

Journal of Organometallic Chemistry, 104 (1976) 281—292
 © Elsevier Sequoia S.A., Lausanne — Printed in The Netherlands

SUR LES ENOLATES LITHIQUES DE CÉTONES. CÉTOLISATION MIXTE UNIVOQUE ET RÉGIOSPECIFIQUE

FRANÇOISE GAUDEMAR-BARDONE et MARCEL GAUDEMAR

Université Pierre et Marie Curie, Laboratoire de Synthèse Organométallique, 11 Quai St-Bernard, bâtiment F, 75230 Paris Cédex 05 (France)

(Reçu le 4 juillet 1975)

Summary

The deprotonation around -70°C of the ketones $\text{RCH}_2\text{COCH}_3$ or $\text{R}_2\text{CHCOCH}_3$ by Et_2NLi in the mixture HMPT/benzene/ether gives the enolates $\text{RCH}_2\text{C}(\text{OLi})=\text{CH}_2$ or $\text{R}_2\text{CHC}(\text{OLi})=\text{CH}_2$. The condensation of the latter with different aldehydes or ketones around -70°C lead to the expected β -ketols $\text{RCH}_2\text{COCH}_2\text{C}(\text{OH})\text{<}$ or $\text{R}_2\text{CHCOCH}_2\text{C}(\text{OH})\text{<}$.

Résumé

La déprotonation vers -70°C des cétones de type $\text{RCH}_2\text{COCH}_3$ ou $\text{R}_2\text{CHCOCH}_3$ par Et_2NLi en milieu HMPT/benzène/éther conduit aux énolates $\text{RCH}_2\text{C}(\text{OLi})=\text{CH}_2$ ou $\text{R}_2\text{CHC}(\text{OLi})=\text{CH}_2$. La condensation de ces derniers avec divers aldéhydes ou cétones vers -70°C donne presque exclusivement les β -cétols $\text{RCH}_2\text{COCH}_2\text{C}(\text{OH})\text{<}$ ou $\text{R}_2\text{CHCOCH}_2\text{C}(\text{OH})\text{<}$.

Introduction

La cétolisation paraît-êtré, à priori, une voie d'accès commode aux β -cétols et, par là, aux dérivés carbonylés α -éthyléniques. C'est vrai quand il s'agit de la réaction d'une cétone symétrique avec elle-même ou avec un aldéhyde, encore que dans ce dernier cas il se forme des mélanges difficiles à purifier [1]*.

Mais les résultats deviennent souvent franchement mauvais quand il s'agit de condenser une cétone symétrique avec une cétone différente, ou bien une cétone dissymétrique avec elle-même, une autre cétone ou un aldéhyde. Deux difficultés — unicité et régiospécificité de la réaction — se présentent alors, et les méthodes classiques [2] ne permettent pas de les résoudre.

* Par exemple, dans le cas de la condensation acétone—aldéhyde acétique par les méthodes classiques.

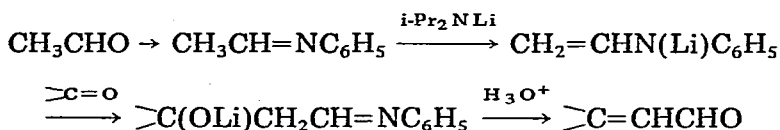
Unicité de la réaction. Par exemple, la condensation de l'acétone avec la di-éthylcétone peut conduire à quatre cétols: les deux termes provenant de l'autocondensation des cétones, et les deux cétols mixtes.

Régiospécificité de la réaction. Cette difficulté se greffe sur la première dans le cas de l'énolisation d'une cétone dissymétrique pouvant être déprotonée à la fois en α ou α' . C'est ainsi que l'autocondensation d'une cétone RCH_2COCH_3 est censée donner le cétol $RCH_2COCH_2C(OH)(CH_3)CH_2R$ [2]. En réalité, nous avons vérifié, par exemple, que le couplage de la méthylpropylcétone par les alcoolates magnésiens [3] ou de la méthyléthylcétone par les aminomagnésiens [4] donnait des mélanges où l'isomère $CH_3COCH(R)C(OH)(CH_3)CH_2R$ représentait respectivement 25 et 7% du mélange.

La solution du problème de l'unicité et de la régiospécificité se trouve dans l'utilisation des énolates préformés; la voie a été ouverte par Wittig [5] à propos de l'élégante méthode d'aldolisation inversée (Schéma 1).

Dans un but analogue, House et coll. [6,7] ont utilisé des énolates du type $>C=C(OLi)CH_3$ afin d'obtenir les cétols $>C(OH)C(O)COCH_3$.

SCHEMA 1



Dans ce travail*, nous nous sommes intéressés aux énolates $RCH_2C(OLi)=CH_2$ et $R_2CHC(OLi)=CH_2$ susceptibles d'ouvrir une voie non ambiguë vers les cétols $>C(OH)CH_2COCH_2R$ et $>C(OH)CH_2COCHR_2$. A notre connaissance, il ne semble pas que ces énolates régiospécifiques aient été utilisés dans des réactions d'hydroxy-alcoylation**.

Enfin, ce mémoire constitue l'extension de deux notes antérieures [8].

Résultats et discussion

Préparation des énolates $RCH_2C(OLi)=CH_2$ et $R_2CHC(OLi)=CH_2$

Nous avons déprotoné les cétones RCH_2COCH_3 et $R_2CHCOCH_3$ par divers di-alcoylamidures de lithium: $i-Pr_2NLi$ dans l'éther, $i-Bu_2NLi$ dans le pentane ou Et_2NLi dans le mélange HMPT/benzène/éther. Les deux premiers amidures ont été obtenus de façon classique: respectivement, action des amines correspondantes sur C_6H_5Li ou $BuLi$. Le choix de $i-Bu_2NH$ vient du fait que l'amidure est bien soluble dans le pentane à basse température. Et_2NLi a été préparé par la méthode de Normant [9], méthode qui présente le gros avantage de ne consommer qu'un at.-g de lithium par mole. Bien que dans le milieu HMPT/benzène/éther le rende-

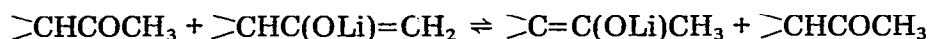
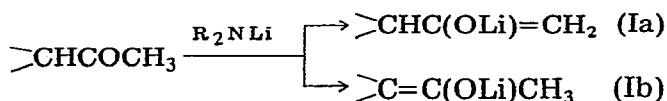
* Au moment où nous avons commencé ces recherches, le travail de House et coll. [6] sur les énolates $>C=C(OLi)CH_3$ n'avait pas encore paru. Dans le même mémoire, ces auteurs rapportent également des condensations à partir des énolates $C_6H_5C(OLi)=CH_2$ et $t-BuC(OLi)=CH_2$, mais où aucun problème de régiosélectivité ne se pose.

** A l'exception, toutefois, d'une note de Stork et coll. [17] parue en même temps que notre dernière note sur la question [8].

ment de la céto-lisation ultérieure paraisse plus faible que dans le pentane, la régiosélectivité, en revanche, semble un peu meilleure, et c'est en définitive cette méthode que nous avons adoptée pour la plus grande partie de nos essais.

Une cétone dissymétrique peut être déprotonée en α ou α' et les deux énolates, formés en présence de la cétone initiale, sont éventuellement en équilibre, suivant les conditions (Schéma 2).

SCHEMA 2



En principe, seul l'énolate Ia nous intéresse; il peut être obtenu au moyen des di-alcoylamidures de lithium encombrés, réputés pour déprotoner les cétones du côté le plus dégagé [10,11,18]. En fait, nous allons voir que la nature de l'amidure importe peu. Deux cas sont à considérer:

La condensation ultérieure est faite avec une cétone. Que l'énolate Ia soit seul, ou accompagné de son isomère Ib, le résultat ne change guère [8]; le céto-l en COCH₃ est pratiquement absent. C'est ce que nous avons observé au cours de nombreux essais, qu'il n'est pas nécessaire de décrire ici, essais conduits entre -100 et -20°C avec des di-alcoylamidures de lithium les plus divers. Ceci peut être expliqué par la grande sensibilité des réactions aldoliques à l'encombrement stérique [19].

La condensation ultérieure est faite avec un aldéhyde. Cette fois, l'absence de Ib est impérative [8]. Cette condition est respectée sous réserve de déprotoner vers -70°C. Là encore, la nature de l'amidure secondaire importe peu, et c'est une des raisons qui ont orienté notre choix vers Et₂NLi.

Notons qu'il est nécessaire, dans tous les cas, d'utiliser un amidure secondaire, les primaires s'additionnant au groupe carbonyle au lieu de déprotoner en α .

Préparation de CH₂=C(OLi)CH₃

Ici, aucun problème de régiosélectivité ne se pose. La déprotonation de l'acétone par divers di-alcoylamidures de lithium préparés soit traditionnellement, soit suivant Normant, paraît se poursuivre convenablement. Pourtant, la réaction aldolique ultérieure se fait avec un rendement très faible; nous n'avons pas observé de polymérisation.

Curieusement, et nous ne pouvons présenter actuellement aucune explication, si l'énolate est fait suivant le Schéma 3, les céto-lisations ultérieures se poursuivent dans d'assez bonnes conditions. Cette méthode peut, du reste, s'appliquer à d'autres cétones [8].

SCHEMA 3

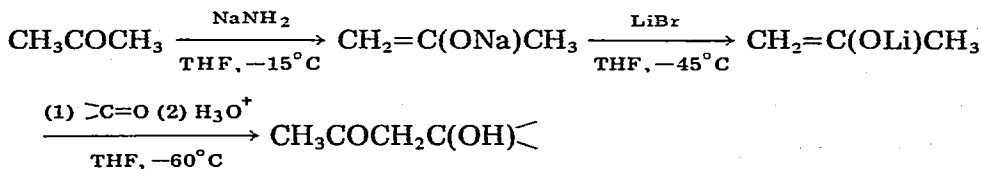
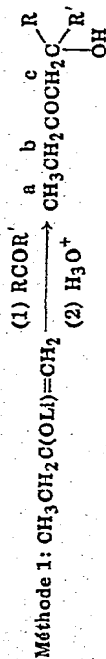




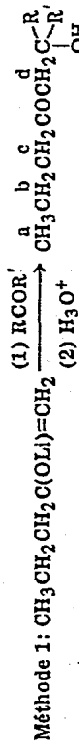
TABLEAU I





R	R'	Eb. (°C/mmHg)	Rdt. (%)	IR (cm ⁻¹) ν(OH) ν(C=O)	RMN δ (ppm); J (Hz) (solvant CCl ₄ ; réf. int. TMS)		
					b	c	e
^d CH ₃ [2,12]	^c CH ₃ CH ₂ ^f	82/12	62	3460 1701	2.42 (q)	2.47 (s)	a 1.02 (t); d 1.11 (s); e 0.87 (t); f 1.46 (q) J _{ab} 7.3; J _{cf} 7.1
^d CH ₃	^d CH ₃	70/12	40 44 ^c	3450 1702	2.40 (q)	2.49 (s)	a 1.01 (t); d 1.17 (s); J _{ab} 7.1
^d CH ₃	^e C ₆ H ₅	90/0.03	45	3480 1696	2.24 (q)	2.69 ^d 2.98 ^a	a 0.89 (t); d 1.44 (s); e entre 7.1 et 7.5 (m); J _{ab} 7.2; J _{AB} 16.2
^d CH ₃	^d C ₆ H ₅ CH ₂ ^f	95/0.04	21	3495 1700	2.34 (q)	2.40 (s)	a 1.00 (t); d 1.15 (s); e 7.17 (s); f 2.76 (s) J _{ab} 7.3
		115/12	50	3500 1700	2.40 (q)	2.46 (s)	a 1.01 (t); d entre 1.3 et 1.9; J _{ab} 7.2
		124/12	39	3495 1698	2.41 (q)	2.37 ^d 2.63 ^a	a 1.02 (t); d entre 1.3 et 1.9; J _{ab} 7.1; J _{AB} 16.2
^d H [13]	^e CH ₃	75/12	11 ^f	3420 1706	2.44 (q)	2.46 (d)	a 1.01 (t); d 4.13 (sex); e 1.22 (d); J _{ab} 7.3; J _{cd} 6.2
^d H [13]	^e CH ₃ CH ₂ CH ₂ ^f	95/12 ^b	40	3440 1706	2.43 (q)	2.45 (d)	a et e 1.02 (t); d 3.96 (qui); f et g entre 1.2 et 1.5 (m); J _{ab} 7.3; J _{cd} 6
^d H [13]	^e CH ₃ (CH ₂) ₅ ^f	81/0.05 ^b	29	3350 1708	2.43 (q)	2.45 (d)	a et e 1.00 (t); d 3.94 (qui); f entre 1.2 et 1.5 (m) J _{ab} 7.3; J _{cd} 6.2
^d H	^e C ₆ H ₅	100/0.05	54 ^f 31 ^g	3430 1708	2.30 (q)	vers 2.6 ^c	a 0.96 (t); d 4.98 ^d ; e 7.2; J _{ab} 7.3

^a Syst. AB. ^b Isomère en COCH₃ ~ 6%. ^c Partie AB d'un syst. ABX. ^d Partie X d'un syst. ABX. ^e Enolisation par n-Bu₂NLi. ^f La séparation d'avec le cétole de doublement est difficile par suite du faible écart des points d'ébullition. ^g Il s'agit respectivement du rendement brut et après distillation; les spectres de RMN sont pratiquement superposables; le cétole supporte mal une élévation de température.

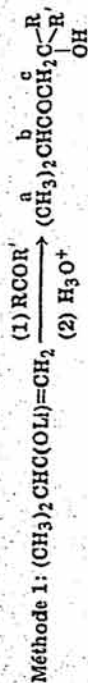
TABLEAU 2





R	R'	Eb. (°C/mmHg)	Rdt. (%)	IR (cm ⁻¹) ν(OH) ν(C=O)	RMN δ (ppm); J (Hz) (solvant CCl ₄ ; réf. int. TMS)
					c d
^e CH ₃ [2]	^f CH ₃ ^g CH ₂ ^h CH ₂	105/12	70	3470 1700	a et f 0,91 (t); b, g et h entre 1.2 et 2.9 (m); c 1.11 (s); J _{bc} 7.0
^e CH ₃	^e CH ₃	80/12	38 ^d 51	3450 1700	a 0,91 (t); b 1,59 (sex); e 1,19 (s); J _{bc} 7,0
^e CH ₃	^f C ₆ H ₅	99/0.1	45	3450 1700	a 0,78 (t); b 1,44 (sex); e 1,44 (s); f entre 7 et 7.5 (m); J _{bc} 7,1; J _{AB} 16,2
^e CH ₃	^f C ₆ H ₅ CH ₂	100/0.03	27	3490 1700	a 0,88 (t); b 1,53 (sex); e 1,12 (t); f 7,14 (s); e 1,13 (s); J _{bc} 7,0
		125/12	45	3490 1700	a 0,92 (t); b et e entre 1.1 et 2 (m); J _{bc} 7,0
		131/12	45	3500 1696	a 0,88 (t); b et e entre 1.1 et 1.9 (m); J _{bc} 6,9; J _{AB} 16,3
^o H	^f CH ₃	83/12	34	3430 1706	a 0,89 (t); b 1,57 (sex); e 4,08 (sex); f 1,08 (d); J _{bc} 6,9; J _{de} = J _{ef} 6,1
^e H	^f CH ₃ (CH ₂) ₅	90/0.05	35	3400 1704	a et f 0,9 (t); b et g entre 1 et 2 (m); e 3,93 (quit); J _{bc} 6,9; J _{de} 6,2
^e H [17]	^f C ₆ H ₅	120/0.1	68 ^e	3420 1704	a 0,86 (t); b 1,51 (sex); e 4,98 ^c ; f 7,20 (s); J _{bc} 6,9

^a Système AB, ^b Partie AB d'un système ABX, ^c Partie X d'un système ABX, ^d Enolisation par n-Bu₂NLi, ^e Il s'agit du rendement brut, le cétole se déshydratant partiellement à la distillation et se transformant un peu en son isomère en COCH₃.

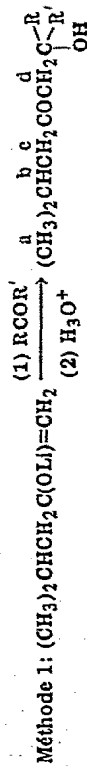
TABLEAU 3





R	R'	Eb. °C/mmHg	Rdt. (%)	IR (cm ⁻¹) ν (OH) ν (C=O)	RMN δ (ppm); J (Hz) (solvant CCl ₄ ; réf. int. TMS)
					b c
^d CH ₃ [2]	^e (CH ₃) ₂ CH ^f	92/12	53	3490 1696	a 1.07 (d); d 1.04 (s); e 0.88 et 0.86 (2 d); J _{ab} 6.9; J _{ef} 6.7
^d CH ₃ [14]	^d CH ₃	69/12	42	3460 1696	a 1.08 (d); d 1.17 (s); J _{ab} 6.9
^d CH ₃	^e C ₆ H ₅	80/0.02	42	3460 1692	a 0.99 et 0.89 (2 d); d 1.42 (s); e entre 7 et 7.5 (m); J _{ab} 6.9; J _{AB} 16.8
^d CH ₃	^{e f} C ₆ H ₅ CH ₂	94/0.05	31	3470 1696	a 1.01 (d); d 1.12 (s); e 7.16 (s); f 2.73 (s); J _{ab} 6.9
		119/12	61	3490 1694	a 1.06 (d); d entre 1.2 et 1.9 (m) J _{ab} 6.9
		125/12	53	3490 1696	a 1.07 (d); d entre 1.2 et 1.9 (m); J _{ab} 6.9; J _{AB} 16.8
^d H	^e CH ₃	78/12	42	3430 1706	a 1.07 (d); d 4.10 (sex); e 1.10 (d); J _{ab} 6.9; J _{cd} 6.1
^d H	^{e f} CH ₃ (CH ₂) ₅	87/0.05	50	3440 1708	a 1.07 (d); d 3.90 (qui); e 1.00 (t); f entre 1.2 et 1.5 (m); J _{ab} 6.9; J _{cd} 6
^d H	^e C ₆ H ₅	90/0.02	48 ^d 55	3440 1708	a 1.01 (d); d 5.00 ^c ; e 7.23 (s); J _{ab} 6.9

^a Système AB, ^b Partie AB d'un système ABX, ^c Partie X d'un système ABX, ^d Enolisation par n-Bu₂NLi.

TABLEAU 4



R	R'	Eb. (°C/mmHg)	Rdt. (%)	IR (cm ⁻¹) ν (OH) ν (C=O)	RMN δ (ppm); J (Hz) (solvant CCl ₄ ; réf. int. TMS)
					c d
^e CH ₃ [2]	^f (CH ₃) ₂ CHCH ₂	114/12	47 ^e 37	3490 1698	2,21 ^a 2,45 (s) a 0,92 (d); b et g entre 1,4 et 2,1 (m); e 1,14 (s); f 0,92 et 0,97 (2 d); h 1,31 (d); J _{ab} 6,4
^e CH ₃	^e CH ₃	84/12	47	3450 1698	2,23 ^a 2,47 (s) a 0,91 (d); b entre 1,4 et 2,1 (m); e 1,17 (s); J _{ab} 6,4
^e CH ₃	^f C ₆ H ₅	97/0,03	55	3460 1694	2,08 ^a 2,55 ^b 2,96 ^b a 0,76 et 0,80 (2 d); b entre 1,4 et 2,1 (m); e 1,44 (s); f entre 7 et 7,5; J _{ab} 6,4; J _{AB} 16,4
^e CH ₃	^f C ₆ H ₅ CH ₂	98/0,03	44	3480 1696	2,18 ^a 2,36 (s) a 0,90 (d); b entre 1,4 et 2,1 (m); e 1,14 (s); f 7,17 (s); J _{ab} 6,4
		129/12	61	3495 1696	2,22 ^a 2,42 (s) a 0,92 (d); b et e entre 1 et 2,1 (m); J _{ab} 6,4
		92/0,05	53	3490 1696	2,22 ^a 2,34 ^b 2,59 ^b a 0,91 (d); b et e entre 1 et 2,1 (m); J _{ab} 6,4
^e H	^f CH ₃	90/12	44	3420 1708	2,22 ^a 2,41 (d) a 0,90 (d); b entre 1,4 et 2,1 (m); e 4,11 (sex); f 1,10 (d); J _{ab} 6,5; J _{de} 6
^e H	^f (CH ₃) ₂ CHCH ₂	94/0,05	50	3450 1706	2,22 ^a 2,40 (d) a 0,90 (d); b entre 1,4 et 2,1 (m); e 3,91 (quil); f vers 0,90; g entre 1,1 et 1,5 (m); J _{ab} 6,4
^e H	^f C ₆ H ₅	101/0,05	56	3490 1704	2,17 ^a vers 2,6 ^c a 0,85 (d); b entre 1,4 et 2,1 (m); e 4,98 ^d ; f 7,20 (s); J _{ab} 6,4

^a Multiplet formé essentiellement de deux pics très rapprochés centrés à. ^b Système AB. ^c Partie AB d'un système ABX. ^d Partie X d'un système ABX; le proton b est très mal défini. ^e Enolisation par n-Bu₂NLi.

Condensation des énolates avec les aldéhydes et les cétones.

Toutes les condensations rapportées dans les Tableaux 1—4 ont été effectuées à -70°C , mole à mole, par souci d'homogénéité. Nous n'avons pas recherché les rendements maximum. Ces derniers peuvent toujours être augmentés par rapport à l'énolate en utilisant un excès de réactif antagoniste.

Rappelons que nous avons montré que ces réactions à basse température étaient sous contrôle cinétique [8].

Les Tableaux 1—4 groupent des résultats pour lesquels les énolates de départ ont été formés par la méthode 1 (voir partie exp.) à partir de EtCOCH_3 , PrCOCH_3 , $i\text{-PrCOCH}_3$ et $i\text{-BuCOCH}_3$. La régiospécificité de la méthode a été illustrée en déprotonant PrCOEt , puis en condensant l'énolate avec l'acétone. Nous avons isolé $\text{PrCOCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{OH})\text{Me}_2$. Le cétole régio-isomère, éventuellement présent en petite quantité, n'est pas décelé par RMN (100 MHz).

Le Tableau 5 montre l'incidence de la méthode de déprotonation sur le rendement final en cétole. Il est plus avantageux de travailler dans le pentane, mais, alors, la consommation de lithium est doublée.

Le Tableau 6 présente quelques cétoles obtenus suivant le Schéma 3.

Signalons, enfin, que l'unicité des cétoles décrits au cours de ce travail apparaît facilement par l'étude en RMN des protons situés en α et α' du groupe carbonyle. Notamment, dans le cas des termes des Tableaux 1—4, l'intégration du singulet COCH_3 , très intense, situé entre 2 et 2.1 ppm, permet d'évaluer à moins de 3%, chaque fois, la proportion de l'isomère indésirable.

Conclusion

Les méthodes que nous présentons permettent de faire facilement des cétoles univoques et régiospécifiques. La réaction a lieu du côté le moins encombré du groupe $\text{C}=\text{O}$. Les cétoles décrits, nouveaux pour la plupart, sont obtenus avec un rendement généralement moyen, et parfois bon. Ils sont pratiquement exempts d'autres isomères.

TABLEAU 5

RENDEMENT EN FONCTION DE LA METHODE

Les cétoles obtenus ne contiennent pas plus de 3% de leur isomère en COCH_3 . Pour les méthodes, voir partie expérimentale

Cétone énolisée	Cétone antagoniste	Méthode	Rdt. (%)
EtCOMe	EtCOMe	1	62
		2	82
		3	47
PrCOMe	PrCOMe	1	70
		2	77
		3	87
i-PrCOMe	i-PrCOMe	1	53
		3	73

Partie expérimentale

Les produits organiques ont été purifiés par les méthodes habituelles. Le lithium se présente en fils, que l'on martèle avant l'emploi. NaNH_2 [FLUKA], à 95%, est sous forme de morceaux que l'on transforme, par fraction de 100 g environ, en poudre très fine à l'aide d'un broyeur-mixer. Cette poudre peut être conservée plusieurs mois, sans altération, sous azote, dans un récipient étanche.

Tous les essais ont été réalisés à partir de 0.1 mole de cétone énolisable, avec agitation mécanique et sous azote. Les températures indiquées sont celles effectivement relevées au sein du milieu réactionnel.

Sauf spécification contraire, les spectres de RMN ont été enregistrés sur appareil Perkin-Elmer R 12 et les spectres infra-rouges sur appareil Hitachi Epi G 2. Les analyses carbone-hydrogène des cétoles sont correctes.

Méthode 1 (Tableaux 1-4)

La réaction est conduite en milieu HMPT/benzène/éther; l'agent énolisant est Et_2NLi , sauf spécification contraire.

Préparation de l'amidure. Elle est faite suivant Normant et coll. [9] à partir de 0.1 at.-g de Li, 0.105 mole de HMPT, 0.105 mole de Et_2NH et 20 ml de benzène. Le protocole opératoire est légèrement modifié pour $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ ou $i\text{-Bu}_2\text{NH}$, afin d'accélérer l'attaque du métal: le lithium martelé et l'HMPT seuls sont mis en contact; au bout de quelques minutes, le milieu bleuit et la température monte à 35°C . Le benzène et l'amine sont alors ajoutés et le milieu est refroidi au dessous de 30°C par un bain d'eau. La disparition du métal demande 2 h environ.

Enolisation. On ajoute 50 ml d'éther anhydre et on refroidit le milieu à -80°C (CO_2 solide + acétone, brassés avec de l'azote liquide). 0.1 mole de cétone, dissoute dans son volume d'éther anhydre, est alors introduite régulièrement en 45 min environ, entre -80 et -70°C . On laisse 15 min à -80°C .

Condensation. 0.1 mole de cétone ou d'aldéhyde antagoniste est introduite en 15 min environ entre -80 et -70°C . On laisse 1 h à -80°C dans le premier cas, et 15 min à -80°C dans le second.

Extraction. On verse en une fois dans le milieu un mélange glacé de 150 ml d'eau, 100 ml d'éther et 15 g de H_2SO_4 . La phase aqueuse est extraite deux fois par 50 ml d'éther. Les phases organiques sont réunies.

Pour éviter la déshydratation en milieu acide, ou la rétro-aldolisation en milieu basique, la phase organique est lavée par 50 ml d'eau distillée. Le pH de cette eau est alors ajusté à 6 par un peu de K_2CO_3 (on peut éventuellement revenir en arrière par un peu de HCl dilué). Cette même eau sert à un second lavage. Puis on recommence les opérations, toujours avec la même eau: ajustement à pH 6, etc. En moyenne, trois lavages suffisent pour amener le milieu à pH 6 constant.

La phase organique est séchée sur MgSO_4 , le solvant est éliminé et le cétole distillé.

Dans le cas des cétoles présentant les groupements CHOHC_6H_5 ou $\text{C}(\text{OH})\text{-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_5$, il faut faire un deuxième lavage par un peu d'acide sulfurique dilué, avant le traitement à pH 6, pour éliminer rigoureusement toute trace d'amine.

TABLEAU 6
 DONNEES PHYSICO-CHEMIQUES ET SPECTRES IR ET RMN DES CETOLS OBTENUS SUIVANT LE SCHEMA 3

Chemical Structure	Eb. (°C/mmHg)	Rdt. (%)	IR (cm ⁻¹) ν(OH) et ν(C=O)	RMN δ (ppm); J (Hz) (solvant CCl ₄ ; réf. int. TMS)
$\begin{array}{c} \text{c} \quad \text{d} \\ \text{CH}_2 \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2 \text{CH}_3 \\ \text{[15]} \end{array}$	84-85/12	55	3475 et 1700	a 2.1 (s); b 2.47 (s); c et d respectivement triplet et quartet déformés vers 0.8 et 1.45
$\begin{array}{c} \text{c} \\ \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{[16]} \end{array}$	89-90/0.1	40	3465 et 1690	a 1.92 (s); b 2.68 et 2.97 (syst. AB, J _{AB} 16.6); c 1.42 (s); d entre 7 et 7.5 (m)
$\begin{array}{c} \text{a} \quad \text{b} \quad \text{c} \quad \text{d} \quad \text{e} \quad \text{f} \\ \text{CH}_3 \text{COCH}_2 \text{C}(\text{OH})\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_5 \\ \quad \\ \text{c} \quad \text{d} \\ \text{CH}_3 \end{array}$	a	98	3445 et 1685	a 2.04 (s); b 2.60 (s) (limite système AB); c 1.90 (s); d et e 6.16 et 6.50 (système AB, J _{AB} 16.2); f entre 7 et 7.5 (m)
$\begin{array}{c} \text{e} \\ \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COCH}_3 \\ \quad \\ \text{d} \quad \text{c} \\ \text{CH}_3 \end{array}$	80-81/12	44	3465 et 1702	a 0.87 (t); b 2.49 (q); c 2.58 (q); d 1.07 (d); e 1.10 et 1.14 (2 s); J _{ab} J _{cd} 7.1
$\begin{array}{c} \text{c} \\ \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COCH}_3 \\ \quad \\ \text{b} \quad \text{a} \\ \text{CH}_3 \end{array}$	94-97/0.1	56	3465 et 1675	a entre 7.3 et 8 (m); b 3.01 (s); c 1.26 (s)

a Huile, b Brut, le produit ne supportant pas la distillation; spectres et analyse sont corrects, énolate/benzalacétone = 4.

Méthode 2

La réaction est conduite dans l'éther seul; l'agent énolesant est $i\text{-Pr}_2\text{NLi}$ préparé d'une façon classique à partir de $\text{C}_6\text{H}_5\text{Li}$ (0.1 mole de $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}$, 0.2 at.-g de Li et 100 ml d'éther anhydre; quand le lithien est terminé, on introduit rapidement 0.1 mole d'amine à -20°C et on laisse 15 min à cette température.

La suite des opérations est la même que dans le cas de la méthode 1, sauf que la condensation est conduite à -60°C .

Méthode 3

Elle est analogue à la précédente, sauf que les opérations sont conduites dans le pentane et que la condensation dure 2 h à -60°C . L'agent énolesant est $i\text{-Bu}_2\text{NLi}$ préparé d'une façon classique à partir de $n\text{-BuLi}$ (au départ: 0.133 mole de $n\text{-BuCl}$, 0.266 at.-g de Li et 80 ml de pentane; ensuite, 0.1 mole d'amine).

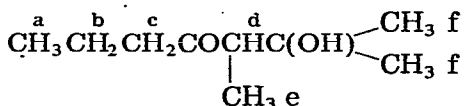
Méthode 4 (Tableau 6)

La réaction est conduite dans le THF suivant le Schéma 3.

Enolisation. 0.11 mole de NaNH_2 est mise en suspension dans 40 ml de THF anhydre. Le milieu est refroidi à -15°C , -20°C , et 0.1 mole de cétone est introduite goutte à goutte en 30 min environ. On agite 4 h à cette température. La masse réactionnelle se présente alors sous forme d'une solution presque limpide et l'obtention d'une bouillie est le signe d'un amidure altéré.

On refroidit à -45°C et on introduit goutte à goutte une solution de 0.11 mole de LiBr préparée d'une façon classique à partir de 0.11 at.-g de Li, 0.055 mole de $\text{CH}_2\text{BrCH}_2\text{Br}$ et 25 ml de THF anhydre. On agite 15 min à cette température.

Condensation et extraction. Elles sont faites suivant la méthode 1. Eb. $90^\circ\text{C}/12\text{mmHg}$, rdt. 28%. IR: $\nu(\text{OH})$ 3455. $\nu(\text{CO})$ 1700 cm^{-1} .



RMN δ (ppm); J (Hz) (100 MHz; solvant CCl_4 ; ref. int. TMS): a 0.88 (t), b 1.50 (sex), c 2.49 (t), d 2.62 (q), e 1.05 (d), f 1.11 et 1.17 (2 s), J_{ab} J_{bc} 7.5, J_{de} 7.2.

Bibliographie

- 1 M. Gaudemar, observation personnelle.
- 2 A.T. Nielsen et W.J. Houlihan, *Org. React.*, 16 (1968) 1.
- 3 V. Grignard et M. Fluchaire, *Ann. Chim.*, 9 (1928) 1.
- 4 J. Colonge, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1934) 1101.
- 5 G. Wittig, *Rec. Chem. Prog.*, 28 (1967) 45.
- 6 H.O. House, D.S. Crumrine, A.Y. Teranishi et H.D. Olmstead, *J. Amer. Chem. Soc.*, 95 (1973) 3310.
- 7 R.A. Auerbach, D.S. Crumrine, D.L. Ellison et H.O. House, *Org. Synth.*, 54 (1974) 49.
- 8 M. Gaudemar, *C.R. Acad. Sci. Paris, Sér. C*, 278 (1974) 533; *ibid.*, 279 (1974) 961.
- 9 H. Normant, T. Cuvigny et D. Reisdorf, *C.R. Acad. Sci. Paris, Sér. C*, 268 (1969) 521.
- 10 H.O. House, L.J. Czuba, M. Gall et H.D. Olmstead, *J. Org. Chem.*, 34 (1969) 2324.
- 11 M. Gall et H.O. House, *Org. Synth.*, 52 (1972) 39.
- 12 H.J. Seebald et W. Schunack, *Arch. Pharm.*, 305 (1972) 785.
- 13 V.I. Esafov et E.M. Marek, *Uch. Zap. Ural. Gos. Univ.*, 71 (1969) 56; *C.A.*, 75 (1971) 129287 b.
- 14 V.I. Esafov, I.F. Utrobina et E.M. Karpinskaya, *Izv. Vyssh. Uchab. Zaved. Khim. Tekmal.*, 15 (1972) 382; *C.A.*, 77 (1972) 4799 e.

- 15 A. Chaney et M.J. Astle, *J. Org. Chem.*, 16 (1951) 57.
- 16 P. Canone et L.C. Leicht, *Can. J. Chem.*, 45 (1967) 1761.
- 17 G. Stork, G.A. Kraus et G.A. Garcia, *J. Org. Chem.*, 38 (1974) 3459.
- 18 H.O. House, M. Gall et H.D. Olmstead, *J. Org. Chem.*, 36 (1971) 2361.
- 19 J.E. Dubois et P. Fellmann, *Tetrahedron Lett.*, (1972) 5085.