

SYNTHÈSE DE CÉTONES ALIPHATIQUES ENCOMBRÉES

ACTION DES ORGANOLITHIENS SUR LES DIMETHYL-4,4 OXAZOLINES-2. ADDITION DES ORGANOMETALLIQUES SUR LES SELS DE DIMETHYL-4,4 OXAZOLINIUM-2

C. LION et J. E. DUBOIS*

Laboratoire de Chimie Organique Physique de l'Université de Paris VII, associé au CNRS, 1, rue Guy de la Brosse, 75005 Paris, France

(Received in France 10 April 1973; Received in the UK for publication 12 June 1973)

Résumé—L'action des organolithiens sur douze diméthyl-4,4 oxazolines-2 substituées, 4, conduit aux cétones α,α -disubstituées après hydrolyse de l'énamine intermédiairement formée. Cette dernière, par alcoylation, permet également la préparation des cétones α,α,α -trisubstituées. L'addition d'organométallique aux sels de diméthyl-4,4 oxazolinium-2, 6, constitue une autre voie d'accès aux cétones α,α -disubstituées. L'efficacité de ces synthèses a été comparée à celle d'autres voies d'accès aux cétones.

Abstract— α,α -Disubstituted ketones result from the reaction of organolithium compounds with substituted 4,4-dimethyl-2-oxazolines, 4, after hydrolysis of the intermediate enamine. Alkylation of the latter also permits the synthesis of α,α,α -trisubstituted ketones. α,α -Disubstituted ketones have been prepared by addition of organometallic reagents to 4,4-dimethyl-2-oxazolinium salts, 6. The efficiency of this method has been compared to that of other currently used methods.

Bien qu'en nombre toujours croissant, les principales méthodes de synthèses de cétones substituées, ont été inventoriées au laboratoire.¹ Les limites et les possibilités de ces diverses voies d'accès aux cétones du premier environnement, à rangs d'atomes consécutifs A_i et B_{ij},² ont été déterminées.

Dans cet article, nous décrivons une étude complète de synthèse de cétones du premier environnement,† nous examinerons l'influence de l'encombrement croissant sur un seul côté du foyer (carbone en α de la cétone), cette étude nous permettant de fixer les limites, les possibilités et la rentabilité de la méthode.

Parmi les nombreuses méthodes de synthèse de cétones, la réaction entre les dérivés d'acides et les organométalliques sont le plus couramment employées.^{1,3} Shirley⁴ a montré que la réaction entre un chlorure d'acide et un organométallique, est maintenant bien connue et très exploitée. Son efficacité a été récemment accrue avec la catalyse par les sels de cuivre, dans le cas des organomagnésiens et organolithiens.⁵⁻⁷

Whitmore⁸ et Petrov⁹ ont étudié l'addition des organométalliques aux esters, autre voie d'accès aux cétones, l'emploi de HMPT comme solvant,

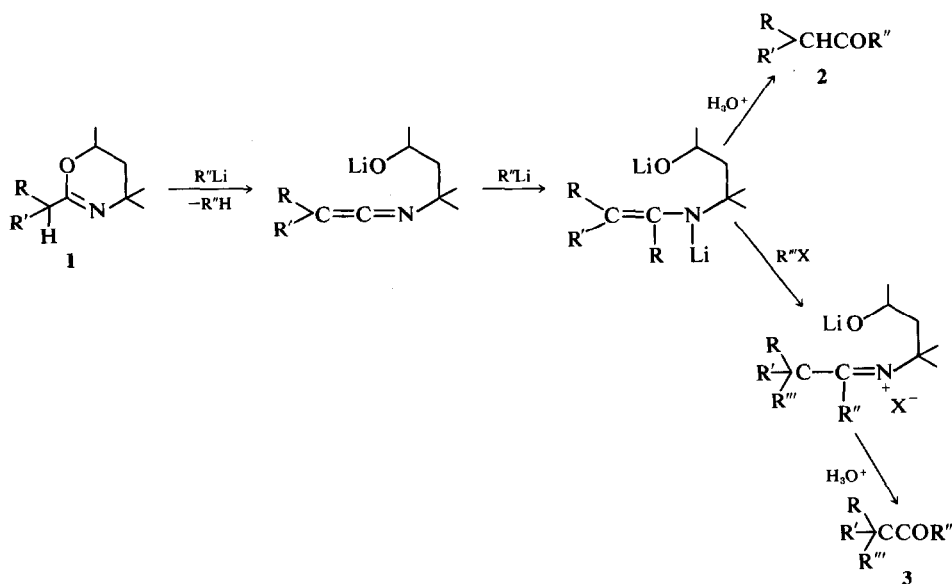
ayant apporté certaines améliorations à la méthode.¹⁰ En outre, l'action des organomagnésiens ou organolithiens sur les anhydrides d'acides,¹¹ les nitriles,¹² les amides¹³ a été couramment utilisée dans la préparation de cétones.

Récemment Meyers *et al.*,¹⁴ ont montré que d'autres dérivés d'acides sont des intermédiaires valables de telles synthèses; ces composés moins usuels, les dihydro-oxazines-1,3, 1, réagissent avec les organolithiens pour conduire aux cétones avec de bons rendements. L'addition d'un équivalent d'organométalliques RⁿLi à la dihydro-oxazine-1,3 fournit l'énimine lithiée par arrachement du proton allylique. Une deuxième molécule d'organolithien conduit à l'énamine correspondante qui par hydrolyse, donne la cétone 2. L'énamine est également susceptible de subir une alcoylation par R^mX, et permet ainsi de quaterniser le site en α de la cétone 2, pour fournir, après hydrolyse, la cétone 3.¹⁴ (Schéma 1).

Bien que probablement très sensible à l'encombrement stérique de R et R', cette introduction de R^m sur le carbone en α de la cétone, dans le dernier stade de la réaction, nous a paru, a priori, très intéressante, pour la synthèse de cétones encombrées. En effet peu de réactions permettent l'introduction régiospécifique d'un groupe alcoyle sur le centre le plus substitué en α de la cétone.

Une variante de cette méthode d'accès aux

†La structure ramifiée de ces cétones est inférieure à celle du squelette de "l'hypothétique" hexatert-butylacétone.

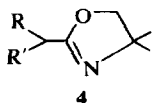


cétones α, α -disubstituées 2 consiste à quaterniser l'azote de 1, par l'iodure de méthyle, et à ajouter un organométallique au sel d'oxazinium formé.¹⁵

Certes, ces différentes méthodes de synthèse sont efficaces mais l'accès aux dihydro-oxazines-1,3, 1, nécessite malheureusement des synthèses multiétapes^{16,17} et toutes les structures de départ,* susceptibles de conduire aux cétones comprises dans le premier environnement A₁B_{ii}, ne sont pas accessibles.

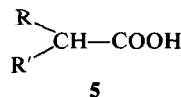
Nous avons trouvé plus commode d'utiliser les diméthyl-4,4 oxazolines-2 substituées, 4. En effet, ces composés s'obtiennent très facilement à partir des acides et de l'amino-2 méthyl-2 propanol commercial, par élimination de deux molécules d'eau.¹⁸ Ils sont généralement plus stables que leurs homologues 1 auxquels, ils ont déjà été substitués dans différentes synthèses d'acides, d'esters¹⁹ ou d'aldéhydes.²⁰

Dans une étude préliminaire, nous avons montré que les diméthyl-4,4 oxazolines-2 sont capables de donner la même réaction avec les organolithiens.²¹ Nous évaluerons dans cet article les possibilités de cette méthode d'accès aux cétones encombrées en considérant le rendement global de la séquence de synthèse.



Synthèse des acides. Dans une première étape, nous avons synthétisé les acides carboxyliques 5

nécessaires à l'obtention des diméthyl-4,4 oxazolines-2, 4 (Tableau 1). Certains de ces acides sont commerciaux (C), d'autres ont été préparés par différentes séquences, car aucune méthode générale n'est satisfaisante.



Ainsi la synthèse générale, utilisant l'alcoylation des acides, par action des halogénures d'alcoyles sur le dianion carbanion-carboxylate²² fournit de bons résultats lorsque l'encombrement en α du carboxyle est assez faible: les acides 5e et 5f ont été obtenus par alcoylation de l'acide isovalérique, 5d. Cette méthode n'est pourtant efficace que dans le cas des halogénures d'alcoyles primaires. L'acide diisopropylacétique 5g, n'ayant pu être préparé par deshalogénéation de la diméthyl-2,5 hexanone-3 bromée,²³ nous avons utilisé l'alcoylation du cyanacétate d'éthyle par l'iodure d'isopropyle.²⁴ (2 équivalents) suivie de l'hydrolyse acide du composé obtenu.²⁵ Les acides 5i, 5j et 5k ont été préparés par alcoylation de l'ester t-BuCH₂CO₂CET₃ par l'intermédiaire de KNH₂²⁶ suivie d'une hydrolyse acide. L'acide 5l a été obtenu par la séquence décrite dans la littérature²⁷ mettant en jeu, essentiellement l'hydroboration du ditert-butyl-1,1 éthylène suivie d'une oxydation.

Synthèse des diméthyl-4,4 oxazolines-2 substituées 4. Ces composés ont été préparés par action des acides décrits ci-dessus, sur l'amino-2 méthyl-2 propanol.¹⁸ Les diméthyl-4,4 oxazolines-2, 4, sont obtenues avec des rendements décroissants,

*Le composé 1 (R = R' = tBu), par exemple, est impossible à synthétiser par ces méthodes.

Tableau 1. Acides α,α -disubstitués 5 utilisés dans la synthèse de 4

Acides	5	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l
R =	Me	Me	Et	iPr	iPr	iPr	iPr	iPr	tBu	tBu	tBu	tBu	tBu
R' =	Me	Et	Et	H	Me	Et	iPr	H	H	Me	Et	iPr	tBu
Rdt (%)*	C	C	C	C	80	60	41	C	66	37	35	32	32

*Rendement global de la séquence de préparation de l'acide (voir ci-dessous).

C: acide commercial.

à mesure que l'encombrement des substituants dans les acides 5, augmente (Tableau 2).

Synthèse des cétones α,α -disubstituées et α,α,α -trisubstituées. Placées en présence de deux

la cétone α,α -disubstituée. L'énamine peut subir une alcoylation par un halogénure d'alcoyle, dans le milieu, et donner, après hydrolyse, la cétone α,α,α -trisubstituée.

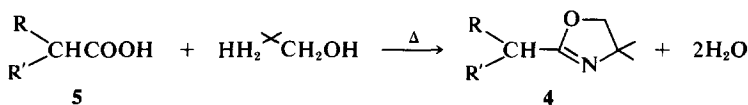


Tableau 2. Rendement (%) obtenus dans la préparation des composés 4 à partir des acides 5

4	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l
R	Me	Me	Et	iPr	iPr	iPr	iPr	tBu	tBu	tBu	tBu	tBu
R'	Me	Et	Et	H	Me	Et	iPr	H	Me	Et	iPr	tBu
Rdt (%)	68	42	31	50	41	30	28	65	38	32	27	22

équivalents d'organolithiens, les diméthyl-4,4 oxazolines-2, 4, fournissent les cétones correspondantes α,α -disubstituées après hydrolyse acide (Tableau 3). L'alcoylation par les halogénures d'alcoyles avant hydrolyse acide, conduit aux cétones α,α,α -trisubstituées²¹ (Tableau 4). Par analogie avec les réactions entre les organolithiens et les dihydro-oxazines-1,3, le schéma réactionnel peut se représenter de la manière suivante (Schéma 2).

Dans un premier stade, l'organolithien réagit comme base par arrachement du proton et fournit l'énimine lithiée; cette dernière conduit à l'énamine correspondante par addition d'une deuxième molécule d'organolithien. Après hydrolyse, on isole

Nos résultats sont rassemblés dans les Tableaux 3 et 4.

Action des organométalliques sur les sels de diméthyl-4,4 oxazolinium-2. Une variante de la synthèse des cétones α,α -disubstituées consiste à faire, appel non pas aux diméthyl-4,4 oxazolines-2, 4, mais à leurs sels 6 (Schéma 3). En effet, l'addition d'iodure de méthyle aux diméthyl-4,4 oxazolines-2, fournit les sels d'oxazolinium, 6. Nous avons montré que ces derniers étaient susceptibles de conduire, par action d'un organolithien aux cétones α,α -disubstituées, en bons rendements. L'utilisation des organomagnésiens à la place des organolithiens, est également efficace: si les

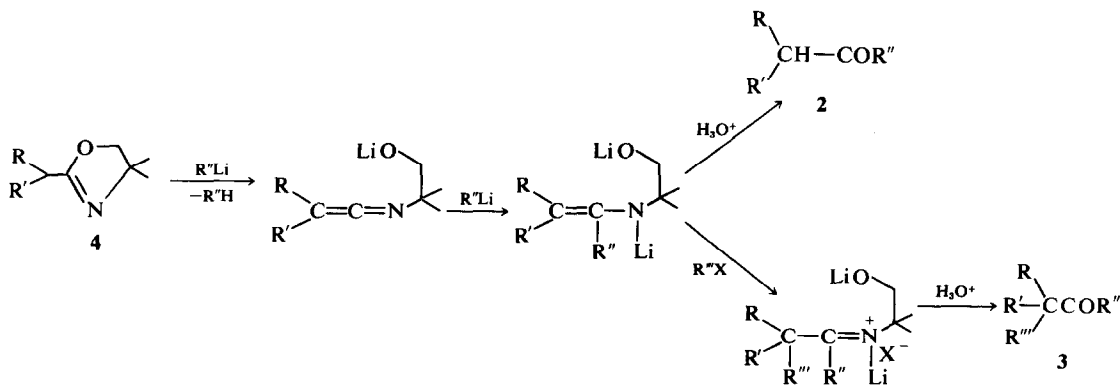


Tableau 3. Synthèse des cétones α,α -disubstituée par action des organolithiens sur les diméthyl-4,4 oxazolines-2, 4

Exp. N°	oxazo- lines	R"Li	Cétones	Rdt (%)		DEL
				A	B	
1	4a	EtLi	iPrCOEt	89	61	FO(2000)(1000)
2	4a	iPrLi	iPrCOiPr	69	47	FO(2000)(2000)
3	4b	EtLi	secBuCOEt	76	32	FO(2100)(1000)
4	4c	EtLi	Et ₂ CHCOEt	91	28	FO(2200)(1000)
5	4d	EtLi	iBuCOEt	83	43.5	FO(1110)(1000)
6	4e	EtLi	iPr Me CHCOEt	85	28	FO(2110)(1000)
7	4f	EtLi	iPr Et CHCOEt	65	12	FO(2210)(1000)
8	4g	iPrLi	iPr ₂ CHCOiPr	83	10	FO(2220)(2000)
9	4h	tBuLi	tBuCOneoPen	74	47	FO(3000)(1111)
10	4i	tBuLi	tBu Me CHCOtBu	71	17	FO(3000)(2111)
11	4j	tBuLi	tBu Et CHCOtBu	29	3.5	FO(3000)(2211)
12	4k	tBuLi	tBu iPr CHCOtBu	37	3.7	FO(3000)(2221)
13	4l	MeLi	tBu ₂ CHCOMe	30	2.1	FO(2222)(0000)

A. Rendement de la réaction de cétonisation.

B. Rendement de la séquence de synthèse à partir du composé de départ: CD→acide→oxazoline→cétone.

Tableau 4. Synthèse de cétones α,α,α -trisubstituées par action des organolithiens sur les diméthyl-4,4 oxazolines-2, 4, suivie d'une alcoylation par un iode d'alcoyle R"X

Exp.	Oxazo- lines	R"Li	R"X	Cétones	Rdt (%)		DEL
					A	B	
14	4a	EtLi	Me I	tBuCOEt	74	50	FO(3000)(1000)
15	4a	iPrLi	Et I	tAmCOiPr	96	65	FO(3100)(2000)
16	4a	EtLi	iPr I	iPrMe ₂ COEt	64	44	FO(3110)(1000)
17	4b	EtLi	Me I	tAmCOEt	74	31	FO(3100)(1000)
18	4b	iPrLi	iPr I	iPrEtMeCOiPr	62	26	FO(3210)(2000)
19	4c	EtLi	Me I	Et ₂ MeCCOEt	60	19	FO(3200)(1000)
20	4c	iPrLi	iPr I	iPrEt ₂ CCOiPr	62	26	FO(3210)(2000)
21	4d	EtLi	Me I	iPr Me CHCOEt	45	22.5	FO(2110)(1000)
22	4d	EtLi	Et I	iPr Et CHCOEt	36	18	FO(2210)(1000)
23	4g	iPrLi	Me I	iPr ₂ MeCCOiPr	23	2.6	FO(3220)(2000)
24	4g	iPrLi	Et I	iPr ₂ EtCCOiPr	29	3.3	FO(3320)(2000)
25	4g	MeLi	iPr I	iPr ₂ CCOMe	20	2.3	FO(3330)(0000)
26	4h	tBuLi	Me I	tBu Me CHCOtBu	34	22	FO(3000)(2111)
27	4i	iPrLi	Me I	TrypCOiPr	0	0	FO(3111)(2000)
28	4j	iPrLi	Me I	tBuEtMeCCOiPr	0	0	FO(3211)(2000)
29	4k	iPrLi	Me I	tBuiPrMeCCOiPr	0	0	FO(3221)(2000)
30	4l	MeLi	Me I	tBu ₂ MeCCOMe	0	0	FO(3222)(0000)

A. Rendement de la réaction de cétonisation; B. Rendement de la séquence de synthèse à partir du composé de départ CD→acide→oxazoline→cétone.

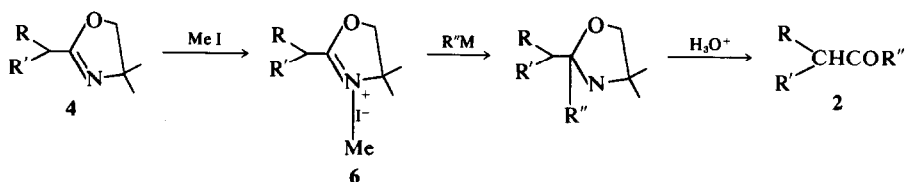


SCHÉMA 3

iodures de méthyl- et d'éthylmagnésium fournissent les cétones correspondantes, la réaction est par contre impossible avec les organomagnésiens plus encombrés. Le Tableau 5 résume tous nos résultats.

Par analogie avec la réaction entre les organométalliques et les sels d'oxazinium,¹⁵ la réaction peut se représenter par la séquence (Schéma 3): dans un premier temps l'organométallique s'additionne sur la double liaison du sel d'oxazolinium **6** pour fournir le système saturé qui, par hydrolyse acide, conduit à la cétone.

Stratégie de synthèse et rentabilité de la méthode. De nos résultats, il apparaît que l'action des organolithiens sur les diméthyl-4,4 oxazolines-2, **4** ou leurs sels **6**, rend possible l'accès à toute la série des cétones α,α -disubstituées. Les deux réactions ayant une efficacité comparable (Tableaux 3 et 5). L'alkoylation de l'énamine intermédiairement formée, avec introduction régiosélective du groupe alcoyle permet la préparation des cétones α,α,α -trisubstituées (Tableau 4). Cette dernière réaction analogue à celle décrite par Stork et Dowd²⁸ est sensible à l'encombrement stérique. De ce fait, il ne nous a pas été possible d'obtenir les cétones α,α,α -trisubstituées très encombrées, dérivées des diméthyl-4,4 oxazolines-2, **4i**, **4j**, **4k** et **4l** (expériences 27, 28, 29 et 30). Dans toutes les cétones obtenues, l'encombrement en α' se limite au groupe t-butyle, vue la difficulté de préparer les organolithiens plus encombrés.

Pour obtenir une même cétone α,α -disubstituée, deux voies de synthèse sont offertes. En effet, l'introduction d'un groupe alcoyle primaire ou secondaire,

peut se faire à deux niveaux différents de la synthèse: sur l'acide de départ ou au stade d'alkoylation de l'énamine. Ainsi pour les couples de réactions 6-21 et 10-26 (Tableaux 3 et 4) on peut avec des rendements voisins (a) soit synthétiser la diméthyl-4,4 oxazoline-2, **4d** ou **4h** à partir de l'acide commercial **5d** ou **5h** et faire réagir le composé obtenu avec un organolithien puis alkoyer par un iodure d'alcoyle avant hydrolyse acide; (b) soit synthétiser la diméthyl-4,4 oxazoline-2, **4e**, **4f** ou **4i** à partir des acides correspondants **5e**, **5f** ou **5i** (préparés en utilisant les acides **5d** ou **5h**), puis ajouter l'organolithien, avant hydrolyse acide.

Dans l'état actuel, si l'on examine les performances relatives des différentes méthodes de synthèse de cétones encombrées,¹ il est clair que la méthode D_{3a} (action d'un organométallique sur un chlorure d'acide en présence de sel de cuivre) est la plus efficace. La nouvelle voie d'accès aux cétones décrite dans cet article, à partir des diméthyl-4,4 oxazolines-2, **4** (ou leurs sels **6**) lui est comparable. Mais cette comparaison n'est pas sans nuance: en effet, si les diméthyl-4,4 oxazolines-2 conduisent bien aux cétones α,α -disubstituées en rendements légèrement plus faibles, l'obtention de cétones α,α,α -trisubstituées semble plus aisée, dans certains cas (expériences 23, 24 et 25).

CONCLUSION

Nous avons constaté que les diméthyl-4,4 oxazolines-2 (ou leurs sels), utilisées dans l'esprit de la synthèse de Meyers, fournissent une excellente voie d'accès aux cétones encombrées. Cette méthode est en échec dans la préparation de

Tableau 5. Action des organométalliques sur quelques sels d'oxazolinium **6**

Sel d'oxazolinium 6	RM	Cétones	Rdt (%)		
			A	B	DEL
6b	iPrLi	secBuCOiPr	76	32	FO(2100)(2000)
	EtMgBr	secBuCOEt	64	27	FO(2100)(1000)
	tBuMgBr	secBuCOtBu	0	0	FO(3000)(2100)
6c	iPrLi	Et ₂ CHCOiPr	93	29	FO(2200)(2000)
	EtMgBr	Et ₂ CHCOEt	77	24	FO(2200)(1000)
	tBuMgBr	Et ₂ CHCOtBu	0	0	FO(3000)(2200)
6d	iPrLi	iBuCOiPr	88	44	Fh(2000)(1110)
	EtMgBr	iBuCOEt	73	26.5	FO(1110)(1000)
	tBuMgBr	iBuCOtBu	0	0	FO(3000)(1110)

A. Rendement de la réaction de cétonisation.

B. Rendement de la séquence de synthèse CD→oxazoline→sel→cétone.

cétone α, α, α -trisubstituées très encombrées; elle est également limitée dans l'introduction de groupe plus encombré que t-butyle en α' de la cétone vue la difficulté sinon l'impossibilité de préparer les organolithiens encombrés.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Généralités. Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil Varian A60, les spectres IR sur un appareil Perkin Elmer 225. Les mentions (RMN) et (IR) indiquent que les spectres correspondants des produits obtenus ont été enregistrés, qu'ils sont compatibles avec la structure proposée et ne présentent pas d'intérêt particulier.

Acide diméthyl-2,3 butyrique 5e. On utilise la méthode de Cregger²² légèrement modifiée par Moersch et Burkett.²⁹ On agite à 0°, sous atmosphère d'Argon, 0.62 mole de n-butyllithium dans 300 ml d'éther avec 84 ml (0.61 mole) de di-iso-propylamine fraîchement distillée, dans 50 ml de THF sec, pendant 1 h. On ajoute lentement, à 0°, 31.2 g (0.30 mole) d'acide iso-valérique 5d et continue l'agitation pendant 2 h. On chauffe à reflux pendant 1.5 h, puis ajoute à 0°, 18.7 ml 0.30 mole d'iode de méthyle. Le mélange agité pendant une heure est abandonné à température ambiante pendant une nuit. On isole 27.8 g (0.24 mole) d'acide 5e. Rdt 80% Eb.: 105–107°/22 mm (RMN) Litt.³⁰ Eb.: 188–190°.

Acide éthyl-2 méthyl-3 butyrique 5f. On opère comme ci-dessus en remplaçant l'iode de méthyle par l'iode d'éthyle. La réaction conduit à 23 g (0.18 mole) d'acide 5f. Rdt.: 60% Eb.: 115–120°/22 mm (RMN). Litt.³⁰: 200–201°.

Acide isopropyl-2 méthyl-3 butyrique 5g. La méthode décrite par Sacks et Aston²³ n'ayant pu être reproduite, nous avons utilisé l'isopropylation du cyanacétate d'éthyle, en suivant le mode opératoire de Marshall.³¹ 96 g (4.2 atomes) de sodium sont dissous dans deux litres d'éthanol absolu, 226 g (2 moles) de cyanacétate d'éthyle fraîchement distillé sont ajoutés à la solution, agitée pendant 1 h. On introduit 466 g (4.2 moles) d'iode d'isopropyle, puis chauffe à reflux pendant 6 h. On isole 197 g (1 mole) de produit Rdt. 50%; Eb.: 118–120°/15 mm (RMN). Litt.³¹ 238–241° 98 g (0.49 mole) du composé ci-dessus chauffés en milieu acide,²⁵ fournissent 58 g (0.40 mole) d'acide 5g, Rdt. 82%, Eb.: 112–114°/15 mm (RMN).

Acide triméthyl-2,3,3 butyrique 5i. La méthode décrite pour les acides 5e et 5f n'ayant pas été satisfaisante, on utilise dans ce cas, un mode opératoire analogue à celui de Newman.²⁶ On ajoute à une suspension d'une mole d'amidure de sodium dans 500 ml d'ammoniaque liquide, 128 g (1.1 mole) de triéthylcarbinol³² dans 250 ml d'éther sec, en agitant fortement 800 ml d'éther sec sont ajoutés, à la solution chauffée à reflux, pendant deux heures, en distillant environ 500 ml d'éther du mélange réactionnel. On ajoute au résidu, 128 g (0.95 mole) de chlorure de t-butylacétyle [Eb: 125–128° Litt.²⁶ 125–128°] dans 100 ml d'éther, puis chauffe à reflux pendant 1 h, et isole: 136 g (0.64 mole) de t-butylacétate de triéthylcarbinyle. Rdt: 66% Eb.: 109–110°/15 mm (RMN). Litt.²⁶ 94–96.5°/9.5 mm. 21.4 g (0.10 mole) d'ester ci-dessus, alcoolés par l'iode de méthyle dans l'ammoniaque liquide, en présence de potassium,²⁶ fournissent après hydrolyse, 4.5 g (0.0345 mole) d'acide 5i Rdt.: 34.5% Eb.: 89–92°/15 mm (RMN) Litt.³³ 198.5–199.0°.

Acide éthyl-2 diméthyl-3,3 butyrique 5j. On opère de la même manière que ci-dessus, en utilisant l'iode d'éthyle, et obtient 5.3 g (0.037 mole) d'acide 5j Rdt.: 37%. Eb.: 98–103°/15 mm (RMN).

Acide iso-propyl-2 diméthyl-3,3 butyrique 5k. On utilise le mode opératoire de Newman.²⁶ 86.5 g (0.4 mole) d'ester fournissent 22 g (0.139 mole) d'acide 5k Rdt.: 35%. Eb.: 119–124/8 mm. Litt.²⁶: 100.0–100.2°/4 mm.

Acide t-butyl-2 diméthyl-3,3 butyrique 5l. On utilise la séquence de réaction décrite par Newman.²⁷ (a) *di-t-butyl-1,1 éthanol.* L'hexaméthylacétone a été obtenue par action du bromure de t-butylmagnésium sur le chlorure de pivaloyle en présence de sel de cuivre, Eb 153–154° Rdt: 77% Litt.²⁷ 145–151°. 132 g (0.92 mole) de cétone sont mis en réaction avec 1.20 mole de méthylmagnésium, le mélange est chauffé à reflux pendant 1 h. On isole 132 g (0.84 mole) de di-t-butyl-1,1 éthanol. Rdt.: 91%. Eb.: 80–83°/18 mm. Litt.²⁷ 78–82°/17 mm. (b) *di-t-butyl-1,1 éthylène.* A 132 g (0.84 mole) d'alcool ci-dessus, dans 400 ml de pyridine sèche, on ajoute, goutte à goutte, 132 g (0.98 mole) de chlorure de thionyle, distillé sur huile de lin, en conservant la température aux environs de 0°. On agite pendant une nuit et filtre. Le liquide est versé sur 300 g de glace. L'extraction et la distillation sur pastilles de soude, fournissent 98 g (0.70 mole) de carbure éthylénique. Rdt.: 76%. Eb.: 151–153° (IR, RMN). Litt.²⁷ 146–150°. (c) *acide 5l.* On fait barboter le diborane [obtenu à partir de 23 ml de BF₃-éthérate fraîchement distillé et de 6 g (0.17 mole) de LiAlH₄, dans le diglyme sec] dans une solution de 15.4 g (0.11 mole) de carbure ci-dessus dans 30 ml de THF sec. A la fin de la réaction, on oxyde par 20 ml d'eau oxygénée à 130 vol. en présence de 20 ml de soude 3N. L'extraction fournit 13.2 g (0.0835 mole) d'alcool Eb.: 90–92°/15 mm Rdt.: 76%. Litt.²⁷ 105–110°/29 mm. Cet alcool oxydé par CrO₃ dans l'acide acétique²⁷ conduit à 11.3 g (0.066 mole) d'acide brut 5l. F.: 78–79° Rdt.: 79%. Litt.²⁷: 72–74° avant recristallisation.

Synthèse des diméthyl-4,4 oxazolines-2, 4. On utilise la méthode d'Allen et Ginos.¹⁸ Nous ne décrivons ici, qu'un mode opératoire type appliqué à la synthèse de l'isopropyl-2 diméthyl-4,4 oxazoline-2, 4a. Dans un ballon tricol, on place 17.8 g (0.20 mole) d'amino-2 méthyl-2 propanol.³⁴ On ajoute sous atmosphère d'argon, goutte à goutte, en refroidissant 17.6 g (0.20 mole) d'acide iso-butyrique 5a. Le mélange cristallise, il est chauffé à reflux pendant 5 h, la température passant de 172° au début du chauffage à 154° à la fin de la réaction où elle se stabilise. On distille l'azéotrope dans 50 ml d'hexane, extrait, puis sèche sur SO₂Mg. On distille le mélange jusqu'à ce que la température atteigne 135°: le résidu de 19.2 g (0.13 mole) se compose d'iso-propyl-2 diméthyl-4,4 oxazoline-2 pure, 4a. Rdt. 68% (IR, RMN).

La synthèse des autres diméthyl-4,4 oxazolines-2, 4, s'effectue de la même manière; dans le cas des acides supérieurs, on ajoute de l'eau au cours de la distillation pour faciliter la formation de l'azéotrope et abaisser le point d'ébullition du mélange. Les spectres IR et RMN de toutes les oxazolines 4, sont compatibles avec leur structure. Le Tableau 2 indique le rendement en produit obtenu.

Synthèse des sels de diméthyl-4,4 oxazolinium-2, 6. On utilise le mode opératoire de Meyers.¹⁵ Les diméthyl-4,4 oxazolines-2,4, sont agités pendant une nuit, sous atmosphère d'argon, en présence d'un excès d'iode de méthyle. Le précipité blanc formé est filtré, puis lavé à l'éther et séché sous vide. (RMN). Rdt.: quantitatif.

Synthèse des cétones. Les méthyl- et éthyllithium ont été employés dans l'éther, les iso-propyl- et t-butyllithium dans le pentane. (a) *Synthèse à partir des diméthyl-4,4 oxazolines-2, 4.* Toutes les synthèses ont été effectuées de manière identique, on suit le mode opératoire décrit par

Meyers.¹⁴ 10 mmoles de diméthyl-4,4 oxazolines-2 substituée, **4**, dans 10 ml de THF anhydre sont refroidis à -78° . Sous atmosphère d'argon, on ajoute, en agitant fortement, 21 mmoles d'organolithien. On continue l'agitation à cette température pendant 30 min, puis on place le mélange à -12° pendant trois à cinq heures. On hydrolyse par 20 ml d'acide oxalique à 12%, chasse le solvant et chauffe à reflux pendant 1 h. La cétone α,α -disubstituée est obtenue en bon rendement. Lorsque l'on ajoute 15 mmoles d'iodure d'alcoyle, avant hydrolyse, puis continue l'agitation pendant une nuit, on isole la cétone α,α,α -trisubstituée. Les rendements en cétones se trouvent dans les Tableaux 3 et 4. Toutes les cétones ont été obtenues pures par CPG préparative (colonne Carbowax 20M—15%—1.5 m), elles présentent toutes des spectres IR et RMN en accord avec leur structure.³⁵ (b) Synthèse à partir des sels de diméthyl-4,4 oxazolinium **6**. Toutes les synthèses ont été effectuées de la même manière. On utilise le mode opératoire de Meyers.¹⁵ A 10 mmoles de sel **6**, on ajoute 25 mmoles d'organométallique et agite sous atmosphère inerte, à température ambiante, pendant 24 h. On hydrolyse par l'acide oxalique à 12%, chauffe à reflux, pendant une heure. On isole la cétone α,α -disubstituée. Les rendements en cétones se trouvent dans le Tableau 5. Les cétones pures ont été obtenues de la même façon que ci-dessus.

BIBLIOGRAPHIE

¹⁴J. E. Dubois et F. Hennequin, *Bull. Soc. Chim. France* 3572 (1966); ¹⁵J. E. Dubois, F. Hennequin et M. Boussu, *Ibid.* 3615 (1969)

²⁴J. E. Dubois et H. Viellard, *Ibid.* 900 (1968); ²⁵J. E. Dubois et D. Laurent, *Ibid.* 2449 (1969); ²⁶J. E. Dubois, D. Laurent et H. Viellard, *C.R. Acad. Sci.* 263C, 764 (1966); ²⁷dans la terminologie du système DARC (Description et Automatisation des Recherches de Corrélation) une cétone est décrite par un descripteur topologique uniligne numérique, le DEL qui rend compte de l'existence du foyer ($\text{FO} = \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \end{array}$) et les atomes de carbone

de l'environnement ordonnés en module E_n concentriques isodistants du foyer, et comprenant deux rangs d'atomes A_i et B_i

³S. Patai, *The Chemistry of the Carbonyl Group*, Interscience John Wiley, New York, 211 (1966)

⁴D. A. Shirley, *Organic Reactions* 8, 28 (1954)

⁵J. E. Dubois, M. Boussu et C. Lion, *Tetrahedron Letters* 829 (1971)

⁶C. Jallabert, N. T. LUONG Thi et H. Rivière, *Bull. Soc. Chim. France* 797 (1970)

⁷G. H. Posner, Ch. E. Whitten et P. E. McFarland, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 5106 (1972)

⁸F. C. Whitmore et N. S. Forster, *Ibid.* 51, 1227 (1929)

^{9a}A. D. Petrov, E. Sokolova et G. Chintan, *Bull. Soc. Chim. France* 178 (1958); ^{9b}A. D. Petrov, E. D. Kaplan et Y. Cir, *Ibid.* 1593 (1961)

¹⁰F. Huet, G. Emptoz et A. Jubier, *C.R. Acad. Sci.* 273C, 1543 (1971); 274C, 1229 (1972)

¹¹M. S. Newman et W. T. Booth, *J. Org. Chem.* 13, 593 (1948); *J. Am. Chem. Soc.* 67, 154 (1945).

^{12a}R. L. Shriner et T. A. Turner, *Ibid.* 52, 1267 (1930); ^{12b}W. J. Humphlett, M. J. Weiss et Ch. R. Hauser, *Ibid.* 70, 4020 (1948)

¹³F. C. Whitmore, C. L. Noll et V. C. Menuier, *Ibid.* 61, 683 (1939)

¹⁴A. I. Meyers, E. M. Smith et A. F. Jurgevitich, *Ibid.* 93, 2314 (1971); *J. Org. Chem.* 38, 2129 (1973)

¹⁵A. I. Meyers et E. M. Smith, *Ibid.* 92, 1084 (1970)

^{16a}A. I. Meyers et A. C. Kovelesky, *Tetrahedron Letters* 1783, 4809 (1969); ^{16b}A. I. Meyers et A. C. Kovelesky, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 5887 (1969)

¹⁷A. I. Meyers et al., *Org. Prep. Proc.* 1, 193, 213 (1969)

¹⁸P. Allen et J. Ginos, *J. Org. Chem.* 28, 2759 (1963)

¹⁹A. I. Meyers et D. L. Temple, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 6644, 6646 (1970)

²⁰A. I. Meyers et E. W. Collington, *Ibid.* 92, 6676 (1970)

²¹J. E. Dubois et C. Lion, *C.R. Acad. Sci.* 274C, 303 (1972).

^{22a}P. L. Creger, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 1397 (1970); ^{22b}P. L. Creger, *Organic Synthesis* 50, 58 (1970)

²³A. A. Sacks et J. G. Aston, *Ibid.* 73, 3902 (1951)

²⁴L. Tsai, T. Miwa et M. S. Newman, *Ibid.* 79, 2530 (1957)

²⁵R. D. H. Murry, W. Parker et R. A. Raphael, *Tetrahedron* 16, 74 (1961)

²⁶M. S. Newman et T. Fukunaga, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 1176 (1963)

²⁷M. S. Newman, A. Arkell et T. Fukunaga, *Ibid.* 82, 2498 (1960)

²⁸G. Stork et S. R. Dowd, *Ibid.* 85, 2178 (1963)

²⁹G. W. Moersch et A. R. Burkett, *J. Org. Chem.* 36, 1149 (1971)

³⁰V. Tortorella, *Gazz. Chim. Ital.* 92, 271 (1962)

³¹F. C. B. Marshall, *J. Chem. Soc.* 2754 (1930)

³²J. E. Dubois, M. Chastrette et E. Schunk, *Bull. Soc. Chim. France* 2011 (1967)

³³A. Byers et W. S. Hickenbottom, *Ibid.* 1334 (1948)

³⁴Ce produit nous a été fourni par la Société Procome, nous l'en remercions

³⁵Les valeurs des fréquences $\nu_{\text{C-O}}$ sont en bon accord avec celles calculées par J. E. Dubois et A. Massat, *J. Molecular Structure* 4, 385 (1969). Ces valeurs et leurs fluctuations dans différents solvants ont fait l'objet d'une étude approfondie, dont les résultats sont à paraître