

FORMATION D'ENOLATES CETONIQUES PAR ACTION D'ORGANOMAGNESIENS MIXTES DANS L'HEXAMETHYLPHOSPHOROTRIAMIDE SUR DES ESTERS.

DIRECTION DES ENOLISATIONS, LIMITES, UTILISATION A LA PREPARATION DE CETONES

F. HUET, G. EMPTOZ et A. JUBIER

Laboratoire de Chimie Organométallique. Université Paris-Sud. Bât. 411 91405 Orsay. France.

(Received in France 30 August 1972; Received in the UK for publication 4 October 1972)

Abstract—Alkylmagnesium halides in HMPA react with aliphatic esters to form predominantly the less substituted ketonic enolates. The direction of these enolizations is more selective than that of intermediate ketones. Aliphatic esters are only slightly or not at all enolized under these conditions. Hydrolysis, deuterolysis and alkylation of the ketonic enolates give the corresponding ketones. Benzoic acid derivatives and α - β unsaturated aliphatic and aromatic esters give only low yields of ketonic enolates. The low enolization of the intermediate ketones by these alkylmagnesium halides can explain this result.

Les organomagnésiens mixtes dans HMPT ont un fort pouvoir énolisant. Cette propriété a été utilisée pour réaliser des alcoylations en α de groupes carbonyles cétoniques.¹

Nous avons étudié² le comportement de dérivés d'acides carboxyliques dans des conditions comparables. On peut s'attendre à ce que la réaction se fasse soit sur le groupe carbonyle, soit en α de ce groupe quand le composé est énolisable. Si la réaction a lieu sur le groupe carbonyle on doit obtenir un complexe pouvant soit se transformer en cétone à l'hydrolyse comme cela se produit dans le cas des lithiens,^{3,4} soit, plus probablement, se transformer en cétone dans le milieu, ce qui est le résultat le plus fréquent dans le cas des magnésiens. Nous avons pensé que la réaction suivrait surtout cette dernière voie et que la cétone intermédiaire serait ensuite énolisée pour conduire aux énolates cétoniques.

Les résultats du Tableau 1 montrent que l'on peut en effet obtenir des cétones par action de deux équivalents de R-MgX dans HMPT sur un équivalent d'ester, suivie d'une hydrolyse.

Ces cétones ne sont généralement accompagnées que de faibles proportions des alcools de réduction et de produits plus lourds, et la purification est assez facile. Toutefois si R et R' sont tous deux primaires, il se forme des proportions plus importantes d'alcool d'addition. Les cétones plus encombrées sont obtenues plus pures et avec de meilleurs rendements. Pour préparer des cétones très encombrées, R tertiaire et R' secondaire, il est préférable d'utiliser la méthode décrite dans le Tableau 4. Un ester très énolisable, Ph—CH₂—COOMe, conduit surtout à une

réaction de type Claisen ce qui a déjà été observé même avec des magnésiens dans l'éther.⁵

L'évolution des rendements en fonction du temps a été étudiée pour les réactions du tableau 1 ainsi que pour quelques autres qui conduisent à des résultats analogues. Nous indiquons les temps de réaction qui conduisent aux meilleurs résultats. Dans certains cas, surtout pour les cétones peu encombrées, un temps plus long entraîne la formation de proportions un peu plus élevées de produits secondaires. Pour des cétones plus encombrées les réactions sont plus lentes et il se forme moins de produits secondaires même après des temps dépassant ceux indiqués.

Les réactions sont parfois plus rapides dans le cas de R—MgBr que dans celui de R—MgCl. On doit pouvoir relier ce résultat au fait que les magnésiens bromés, dans HMPT, sont beaucoup plus ionisés que les magnésiens chlorés.⁶ Toutefois, nous n'avons, en aucun cas, amélioré les rendements en énolates en passant de R—MgCl à R—MgBr et nous les avons même parfois diminués. De plus la faible solubilité de R—MgBr dans HMPT dans le cas de certains groupes alcoyles rend les réactions moins faciles à réaliser.

L'acétylation du milieu réactionnel⁷ conduit principalement à des acétates correspondant aux énolates des cétones. Ces énolates peuvent se former à partir de la cétone intermédiaire mais dans le cas où les esters sont énolisables on peut se demander comment la réaction se déroule. Pour préciser ce point, nous avons étudié la direction des énolisations.⁸

Bien que les réactions ne soient pas parfaitement univoques les rapport des acétates semblent signi-

Tableau 1. R—COOR' (1) + 2 R'—MgX (2) + H₂O

R—COOR'	R'—MgX	Rendement % en R—CO—R'	Temps (h)
Et—COOMe	i-Pr—MgCl	43	2
n-Pr—COOMe	n-Pr—MgCl	43	2
n-Pr—COOMe	i-Pr—MgCl	45	0.5
i-Bu—COOMe	n-Pr—MgCl	59	5
i-Bu—COOMe	i-Pr—MgCl	51	3
t-Bu—CH ₂ —COOMe	i-Pr—MgCl	57	3
i-Pr—COOMe	n-Pr—MgCl	54	5
i-Pr—COOMe	n-Pr—MgBr	54	2 ^a
s-Bu—COOMe	i-Pr—MgCl	66	100 ^{b1}
Bz—COOMe	n-Pr—MgCl	7.5 ^c	2
(CH ₂) ₃ CH—COOMe	n-Pr—MgCl	70	3
(CH ₂) ₃ CH—COOMe	i-Pr—MgCl	47	90 ^{b2}
t-Bu—COOMe	n-Pr—MgCl	98	7
t-Bu—COOMe	n-Pr—MgBr	86	2 ^a
t-Bu—COOMe	i-Pr—MgCl	27	50 ^{b3}
t-Bu—COOMe	(CH ₂) ₃ CH—MgBr	30	28

^aDans les mêmes réactions faites avec n-Pr—MgCl les rendements sont de: 47% en 2 h. dans le cas de i-Pr—COOMe, et de 66% en 3 h. dans le cas de t-Bu—COOMe. ^{b1, b2, b3}Au bout de temps beaucoup plus courts, les rendements sont à peine plus faibles, ^{b1}: 62% en 40 h. ^{b2}: 45% en 24 h. ^{b3}: 23% en 24 h.

^cUne réaction de type Claisen est prépondérante.

ficatifs. Nous voyons nettement (Tableau 2), qu'aussi bien à partir d'un ester secondaire et d'un magnésien primaire, qu'à partir d'un ester primaire et d'un magnésien secondaire, on obtient très sélectivement les énolates provenant de réactions du côté le moins encombré. Il est donc impossible que les énolates cétoniques se forment par une voie faisant intervenir l'énolisation de l'ester car dans ce cas, la réaction B devrait bien conduire aux acétates 1 et 2 mais la réaction E devrait conduire à l'acétate 6. D'ailleurs cette formation d'énolate cétonique par une voie faisant intervenir l'énolisa-

tion de l'ester ne pourrait se justifier que par le schéma suivant qui est bien peu probable:

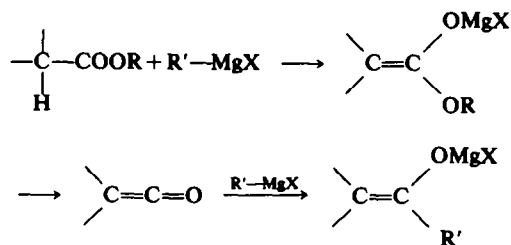


Tableau 2

Réactions	Résultats
A i-Bu—COOMe (1) + 2 i-Pr—MgCl/HMPT (2) + H ₂ O	% i-Bu—CO—iPr = 40 en 2 h, 51 en 3 h
B i-Bu—COOMe (1) + 2 i-Pr—MgCl/HMPT (2) + Ac ₂ O	i-Pr—CH = C(OAc)i-Pr/i-Bu(OAc)C = C(Me) ₂ (cis et trans) 1 et 2 3 92/8
C i-Bu—CO—i-Pr (1) + i-Pr—MgCl/HMPT (2) + Ac ₂ O	75/25
D i-Pr—COOMe (1) + 2 Pr—MgCl/HMPT (2) + H ₂ O	% i-Pr—CO—Pr = 39 en 1 h, 54 en 5 h
E i-Pr—COOMe (1) + 2 Pr—MgCl/HMPT (2) + Ac ₂ O	i-Pr(OAc)C = CH—Et/(Me) ₂ C = C(OAc)Pr (cis et trans) 4 et 5 6 95/5
F i-Pr—CO—Pr (1) + Pr—MgCl/HMPT (2) + Ac ₂ O	82/18

Les énolates cétoniques proviennent donc de l'énolisation de la cétone elle-même, qui se forme par attaque du magnésien sur le groupe carbonyle de l'ester. Si le schéma faisant intervenir l'énolisation de l'ester ne correspondait qu'à une partie de l'évolution de la réaction, le pourcentage d'acétate 6 serait plus élevé dans la réaction E que dans la réaction F. Nous l'excluons donc complètement.

Les énolates cétoniques formés par action de R—MgX dans HMPT sur les esters aliphatiques sont accompagnés de petites quantités d'alcools d'addition et de réduction provenant également des cétones. Puisque l'énolisation des esters ne peut pas conduire à ces cétones et que les rendements en cétones sont de plus de 50% dans les réactions A et D et plus élevés encore dans d'autres très voisines (Tableau 1), c'est donc que cette énolisation est très limitée. Si elle se produit partiellement elle ne peut conduire qu'à des produits lourds qui sont en faible proportion et que nous n'avons pas étudiés. Les esters peuvent rester plusieurs heures en contact avec R—MgX dans HMPT à 80° sans s'énoliser puisqu'ils continuent à se transformer en cétones. Au contraire les trityls-sodium,⁹ -potassium⁹ et -lithium¹⁰ et les amidures de lithium¹¹⁻¹³ énolisent fortement les esters. Ils se comportent donc, dans ces réactions, comme des agents énolisants plus forts.

Il importe enfin d'expliquer pourquoi dans les réactions B et E l'énolisation est plus fortement dirigée vers le côté le moins encombré que dans les réactions C et F. Un contrôle cinétique doit conduire surtout aux acétates 1 et 2, ou 4 et 5. Un contrôle thermodynamique doit conduire surtout aux acétates 3 ou 6. Il est probable que le fait que la cétone ne se forme que très lentement à partir de l'ester assure un contrôle cinétique meilleur que celui obtenu à partir de la cétone, même si celle-ci est introduite très lentement.

Cette grande sélectivité de la direction de l'énolisation peut être utilisée pour réaliser des deutéroyles spécifiques comme on peut le voir sur le Tableau 3:

Par contre, l'alcoylation des énolates obtenus ne se fait pas sélectivement du côté le moins encombré puisque la cétone qui vient de s'alcooyer met les énolates à l'équilibre.¹ Comme prévu nous avons obtenu les mêmes résultats sur les énolates cétoniques formés à partir des esters que sur ceux qui proviennent des cétones elles-mêmes. A titre d'exemple, nous donnons (Tableau 4) un résultat obtenu dans le cas de t-Bu—COOMe. Nous voyons qu'il se forme avec un excellent rendement une cétone encombrée qui ne serait que difficilement obtenue, et avec un rendement bien plus faible, par action d'un magnésien secondaire sur un ester tertiaire.

Les résultats du Tableau 5 montrent que, contrairement aux esters aliphatiques, les dérivés d'acides aromatiques et les esters α - β éthyléniques ne sont pas transformés en cétones avec des rendements utilisables. Dans les réactions de Ph—CO—Z sur n-Bu—MgBr il semble bien qu'on obtienne Ph—CO—n-Bu dans un premier temps. Ensuite cette cétone ne s'énolise que partiellement et on obtient aussi les alcools d'addition et de réduction. Le rapport addition sur réduction est pratiquement le même dans le cas de la cétone Ph—CO—n-Bu que dans ceux des dérivés de l'acide benzoïque.

Les esters α - β insaturés conduisent à des mélanges complexes. Dans un premier temps, il se forme une certaine proportion de cétone α - β éthylénique mais cette réaction se fait à peu près à la même vitesse ou même moins vite que des additions sur le composé qui vient de se former et nous n'avons pas pu trouver de conditions permettant d'obtenir la cétone. Si l'énolisation se produisait, on obtiendrait l'énolate comme dans le cas des esters aliphatiques, mais des réactions faites sur des cétones α - β éthyléniques nous ont prouvé que ces énolisations sont très limitées. Les résultats correspondant à deux de ces cétones figurent sur le Tableau 6.

Les magnésiens dans HMPT n'ont donc pas un fort pouvoir énolisant vis-à-vis des cétones α - β éthyléniques. Les taux d'énolisation des composés

Tableau 3

Réactions	Résultats
i-Bu—COOMe (1) + 2 i-Pr—MgCl/HMPT (2) + D ₂ O	$(\text{CH}_3)_2\text{CH—CHD—CO—CH}(\text{CH}_3)_2$ # 80 $(\text{CH}_3)_2\text{CH—CH}_2\text{—CO—CD—}(\text{CH}_3)_2$ # 20
Et—COOMe (1) + 2 s-Bu—MgCl/HMPT (2) + D ₂ O	$\text{CH}_3\text{—CHD—CO—CH}(\text{CH}_3)_2\text{H}_3$ # 90 $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CO—CD}(\text{CH}_3)_2\text{H}_3$ # 10

Tableau 4

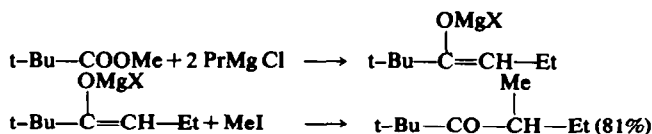


Tableau 5

Réactions	Résultats
Ph—CO—Z Z = O—Et, Cl, O—CO—Ph (1) + 2 n-Bu—MgBr/HMPT (2) + H ₂ O	% Ph—CO—n-Bu = 15 à 26* Ph—C(n-Bu) ₂ OH/Ph—CHOH—n-Bu = 25/75 à 31/69
Ph—CO—n-Bu (1) + n-Bu—MgBr/HMPT (2) + H ₂ O	% Ph—CO—n-Bu = 52* Ph—C(n-Bu) ₂ OH/Ph—CHOH—n-Bu = 23/77
R—CH=C(R')COOMe R = H R' = Me ou R = H R' = H (1) + 2 i-Pr—MgCl/HMPT (2) + H ₂ O	%R—CH=C(R')CO—i-Pr < 5
Ph—CH=CH—COOEt (1) + 2 i-Pr—MgCl/HMPT (2) + H ₂ O	%Ph—CH=CH—CO—i-Pr < 5

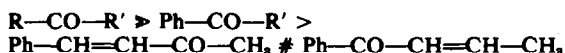
*% relatifs.

Tableau 6

Réactions	Pourcentages relatifs des produits obtenus		
Ph—CH=CH—CO—Me	Ph—CH=CH—CO—Me	Ph—CH=CH—C ^{iPr} (OH)—Me	Ph—C ^{iPr} (H)—CH ₂ —CO—Me
(1) + i-Pr—MgCl/Et ₂ O (35°) (2) + H ₂ O	# 0	8	92
(1) + i-Pr—MgCl/HMPT (20°) (2) + H ₂ O	10	65	25
(1) + i-Pr—MgCl/HMPT (80°) (2) + H ₂ O	7.5	51.5	41
Ph—CO—CH=CH—Me	Enolisation	Ph—C ^{iPr} (OH)—CH=CH—Me	Ph—CO—CH ₂ —C ^H (Me)—i-Pr
(1) + 3 i-Pr—MgCl/Et ₂ O (35°) (2) + H ₂ O (*)	# 0	12	88
(1) + 2 i-Pr—MgCl/HMPT (80°) (2) + H ₂ O	# 8	50	42

*Dans ce cas, il se forme également un produit plus lourd.

suivants sont nettement dans l'ordre:



Ces résultats doivent pouvoir s'expliquer en partie par des raisons électroniques. Les atomes d'hydrogène sont certainement moins mobiles dans les trois derniers des cas précédents que dans le premier.

En ce qui concerne les additions 1-2 et 1-4 sur les cétones α - β éthyléniques, seuls ont été déterminés des pourcentages relatifs. Donc, même si ces valeurs sont plus fortes dans HMPT que dans

l'éther pour l'alcool d'addition 1-2, cela ne signifie pas nécessairement qu'il y ait une différence aussi grande sur les rendements absolus.¹⁴ Ces problèmes sont en cours d'étude.¹⁴

Nous avons donc décrit une méthode d'obtention d'énolates cétoniques à partir d'esters qui utilise les propriétés énolesantes des organomagnésiens dans HMPT. Nous n'avons que peu étudié le comportement des autres dérivés d'acides carboxyliques (Tableau 5) mais il est probable que l'on obtiendrait aussi dans certains cas des énolates cétoniques. Si nous n'avons pas approfondi ces problèmes, c'est que dans le cas des amides^{15,16} on peut obtenir des cétones même dans

l'éther. Dans le cas des chlorures d'acide on peut passer aux cétones par l'intermédiaire des organocadmiums, au moins dans le cas où ils sont primaires, et des cuprates.¹⁷ On peut aussi utiliser les magnésiens dans HMPT dans des conditions spéciales dans lesquelles l'énolisation ne se produit pas.¹⁸ Dans nos conditions opératoires, à 80°, les chlorures d'acide devraient réagir sur HMPT.¹⁹ Au contraire, dans le cas des esters on ne passe à des cétones par action d'organomagnésiens que dans des cas particuliers.^{15, 20-23}

Nous avons aussi montré qu'alors que les organomagnésiens mixtes dans HMPT énolisent fortement les cétones aliphatiques¹ ils n'énolisent que faiblement les cétones $\alpha\beta$ éthyléniques et les esters. Cela peut paraître un peu surprenant, mais il faut remarquer que même dans le cas des cétones aliphatiques il existe déjà une légère différence entre les magnésiens bromés et chlorés, et une bien plus importante entre ceux-ci et les magnésiens symétriques qui sont peu énolisants.²⁴

Du fait que les esters sont des produits accessibles et stables, que nos conditions de réaction sont simples et que notre méthode est à peu près la seule permettant de passer directement des esters aux cétones par voie organométallique dans un grand nombre de cas, nous pensons qu'elle peut avoir une certaine utilité. De plus, le fait qu'on obtienne les cétones sous forme d'énolates a un intérêt que nous avons déjà mis en évidence et dont nous continuons à chercher des applications.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été enregistrés sur spectrographe Leitz III G en cellules KBr. Les spectres RMN sont obtenus à 60 MHz sur appareil Jeol C 60 H en solutions dans CCl_4 ou CDCl_3 avec le TMS comme référence interne.

Esters. Produits commerciaux ou préparés selon les méthodes usuelles à partir des acides correspondants. Tous ces composés sont rectifiés avant emploi et conservés sur desséchants.

HMPT. Produit commercial (Prolabo) distillé d'abord sous pression réduite et conservé sous atmosphère inerte, puis rectifié avant emploi par distillation sur LAH.

Organomagnésiens. Préparés d'abord dans l'éther éthylique anhydre (rectifié sur LAH) sous atmosphère inerte à partir d'halogénures d'alcoyle rectifiés et secs, et de magnésium en tournures. Dosages usuels sur prises d'essai.

La préparation du Grignard dans HMPT se fait à partir de la quantité choisie de solution magnésienne dans l'éther qui est alors transférée dans un ballon sec sous atmosphère inerte. Le remplacement de l'éther par HMPT a lieu selon la méthode décrite par Fauvarque,¹ c'est-à-dire introduction rapide de HMPT, évaporation de l'éther sous vide, chauffage de la solution à 60° environ pendant une heure et retour à la pression normale sous gaz inerte. La concentration est vérifiée selon les dosages habituels.

Pour l'ensemble de cette étude, les solutions magnésiennes préparées ci-dessus sont de concentration molaire (chlorures). Dans le cas des bromures, moins solubles, les concentrations sont environ 0.75 molaires.

Les solutions sont alors utilisées immédiatement.¹

Réaction sur les esters. A la solution de magnésien fraîchement préparée (22 mmoles) maintenue à la température de 80° (bain d'huile), sous atmosphère inerte et agitation magnétique, introduire lentement 10 mmoles d'ester dissous dans 10 ml de HMPT (une heure environ). Laisser le mélange réactionnel le temps nécessaire (Tableau 1).

Si on utilise un excès plus important d'organomagnésien (3 ou 4 équivalents), le rendement est moins bon. Quelquefois aussi, les mélanges réactionnels deviennent hétérogènes avec l'avancement de la réaction. Cela ne semble pas influencer sur les rendements, mais une bonne agitation est alors nécessaire.

A la fin de la réaction, laisser refroidir le mélange réactionnel, puis le verser lentement, en gardant le balayage de gaz inerte (pour éviter les oxydations possibles), sur 25 ml d'une solution aqueuse de NH_4Cl à 20% refroidie dans un bain de glace.

Extraire au moins 6 fois à l'éther, laver autant de fois à l'eau (pH neutre) et sécher sur Na_2SO_4 . La grande solubilité de HMPT dans l'eau nécessite ces nombreuses opérations pour une complète séparation des produits organiques.

Cétones. Après évaporation de l'éther, les cétones sont isolées dans la plupart des cas par CPG préparative. Une purification par distillation du mélange brut peut aussi être opérée.

Les produits isolés sont identifiés par comparaison des temps de rétention en CPG avec des échantillons authentiques. Les rendements sont calculés par dosage (méthode de l'étalon interne) du mélange réactionnel après extraction. Les réactions peuvent être suivies en fonction du temps par des prises d'essai hydrolysées puis analysées en CPG. L'étalon interne peut être introduit au début de la réaction. C'est le cumène qui a été utilisé le plus souvent.

Toutes les cétones isolées ont été étudiées en spectroscopie IR (bande carbonyle) et RMN (identification ou caractérisation).

L'étude des mélanges réactionnels, les dosages et l'isolement des cétones ont été effectués par CPG, habituellement sur colonnes SE 30 (10 ou 20%) sur chromosorb W 60-80 AW (longueurs 1.5 ou 3 m, diamètre 6.4 mm), gaz porteur He, appareils Varian-Aerograph à catharomètre.

Préparation des acétates d'énol à partir des esters. Selon la méthode préconisée par Fauvarque.⁷ L'acétylation a lieu sur le mélange réactionnel obtenu par action de l'organomagnésien dans HMPT à 80° sur l'ester. A la fin de la réaction, le traitement du milieu réactionnel a lieu comme ci-après: Refroidir la solution au bain de glace. Introduire sous atmosphère inerte à 0° Ac_2O fraîchement distillé (20 mmoles pour 10 mmoles d'ester au départ). Laisser sous agitation à 0° pendant une heure. Verser dans une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 à 0°. Extraire six fois à l'éther, laver six fois à l'eau, sécher sur Na_2SO_4 et évaporer le solvant. Le mélange réactionnel obtenu est directement étudié en RMN (rapport des surfaces des pics). Le rapport des différents acétates d'énol est déterminé par CPG-Colonne 10% SE 30 sur chromosorb W 60-80 - 1.5 m-diamètre 6.4 mm. Les produits sont ensuite isolés, puis identifiés par leur spectres IR et RMN.

Préparation des différents acétates d'énol. Acétates 1, 2, 4 et 5. Ils sont obtenus par réaction du magnésien dans HMPT à 80° sur la cétone de référence. L'acétylation a

lieu comme ci-dessus au bout de trois heures (une heure d'introduction — deux heures de contact). Le traitement du mélange est identique à celui décrit ci-dessus. Les mélanges bruts sont étudiés en RMN et CPG. Les produits sont isolés en CPG préparative — Colonne 20% SE 30 sur chromosorb W 60-80 AW — 3 m — diamètre 6-4 mm — puis identifiés par spectroscopie IR et RMN.

Acétates 3 et 6. Ils sont préparés selon la méthode de Favre *et al.*²⁵ par action du réactif de Rao sur les cétones de référence.

Réactif de Rao: préparé à partir de 40 ml de EtOAc anhydre, 0-055 ml HClO₄ à 64% et 4-8 ml de Ac₂O distillé (conserver au froid à l'abri de la lumière). Ce réactif contient 0-102 mmole de Ac₂O par ml de réactif.

Réaction type: Dans un ballon, introduire 1 mmole de cétone, ajouter à température ambiante, et sous agitation magnétique, 10-5 ml de réactif de Rao en évitant toute présence d'humidité. Suivre alors la formation de l'acétate par CPG (prises d'essai hydrolysées). Traiter par une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (deux fois), puis par une solution aqueuse saturée de NaCl (deux fois) et sécher sur Na₂SO₄. Le mélange obtenu est étudié par RMN et CPG. L'isolement du composé est opéré en CPG préparative (mêmes conditions que pour les autres préparations d'acétates d'énol). Résultats de RMN (solvant CCl₄ — référence interne TMS);

Acétates d'énol 1 et 2: H vinyliques: deux doublets élargis pratiquement confondus — δ # 4-78 ppm, J_1 9 Hz. Acétate d'énol 3: Me vinyliques: deux singulets $\delta = 1-50$ à 1-68 ppm.

Acétates d'énol 4 et 6: H vinyliques; deux triplets élargis pratiquement confondus δ # 4-90 ppm, J_1 6-75 Hz.

Acétate d'énol 6: Me vinyliques: deux singulets, $\delta = 1-50$ à 1-68 ppm.

Préparation des cétones deutériées. Le mélange réactionnel provenant de la réaction d'un organomagnésien dans HMPT à 80° sur un ester est refroidi au bain de glace. Le traitement (deutérolyse) est celui proposé par House *et al.*²⁶

Verser le mélange obtenu à partir de 11 mmoles de R—MgX et de 5 mmoles d'ester, sous balayage de gaz inerte (pour éviter les oxydations), sur une solution de 15 ml de D₂O et 147 mg de Ac₂O. Extraire six fois à l'éther, laver la phase organique six fois à l'eau lourde, sécher sur Na₂SO₄ et évaporer le solvant. Le mélange des cétones deutériées est purifié (même temps de rétention) par CPG préparative, puis analysé* par spectrographie de masse.²⁶ Les confirmations de structure sont données par spectroscopie IR et RMN.

Alcoylation. Selon la méthode préconisée par Fauvarque.¹ Au bout de temps choisis, verser rapidement le composé alcoylant en excès sur le mélange réactionnel toujours maintenu à 80° sous agitation magnétique. Une agitation vigoureuse est nécessaire, ainsi qu'un réfrigérant si le composé est de point d'ébullition inférieur à 80° (cas de l'iodure de méthyle). Au bout d'une heure, hydrolyser par une solution aqueuse de NH₄Cl à 20%, extraire six fois au moins par de l'éther, laver six fois à l'eau. Sécher sur Na₂SO₄ et évaporer le solvant.

Les produits sont identifiés dans les mélanges réactionnels par CPG et isolés par les mêmes méthodes. Les spectres IR et RMN sont obtenus à partir des produits isolés.

Les réactions peuvent être suivies en fonction du temps (préparation des énoles de cétones, suivie d'une alcoylation) par la méthode de l'étalon interne en CPG (se reporter à la préparation des cétones).

Réactions sur les dérivés de l'acide benzoïque. Les composés de type Ph—CO—Z (Z = —OEt, —OCOPh, —Cl) sont des produits commerciaux purifiés avant emploi.

A une solution molaire de n-Bu—MgBr dans HMPT (63 mmoles), maintenue à 80° (bain d'huile), sous atmosphère inerte et agitation magnétique, introduire lentement 30 mmoles de composé Ph—CO—Z dissous dans 30 ml de HMPT. La durée totale de réaction est de 2 h.

Refroidir le mélange réactionnel au bout de cette durée, et le verser, en gardant un balayage de gaz inerte (pour éviter les oxydations), sur une solution aqueuse refroidie de NH₄Cl à 20% (60 ml). Extraire au moins 6 fois à l'éther, laver 6 fois à l'eau, sécher sur Na₂SO₄ et concentrer la solution.

L'étude du mélange réactionnel est faite en CPG (appareil Intersmat, colonne 3-15% carbowax 20 M sur chromosorb G 80-100 AW — 3 m — diamètre 3-2 mm). Les produits sont identifiés par comparaison de leur temps de rétention avec ceux d'échantillons authentiques (produits d'énolisation: Ph—CO—n-Bu, d'addition: Ph—C(OH)n-Bu, et de réduction: Ph—CH(OH)n-Bu). Les pourcentages relatifs sont calculés à partir des surfaces des pics correspondants.

Réaction sur la cétone Ph—CO—n-Bu. La cétone est commerciale. Elle est rectifiée au préalable.

Réaction selon le mode opératoire précédent avec n-Bu—MgBr dans HMPT, à partir de 21 mmoles de magnésien (solution molaire), maintenu à 80°, et de 20 mmoles de cétone dissoute dans 10 ml de HMPT (introduction lente). Durée totale de réaction: 2 h. Traitement du mélange réactionnel comme ci-dessus. Etude par CPG.

Réaction sur les esters α - β éthyléniques. Les composés Ph—CH=CH—COOEt et CH₂=C(Me)—COOMe sont commerciaux et rectifiés. L'ester Me—CH=CH—COOMe est préparé par estérification de l'acide crotonique commercial par MeOH. Ces esters sont mis à réagir avec i-Pr—MgCl dans HMPT (solutions molaires de magnésien). Le mode opératoire est identique à celui décrit pour les réactions avec les dérivés de l'acide benzoïque (cf. plus haut). A 44 mmoles de magnésien, maintenu à 80°, ajouter 20 mmoles d'ester dissous dans 20 ml de HMPT. Durée totale de réaction: 2 h. Traitement du mélange réactionnel par NH₄Cl à 20%, extraction, lavage et séchage selon le mode opératoire préalablement décrit. Les mélanges réactionnels bruts sont étudiés en IR et CPG. Les produits isolés en CPG préparative sont étudiés en RMN.

Réaction sur les cétones α - β éthyléniques. La cétone Ph—CH=CH—CO—Me est un produit commercial distillé.

Préparation de Ph—CO—CH=CH—Me: A 0-169 moles de Ph—CO—n-Pr (25 g) dissous dans 300 ml de AcOH, ajouter 2 gouttes d'HBr à 35% en solution dans AcOH. Introduire sous agitation en 1/2 h à 10°, 170 ml d'une solution 1 M de Br₂ dans AcOH. Continuer à agiter 10 mn. Verser dans de l'eau glacée, extraire à l'éther, neutraliser la phase organique, laver par une solution aqueuse de NaOH à 4% et neutraliser à nouveau. Sécher sur Na₂SO₄ et concentrer. On obtient Ph—CO—CHBr—Et brute.

A Ph—CO—CHBr—Et non purifiée, ajouter 500 ml de

*Nous remercions vivement Monsieur J. Andrieux pour l'obtention des spectres de masse.

DMF, 20g de Li_2CO_3 et 15g de LiBr anhydre et chauffer au reflux sous azote et en agitant pendant 2 h. Extraire, éliminer le DMF, concentrer. Le produit brut est distillé une première fois. La fraction $127^\circ\text{--}139^\circ$ sous 19 mm est redistillée pour conduire à 12.5g de Ph-CO-CH=CH-Me presque pure ($123\text{--}124^\circ$ sous 16 mm).

Réactions des cétones $\alpha\text{-}\beta$ éthyléniques avec $i\text{-Pr-MgCl}$ dans l'éther. Mode opératoire: Au magnésien en solution molaire dans l'éther, ajouter goutte à goutte au reflux une solution de cétone dans l'éther. La durée totale de réaction est de 2 h. Hydrolyser par une solution aqueuse de HCl à 10%, extraire à l'éther, laver à l'eau, sécher sur Na_2SO_4 et concentrer.

Réactions de ces cétones avec $i\text{-Pr-MgCl}$ dans HMPT. Ces réactions ont lieu selon la méthode décrite plus haut (cas de Ph-CO-n-Bu). Ajouter lentement 2 mmoles de cétone diluée dans 2 ml de HMPT à une solution molaire de $i\text{-Pr-MgCl}$ dans HMPT (2.2 mmoles), maintenue à 80° , sous agitation magnétique et atmosphère inerte. La durée totale de réaction est de 1 h. Traiter après réaction par une solution aqueuse de NH_4Cl à 20% selon la méthode décrite, puis extraire à l'éther, laver à l'eau, sécher et concentrer.

(a) Pour les produits de la série Ph-CO-CH=CH-Me . Les mélanges bruts obtenus sont analysés par CPG (10% SE 30 sur chromosorb W 60-80 AW-1.5 m-diamètre 6.4 mm) et RMN (60 MHz-solvant CDCl_3). Les constituants sont isolés par CPG (même type de colonne, mais imprégnation de 20%), et identifiés par RMN (mêmes conditions).

(b) Pour les produits de la réaction du magnésien $i\text{-Pr-MgCl}$ dans l'éther ou dans HMPT sur Ph-CH=CH-COMe , le dosage des différents constituants est effectué par RMN (à 60 MHz-solvant CDCl_3 -référence interne: TMS-appareil Jeol C 60 H) en utilisant la hauteur des pics correspondant aux hydrogènes des groupes méthyle: Ph-CH=CH-CO-Me ($\delta \# 2.25$ ppm), $\text{Ph-CH=CH-C(OH)(i-Pr)Me}$ ($\delta \# 1.30$ ppm) $\text{Ph(i-Pr)CH-CH}_2\text{-CO-Me}$ ($\delta \# 1.85$ ppm).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹J. Fauvarque et J. F. Fauvarque, *Bull. Soc. Chim.* 160 (1969)
²G. Emptoz, F. Huet et A. Jubier, *C.R. Acad. Sci.* 273, 1543 (1971)
³M. J. Jorgenson, *Organic Reactions* 18, 1 (1970)
⁴H. O. House et T. M. Bare, *J. Org. Chem.* 33, 943 (1968)
⁵D. Ivanoff et A. Spassoff, *Bull. Soc. Chim.* 375 (1931)
⁶J. Ducom et B. Denise, *J. Organometal. Chem.* 26, 305 (1971)
⁷J. Fauvarque et J. F. Fauvarque, *Bull. Soc. Chim.* 4015 (1969)
⁸F. Huet, G. Emptoz et A. Jubier, *C.R. Acad. Sci.* 274, 1229 (1972).
⁹L. F. Fieser et M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis* 1, J. Wiley and Sons, (1967)
¹⁰J. Kriz et P. Schmidt, *Tetrahedron* 28, 1033 (1972)
¹¹M. W. Rathke et A. Lindert, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 2318 (1971)
¹²S. Reiffers, H. Wynberg et J. Strating, *Tetrahedron Letters* 3001 (1971)
¹³T. Cuvigny et H. Normant, *Organometal. Chem. Syn.* 1, 237 (1971)
¹⁴G. Soussan et M. Gocmen, (communication personnelle)
¹⁵M. S. Kharash et O. Reinmuth, *Grignard Reactions of Non-Metallic Substances*, P. Hall, New-York, (1954)
¹⁶U. Michael et A. B. Hornfeld, *Tetrahedron Letters* 5219 (1970)
¹⁷N. T. Luong Thi, H. Riviere, J. P. Begue et C. Forestier, *Ibid.* 2113 (1971), et références citées.
¹⁸J. Fauvarque, J. Ducom et J. F. Fauvarque, *Communication à l'Assemblée annuelle de la Société Chimique de France*, Lille, (1972)
¹⁹H. Normant, *Bull. Soc. Chim.* 791 (1968)
²⁰M. Cais et A. Mandelbaum, dans S. Patai, *The Chemistry of the Carbonyl Group*. Wiley, 303 (1966).
²¹F. C. Whitmore et W. S. Forster, *J. Am. Chem. Soc.* 64, 2966 (1942)
²²R. Coutrot, J. C. Combret et J. Villieras, *Tetrahedron Letters* 1553 (1971)
²³R. Couffignal et M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim.* 3157 (1970)
²⁴J. Fauvarque et J. Ducom, *C.R. Acad. Sci.* 273, 268 (1971)
²⁵H. Favre, F. Huet et L. Varfalvy, *Canad. J. Chem.* 49, 1776 (1971)
²⁶H. O. House et V. Kramar, *J. Org. Chem.* 28, 3362 (1963)