

STRUCTURE DU REACTIF D'IVANOV ET DE QUELQUES ORGANOMETALLIQUES ISSUS DES DERIVES PHENYLACETIQUES—II

STEREOCHIMIE DE LA CONDENSATION AVEC LA t-BUTYL-4 CYCLOHEXANONE

M. MLADENOVA et B. BLAGOEV

Institut de Chimie Organique, Académie Bulgare des Sciences, 1113 Sofia, Bulgarie

M. GAUDEMAR* et F. GAUDEMAR-BARDONE

Laboratoire de Synthèse Organométallique, Université Pierre et Marie Curie, Bâtiment F. 4, Place Jussieu, 75230-Paris Cedex 05, France

et

J. Y. LALLEMAND

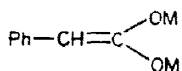
Laboratoire de Chimie, Ecole Normale Supérieure, 24, rue Lhomond, 75231-Paris Cedex 05, France.

(Received in France 11 July 1980)

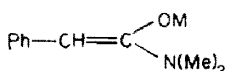
Abstract—Ivanov reagent and some other analogous reagents (phenyl acetate series) have been condensed with t-Bu-4 cyclohexanone in order to complete investigation of the reactive species. In all the cases, equatorial attack is highly predominant; it let suppose that enolate, detected by NMR, is the reactive species.

Résumé—Dans le but de mettre en évidence l'espèce réactive, le réactif d'Ivanov et plusieurs réactifs analogues de la série phénylacétique ont été opposés à la t-Bu-4 cyclohexanone. Dans tous les cas, l'entrée équatoriale est très fortement majoritaire, ce qui laisse supposer que l'espèce réactive est bien l'énolate décelé par RMN.

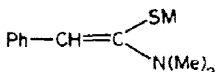
Dans la première partie¹ de ce travail nous avons réussi à déterminer, au moyen de la spectrographie de RMN, la structure de quelques dérivés métalliques de la série phénylacétique:



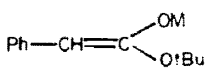
A



B



C



D

M = ZnBr, MgCl, Li ou Na.

Ces structures énoliques A, B, C et D, mises en évidence, sont celles des réactifs en solution. Ces résultats sont analogues à ceux rapportés par Dubois *et al.*² au sujet du dérivé magnésien de l'acétate de t-butyle, mais ils diffèrent notablement de ceux mentionnés par Gaudemar *et al.*³⁻⁶ à propos des réactifs de Reformatsky et assimilés.

Néanmoins, bien que nous ayons maintenant la certitude que le réactif d'Ivanov et les réactifs assimilés soient bien des énolates, un doute subsiste sur la structure de l'espèce qui attaque effectivement l'électrophile dans la phase ultérieure de la réaction. En effet, compte tenu des résultats rapportés dans des séries voisines,^{3,4,7} un énolate est susceptible d'être transformé en carbéniate par simple changement de solvation au moyen d'un solvant basique (HMPT ou DMSO), et une cétone peut très bien jouer ce rôle, préalablement à toute condensation.

Parallèlement à l'étude spectroscopique du réactif, il faut donc procéder à une étude chimique en vue de déterminer la nature de l'espèce réactive. C'est l'objet de ce travail.

Exposé de la méthode

La méthode utilisée repose sur la stéréochimie de l'addition des organométalliques fonctionnels à la t-butyl-4 cyclohexanone. Cette stéréochimie a été rationalisée:⁸ en l'absence de contraintes stériques importantes, l'attaque des nucléophiles durs (carbénates) est sous contrôle de charge et elle est orientée préférentiellement suivant la direction axiale; en revanche, les nucléophiles mous (énolates) réagissent sous contrôle orbitalaire, suivant la direction équatoriale.

Cette théorie permet d'interpréter la réactivité des dérivés magnésiens de l'acétate et du propionate de t-butyle⁷ ainsi que celle de divers réactifs de Reformatsky de la série acétique;⁵ elle explique également très bien le comportement des organométalliques $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{M}$ (M = ZnBr, Al₁₂Br, MgBr, Li, Na ou K) pour lesquels l'entrée axiale augmente progressivement avec la dureté du nucléophile,⁹ elle-même liée à la dureté du cation associé.

Il apparaît donc que l'examen de la stéréochimie de la condensation du réactif d'Ivanov avec la t-butyl-4 cyclohexanone soit susceptible d'apporter des arguments pour ou contre la structure énolique. Toutefois, la théorie précédente repose sur un nombre limité d'exemples. Nous avons donc jugé opportun, dans un premier temps, d'examiner le comportement de nucléophiles un peu plus encombrés au voisinage de leur site réactionnel afin de voir si le caractère dur ou mou du réactif était bien le facteur fondamental réglant la stéréochimie des condensations avec la t-butyl-4 cyclohexanone.

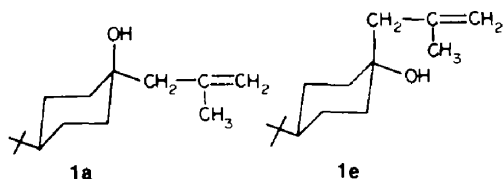
Les organométalliques utilisés dans cette étude préliminaire sont $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{M}$, $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{M}$ et

$\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{M}$. Les résultats fournis par les réactifs de la série cinamique seront particulièrement significatifs car le groupe $\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$ qui se lie est étroitement apparenté, du point de vue stérique, aux groupes mis en

oeuvre dans la réaction d'Ivanov et dans les réactions assimilées.

Réactivité de divers organométalliques allyliques

$\text{CH}_2=\text{CMeCH}_2\text{M}$ ($\text{M} = \text{ZnBr}$, $\text{Al}_2/3\text{Br}$, MgBr , Li ou Na). Les deux alcools **1a** et **1e** sont obtenus concurremment par un mécanisme SE'_2 , certainement sous contrôle cinétique compte tenu des conditions opératoires et des travaux antérieurs.⁹



L'isomère noté a (e) est celui qui présente le groupe OH en axial (équatorial) et il résulte d'une entrée équatoriale (axiale) du nucléophile. Ces alcools sont dosés par RMN sur le signal du groupe t-butyl.⁹ Il est remarquable de constater (Tableau 1) que la mollesse du nucléophile (cation associé ZnBr , mou; solvant peu basique) soit le facteur lié à une entrée très sélective en équatorial. De plus, le groupe méthyle en α du centre réactif n'empêche pas l'organométallique, lorsque sa dureté augmente, d'attaquer d'une façon prépondérante suivant la direction axiale, malgré la gêne stérique.

erreurs possibles, que les rapports **3a/3e** ne sont pas significatifs.

En revanche, les dosages effectués sur les alcools **2a** et **2e** (très fortement majoritaires), tant par pesée des fractions obtenues en CLHP que par intégration du pic de RMN relatif au groupe t-butyl, sont parfaitement concordants. Les valeurs obtenues par RMN sont rapportées dans la Tableau 2.

Nous pouvons faire les mêmes commentaires que plus haut: la présence d'un groupe méthyle sur le carbone qui se lie n'est pas une entrave à l'entrée axiale lorsque le réactif est suffisamment dur.

$\text{Ph-CH=CH-CH}_2\text{M}$ ($\text{M} = \text{ZnBr}$ ou Li). Les résultats exposés plus haut nous ont paru suffisamment significatifs pour que les essais ne soient conduits

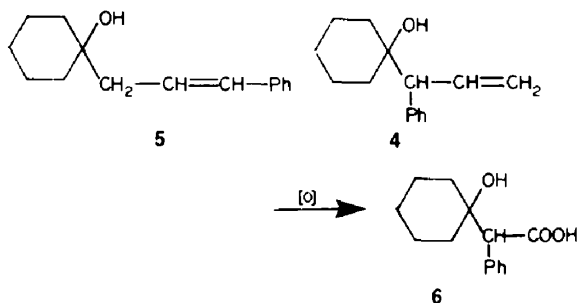


Tableau 1.

(1a + 1e)						
M	Solvant	Durée mn	t°C	Rdt %	e/a	
ZnBr	THF	70	5	65	13/87	
ZnBr	THF/DMSO	70	5	80	23/77	
$\text{Al}_2/3\text{Br}$	THF	70	5	82	28/78	
MgBr	éther	70	0	49	50/50	
Li	THF	70	-20	56	60/40	
Na	THF	70	-20	58	59/41	

conc. 0,75 mol/l ; cétone/réactif = 0,75; Rendements calculés par rapport à la cétone.

$\text{CH}_3\text{-CH=CH-CH}_2\text{M}$ ($\text{M} = \text{ZnBr}$, $\text{Al}_2/3\text{Br}$, MgBr , Li ou Na). Les quatre alcools **2a**, **2e**, **3a** et **3e** sont formés concurremment et ils ont été séparés par CLHP. Les alcools **3a** et **3e** sont toujours en quantités très faibles dans les mélanges; nous estimons donc, compte tenu des

qu'avec les deux réactifs extrêmes de l'échelle. Mais il était nécessaire, auparavant de lever une ambiguïté.

Il est connu^{10,11} qu'une transposition fortement prépondérante accompagne la réaction d'un magnésien allylique avec une cétone non encombrée. Nous avons

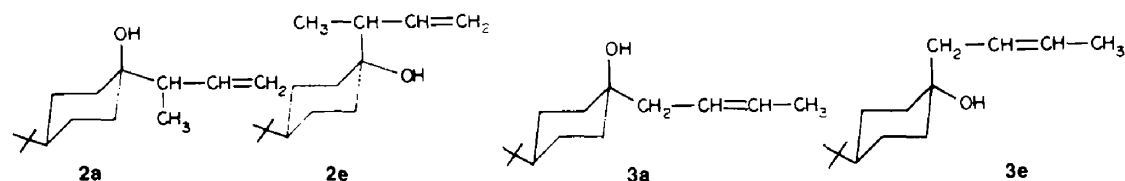


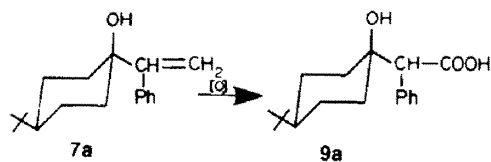
Tableau 2.

M	Solvant	Durée mn	t°C	Rdt %	e/a
ZnBr	THF	70	5	80	<10/90
ZnBr	THF/DMSO	70	5	83	18/82
Al $\frac{2}{3}$ Br	THF	70	5	86	<10/90
MgBr	éther	70	0	60	31/69
Li	THF	70	-20	72	50/50
Na	THF	70	-20	48	55/45

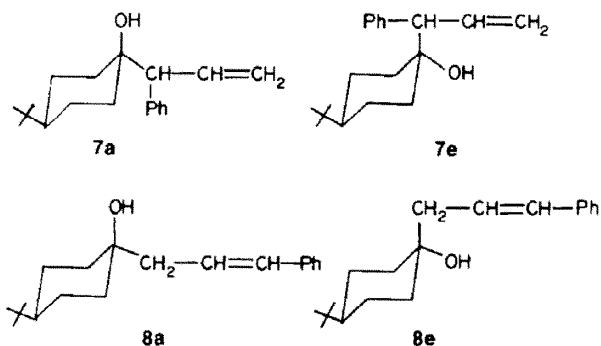
conc. 0,75 mol/l ; cétone/réactif = 0,75 ; rendements calculés par rapport à la cétone.

vérifié qu'il en était de même lorsqu'on oppose le bromure de cinnamylzinc ou le cinnamyllithium à la cyclohexanone: les deux alcools 4 et 5 sont obtenus en quantités très inégales, 87/13 et 77/23 respectivement. Dans chaque cas, le produit majoritaire a été identifié à 4 par oxydation en acide 6¹² et par spectrographie IR et de RMN.

Les condensations analogues avec la t-butyl-4 cyclohexanone conduisent aux 4 alcools 7a, 7e, 8a et 8e.



Il apparaît donc que, malgré la gêne stérique apportée par un groupe méthyle ou phényle, la modification de



Dans le cas où la condensation est effectuée à l'aide du zinc, on obtient un mélange duquel l'un des alcools est isolé par chromatographie; il montre l'enchaînement-PhCH-CH=CH₂ en RMN et il est fortement majoritaire: 86% du total. En revanche, si le lithium est employé, cet isomère ne représente plus que 30%. (Pourcentages déduits des pesées des fractions obtenues par CLHP).

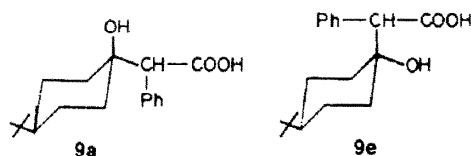
Les essais effectués plus haut sur la cyclohexanone montre que les quantités de 8a et 8e doivent être faibles dans les deux cas. Par ailleurs, l'alcool fortement majoritaire que nous obtenons par synthèse organo-zincique voit sa proportion fortement diminuer lorsque la dureté des réactifs augmente. Cet isomère est donc 7a. Cette attribution de structure sera confirmée, plus loin, au moyen de l'étude par RMN ¹H de l'acide 9a.

Nous avons oxydé 7a en β-hydroxyacide 9a qui nous servira de référence dans ce qui suit.

stéréochimie est suffisamment significative pour que la méthode puisse être appliquée aux réactifs d'Ivanov.

Reactifs d'Ivanov A

Les réactions ont été conduites avec M = MgCl, ZnBr, Li ou Na; nous obtenons les deux β-hydroxyacides 9a et 9e (Tableau 3).



Les essais décrits sont sous contrôle cinétique car l'acide 9a, préalablement isolé, puis remis dans les conditions de préparation par addition de deux équivalents

Tableau 3. Addition de $\text{PhCH}=\text{C XY}$ à t-butyl-4 cyclohexanone

N°	X	Y	Solvant	Durée mn	t°C	Rdt %	Produits obtenus	e/a
1	OMgCl	OMgCl	THF	5	64	98	<u>9 a.e</u>	20/80
2	OMgCl	OMgCl	THF	60	-10	94	"	23/77
3	OMgCl	OMgCl	THF	60	-55	65	"	20/80
4	OMgCl	OMgCl	THF+HMPT (20 %)	60	-55	75	"	19/81
5	OZnBr	OZnBr	THF	20	64	87	"	19/81
6	OZnBr	OZnBr	THF	90	-15	72	"	19/81
7	OLi	OLi	THF	20	-55	87	"	15/85
8	ONa	ONa	THF	20	-55	56	"	8/92
9	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	OMgCl	Et_2O	10	-40	41	<u>10 a.e</u>	21/79
10	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	OMgCl	DMM	15	-40	37	"	20/80
11	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	OMgCl	THF	5	-40	75	"	24/76
12	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	OMgCl	THF+HMPT (20 %)	1	-60	70	"	24/76
13	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	OLi	Et_2O	1	-60	52	"	22/78
14	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	SMgCl	DMM	15	-40	54	<u>11 a.e</u>	15/85
15	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	SMgCl	THF	15	-40	71	"	18/82
16	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	SMgCl	THF+HMPT (20 %)	3	-60	50	"	15/85
17	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	SLi	Et_2O	5	-60	91	"	17/83
18	$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$	OZnBr	DMM	10	-30		<u>9 a.e</u> *	18/82
19	$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$	OZnBr	DMM/HMPT	5	-30		<u>9 a.e</u> *	10/90

conc. 0,75 mole/l ; cétone/ $\text{PhCH}=\text{C} \begin{smallmatrix} \text{X} \\ \text{Y} \end{smallmatrix} = 0,8$; Rendements calculés par rapport à la cétone.

* Après hydrolyse des hydroxyesters 13 a.e.

de iPrMgCl , est retrouvé sans changement après hydrolyse. Par ailleurs, ce type de réaction est moins réversible si l'on remplace le magnésium par le zinc¹³ enfin, il a été rapporté¹⁴⁻¹⁶ que des condensations aldoliques de même type, très sensibles à l'équilibration, et mettant en oeuvre des dérivés lithiens, étaient sous contrôle cinétique à -60° , c'est-à-dire à la température de nos essais.

L'évaluation du rapport e/a par RMN est facile, l'acide **9a** ayant été préalablement identifié.

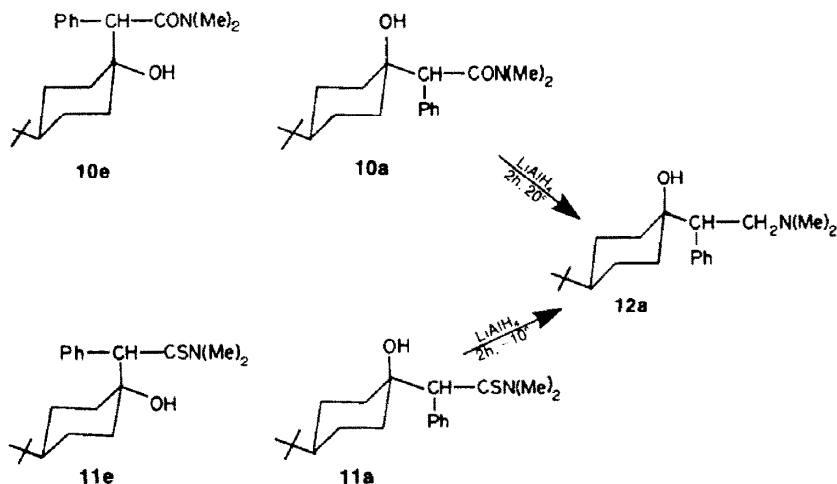
L'étude par RMN ^1H à 250 MHz confirme sans ambiguïté la structure des composés **9a** et **9e**: la différence de déplacement chimique entre les protons ortho et les protons méta et para est plus grande dans le composé **9e**

(7.46/7.26 ppm) que dans son isomère **9a** (7.38/7.26 ppm); de même, le proton en α du groupe acide est fortement déblindé de ~ 0.3 ppm dans **9e**. Ceci correspond à une interaction entre le volumineux substituant axial et les deux protons axiaux en position 3 et 5 sur le cyclohexane. Pour cette même raison on observe que les protons du cycle cyclohexanique sont plus étalés dans **9e**.

Reactifs de type B et C

Les réactions ont été conduites avec $\text{M} = \text{MgCl}$ ou Li . Il se forme les β -hydroxyamides **10a** et **10e** et les β -hydroxythioamides **11a** et **11e** (Tableau 3).

Compte tenu des conditions, la synthèse des hydroxy-



amides est certainement sous contrôle cinétique;¹⁷ par ailleurs, **11a**, placé dans les conditions de la préparation par l'addition d'un équivalent de $i\text{PrMgCl}$, est retrouvé sans modification après hydrolyse.

L'identité de configuration entre **10a** et **11a** est établie par réduction en amine commune **12a**.

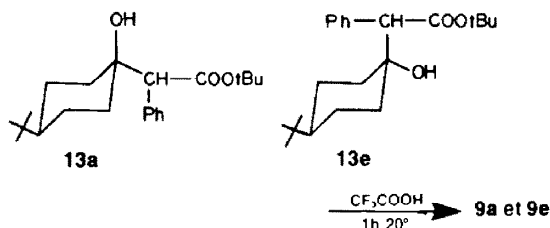
Les composés **10e** et **10a** peuvent être identifiées par RMN ^1H et ^{13}C . RMN.

^1H (250 MHz): dans le composé **10e**, l'interaction de la chaîne phénylacétique avec le cycle cyclohexanique se traduit par un déblindage des protons aromatiques ortho et du proton en α de la fonction amide, comme pour **9e**, ainsi que par une plus grande différenciation des protons cyclohexaniques et des groupes méthyles de l'amide.

RMN ^{13}C (22.63 MHz, $\text{DMSO } d_6$): le carbone en α du groupe amide, identifiable sans ambiguïté sur les spectres d'"off resonance", apparaît à 52.9 ppm pour **10e** et 61.7 ppm pour **10a** (réf TMS), alors que les résonances des autres carbones sont très voisines quand on passe d'un isomère à l'autre. Cet important déplacement à champs fort (~ 10 ppm) dans **10e** est en accord avec un fort effet γ dû au cycle cyclohexanique.¹⁸

Reactifs de type D

Le réactif zincique¹⁹ conduit aux β -hydroxyesters **13a** et **13e** (Tableau 3). Compte tenu des conditions, ceux-ci sont certainement formés sous contrôle cinétique⁵.



La corrélation de structure est assurée par hydrolyse en acide **9a** et **9e** suivant la méthode de Cornforth *et al.*²⁰

INTERPRETATION DES RESULTATS

Il est remarquable de constater que les réactifs de type A, B, C ou D attaquent toujours la t-butyl-4 cyclohexanone de préférence suivant la direction équatoriale, en conduisant à des mélanges fortement majoritaires en composés de type a (OH axial). Il est difficile, pour expliquer ces résultats, d'invoquer le fait que l'approche axiale du nucléophile est stériquement défavorisée par rapport à l'approche équatoriale. Nous avons, en effet, montré que les groupes $\text{CH}_2=\text{CMeCH}_2$, $\text{CH}_3\text{-CH=}$

CH=CH_2 et Ph-CH=CH=CH_2 étaient susceptibles d'entrer aisément en axial: il suffit d'utiliser un réactif dur.

A ce propos, il est remarquable de constater que l'attaque équatoriale reste toujours fortement majoritaire, même en milieu HMPT (Tableau 3); or nous avons également trouvé, par RMN, une structure énoïque dans le HMPT.¹

Il est utile de rapprocher ces faits du comportement du magnésien de l'acétate de t-butyle⁷ et de celui du zincique de l'acétate d'éthyle^{3,4} vis-à-vis de la t-butyl-4 cyclohexanone: en milieu peu solvant (éther, diméthoxyméthane) ces réactifs attaquent la cétone essentiellement suivant la direction équatoriale. En

revanche, c'est l'inverse qui se produit (attaque axiale) dans le HMPT ou le DMSO; mais dans ces solvants, les spectres IR ou de RMN sont profondément modifiés et montrent sans ambiguïté des structures C-métallées.

Par ailleurs, les organométalliques dérivant de l'acétonitrile ($\text{M}=\text{ZnBr}$ ou Li) attaquent toujours de préférence suivant la direction axiale, quelque soit le solvant; mais l'IR et la RMN montrent alors toujours une structure carbénate.⁵

Nous déduisons de tous ces faits que l'espèce active d'un réactif d'Ivanov ou assimilé est une espèce molle, c'est-à-dire un énoate; il faut exclure l'hypothèse d'un carbénate en équilibre, très réactif, mais en faible quantité, donc non décelé par RMN; il faut également exclure l'hypothèse d'une éventuelle solvation par le dérivé carbonylé qui transformerait l'énoate en carbénate préalablement à toute condensation.

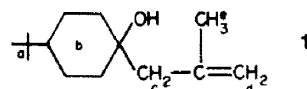
Ce travail a été entrepris dans le but de lever une partie du voile qui entoure encore la réaction d'Ivanov et, entre autre, d'expliquer sa stéréochimie par des états de transition reposant sur des bases solides. Si ces états de transition sont éloignés des produits finaux, comme le laisseraient supposer les travaux de Dubois,²¹ le complexe activé doit montrer la conservation du caractère sp^2 notable du carbone nucléophile du réactif d'Ivanov; les modèles qui seront proposés doivent alors impérativement faire intervenir un énoate, ou tout au moins une structure proche.

PARTIE EXPERIMENTALE

Organométalliques allyliques

Ils sont préparés à partir de 0.02 à 0.1 mole de bromure ou d'éther oxyde. **Zinciques.** bromure de métal-zinc, suivant méthode générale²² décrite pour $\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{-ZnBr}$. Bromure de crotyl- et de cinnamyl-zinc.²² **Magnésiens.** bromure de crotyl-magnésium.²³ Bromure de métal-magnésium, suivant méthode analogue. **Aluminiques.** bromure de métal-aluminium, suivant méthode générale décrite pour $\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{-AlI}_2/3\text{Br}$.²⁴ Bromure de crotyl-aluminium.²³ **Dérivés lithiens ou sodés.** Métal-, crotyl- ou cinnamyl-lithium et métal- ou crotyl-sodium, à partir des éthers-oxydes, suivant une méthode identique à celle utilisée à partir de $\text{Ph-O-CH}_2\text{-CH=CH}_2$.⁹

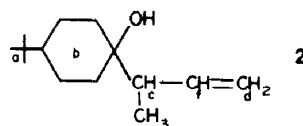
Condensations et traitements. Les conditions de condensation des organométalliques allyliques et métal-lyliques sont indiqués aux tableaux 1 et 2. Cinnamyl-zinc + cyclohexanone ou t-Bu cyclohexanone: 90 mn à 0° , cétone/bromure = 0.8. Cinnamyl-lithium + cyclohexanone ou t-Bu cyclohexanone: 30 mn à -10° , cétone/éther-oxyde = 0.75. Les traitements sont identiques à ceux décrits à la réf 9.



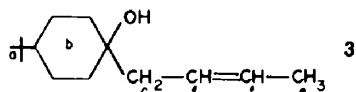
Mélange Eb, $c_{0.1\text{mm}} = 72-74^\circ$. ^1H RMN (60 MHz, benzène, TMS int., ppm): 1a: a: 0.88(s), b: de 1 à 1.8(m), c: 2.06(s), d: 4.84(d, chaque pic est complexe), e: 1.80(s), 1e: a: 0.81(s), b: de 1 à 2(m), c: 2.21(s), d: 4.90(d, chaque pic est complexe), e: 1.88(s).

Alcools **2a**, **2e**, **3a** et **3e**

Mélange Eb, $c_{0.1\text{mm}} = 78-80^\circ$. Séparation par CLHP. Colonne: 200 g silice Si-60, 15.25 μ ; éluant: mélange éther de pétrole 40-65°, éther anhydre, acide acétique, 90/9.8/0.2; pression: 6 bars; échantillon provenant de la synthèse organolithienne: 1 g. Ordre de sortie: **2a**, 418 mg; **2a** + **3e**, 41 mg; **2e**, 437 mg ($F^\circ = 58$);



2e + 3a, 26 mg. ^1H RMN (60 MHz, benzène, TMS int., ppm). **2a** a: 0.88 (s), b: de 1 à 1.8 (m), c: 1.98 (q), d: de 4.8 à 5.2 (m), e: 0.97 (d), f: de 5.5 à 6.1 (m). **2e** a: 0.81 (s), b: de 1 à 2 (m), c: 2.47 (q), d: de 4.8 à 5.2 (m), e: 1.03 (d), f: de 5.5 à 6.2 (m).



Quelques mg de **3a** et **3e** sont obtenus par CLHP à partir des mélanges précédents **2a + 3e** et **2e + 3a**. Les spectres sont de mauvaise qualité et les pics ne peuvent pas être tous pointés avec certitude. **3a** a: 0.86 (s), b + e: de 1 à 2 (m), c: 2.08 (d), f: de 5.4 à 6.1 (m). Pas de signal $=\text{CH}_2$. **3e** a: 0.80 (s), b + e: de 1 à 2 (m), c: 2.23 (d), f: de 5.5 à 6.1 (m). Pas de signal $=\text{CH}_2$.

Alcools 4 et 5

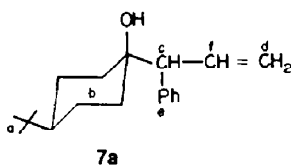
Le mélange des deux isomères est obtenu par évaporation du solvant (synthèse organozincique: Rdt = 63%; synthèse organolithienne: Rdt = 60%). Les alcools sont séparés par chromatographie sur couche mince (silicagel; éther-éther de pétrole 1/5). ^1H RMN (60 MHz; CCl_4 , TMS interne, ppm). **4** 1.10 (s, OH), 1.15–1.75 (m, 10 H), 3.15 (d, 1 H), 5.08 (m, 2 H), 6.30 (m, 1 H), 7.20 (m, 5 H). **5** 1.2–1.8 (m, 10 H), 2.00 (s, OH), 2.3 (m, 2 H), 6.3 (m, 2 H), 7.25 (m, 5 H).

Acide 6

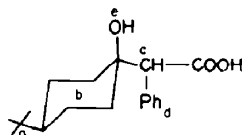
Il est obtenu par oxydation de **4** suivant une méthode analogue à celle de Pelletier *et al.*²⁵ 0.150 g de **4**, 0.72 g de NaIO_4 , 0.054 g de KMnO_4 et 0.024 g de Na_2CO_3 dans 32 ml d'eau et 26 ml de dioxane sont agités pendant 40 h à t° ambiante. Le mélange est refroidi dans la glace et 15 ml de H_2O_2 à 5% sont ajoutés. Après élimination du solvant sous vide, le résidu est extrait à l'éther. Après passage en milieu basique, puis acide, extraction et évaporation, on obtient 0.060 g; Rdt = 60%; F (acétate d'éthyle-éther de pétrole 1/1) = 135–136°; acide identique à celui déjà décrit par Ivanov *et al.*²⁶

Alcools 7a, 7e, 8a et 8e

Le mélange d'alcools est obtenu après évaporation du solvant (synthèse organozincique: Rdt = 76%; synthèse organolithienne: Rdt = 67%). La séparation est effectuée par CLHP dans les mêmes conditions que celles décrites plus haut pour **2a**, **2e**, **3a** et **3e**. L'alcool **7a** (substance huileuse) sort en tête, suivi par le mélange des isomères **7e**, **8a** et **8e** que nous n'avons pas réussi à résoudre.



^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm); a: 0.85 (s), b: de 1 à 1.8 (m), c: 3.16 (d), d: 5.13 (t) et 5.15 (t), e: de 7.2 à 7.3 (m), f: 6.27 (t) et 6.24 (t).



Acide **9a**

Acide 9a

Il est obtenu par oxydation de **7a** au moyen de la même méthode que celle décrite plus haut. F (acétate d'éthyle-éther de pétrole 1/1): 180–181°, 55%. ^1H RMN (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, TMS, ppm). a: 0.79 (s), b: de 1.1 à 1.6 (m), c: 3.52 (s), d: de 7.20 à 7.32 (m) et de 7.34 à 7.42 (m), e: 2.50 (s).

Réactifs d'Ivanov A, B, C et D

Réactifs A. M = MgCl ; voir Partie I.¹ M = ZnBr ; suivant Gau-

demar *et al.*²⁷ M = Li: 0.04 mole de naphthalène-lithium dans 15 ml de THF est préparé suivant Normant *et al.*²⁸ on ajoute 2.72 g (0.02 mole) de $\text{Ph-CH}_2\text{-COOH}$ et laisse 2 h à température ambiante. M = Na: méthode analogue à partir du naphthalènesodium.

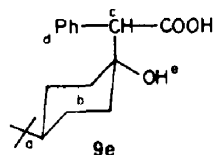
Réactifs B. M = MgCl ou Li: voir partie I.¹ Réactifs C. M = MgCl ou Li: voir partie I.¹ Réactifs D. M = ZnBr : suivant la méthode générale de Gaudemar *et al.*²⁹

Condensation et traitements

Les paramètres réactionnels sont rassemblés dans le Tableau 3. Les traitements sont classiques: hydrolyse par l'eau acidulée puis extraction à l'éther. Dans le cas des acides, on fait une purification par passages successifs en milieu basique, puis acide.

Acides 9a et 9e

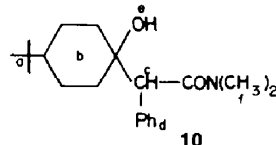
Le mélange est obtenu après évaporation du solvant; le dosage est effectué par RMN sur le pic t-Bu. Le mélange des acides (**9a**, **9e** et $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-COOH}$) est lavé par un mélange benzène-éther de pétrole 1/2, afin de séparer **9a** complètement insoluble. Le rendement en hydroxyacide est ensuite calculé en se référant au rapport des diastéréoisomères établi préalablement par RMN. Les isomères sont obtenus par recristallisation dans acétate d'éthyle-éther de pétrole (1/1). **9a**: F = 181–181.5°, identique à l'acide décrit plus haut. **9e**: F = 159–160°. ^1H RMN (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, TMS, ppm).



a: 0.87 (s), b: de 1 à 2.1 (m), c: 3.84 (s), d: de 7.20 à 7.32 (m) et de 7.40 à 7.52 (m), e: 2.49 (s).

Amides 10a et 10e

Le mélange est obtenu à partir du brut par chromatographie sur couche mince (silicagel, éther-éther de pétrole 1/2). Le dosage est effectué par RMN sur le signal t-Bu. Les amides purs sont obtenus par recristallisation dans acétate d'éthyle-éther de pétrole 1/1. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , TMS, ppm).

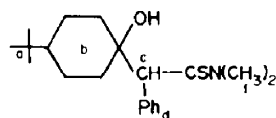


10a: a: 0.83 (s), b: de 1 à 2.1 (m), c: 3.49 (s), d: de 7.26 à 7.40 (m), e: 5.48 (s), f: 2.94 (s).

10e: a: 0.91 (s), b: de 1 à 2.1 (m), c: 4.13 (s), d: de 7.26 à 7.38 (m) et de 7.40 à 7.46 (m), e: 6.18 (s), f: 2.93 (s) et 3.02 (s).

Thioamides 11a et 11e

Le dosage par RMN est effectué sur le produit brut obtenu après hydrolyse et évaporation du solvant. Les 3 pics t-Bu de la cétone de départ, de **11a** et de **11e** sont bien différenciés. Les isomères purs sont obtenus par chromatographie sur couche mince (silicagel, éther-éther de pétrole 1/2 et par recristallisation acétate d'éthyle-éther de pétrole 1/1). **11a**: F = 183–184°; **11e**: F = 164–165°. ^1H RMN (60 MHz, benzène d_6 , TMS, ppm). **11a** a:



11

0.91 (s), b: de 1 à 2 (m), c: 3.66 (s), d: de 7.2 à 7.9 (m), f: 2.47 (s) et 2.84 (s). **11e** a: 0.86 (s), b: de 1 à 2 (m), c: 4.48, d: de 7.2 à 7.9 (m), f: 2.65 (s) et 2.84 (s).

Amine 12a

10a et **11a** sont traités comme il est indiqué plus haut. Après hydrolyse, évaporation du solvant et cristallisation dans l'éther de pétrole, on obtient **12a**. F = 133–133.5°.

Esters 13a et 13e

Ils ne sont pas isolés. Le mélange brut est hydrolysé en mélange d'acides **9a** et **9e**, lesquels sont dosés par RMN sur le signal t-Bu.

Spectres; analyse

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur appareils Perkin R-12 et Caméca 250. Les analyses centésimales de tous les produits sont correctes.

Remerciements—Nous remercions le C.N.R.S. pour son aide financière accordée dans le cadre des accords de coopération franco-bulgares.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹M. Mladenova, B. Blagoev, M. Gaudemar, F. Dardoize et J. Y. Lallemant, *Tetrahedron* **37**, 1881 (1981).
- ²J. E. Dubois, M. Dereigne-Loizos et J. Miller, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3012 (1965).
- ³M. Gaudemar et M. Martin, *C. R. Acad. Sci. Paris* **267C**, 1053 (1968).
- ⁴J. Pansard et M. Gaudemar, *Ibid* 159 (1970).
- ⁵M. Bellassoued, F. Dardoize, F. Gaudemar-Bardone, M. Gaudemar et N. Goasdoue, *Tetrahedron* **32**, 2713 (1976).
- ⁶M. Gaudemar, *Organometal. Chem. Rev.* 187 et 215 (1972).
- ⁷M. Idriss, M. Perry et Y. Maroni-Barnaud, *Tetrahedron Lett.* 447 (1973).
- ⁸Y. Maroni-Barnaud, M. Roux-Schmitt et J. Seyden-Penne, *Ibid.* 3129 (1974).
- ⁹M. Gaudemar, *Tetrahedron* **32**, 1689 (1976).
- ¹⁰B. Gross et C. Prevost, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3610 (1967).
- ¹¹H. Felkin, Y. Gault, et G. Roussi, *Tetrahedron* **26**, 3761 (1970).
- ¹²D. Ivanoff et A. Spasoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **49**, 377 (1931).
- ¹³M. Mladenova, B. Blagoev et B. Kurtev, *Ibid.* 1464 (1974).
- ¹⁴H. O. House, D. S. Crumrine, A. Y. Teranishi et H. D. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3310 (1973).
- ¹⁵G. Stork, G. A. Kraus et G. A. Garcia, *J. Org. Chem.* **38**, 3459 (1974).
- ¹⁶M. Gaudemar, *C. R. Acad. Sci. Paris* **278C**, 533 (1974); *Ibid.* **279**, 961 (1974).
- ¹⁷M. Mladenova, B. Blagoev, et B. Kurtev, *Bull. Soc. Chim. Fr. partie II*, 77 (1979).
- ¹⁸E. Breitmaier et W. Voelter, *¹³C NMR Spectroscopy*, p. 124. Verlag Chemie, Weinheim (1974).
- ¹⁹M. Mladenova, B. Blagoev et B. Kurtev, *C.R. Acad. Sci. Paris* **271C**, 871 (1970).
- ²⁰D. Cornforth, A. Opara et G. Read, *J. Chem. Soc. C*, 2799 (1969).
- ²¹J. E. Dubois et P. Fellmann, *Tetrahedron Letters* 1225 (1975).
- ²²M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 974 (1962).
- ²³M. Gaudemar, *Ibid.* 1475 (1958).
- ²⁴M. Gaudemar, *Ann. Chem.* **1**, 161 (1956).
- ²⁵S. W. Pelletier, K. N. Iyer et C. W. J. Chang, *J. Org. Chem.* **35**, 3535 (1970).
- ²⁶D. Ivanoff et A. Spasso, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **49**, 377 (1931).
- ²⁷M. Bellassoued, R. Couffignal et M. Gaudemar, *J. Organometal. Chem.* **61**, 9 (1978).
- ²⁸H. Normant et B. Angelo, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 354 (1960) et 810 (1962).
- ²⁹J. Cure et M. Gaudemar, *C.R. Acad. Sci. Paris* **262c**, 213 (1966).