas de réaction
4	—	R-R'=CH ₂	CF ₃ CO ₂ ⁻	10	90 [‡]
5	CH ₃ CN	R-R'=CH ₂	ClO ₄ ⁻	70	30
6	C = 0.4 M t = 82°	R=tBu R'=CH ₃ R-R'=iPr	ClO ₄ ⁻	40	60
7	—	R-R'=iPr	ClO ₄ ⁻	0	100

[†]Réactif préparé par action de CF₃CO₂H sur ((CH₃)₂N)CH₂ et contenant 1 eq. de (CH₃)₂NH₂CF₃CO₂⁻.

[‡]Ce pourcentage englobe l'aminoacétone *α*-méthylénique qui se forme en quantité importante (cf. Tableau 3).

Avec une base faible, il est très proche du "produit", c'est-à-dire de l'éol, ce qui signifie que dans le cas d'une cétone dissymétrique, l'orientation cinétique (k_1/k_2) est proche de la composition du mélange d'éol à l'équilibre.¹⁶ Donc, quelle que soit la compétition entre la reprotonation des éol et l'addition du sel d'immonium, la composition du mélange d'éol attaqué doit peu varier et la composition du produit final dépendra uniquement du rapport k_1/k_2 . Si ce rapport est voisin de l'unité (pas de sélectivité dans l'attaque des éol), la composition doit refléter celle du mélange d'éol (on doit obtenir le produit correspondant à l'éol le plus stable) et ne doit pas varier si on modifie les vitesses relatives des deux stades de la réaction. Si ce rapport est très différent de l'unité, la composition du produit final ne reflète plus celle des éol mais doit être plus riche en composé d'addition sur l'éol le plus réactif.

Avec une base plus forte, l'état de transition de l'éolisation étant moins proche des produits, l'orientation cinétique (k_1/k_2) s'éloigne de la composition du mélange d'éol à l'équilibre. La composition du produit final dépendra toujours de la sélectivité de l'addition (k_1/k_2) mais aussi du degré d'équilibration des éol, c'est à dire des valeurs relatives de k_1 et k_2 , k_3 et k_4 .

Réactions dans $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$

Dans $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, seules des bases très faibles peuvent exister; on doit donc se trouver dans le cas où l'orientation cinétique de l'éolisation coïncide avec l'orientation thermodynamique et le mélange d'éol attaqué doit être toujours riche en isomère le plus substitué, le plus stable.¹⁷ Il doit être attaqué sans sélectivité ($k_1 \neq k_2$) par

¹⁷ Avec $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CO}-\text{CH}_3$, l'échange dans $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ est trois fois plus rapide sur $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ que sur CH_3 , c'est-à-dire que l'éolisation se fait à 75% sur la position la plus substituée (voir Partie Expérimentale).

¹⁸ Avec $(i\text{Pr})_2\text{N}=\text{CH}_2\text{ClO}_4^-$, la réaction ne se produit pas alors qu'elle se fait très bien sur le méthyle dans CH_3CN . Nous pensons que ceci est dû à une valeur très basse du taux d'éol qui rend extrêmement faible la vitesse d'addition. Nous avons en effet vérifié que l'acétone elle-même ne réagit pas avec $(i\text{Pr})_2\text{N}=\text{CH}_2\text{ClO}_4^-$ dans $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. (Avec l'isopropylméthylcétone, l'éol le moins substitué qui doit être le plus réactif avec ce sel d'immonium encombré est le moins abondant. Il doit donc être présent à concentration encore beaucoup plus faible que celui de l'acétone).

¹⁹ Dans les expériences du Tableau 5, $(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{CH}_2\text{ClO}_4^-$ est un réactif pur mais $(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{CH}_2\text{CF}_3\text{CO}_2^-$, préparé par action de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ sur $((\text{CH}_3)_2\text{N})_2\text{CH}_2$, est toujours accompagné de $(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2\text{CF}_3\text{CO}_2^-$. On peut l'éviter en préparant le sel d'immonium par action de $(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2\text{O}$ sur $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{O}$. Mais $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ formé dans la réaction est très difficile à éliminer. C'est pourquoi nous avons toujours utilisé en routine la première méthode. Afin de vérifier si la présence de $(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2\text{CF}_3\text{CO}_2^-$ avait une influence sur l'orientation de la réaction, nous l'avons répétée avec un échantillon de $(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{CH}_2\text{CF}_3\text{CO}_2^-$, préparé selon la seconde technique et débarrassé au maximum de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. Elle se fait alors à 70% sur le carbone le moins substitué au lieu de 90% (exp. 4, Tableau 5). Il est difficile de dire si la variation est due à l'absence de sel d'ammonium ou à la présence de traces de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. Quoi qu'il en soit, la différence avec le perchlorate (exp. 5, Tableau 5) reste très nette et on peut affirmer qu'il y a effectivement un effet d'anion.

$(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{CH}_2\text{CF}_3\text{CO}_2^-$ conduisant dans ce cas à un mélange riche en base de Mannich la plus substituée (Tableau 1). Le fait que la régiosélectivité ne varie pas quand on modifie les vitesses relatives des deux étapes (en utilisant un sel d'immonium plus réactif) ou en faisant varier la température est bien en accord avec l'hypothèse $k_1 \neq k_2$.

Notre interprétation est en outre étayée par le fait que l'orientation observée avec diverses cétones (Tableau 1) est identique à celle de la bromation des mêmes cétones par le brome dans CCl_4 .^{9,16} En effet, dans l'halogénéation, l'éolisation est le stade déterminant, l'orientation de la bromation coïncide donc avec celle de l'éolisation cinétique qui est, dans ce cas, déterminée principalement par les stabilités relatives des éol.¹⁶ Par ailleurs, s'il existe une sélectivité dans la bromation des éol, elle n'apparaît pas dans la composition du produit puisque l'éolisation est le stade lent.

L'influence de la nature du sel d'immonium est aisément interprétable: on conçoit que la nature de l'anion (CF_3CO_2^- ou ClO_4^-) soit sans importance, le fait d'ajouter dans $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, une base faible comme ClO_4^- n'influe pas sur l'orientation de l'éolisation. Par contre, quand on augmente la taille du cation immonium c'est l'éol le moins substitué qui est attaqué préférentiellement (exp. 2 et 3, Tableau 5).

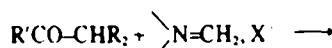
Réactions dans CH_3CN

Dans ce solvant, l'orientation de la réaction dépend beaucoup de la nature du sel d'immonium.

Avec des perchlorates d'immonium de plus en plus encombrés (exp. 5-7; Tableau 5) on oriente progressivement la réaction vers le carbone le moins substitué, comme dans $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$.

Mais contrairement à ce qui se passe dans le milieu précédent, l'anion joue également un rôle important. L'orientation est en effet très différente (exp. 4 et 5, Tableau 5) avec $(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{CH}_2\text{ClO}_4^-$ et $(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{CH}_2\text{CF}_3\text{CO}_2^-$.

Il est probable que la nature du contre ion influe sur la composition du mélange d'éol attaqué car dans CH_3CN , le milieu est initialement neutre et il se forme, en cours de réaction, un équivalent de HX selon l'équation globale ci-dessous:



Selon la nature de X^- , la position de l'équilibre A, c'est-à-dire la quantité d'acide et d'aminocétone libres, varie. Ceci influe d'une part sur l'orientation cinétique de l'éolisation, qui dépend de la base mise en jeu,⁹ d'autre part sur la vitesse d'équilibration des éol qui est d'autant plus lente que l'acidité du milieu est faible et que la différence entre orientation cinétique et thermodynamique de l'éolisation est plus nette.

C'est cette interprétation qui apparaît la plus

vraisemblable^t si on se réfère à d'autres réactions où des changements mineurs dans la catalyse acide-base provoquent des variations importantes de régiosélectivité. Nous avons, par exemple, montré que l'orientation de l'halogénéation dans CCl_4 est profondément modifiée par la présence de traces d'alcool ou lorsqu'on passe de Br_2 à Cl_2 .^{9,10} Metzger, A. et E. Casadevall ont de même observé d'importantes différences d'orientation pour l'échange H/D dans $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{D}$ selon que le catalyseur est DCl ou DBr .¹¹

En raison même de cette sensibilité et de la difficulté d'identifier les espèces catalytiques dans un milieu aprotique aussi complexe, nous pensons qu'il est vain de vouloir pousser trop loin l'interprétation et nous nous limiterons à quelques considérations qualitatives.

Quand $\text{X} = \text{ClO}_4^-$, la réaction a lieu régiosélectivement sur le carbone le plus substitué, comme dans $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ et on peut proposer le même type d'interprétation: attaque non sélective d'un mélange d'énols de composition proche de l'équilibre.

Quand $\text{X} = \text{CF}_3\text{CO}_2^-$, la réaction se fait sur la position la moins substituée correspondant à l'énol le moins stable, ce qui impose que l'énolisation cinétique soit favorisée sur cette position. Ceci suppose l'intervention d'une base plus forte que dans le cas précédent. C'est peut-être l'aminocétone non protonée qui doit être présente en quantité plus importante que quand $\text{X} = \text{ClO}_4^-$. $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ étant un acide plus faible que ClO_4H ,^t mais il s'agit seulement d'une hypothèse qui devrait être étayée par des études physico-chimiques.

CONCLUSION

Nous avons montré, dans ce travail, que l'orientation de la réaction de Mannich sur une cétone dissymétrique dépend beaucoup du solvant et de la nature du réactif de Mannich. Ceci nous a permis de mettre au point des méthodes de synthèse régiosélective: on obtient très préférentiellement l'isomère sur le carbone le plus substitué par action de $(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{CH}_2\text{CF}_3\text{CO}_2^-$ dans $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ et sur le moins substitué par action de $(\text{iPr})_2\text{N}=\text{CH}_2\text{ClO}_4^-$ dans CH_3CN .

Les résultats peuvent être rationalisés de la manière

^t L'hypothèse selon laquelle la nature du contre ion influe sur la sélectivité de l'addition sur les énols doit être également examinée: on pouvait imaginer que dans $\text{CH}_3\text{CN}, \text{CF}_3\text{CO}_2^-$ soit suffisamment nucléophile pour conduire au composé d'addition $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{OCOCF}_3$. Un tel composé ne pouvant exister avec le perchlorate, la réactivité des deux sels eut été très différente (bien que Tchoubar *et al.*¹² aient montré que contrairement à CH_3CO_2^- , CF_3CO_2^- ne s'additionne pas aux sels d'immoniums dans $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, il pouvait avoir un comportement différent dans CH_3CN). En fait, les spectres de RMN de $(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{CH}_2\text{X}$ pur ($\text{X} = \text{ClO}_4^-$ ou CF_3CO_2^-) dans CD_3CN sont identiques et ne laissent apparaître que deux signaux correspondant à $=\text{N}(\text{CH}_3)_2$ et $\text{CH}_2=\text{N}^-$. Si une différence existe entre les deux sels, ce ne peut être qu'au niveau de la nature des paires d'ions. C'est un point que nous étudions actuellement, mais on peut a priori supposer qu'elle est peu différente dans ce solvant dissociant et qu'elle influe peu sur la réactivité relative des deux énols isomères.

¹² On peut estimer d'après les pK de ClO_4H et $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ dans CH_3CN respectivement <2 et 7.4²⁰ et supposant un pK de 19-20 pour la β -aminocétone, que la fraction non protonée doit être environ 500 fois plus élevée quand on fait la réaction avec le trifluoroacétate au lieu du perchlorate.

suivante: l'estimation semi-quantitative des vitesses relatives des deux étapes de la réaction, énolisation de la cétone et addition du sel d'immonium sur les énols montre que ni l'une ni l'autre n'est déterminante et l'addition se fait donc sur un mélange d'énols partiellement équilibré. Avec les sels de diméthylimmonium les deux énols réagissent avec des vitesses voisines et la composition du mélange de bases de Mannich reflète celle du mélange d'énols attaqué, riche en isomère le plus substitué dans $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ou avec le perchlorate d'immonium dans CH_3CN et riche en isomère le moins substitué avec le trifluoroacétate d'immonium dans CH_3CN .

Si l'encombrement des deux énols est suffisamment différent, l'augmentation de la taille du cation immonium introduit une sélectivité dans leur attaque, au profit du moins encombré, ce qui oriente la réaction vers le carbone le moins substitué.

La réaction de Mannich représente un des cas les plus complexes parmi les réactions mettant en jeu l'énolisation des cétones puisque cette étape n'est ni déterminante, ni un prééquilibre rapide. Mais on peut souligner que ce cas théoriquement difficile, puisque l'orientation dépend de toutes les constantes de vitesse est favorable d'un point de vue pratique puisqu'une faible variation des conditions expérimentales permet de forcer la régiosélectivité de la réaction dans un sens ou dans l'autre.

Annexe: Examen de la reversibilité de la réaction.

La reversibilité de la réaction de Mannich a été souvent mise en évidence.^{2,4,21-23} Riviere²¹ a fait une étude systématique des conditions de cette reversibilité, et a montré qu'elle dépendait de la structure des β -aminocétones et du milieu utilisé. Il en découle qu'il faudrait en toute rigueur tester le caractère cinétique ou thermodynamique du produit pour chaque expérience. Nous l'avons fait sur un nombre d'exemples qui doit être suffisant pour permettre la généralisation et en tout cas sur tous ceux qui sont essentiels à la discussion.

Dans l'acide trifluoroacétique. Nous avons déjà montré ci-dessus, que le produit de la réaction effectuée avec $(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{CH}_2\text{CF}_3\text{CO}_2^-$ à la concentration 2 M reflète un contrôle thermodynamique. Il faut examiner ce qu'il en est avec les produits obtenus à la concentration 0.5 M (Tableau 1). Comme on obtient en prépondérance le produit le plus substitué qui est le moins stable, la seule question est de savoir si l'isomère stable présent résulte ou non d'une isomérisation. Si tel était le cas, on devrait observer une variation de l'orientation si on prolonge le temps de chauffage après que la réaction est terminée ou en fonction de son degré d'avancement. La première vérification a été faite avec l'isopropylméthylcétone, la seconde avec l'éthylméthylcétone, l'éthylisopropylcétone et l'acétylcyclohexane. Dans les trois premiers cas, la régiosélectivité reste inchangée. Avec l'acétylcyclohexane, l'orientation est également indépendante de l'avancement de la réaction pendant 48 h, mais au-delà on observe une isomérisation au profit de l'isomère le moins substitué.

Dans l'acetonitrile. Nous avons limité notre étude au cas de l'isopropylméthylcétone, le seul que nous utilisons dans la discussion. Pour la réaction avec $(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{CH}_2\text{CF}_3\text{CO}_2^-$, nous avons vérifié que les trifluoroacétates de chacune des bases de Mannich isolées ne s'isomérisent pas par reflux prolongé dans CH_3CN . Nous avons par ailleurs conduit la réaction en présence

d'une quantité connue du trifluoroacétate de 1. Les pourcentages, calculés s'il n'y a pas isomérisation et observés, coïncident (voir Partie Expérimentale). Avec $(CH_3)_2N=CH_2ClO_4$ et $CH_3(tBu)N=CH_2ClO_4$, nous avons constaté que la régiosélectivité n'était pas modifiée par ébullition prolongée. Nous n'avons pu effectuer la même vérification avec $(iPr)_2N=CH_2ClO_4$ puisqu'elle ne fournit qu'un seul isomère, le plus stable. Il nous semble cependant légitime d'extrapoler les résultats précédents.

On peut donc conclure que l'orientation de la réaction de Mannich réalisée soit dans CH_3CN soit dans CF_3CO_2H en milieu suffisamment dilué correspond à un contrôle cinétique.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. que nous remercions vivement. Les points de fusion ont été déterminés au banc Kofler. Les spectres RMN ont été enregistrés à la température de 30° soit à 60 MHz sur un spectrographe Perkin Elmer R 12 soit à 100 MHz sur un appareil Varian HA 100, dans CF_3CO_2H sauf indication contraire. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane pris comme référence interne. Les résultats sont indiqués de la manière suivante: δ ppm/multiplicité (s = singulet; si = singulet large; d = doublet; t = triplet; m = multiplet), nombre de protons, J (Hz).

Préparation des sels d'immonium

Préparation des trifluoroacétates à partir des méthylénabisamines. Selon la méthode de Luis¹² par action de CF_3CO_2H sur les méthylénabisamines. On obtient un mélange équimoléculaire des trifluoroacétates de l'ammonium et de l'immonium. Les caractéristiques RMN des trifluoroacétates sont les suivantes: $(CH_3)_2N=CH_2$ = 3.89/si, 6 H; 8.07/si, 2 H/ $(CH_3)_2NH_2$ = 2.89/t, 6 H. $-(CH_2)_4-N=CH_2$ = 2.2/ml, 4 H; 4.3/ml, 4 H; 8.3/ml, 2 H/ $-(CH_2)_4-NH_2$ = 3.58/ml, 4 H. $-(CH_2)_5-N=CH_2$ = 1.9/ml, 6 H; 4.2/ml, 4 H; 8.05/si, 2 H/ $-(CH_2)_5-NH_2$ = 3.4/ml, 4 H. $-(CH_2)_7-O-(CH_2)_7-N=CH_2$ = 3.7/ml, 4 H; 4.4/ml, 4 H; 8.28/si, 2 H/ $-(CH_2)_7-O-(CH_2)_7-NH_2$ = 3.55/ml, 4 H.

Cette méthode ne donne pas accès aux trifluoroacétates d'immoniums encombrés car dans ce cas on ne peut préparer les méthylénabisamines correspondantes.²⁴ Par action du formol sur les amines, on obtient des composés du type $R_2N-CH_2-(OCH_3)_2-NR_2$. De même $(CF_3CO_2)_2O$ ne réagit pas sur les oxydes d'amines encombrées.

Préparation des perchlorates de méthylénammoniums. Selon Volz et Kiltz¹³ en faisant réagir un éq de $Ph_3C^+ClO_4^-$ en suspension dans CH_3Cl , anhydre sur un éq de méthylamine tertiaire en solution dans CH_3Cl . Après addition de CCl_4 anhydre, on essore à l'abri de l'air humide et on lave 4 fois avec CCl_4 . Par cette méthode, les perchlorates suivants ont été obtenus: $(CH_3)_2N=CH_2$: RMN = 3.95/si, 6 H; 8.12/si, 2 H. Rdt: 80%. $(tBu)CH_2N=CH_2$: RMN = 1.68/si, 9 H; 3.95/si, 3 H; 8.28/si, 2 H. Rdt: 90%. $(iPr)_2N=CH_2$: RMN = 1.64/d J = 6.6; 12 H; 4.49/septuplet 2 H; 8.35/si, 2 H. Rdt: 98%.

¹²On ajoute HCl pour transformer les trifluoroacétates en chlorhydrates beaucoup moins solubles dans l'éther. Quand la cétone de départ est volatile (ex: isopropylméthylcétone), on l'élimine sous vide en même temps que CF_3CO_2H ; on n'a donc pas besoin d'extraire en milieu acide.

Réaction de Mannich dans CF_3CO_2H

Le réactif de Mannich (mélange de sels d'immoniums et d'ammoniums obtenu à partir des méthylénabisamines) en solution dans CF_3CO_2H est ajouté à une solution de cétone dans CF_3CO_2H de telle sorte que les concentrations finales soient celles choisies pour l'expérience. Après avoir porté le mélange à la température désirée, on suit l'avancement de la réaction par RMN (disparition du signal $CH_2=N$). CF_3CO_2H est ensuite éliminé sous vide sans chauffer et le résidu dissous dans HCl 1/10 puis extrait une fois à l'éther pour éliminer la cétone qui n'aurait pas réagi. Après alcalinisation avec K_2CO_3 , la phase aqueuse est saturée par $NaCl$ puis extraite très soigneusement par CH_3Cl , jusqu'à obtention d'une phase organique incolore car nous avons remarqué que l'aminocétone la plus substituée est généralement plus soluble dans l'éther que son isomère. Le produit brut est alors dosé par RMN. Dans certains cas, le dosage a été fait par CPV sur les aminoalcools après réduction par $LiAlH_4$ (Carbowax 20 M 10%).

Réaction de Mannich dans CH_3CN

Un mélange 0.4 M de sel d'immonium (1 éq), de cétone (1 éq) dans CH_3CN anhydre est porté au reflux pendant le temps nécessaire. Sur un prélevement, CH_3CN est chassé à chaud sous vide en évitant toute trace d'humidité. On vérifie par RMN, dans CF_3CO_2H , que la réaction est terminée. Quand on opère sur des quantités inférieures à 20 mM, le produit brut est absorbé sur une colonne d'alumine puis éluté par CH_3Cl . Pour de plus grandes quantités, les aminocétones sont extraites très soigneusement par CH_3Cl , après alcalinisation par un minimum de solution de K_2CO_3 .

Identification des aminocétones

Les aminocétones ont été identifiées par RMN. Dans de nombreux cas, elles ont été séparées et isolées par l'intermédiaire de leurs picrates purifiés par recristallisation. Les picrates ont été analysés.

Isomérisation du trifluoroacétate de 1 dans CF_3CO_2H à reflux

Une solution, préparée à froid, de 1 dans CF_3CO_2H est portée au reflux et sa composition suivie par RMN en fonction du temps. À une concentration 0.5 M, 1 reste inchangé après 48 h. Si $C = 2$ M, l'isomérisation se produit (Tableau 6). Dans le même conditions, 2 reste inchangé.

Essai d'isomérisation du trifluoroacétate de 1 dans CH_3CN

A une solution 2 M de 1, on ajoute g à g sous agitation un éq de CF_3CO_2H en solution 2 M dans CH_3CN . Après vérification de la neutralité, on porte au reflux; après 3 h 30, on ne voit pas apparaître l'aminocétone isomère 2.

Réaction de $(CH_3)_2N=CH_2, CF_3CO_2$ sur $(CH_3)_2CH-CO-CH_3$ (1 éq) dans CH_3CN à 82°C ($C = 1$ M) en présence du trifluoroacétate de 1 (0.66 éq)

Après 1 h, tout le sel d'immonium est consommé. On dose le mélange des trifluoroacétates sur le produit brut. On a vérifié auparavant qu'il n'y a pas réaction entre le réactif de Mannich et le trifluoroacétate de 1 (1 éq $C = 2$ M) après 2 h au reflux. L'orientation calculée en supposant que le trifluoroacétate de 1 ajouté ne s'est pas isomérisé coïncide avec celle déterminée expérimentalement.

Cinétiques de réaction dans CH_3CN

Les cinétiques sont conduites en tubes scellés, dans un bain d'huile à 75°. Les tubes scellés sont prélevés périodiquement puis conservés à -20°C avant analyse par CPV (Carbowax 20 M à 10% sur Chromosorb 80-100 1 = 2 m, t = 75°). L'avancement de la réaction est calculé à partir des surfaces des pics de la cétone qui n'a pas réagi et du nonane pris comme référence interne. En injectant les aminocétones pures, on vérifie qu'elles ne redonnent pas la cétone de départ sur la colonne.

(a) Réaction de $(CH_3)_2N=CH_2ClO_4$ sur $(CH_3)_2CH-CO-CH_3$ ($C = 0.4$ M). A 3.44 g de cétone et 1.77 g de nonane, on

Tableau 6.

Temps (h)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ (\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{CO}-\text{CH}_3 \end{array}$		$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CO}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CO}-\text{CH}_3$
	1	2		
0	100	0		
2	65	19		16
14	10	66		24
38	0	71		29

Tableau 7. Réaction avec $(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{CH}_2, \text{CF}_3\text{CO}_2^-$ dans $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$

Cétone	t°	Conc.	Temps (h)	% réaction	% échange sur COCH_3
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{CO}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	20°	1 M	7	17	11†
	35°	1 M	2	17	7
			6	45	25
	72°	0.5 M	2	42	51
$\begin{array}{c} \text{CO}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{Cyclohexane} \end{array}$	35°	1 M	4	26	40
	72°	0.5 M	0.5	8	85
			4	36	85

†Echange évalué sur la cétone initiale isolée par piégeage.

ajoute CH_3CN jusqu'à concentration 0.4 M. Le mélange devient homogène en cours d'addition si la proportion de nonane est inférieure à 30% en poids par rapport à la cétone. Le sel est alors dissous de manière à obtenir les rapports désirés (Fig. 1).

(b) *Réaction de $(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{CH}_2, \text{CF}_3\text{CO}_2^-$ sur $(\text{CH}_3)_2\text{CHCOCH}_3$ ($\text{C} = 0.4 \text{ M}$).* La solution de cétone (0.4 M) dans CH_3CN en présence de nonane est préparée comme précédemment. En utilisant cette solution comme solvant, on prépare le réactif de Mannich (0.4 M) en ajoutant g à g par une ampoule de Mariotte munie d'une garde à CaCl_2 2 éq de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (1.6 M) à 1 éq de N,N -diméthylbisaminométhane (0.8 M) sous agitation magnétique en refroidissant avec un bain glace-sel. L'agitation est maintenue 15 min après addition. A partir de cette solution (0.4 M) en cétone et en sel d'immonium, on prépare des solutions (0.4 M) en cétone et (0.2 M) en sel d'immonium par dilution avec la solution initiale de cétone et de nonane. Les résultats sont rassemblés dans la Fig. 1.

Réaction de Mannich dans $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$

(a) *Orientation de l'échange H/D de $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CO}-\text{CH}_3$ dans $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$.* L'échange sur chaque position énolisable est suivi par RMN selon une méthode précédemment décrite.²⁵

$$k_{\text{CH}_3} = 4.4 \cdot 10^{-4} \text{ M}^{-1} \text{ lm}^{-1}; k_{\text{CH}} = 1.5 \cdot 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ lm}^{-1}.$$

(b) *Mode opératoire de la réaction.* Il est identique à celui décrit pour $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. Avec $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CO}-\text{CH}_3$, qui est volatile, nous avons, dans certaines expériences, isolé la cétone qui n'a pas réagi en tirant sous un vide de 13 mm de Hg et en piégeant à -40° . L'incorporation de D est alors examinée immédiatement par RMN dans $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$.

Nous nous sommes généralement contentés d'enregistrer le spectre de RMN du mélange réactionnel brut. Cette méthode, très approximative, ne permet pas de mesurer le taux d'échange de l'hydrogène tertiaire de la cétone de départ car il donne lieu à un multiplet peu intense. Le taux d'échange sur le méthyle et lui aussi entaché d'erreur (signal très proche de celui d'une des bases de Mannich). On obtient ainsi les ordres de grandeur des vitesses relatives d'échange H/D et de réaction (Tableau 7) avec une précision que nous évaluons à $\pm 10\%$.

Remerciements—Nous remercions très vivement Madame H.

Riviere et Mademoiselle B. Tchoubar pour de fructueuses discussions.

BIBLIOGRAPHIE

- Y. Jasor, M. J. Luche, M. Gaudry et A. Marquet, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 254 (1974).
- M. Tramontini, *Synthesis* 703 (1973).
- H. O. House et B. M. Trost, *J. Org. Chem.* 29, 1339 (1964).
- G. L. Buchanan, A. C. W. Curran et R. T. Wall, *Tetrahedron* 25, 5503, 5517 (1969).
- J. Hooz et J. N. Bridson, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 602 (1973).
- R. B. Miller et B. F. Smith, *Tetrahedron Letters* 5037 (1973).
- A. Ahond, A. Cave, C. Kan-Fan et P. Potier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2207 (1970).
- J. Schreiber, H. Maag, N. Hashimoto et A. Eschenmoser, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 10, 330 (1971).
- M. Gaudry et A. Marquet, *Tetrahedron* 26, 5611, 5617 (1970).
- A. Heymes, M. J. Brienne, J. Jacques, D. B. R. Johnson et T. B. Windholz, *Proc. 2nd Int. Cong. Hormonal Steroids*, p. 232. Milan (1966).
- H. Helmann et G. Opitz, *α -Aminoalkylation* pp. 119-120. Verlag Chemie (1960).
- J. De Luis, Ph.D. Thesis, Pennsylvania Univ. (1964).
- H. Volz et H. N. Kiltz, *Tetrahedron Letters* 1917 (1970).
- B. B. Thompson, *J. Pharm. Sci.* 57, 715 (1968).
- R. P. Bell et K. Yates, *J. Chem. Soc.* 1927 (1962).
- M. Gaudry et A. Marquet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4169 (1969).
- L. Allais, P. Angibeaud, R. Michelot et B. Tchoubar, *Ibid.* 539 (1970).
- Y. Jasor, M. Gaudry et A. Marquet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2732 (1973).
- P. Metzger, A. Casadevall et E. Casadevall, *Ibid.* 675 (1975).
- G. A. Forcier et J. W. Olver, *Electrochimica Acta*, 15, 1609 (1970).
- H. Riviere, *Ann. Chim.* 13e Ser., 5, 1273 (1960).
- G. Descotes et S. Laurent, *C.R. Acad. Sc. Paris, Ser. C* 264, 714; 265, 1167 (1967).
- H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*. Benjamin, New York, p. 657 (1972).
- J. E. Fernandez et J. F. Calderazzo, *J. Chem. Eng. Data* 10, 402 (1965).
- (a) K. B. Wiberg et W. G. Nigh, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 3849 (1965).
- (b) C. Rappe, *Acta Chem. Scand.* 20, 2236 (1966). (c) J. Warkentin et O. S. Tee, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 5540 (1966).