

**6a-hydrobromide**: m.p. 239–240° (ethanol);  $[\alpha]_D = -15.5^\circ$  (MeOH); identical in UV. and NMR. with **5a**.

$C_{19}H_{21}NO_4 \cdot HBr$  (408.28) Calc. C 55.80 H 5.43 N 3.43% Found C 55.55 H 5.66 N 3.26%

(–)-(1R)-6,7-Dimethoxy-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**6b**) (*Unnatural Cryptostyline II*): m.p. 117–118° (ether);  $[\alpha]_D = -59.0^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>); identical in UV. and NMR. with **5b**; in ORD. and CD. mirror image of **5b**.

$C_{20}H_{25}NO_4$  (343.41) Calc. C 69.95 H 7.33 N 4.08% Found C 70.18 H 7.56 N 4.04%

**6b-hydrobromide**: m.p. 230–231° (ethanol);  $[\alpha]_D = -22.0^\circ$  (MeOH); identical in UV. and NMR. with **5b**.

$C_{20}H_{25}NO_4 \cdot HBr$  (424.32) Calc. C 56.61 H 6.18 N 3.30% Found C 56.33 H 6.37 N 3.01%

(–)-(1R)-6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**6c**) (*Unnatural Cryptostyline III*): m.p. 124–125° (ether);  $[\alpha]_D = -77.5^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>); identical in UV. and NMR. with **5c**; in ORD. and CD. mirror image of **5c**.

$C_{21}H_{27}NO_5$  (373.43) Calc. C 67.54 H 7.29 N 3.75% Found C 67.24 H 7.31 N 3.54%

**6c-hydrobromide**: m.p. 245–246° (ethanol-ether);  $[\alpha]_D = -21.2^\circ$  (MeOH); identical in UV. and NMR. with **5c**.

$C_{21}H_{27}NO_5 \cdot HBr$  (454.34) Calc. C 55.51 H 6.21 N 3.08% Found C 55.89 H 6.28 N 2.89%

We wish to thank the following members of our Physical Chemistry Department (Director, Dr. R. P. W. Scott): Dr. F. Scheidl for the microanalyses, Dr. T. Williams for the NMR. spectra, Dr. V. Toome for the UV., ORD., and CD. spectra, and especially Dr. J. F. Blount for the X-ray crystallography. We are particularly grateful to Mr. J. O'Brien for technical assistance.

#### BIBLIOGRAPHY

- [1] K. Leander, B. Luning & E. Ruusa, Acta chem. scand. 23, 244 (1969).
- [2] T. Reichstein & A. Grüssner, Helv. 17, 311 (1934).
- [3] A. Brossi & S. Teitel, J. org. Chemistry 35, 3559 (1970).
- [4] A. Brossi & F. Burkhardt, Helv. 44, 1558 (1961).
- [5] T. Kametani, H. Sugi, H. Yagi, K. Fukumoto & S. Shibuya, J. chem. Soc. C 1970, 2213.

## 166. Etudes sur les composés organométalliques, XIII [1] Action d'organomagnésiens sur la benzalacétone

par **George Jon Dubsy** et **André Jacot-Guillarmod**

Institut de chimie de l'Université, Neuchâtel

(15 VI 71)

*Summary.* The reactions of benzalacetone with *n*-BuMgBr and PhMgBr have been compared with the corresponding reactions with the diorganomagnesium complexes of ether and pyridine. The results obtained by using different mole ratios of reactants and orders of addition show that the conjugated addition reaction is enhanced if a monomeric diorganomagnesium reagent is available; this condition can be realized either by adding a diorganomagnesium complex to the ketone or by complexing the diorganomagnesium with pyridine. Probable reaction mechanisms for normal and conjugated addition reactions are suggested.

Les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées peuvent réagir avec des organomagnésiens par addition normale 1–2 ou par addition conjuguée 1–4, de manière à former respectivement un alcool  $\alpha,\beta$ -insaturé ou une cétone saturée.

Des expériences ont montré que l'addition conjuguée, quand elle a lieu, dépend en grande partie de la nature des réactifs, ou de la présence de sels métalliques [2]. Cependant, l'on a prêté que peu d'attention à l'état d'association de l'organomagnésien, qui exerce, comme nous l'avons montré récemment, une grande influence sur le type de réaction engendré avec les cétones saturées [3].

Rappelons que, dans notre étude entreprise avec la benzophénone [3], nous avons choisi les conditions expérimentales de manière que puissent se manifester les effets de la participation d'un réactif monomère, par exemple  $R_2Mg$  ou  $R_2Mg \cdot 2$  pyridine, ou d'un réactif dimère tel que  $R_2Mg \cdot MgX_2$  ou  $R_2Mg \cdot R_2Mg$ . Les résultats avaient révélé que les espèces monomères conduisent à la réduction de la benzophénone, alors que les espèces dimères sont responsables de l'addition 1-2.

Divers auteurs [4] ont observé que, dans le cas des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées ou des esters  $\alpha,\beta$ -insaturés, les rapports d'additions 1-2/1-4 peuvent varier quand on remplace les réactifs de *Grignard* par les diorganomagnésiens correspondants. *House et coll.* [5], en revanche, n'ont pas relevé cet effet de manière concluante, lors de leur

*Action de benzalacétone (BA) sur des organomagnésiens (0.04 moles)*  
Pourcentages rapportés à la concentration molaire initiale de BA; R = *n*-Bu ou Ph

Essai	Organomagnésien	Moles de BA	Produits trouvés			% d'addition 1-4	
			cé-tones <sup>b)</sup>	BA	RH	trou- vée	effec- tive
1	$Ph_2Mg \cdot MgBr_2$	0,02	22	0	102	22	22
2		0,04	23	0	4	23	23
3	$Ph_2Mg$	0,02	25	0	103	25	25
4		0,04	57	44	44	13	23
5		0,04	56	43	35 <sup>e)</sup>	13	23
6		0,04 <sup>a)</sup>	60	37	38	23	37
7	$Ph_2Mg \cdot 2 Py$	0,02	40	0	100	40	40
8		0,04	62	37	37	25	40
9		0,04	60	36	28 <sup>e)</sup>	24	37
10	$n-Bu_2Mg \cdot MgBr_2$	0,02	11	0	99	11	11
11		0,04	10	0	5	10	10
12	$n-Bu_2Mg$	0,02	14	0	102	14	14
13		0,04	54	46	47	8	15
14		0,04	55	45	38 <sup>e)</sup>	10	18
15		0,04 <sup>a)</sup>	60	40	42	20	33
16	$n-Bu_2Mg \cdot 2 Py$	0,02	33	0	101	33	33
17		0,04	60	40	40	20	33
18		0,04	60	38	31 <sup>e)</sup>	22	35

a) Adjonction inverse: organomagnésien sur cétone.

b) BA n'ayant pas réagi et produit d'addition 1-4.

c) Adjonction de  $CO_2$  solide avant l'hydrolyse. Les taux des acides trouvés correspondent aux 80-85% des taux de RH trouvés dans les essais parallèles sans adjonction de  $CO_2$  (essais 4, 8, 13 et 17). L'hydrocarbure ne provient donc pas d'une énoilisation de la cétone.

étude sur la réactivité de la *trans*-pentène-3-one-2 ou de la benzalacétone avec diverses solutions de *Grignard* ou avec les diorganomagnésiens correspondants.

Nos travaux avec la benzalacétone ont été entrepris dans le dessein de déterminer l'influence de l'état d'association des réactifs organomagnésiens. A cet effet, nous avons comparé les réactions des solutions de *Grignard* des bromures de *n*-butylmagnésium et de phénylmagnésium, avec les réactions des diorganomagnésiens correspondants complexés avec de l'éther ou de la pyridine, en variant les rapports molaires benzalacétone-magnésien et en utilisant soit la technique d'adjonction normale (cétone sur organomagnésien) soit l'inverse.

Nos résultats (voir tableau) montrent que la participation des espèces monomères favorise l'addition conjuguée. Ces conditions sont réalisées lors de l'emploi de complexes diorganomagnésiens avec la pyridine ou avec l'éther ou encore lors de l'adjonction inverse [3]. Lors de l'emploi de solutions de *Grignard*, la totalité de la benzalacétone mise en jeu est consommée (essais 1, 2, 10 et 11); il en est de même pour les restes organiques de l'organomagnésien, pour autant que celui-ci ne soit pas en excès (essais 2 et 11).

La consommation de benzalacétone est moindre lors de la mise en œuvre de diorganomagnésiens; il s'ensuit qu'à l'hydrolyse, on obtient l'hydrocarbure, issu du magnésien, en proportions équivalentes à la benzalacétone n'ayant pas réagi (essais 4-6, 8-9 et 13-15).

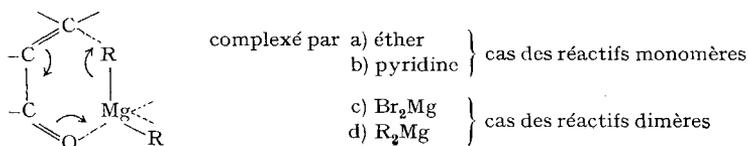
Comme nous l'avons montré précédemment [3]<sup>1)</sup>, la réaction d'addition normale 1-2, avec les cétones saturées, a lieu seulement par attaque d'un réactif organomagnésien dimère,  $R_2Mg \cdot MgX_2$  ou  $R_2Mg \cdot R_2Mg$ , attaque qui procède par deux états cycliques de transition à six membres. Avec les diorganomagnésiens, le mécanisme d'addition ne différerait de celui des réactifs de *Grignard* que par l'incorporation d'une seconde molécule de  $R_2Mg$  au lieu de  $MgX_2$ . Cette seconde molécule de diorganomagnésien est inactive, face à l'attaque cétonique; elle donne un hydrocarbure lors de l'hydrolyse.

Avec les cétones  $\alpha, \beta$ -insaturées, il n'y a aucune raison de supposer que l'addition se fasse différemment.

Le mécanisme de l'addition 1-4 (conjuguée) avec des cétones acycliques (voir schéma) pourrait comporter deux états cycliques de transition consécutifs à six membres, impliquant une seule molécule  $R_2Mg$ .

Dans le cas de la solution de *Grignard*, l'halogénure de magnésium serait associé extérieurement au cycle. Avec l'espèce  $R_2Mg$  dimère, une seconde molécule de  $R_2Mg$  serait associée extérieurement au cycle; elle serait non-réactive à l'attaque cétonique, il s'ensuit donc qu'une quantité correspondante de benzalacétone ne réagit pas.

Schéma des premiers états de transition de l'addition conjuguée



<sup>1)</sup> Voir aussi [6].

Il apparaît aussi que la réaction d'addition conjuguée peut avoir lieu sans qu'il y ait association de  $MgX_2$  ou d'une seconde molécule de  $R_2Mg$ ; c'est le cas de la réaction du diorganomagnésien sous forme monomère complexée avec de l'éther ou de la pyridine. Ainsi, les facteurs expérimentaux favorisant la non-association des molécules des diorganomagnésiens peuvent augmenter le taux de la réaction conjuguée puisqu'il y a davantage de monomère disponible pour cette réaction.

Relevons enfin que lors de l'emploi de  $n-Bu_2Mg$  ou de  $n-Bu_2Mg \cdot MgBr_2$ , nous n'avons jamais décelé la présence de butène-1, lequel serait formé au cours de la réduction de la benzalacétone par l'organomagnésien.

Nous remercions le *Fonds national suisse de la Recherche scientifique* de l'aide financière accordée pour ce travail.

**Partie expérimentale.** – 1. *Organomagnésiens*: Ceux-ci ont été préparés selon [2] [7].

2. *Mode opératoire*: La solution de la benzalacétone (20 ou 40 mmoles) dans 20 ml d'éther est ajoutée durant 1 h à 40 m-équ. de réactif organomagnésien dans 50 ml d'éther, de telle façon que la température de réaction reste entre 30° et 35° (pour l'adjonction inverse on procède de manière analogue). Ce mélange est agité à cette température 3 à 4 h, puis hydrolysé à 0° avec  $H_2SO_4$  5 N.

3. *Analyses.* – 3.1. Total des composés carbonylés: dosés dans un aliquot par oximation [8].

3.2. Benzalacétone (BA) n'ayant pas réagi et hydrocarbures (RH): dosés par chromatographie en phase vapeur avec étalon interne (méstylyène pour BA et benzène, heptane pour butane); appareil *Perkin-Elmer* F<sub>7</sub>, détecteur à ionisation de flamme, colonne à 5% de silicone caoutchoutée SE 52 sur célite.

3.3. Produits d'addition 1-4: obtenus par différence entre composés carbonylés (3.1) et BA intact (3.2).

3.4. Acides carboxyliques: dans les expériences comprenant l'action du  $CO_2$  sur les mélanges de réaction avant hydrolyse, la solution éthérée résultant est lavée à l'eau jusqu'à neutralité de celle-ci, puis portée à un volume connu; titrage d'un aliquot avec NaOH 0,1 N, indicateur: phénolphtaléine.

4. *Remarque*: Les produits d'addition 1-2 n'ont pas été analysés en raison de leur tendance à se déshydrater pour former des diènes et des polymères.

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] Partie XII: *Helv.* 53, 1977 (1970).  
[2] M. S. Kharasch & O. Reinmuth, «Grignard Reactions of Nonmetallic Substances», p. 219, Prentice-Hall Inc., New York 1954.  
[3] G. J. Dubsky & A. Jacot-Guillarmod, *Helv.* 53, 1965 (1970).  
[4] S. Jacobsen *et al.*, *Acta chem. scand.* 17, 825 (1963); A. Kirrman *et al.*, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci., 254, 2995 (1962).  
[5] H. O. House *et al.*, *J. org. Chemistry* 28, 348 (1963).  
[6] R. M. Salinger, «Survey of Progress in Chemistry» de A. F. Scott, Vol. 1, p. 301, Academic Press, New York, Londres 1963; N. M. Bikales & E. I. Becker, *Canad. J. Chemistry* 41, 1329 (1962); *Chemistry & Ind.* 45, 1831 (1961); J. O. Miller *et al.*, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 3966, 5051 (1961); R. Hamelin, *Trans. N. Y. Acad. Sci.* 27, 21 (1964); *Bull. Soc. chim. France* 1961, 915; 1963, 1411; D. O. Cowan, Univ. Microfilms (Ann Arbor, Mich.) 63-4590, Dissertation Abstr. 24, 72 (1963).  
[7] G. J. Dubsky & A. Jacot-Guillarmod, *Helv.* 52, 1735 (1969).  
[8] J. J. Perret, *Helv.* 34, 1531 (1951).