

# ACTION DES HALOGENURES D'ALKYLMAGNESIUM SUR LES PYRONES-2-VI

## ETUDE DE LA REGIOSELECTIVITE DE L'ION ENOLATE INTERMEDIAIRE DE LA REACTION

M. TROLLET, J. ROYER, R. LONGERAY et J. DREUX\*

Département de Chimie Organique, Laboratoire de Synthèse Organique, E.S.C.I.L., Université Claude Bernard, 43 Bd du 11 Novembre 1918, 69621 Villeurbanne, France

(Received in France 1 June 1973; Received in the UK for publication 23 July 1973)

**Resumé**—Dans certains cas l'attaque des pyrones-2 par l'iodure de méthylmagnésium conduit à des produits correspondant à une attaque du site le plus encombré de l'ion énolate. Les facteurs stériques ne permettant pas une interprétation cohérente des faits observés, nous avons effectué une étude théorique en utilisant un modèle basé sur une extension de la délocalisation électronique dans les complexes intermédiaires. Cette méthode permet d'interpréter la régiosélectivité de la réaction et de fixer pour l'iodure de méthylmagnésium solvaté dans l'éther, un paramètre traduisant la nucléophilie de ce réactif dans les conditions de la réaction.

**Abstract**—Grignard reagents normally react with 2*H*-pyrones to yield unsaturated ketols, dihydropyranols, dienones and 2*H*-pyrans. In some cases, products are obtained by attack on the most sterically crowded position of the enolate ion. Since steric hindrance is an unsatisfactory basis for predicting the reactivity, we have applied a theoretical study to this problem. The model used is based on an enlarged electronic delocalization in the transition state, and allows the interpretation of the regioselectivity of the reaction.

A la suite des travaux précédents<sup>1</sup> nous avons étudié des pyrones 1 conduisant à des ions mésomères 2 dont les formes limites 2 $\alpha$  et 2 $\beta$  présentent des groupes carbonyles dont l'encombrement est dans certains cas différent. Il nous a paru intéressant d'essayer de relier l'orientation des attaques de la deuxième molécule de réactif de Grignard à la distribution électronique de l'ion mésomère. Nous conservons dans ce mémoire la même numérotation des composés que dans la partie précédente V de cette série,<sup>1</sup> le Schéma 1 de la partie V<sup>1</sup> est également utilisable ici.

Nous avons engagé l'iodure de méthylmagnésium avec la diméthyl-3, 6 pyrone-2 1d, en remarquant que l'addition de la première molécule de magnésien conduit au même ion mésomère que celui obtenu à partir de la diméthyl-5, 6 pyrone-2 1c (2d est identique à 2c). L'identité des produits isolés

dans ces deux essais indique que l'attaque de la seconde molécule de magnésien se fait du côté "encombré" de l'ion mésomère, indépendamment de son précurseur, qui n'est pas le même dans les deux réactions.

Dans la mesure où seule la structure de l'ion mésomère intervient, pour vérifier l'influence de l'encombrement au voisinage du carbonyle attaqué, on pour ra partir d'une méthyl-6 pyrone-2 substituée indifféremment en 3 ou 5 par le groupe approprié, ce qui permet de choisir la pyrone la plus facile d'accès. C'est ainsi que pour étudier successivement l'influence d'un groupe méthyle, isopropyle et phényle, nous avons utilisé les pyrones 1c ou 1d, 1e et 1f.

Nous avons rassemblé les résultats dans le Tableau 1. On remarquera que la dicétone 9f résultant de l'addition 1-4 du magnésien sur l'ion mésomère

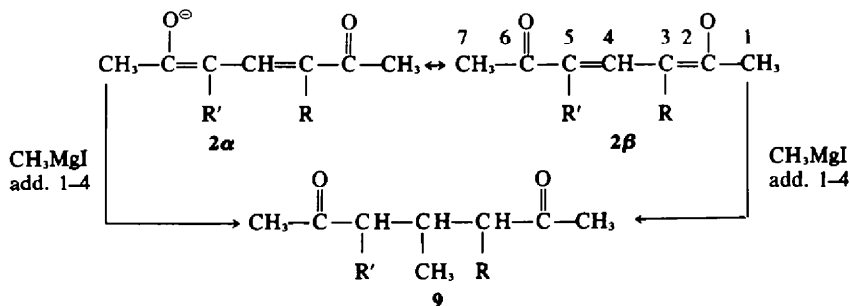


Tableau 1

Pyrones-2 engagées	Rdt molaire %	Cétol 3 %	Diénone 5 %	Diénone 6 %	2H-Pyrane 7 %	Dicétone 9 %	Non identifiés %
1d*	78	3d- $\alpha$ 91	5d- $\alpha$ 1	6d- $\alpha$ 2	0	0	6
1e	74	3e- $\beta$ 73	0	6e- $\beta$ 13	0	0	14
1f	85	3f( $\alpha + \beta$ ) 16	0	6f( $\alpha + \beta$ ) 35	0	9f 33	16

\*La série d- $\alpha$  est identique à la série c- $\beta$ .

2f a été isolée, sa structure est indépendante de la forme limite envisagée pour cet ion mésomère.<sup>2,3</sup>

#### Identifications des produits de réaction de l'iode de méthylmagnésium sur les pyrones-2 1e et 1f

Les produits de l'action de l'iode de méthylmagnésium sur la pyrone 1d étant identiques à ceux obtenus à partir de la pyrone 1e, leur identification est décrite dans la première partie.

A partir de l'isopropyl-5 méthyl-6 pyrone-2 1e. Tous les composés sont issus de la voie d'évolution  $\beta$  de l'ion mésomère 2e. Le spectre de RMN du cétole 3e (Tableau 2)<sup>1</sup> correspond à la structure 3e- $\beta$  car on observe à  $5.6 \times 10^{-6}$  un triplet dont chaque composante est dédoublée par le proton tertiaire du groupe isopropyle, et un doublet pour les protons du méthylène en 3 résonant à  $3.25 \times 10^{-6}$ . La structure 3e- $\alpha$  devrait par contre comporter deux protons éthyléniques et un proton aliphatique fortement déblindé résonant dans le domaine  $3 - 3.6 \times 10^{-6}$ .

Le cétole 3e- $\beta$  isolé, conduit par déshydratation en présence d'iode directement à la diénone 6e- $\beta$ , diénone décrite antérieurement par Sestanj.<sup>4</sup> Le spectre RMN de cette diénone (Tableau 4)<sup>1</sup> permet d'attribuer la configuration trans à la double liaison en 3-4 ( $J_{H(3)-H(4)} = 16.4$  Hz), ce qui d'ailleurs élimine la structure 6e- $\alpha$  pour laquelle ces protons ne seraient pas portés par la même double liaison.

Suivant les critères adoptés dans la première partie, le spectre UV:  $\lambda_{\max}^{\text{ROH}} = 220$  nm ( $\epsilon$  5250),  $\lambda_{\max}^{\text{ROH}} = 297$  nm ( $\epsilon$  14200), indique un gauchissement de la molécule, évalué à l'aide de modèles, à 30° environ. Ce gauchissement provoqué par le substituant isopropyle en 5 ne permet toutefois pas de déstabiliser la diénone au profit du pyrone 7e- $\beta$ .

A partir de la méthyl-6 phényl-3 pyrone-2 1f. On obtient (Tableau 1) les produits provenant de l'attaque nucléophile des atomes de carbone 2, 4 et 6 de l'ion mésomère 2f par le magnésien. Seul le cétole 3f- $\alpha$  est isolé pur par CCM alors que l'on ne peut obtenir 3f- $\beta$  qu'en mélange avec l'isomère  $\alpha$ . Le spectre de RMN de 3f- $\beta$  est toutefois aisément déductible de ceux de mélange et de 3f- $\alpha$  pur (Tableau 2).<sup>1</sup> Dans le cas du cétole 3f- $\beta$ , la constante  $J_{H(2)-H(6)} = 15.4$  Hz permet de proposer la configuration trans pour la double liaison.

Les diénones 6f- $\alpha$  et 6f- $\beta$  sont également isolées du milieu réactionnel sous forme d'un mélange qui n'a pu être résolu. La diénone 6f- $\alpha$  ayant été obtenue et identifiée par déshydratation du cétole 3f- $\alpha$  correspondant, il est également aisé de déduire le spectre RMN de la diénone 6f- $\beta$  à partir de celui du mélange. Dans le cas de la diénone 6f- $\alpha$  la constante  $J_{H(2)-H(6)} = 15.4$  Hz permet de proposer la configuration trans pour la double liaison correspondante, alors que dans le cas de la diénone 6f- $\beta$ , une constante  $J_{H(2)-H(6)} = 11.6$  Hz permet de proposer une conformation s-trans des deux doubles liaisons. Les intégrales correspondant à ces différents protons permettent de doser les deux diénones dans le mélange.

La dicétone 9f n'a pas pu être isolée totalement pure, toutefois les spectres de masse, de RMN et IR sont en accord avec la structure proposée. Le composé isolé est un mélange des deux diastéréoisomères possibles dans le rapport 65-35 (RMN), sans qu'il ait été possible d'identifier chacune des configurations.

Les cétoles 3f se déshydratent totalement en CPV préparative en diénones correspondantes, le dosage celles-ci permet de représenter approximativement les pourcentages relatifs d'attaque de l'organomagnésien sur les carbones 2 (45%) et 6 (55%) de l'ion mésomère 2. En faisant intervenir la dicétone 9f on a globalement 28% d'attaque en 2, 39% d'attaque en 4 et 33% d'attaque en 6 (Tableau 2). Ces pourcentages ont également été vérifiés par déshydratation préalable du mélange réactionnel en présence d'acide chlorhydrique. Les diénones sont isolées par CCM et leurs proportions obtenues par RMN.

#### DISCUSSION

Les résultats concernant les différentes orientations de l'attaque de l'ion mésomère 2 par la seconde molécule d'iode de méthylmagnésium en fonction de la nature (donc de l'encombrement) des substituants en position 3 et 5, sont rassemblés dans le Tableau 2. Nous avons également fait figurer dans ce tableau un résultat obtenu par Schirmann et Dreux<sup>2</sup>, pour lequel l'ion mésomère 2, non substitué en 3 et 5, est symétrique (carbones 2 et 6 identiques). On observe dans ce cas la formation de 65%

Tableau 2. Sites d'attaque des ions mésomères 2 par  $\text{CH}_3\text{MgI}$ 

Pyrones 1	$\text{R}_{(3)}$	$\text{R}_{(5)}$	Attaque en 2 (%)	Attaque en 4 (%)	Attaque en 6 (%)
1g	H	H	17.5	65	17.5
1a	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	50	0	50
1b	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_3$	0	0	100
1c	H	$\text{CH}_3$	0	0	100
1d	$\text{CH}_3$	H	100	0	0
1e	H	<i>i</i> - $\text{C}_2\text{H}_5$	0	0	100
1f	$\text{C}_6\text{H}_5$	H	28	39	33

de méthyl-4 heptanedione-2, 6 **9g** correspondant à l'attaque en 4.

Si l'une des positions 3 ou 5 de l'ion mésomère est substituée par un groupe aliphatique (**2c**, **2d** ou **2e**), l'iode de méthylmagnésium s'additionne toujours en 1-2 sur le carbonyle possédant ce substituant en  $\alpha$ .

Dans le cas de la pyrone **1g**, l'attaque est majoritaire en 4, sans qu'aucun des carbonyles ne soit encombré; pour **1f** il y a une réactivité relativement voisine des différents centres d'attaque possibles. Ces résultats montrent que les seuls effets stériques ne peuvent être retenus.

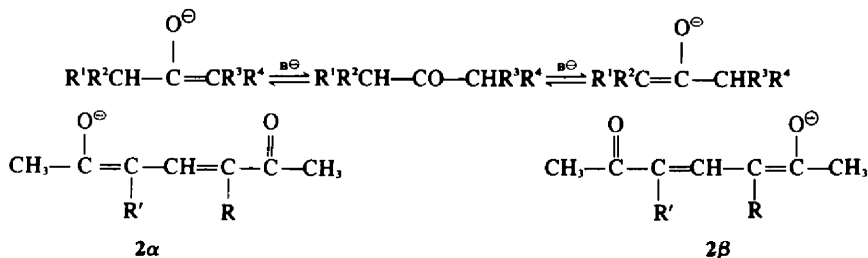
Une étude de House *et al.*<sup>3,6</sup> nous a conduits à examiner la réactivité des sites de l'ion énolate par analogie avec les réactivités relatives des ions énolate des cétones dissymétriques.

House *et al.* ont déterminé la position de l'équilibre céto-énolique dans le diméthoxy-1, 2

éthane, en utilisant le triphénylméthylpotassium comme agent énolesant. Il ressort de leur étude qu'en série aliphatique, dans un solvant peu polaire, l'équilibre est généralement en faveur de la forme énolique la moins substituée, pour une liaison oxygène-métal de caractère ionique peu prononcé. Ces auteurs ont également montré que le passage d'un solvant peu polaire à un solvant polaire peut favoriser l'énolate le plus substitué.

En adoptant ces conclusions, nous avons repris l'étude de l'action de l'iode de méthylmagnésium sur la diméthyl-3, 6 pyrone-2 **1d** ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}' = \text{H}$ ) en remplaçant l'éther éthylique par l'HMPT ou le réactif de Grignard par le méthyl lithium (Woodward<sup>7</sup> a signalé une monoaddition de méthyl lithium sur une lactone d'énol). Le fait d'obtenir dans l'éther les produits correspondant à la série  $\alpha$  dont la forme énolique est moins substituée que celle de la série  $\beta$  permet de penser que dans l'HMPT cette dernière sera favorisée. Effectivement, il se forme dans l'HMPT (Tableau 3) la diénone **6d- $\beta$**  à côté de la diénone **6d- $\alpha$** .

Dans le but d'étudier l'orientation ( $2\alpha$  ou  $2\beta$ ) de la cétonisation de l'ion énolate mésomère, nous avons essayé de limiter l'action du réactif nucléophile sur la pyrone à une monoaddition. Pour cela, nous avons engagé les réactifs mole à mole en additionnant le nucléophile dans la pyrone, de façon à ce que la pyrone soit toujours en excès, nous n'avons jamais obtenu de produit de monoaddition. Par contre, nous avons observé des variations dans la composition du mélange réactionnel. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 3.

Tableau 3. Action de l'iode de méthylmagnésium et du méthyllithium sur la diméthyl-3, 6 pyrone-2 **1d**

Réactif	Conditions*	Solvant	Rdt molaire %	Pyrone rest. <b>1d</b> %	Cétol <b>3d</b> %	Diénone <b>5</b> %	Diénone <b>6</b> %	Non identifiés
$\text{CH}_3\text{MgI}$	Ad-Nor.	Ether	78	0	<b>3d-<math>\alpha</math></b> 91	<b>5d-<math>\alpha</math></b> 1	<b>6d-<math>\alpha</math></b> 2	6
$\text{CH}_3\text{MgI}$	Ad-Nor.	HMPT	76	0	<b>3d-<math>\alpha</math></b> 39	<b>5d-<math>\alpha</math></b> 1	<b>6d-<math>\alpha</math></b> 32 <b>6d-<math>\beta</math></b> 21	7
$\text{CH}_3\text{MgI}$	Ad-Ren.	Ether	44	73	<b>3d-<math>\alpha</math></b> 19 <b>3d-<math>\beta</math></b>	<b>5d-<math>\alpha</math></b> 3	<b>6d-<math>\alpha</math></b> 3.5 <b>6d-<math>\beta</math></b> 1.5	0
$\text{CH}_3\text{Li}$	Ad-Nor.	Ether	85	0	<b>3d-<math>\alpha</math></b> 100	0	0	0
$\text{CH}_3\text{Li}$	Ad-Ren.	Ether	12	80	0	0	<b>6d-<math>\alpha</math></b> 16 <b>6d-<math>\beta</math></b> 4	0

\*Ad-Nor: Addition normale d'1 mole de pyrone dans 3 moles de réactif nucléophile. Ad-Ren: Addition renversée d'1 mole de réactif nucléophile dans 1 mole de pyrone.

La technique d'addition renversée ou l'emploi de l'HMPT font apparaître pour la pyrone **1d** la voie d'évolution  $\beta$ , alors que dans les conditions habituelles (Ad-Nor, dans l'éther), nous n'observons que la voie d'évolution  $\alpha$ .

Nous présentons ces résultats (Tableau 4) en faisant apparaître les sites d'attaque de l'ion mésomère **2d** en fonction des conditions:

Tableau 4. Sites d'attaque de l'ion mésomère **2d** en fonction des conditions expérimentales

Essais	Attaque en 2%	Attaque en 4%	Attaque en 6%
CH <sub>3</sub> MgI: Ad-Nor. éther	100	0	0
CH <sub>3</sub> MgI: Ad-Nor. HMPT	77	0	23
CH <sub>3</sub> MgI: Ad-Ren. éther	84	0	16
CH <sub>3</sub> Li: Ad-Nor. éther	100	0	0
CH <sub>3</sub> Li: Ad-Ren. éther	80	0	20

On voit que le site d'attaque dépend pour un ion mésomère donné de la nature du solvant et de l'ordre d'addition des réactifs (c'est-à-dire de leur proportion relative). Un solvant comme l'HMPT, qui possède un fort pouvoir de solvation des cations, peut également solvater les sites électrophiles de l'ion mésomère et par la même, perturber la localisation des attaques nucléophiles, telles qu'on les observe dans l'éther par exemple.

L'influence de l'ordre d'addition des réactifs peut aussi s'interpréter par des différences de solvation entre substrat et réactif, suivant le mode opératoire utilisé (addition normale ou renversée). Par exemple, lors de l'addition de la pyrone dans le magnésien, l'ion mésomère **2** réagit aussitôt avec le magnésien en excès sans que la solvation divine importante. Par contre, une addition renversée qui implique un défaut de magnésien favorise une solvation de l'ion mésomère dont le comportement sera modifié.

Si à la suite de ces essais la réactivité des carbones 2 et 6 évolue dans le sens prévu, cette variation n'est pas assez importante pour être significative et pour donner des informations sur la structure de l'ion mésomère.

Les remarques précédentes ne tiennent pas compte de la basicité du réactif nucléophile, des densités de charges de l'ion mésomère ni des interactions entre substrat et réactif, c'est pourquoi nous avons fait intervenir les facteurs orbitaux en utilisant le modèle délocalisé de Bertran *et al.*<sup>8</sup>

#### ETUDE THEORIQUE DE LA REACTIVITE DES IONS MESOMERES **2b**, **2c** ET **2f** VIS A VIS DE L'IODURE DE METHYLMAGNESIUM\*

La prévision de la réaction entre un nucléophile et un substrat présentant plusieurs centres

réactionnels est d'une façon générale délicate. Cependant, nous avons pu justifier la réactivité des sels de pyrylium<sup>9</sup> par l'application d'un traitement théorique dû à Bertran *et al.*<sup>8</sup> Ces auteurs envisagent dans le complexe intermédiaire une extension de la délocalisation du système conjugué du substrat, du fait de l'approche du réactif. Cette délocalisation est à l'origine d'une stabilisation de la molécule exprimée par la différence  $\Delta E = E_c - E_i$ , entre les énergies électroniques du complexe intermédiaire  $E_c$  et de l'état initial  $E_i$ .

Par conséquent, si le substrat présente plusieurs centres réactionnels, la probabilité d'attaque sur un site donné, sera d'autant plus marquée que l'énergie de stabilisation  $\Delta E$ , sera plus grande pour le site en question. Nous avons appliqué ce traitement théorique, dérivé de la méthode de Huckel, à l'étude de l'addition de l'iodure de méthylmagnésium sur les anions **2b**, **2c** et **2f**. La méthode de Huckel n'envisageant que les électrons  $\pi$  on ne peut comparer que des sites identiquement substitués, ayant même squelette  $\sigma$ . En conséquence, pour les anions **2b**, **2c** et **2f**, seules les positions 2 et 6 qui portent des groupes méthyles pourront être comparées. La position 4 qui n'est pas substituée ne peut être étudiée de ce fait par le modèle délocalisé.

Pour ce modèle, dans le complexe intermédiaire, le groupe entrant, CH<sub>3</sub>MgI solvaté, est considéré comme un hétéroatome X. On lui affecte une intégrale coulombienne  $\alpha_x = \alpha + h_x\beta$  et une intégrale de liaison  $\beta_{c-x} = k_{c-x}\beta$ , avec le carbone voisin,  $\alpha$  et  $\beta$  sont respectivement les valeurs habituelles de l'intégrale coulombienne relative à un atome de carbone sp<sup>2</sup> et de l'intégrale d'échange entre les orbitales atomiques  $\pi$  de l'éthylène. Comme il n'est pas possible de fixer la valeur de l'intégrale  $\alpha_x$  qu'il convient d'attribuer au réactif nucléophile CH<sub>3</sub>MgI dans l'éther, nous l'avons fait varier dans l'intervalle  $\alpha - 2\beta \leq \alpha_x \leq \alpha + 2\beta$ .

Les groupes méthyle sont traités selon le modèle tenant compte de l'hyperconjugaison et nous avons adopté pour les atomes d'oxygène et pour les liaisons C-O les paramètres suivants:  $\alpha_o = \alpha + 1.5\beta$ ;  $\beta_{c-o} = 0.9\beta$ .

Nous avons représenté sur la figure les courbes  $|E_c - E| - |E_{c'} - E|$  c'est-à-dire  $E_{c'} - E_c$ , en fonction du paramètre  $h_x$  qui caractérise la mollesse ou la dureté du nucléophile.<sup>10</sup> Le calcul de  $E_{c'} - E_c$  a été effectué en prenant un pas de 0.1 entre -2 et +2 pour la valeur de  $h_x$ .

Dans le cas de l'ion mésomère **2f**, les produits obtenus correspondent à des attaques pratiquement équivalentes du réactif de Grignard sur les positions 2, 4 et 6. Par conséquent, si on considère les positions 2 et 6 les énergies  $E_{c_2}$  et  $E_{c_6}$  des complexes intermédiaires correspondants aux attaques de ces positions, sont égales ( $E_{c_6} - E_{c_2} = 0$ ), ce qui permet d'attribuer graphiquement au groupe entrant une intégrale coulombienne,  $\alpha_x = \alpha - 0.31\beta$ .

\* Cette partie a été développée par M. J. Royer, les calculs ont été réalisés à l'aide de l'ordinateur CDC 3600 du CNRS.

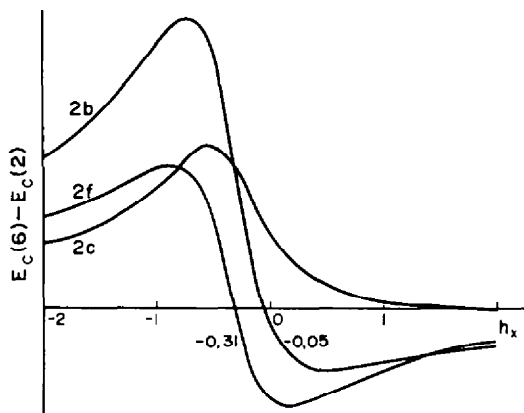
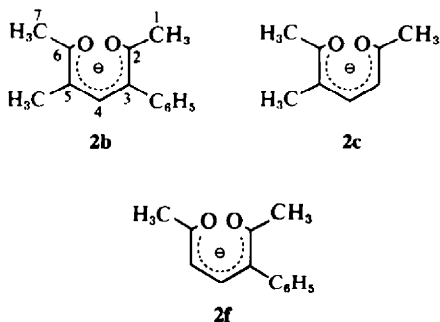


Fig. 1.



La connaissance de cette valeur nous permet de déterminer a priori, la réactivité des positions 2 et 6 des ions mésomères **2b** et **2h**. En effet, les ordonnées des courbes **2b** et **2f** sont positives pour l'abscisse  $-0.31$  correspondant à la valeur de  $h_x$  pour  $\text{CH}_3\text{MgI}$  dans l'éther. Dans les deux cas  $E_{c6}$  est supérieur à  $E_{c2}$ , c'est-à-dire que l'énergie de stabilisation est plus importante si l'anion est attaqué en position 6. On en déduit a priori que la seconde addition d'iode de méthylmagnésium doit s'effectuer en position 6, ce que l'expérience confirme.

La principale critique de la méthode de Huckel réside dans le choix des paramètres  $h_x$  et  $k_{C-X}$ . Dans notre cas, la valeur  $h_x = 1.5$  attribuée aux deux oxygènes doit traduire leur électronégativité. En fait, on constate dans ce cas, que les modifications apportées à la valeur de  $h_x$  affectent très peu l'allure des courbes et n'entraîne qu'une très faible translation de celles-ci. Ainsi, pour l'anion **2f**, la courbe coupe l'axe des abscisses à  $-0.30$  pour  $h_x = 1.4$  et à  $-0.32$  pour  $h_x = 1.3$ , ce qui rend plausible l'application du modèle de Bertran *et al* à l'étude de la réactivité des ions mésomères **2b**, **2c** et **2f**.

Ces résultats confirment en les précisant les calculs que nous avons effectués dans le cas de l'attaque des sels de pyrylium par l'iode de

méthylmagnésium (dans les mêmes conditions de température et de solvant). Il est intéressant de remarquer que dans le cas des sels de pyrylium<sup>9</sup> la valeur de  $h_x$  n'avait pu être située qu'entre  $-0.72$  et  $+0.43$  alors que dans ce présent travail grâce au substrat **2f** présentant en 2 et en 6 des sites de même réactivité, il a été possible d'attribuer à  $h_x$  une valeur voisine de  $-0.31$ .

A la suite de ces résultats il semble possible de déterminer avec plus de précision la dureté ou la mollesse d'un réactif nucléophile. Dans ce but, nous nous proposons de compléter ce travail en engageant une série de réactifs nucléophiles avec des systèmes conjugués.

#### PARTIE EXPERIMENTALE\*

*A partir de la diméthyl-3, 6 pyrone-2 1d.*  $\text{CH}_3\text{MgI}$ , préparé avec  $60 \text{ cm}^3$  d'éther,  $5.17 \text{ g Mg}$ ,  $30.3 \text{ g CH}_3\text{I}$  ( $0.213$  mole), on ajouta  $8 \text{ g}$  ( $0.065$  mole) de pyrone **1d** dans  $60 \text{ cm}^3$  d'éther, à  $-12^\circ$ , repos  $16 \text{ h}$  à  $25^\circ$ . Après traitement, on recueillit  $8.3 \text{ g}$  de mélange, Rdt molaire  $78\%$ . Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 1.

*A partir de l'isopropyl-5 méthyl-6 pyrone-2. 1e.*  $\text{CH}_3\text{MgI}$ :  $60 \text{ cm}^3$  d'éther,  $5.25 \text{ g Mg}$ ,  $30.7 \text{ g CH}_3\text{I}$  ( $0.216$  mole),  $11.1 \text{ g}$  ( $0.66$  mole) de pyrone **1e** dans  $60 \text{ cm}^3$  d'éther, addition à  $-18^\circ$ ,  $4 \text{ h}$  d'agitation à  $0^\circ$ , repos  $16 \text{ h}$  à  $6^\circ$ . Après traitement, on recueillit  $10.2 \text{ g}$  de mélange, Rdt molaire  $74\%$ . CPV, colonne  $1.5 \text{ m} \times 3 \text{ mm}$ , Cyanosilicone XF 1150 à  $5\%$  sur Chromosorb W 60/80,  $94^\circ$ ,  $\text{N}_2$   $1.8 \text{ l/h}$ . Les résultats sont rassemblés dans le Tableau I. Les produits sortent dans l'ordre: 2 pics indéterminés, **6e-β**, 2 pics indéterminés, **3e-β**. CPV préparative: colonne  $3 \text{ m} \times 9 \text{ mm}$ , Carbowax 20 M à  $30\%$  sur Chromosorb W 30/60,  $115^\circ$ ,  $\text{N}_2$   $9 \text{ l/h}$ , injection  $150^\circ$ . Le céto **3e-β** est également isolé par CCM sur silice,  $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{COOEt}$  (2/1)  $R_f = 0.45$ .

*Hydroxy-6 isopropyl-5 méthyl-6 heptène-4 one-2, 3e-β.* Liquide jaune visqueux (trouvé C,  $71.64$ , H,  $11.08$ ; calculé pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$ : C,  $71.69$ , H,  $10.94\%$ ). IR: Tableau 8.<sup>1</sup> RMN: Tableau 2. *Déshydratation du céto 3e-β*; on chauffe à reflux pendant  $45 \text{ min}$ ,  $120 \text{ mg}$  ( $6.5 \cdot 10^{-4}$  mole) du céto **3e-β** en solution dans  $3 \text{ cm}^3$  de benzène en présence d'un cristal d'iode. Après traitement (voir **3a**) on isole  $82 \text{ mg}$  de diénone **6e-β** pure. Isopropyl-5 méthyl-6 heptadiène-3,5 one-2, **6e-β**: liquide (trouvé C,  $79.83$ , H,  $10.95$ ; calculé pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}$ : C,  $79.46$ , H,  $10.92\%$ ). UV:  $\lambda_{\text{max}}$   $220 \text{ nm}$ ,  $\epsilon$   $5250$ ;  $297 \text{ nm}$ ,  $\epsilon$   $14200$  (éthanol) en accord avec Sestanj.<sup>4</sup> IR:  $\nu_{C=O}$   $1660$ ,  $2\nu_{C=C}$   $1600$  et  $1580$ . RMN: Tableau 4.<sup>1</sup>

*A partir de la méthyl-6 phényl-3 pyrone-2 1f.*  $\text{CH}_3\text{MgI}$ :  $90 \text{ cm}^3$  d'éther,  $3.45 \text{ g Mg}$ ,  $20.1 \text{ g CH}_3\text{I}$  ( $0.142$  mole),  $8 \text{ g}$  ( $0.043$  mole) de pyrone **1f** dans  $100 \text{ cm}^3$  de THF, addition à  $-18^\circ$ , agitation  $5 \text{ h}$  à  $0^\circ$ , repos  $16 \text{ h}$  à  $6^\circ$ . Après traitement on isole  $9.2 \text{ g}$  de mélange, Rdt molaire  $85\%$ . CPV: Cyanosilicone XF 1150<sup>2</sup> (voir **1e**). Les résultats sont rassemblés dans le Tableau I. Les produits sortent dans l'ordre: deux pics indéterminés, **6f-α** et **6f-β**, **9f**, **3f-α** et **3f-β**, 2 pics indéterminés. Le mélange des diénone **6f** est isolé par CPV préparative, colonne  $2 \text{ m} \times 9 \text{ mm}$ , Cyanosilicone XF 1150 à  $30\%$  sur Chromosorb W 30/60,  $145^\circ$ , He  $18 \text{ l/h}$ , injection  $220^\circ$ . Nous n'avons jamais pu séparer les diénone **6f-α** et **6f-β** quelles que soient les conditions ou les phases utilisées. Les céto **3f-α** et **-β** et la diénone **9f** peuvent être isolés par CCM sur silice,  $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{COOEt}$  (2/1),  $R_f$ : **3f-α**  $0.29$ , **3f-β**  $0.34$ , **9f**  $0.50$ .

\*Pour les modes opératoires, voir partie V.<sup>1</sup>

*Hydroxy-6 méthyl-6 phényl-5 heptène-4 one-2, 3 $\alpha$ - $\alpha$  et hydroxy-6 méthyl-6 phényl-3 heptène-4 one-2, 3 $\beta$ - $\beta$ .* Seul le cétol 3 $\alpha$ - $\alpha$  a pu être isolé pur à partir du mélange. RMN: Tableau 2.<sup>1</sup>

*Déshydratation du mélange des cétoles 3 $\alpha$ - $\alpha$  et 3 $\beta$ - $\beta$ .* 85 mg du mélange 50%-50% des cétoles, dissous dans 5 cm<sup>3</sup> d'éther acidifié par 2 gouttes d'HCl concentré sont déshydratés complètement au bout de 7 h à température ambiante. Après traitement on isole le mélange 50%-50% des diénones 6 $\alpha$ - $\alpha$  et 6 $\beta$ - $\beta$ .

*Méthyl-6 phényl-5 heptadiène-3,5 one-2, 6 $\alpha$ - $\alpha$  et méthyl-6 phényl-3 heptadiène-3,5 one-2, 6 $\beta$ - $\beta$  (50%-50%).* liquide. (trouvé C, 83-85; H, 8-18; calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O: C, 83-96, H, 8-05%). IR:  $\nu_{C=O}$  1680-1660- $\nu_{C=C}$  1620 et 1580. RMN: Tableau 4.<sup>1</sup>

*Méthyl-4 phényl-3 heptanedione-2,6 9 $\alpha$ .* Liquide très visqueux. Masse: *e/m* 218 (M<sup>+</sup>), 134 (36%), 118 (42%), 90 (14%), 43 (pic de base dû à l'ion CH<sub>3</sub>-C $\equiv$ O<sup>+</sup>). RMN (CCl<sub>4</sub>):  $\delta$  7-2 (m, 5 protons aromatiques), 3-75-3-47 (protons en 3 des isomères érythro et thréo), 2-5-2-2 (méthylènes en 5), 2-07-2-1-97-1-87 (4s pour chacun des CH<sub>3</sub>-CO, des deux stéréoisomères), 1-6-1-1 (m, protons en position 4), 0-97 et 0-68 (2d, pour les CH<sub>3</sub> en 4 de chacun des stéréoisomères).

*Action de l'iodure de méthylmagnésium sur la diméthyl-3,6 pyrone-2, 1d dans l'HMPT:* Nous nous sommes inspirés de la méthode de Fauvarque.<sup>11</sup> L'HMPT est distillé une première fois sous pression réduite, conservé sur tamis moléculaires 4 Å, puis redistillé juste avant emploi en présence d'un peu de LiAlH<sub>4</sub>. A la solution dans 40 cm<sup>3</sup> d'éther, de CH<sub>3</sub>MgI obtenu à partir de 3-68 g de Mg et de 21-6 g de CH<sub>3</sub>I on ajoute 115 cm<sup>3</sup> d'HMPT le plus rapidement possible (la quantité est calculée pour avoir une concentration finale environ molaire). Il se produit une élévation de température et une démixion de l'éther qui est évaporé sous vide avec admission d'air desséché. L'élimination est achevée par chauffage vers 60-70° sous 20 mm.

On obtient une solution trouble qui se prend en masse vers 3-4°. La solution de 5-7 g de pyrone-2 1d dans 40 cm<sup>3</sup> d'HMPT est additionnée goutte à goutte dans la solution magnésienne chauffée à 50°. Le mélange réactionnel est agité ensuite 4 h à 80°, puis laissé au repos 16 h à 25°. L'hydrolyse est effectuée sur un mélange de 400 g de glace et 70 cm<sup>3</sup> d'HCl 3N. Une agitation énergique de 30s permet d'hydrolyser totalement l'HMPT. Après extraction à l'éther, lavage avec une solution de thiosulfate de sodium, séchage et élimination de l'éther, on isole 5-4 g de mélange, étudié comme pour 1d. Les résultats sont

rassemblés dans le Tableau 3. On isole une nouvelle diénone 6 $\beta$ - $\beta$ , représentant 61% de la fraction de distillation de Eb<sub>0,5</sub> = 75°. Isolée par CPV préparative sur colonne de 2-5 m x 9 mm de Carbowax 20 M à 35% sur Chromosorb W 30/60, 120°, N<sub>2</sub> 9l/h, injection 180°.

*Diméthyl-3,6 heptadiène-3,5 one-2 6 $\beta$ - $\beta$ .* Liquide (trouvé C, 78-52; H, 10-64; calculé pour C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O: C, 78-21; H, 10-21%). IR:  $\nu_{C=O}$  1660,  $2\nu_{C=C}$  1635 et 1600. RMN (CCl<sub>4</sub>):  $\delta$  7-1 (d.q., proton éthylénique en 4, J = 11 Hz, 4J = 1-2 Hz), 6-1 (d.h., proton éthylénique en 5, J = 11 Hz, 4J = 1-2 Hz), 2-19 (s, CH<sub>3</sub>-CO), 1-87 et 1-75 (2 m, 9H, 3 groupes méthyles éthyléniques de la molécule).

*Action du méthyllithium sur la diméthyl-3,6 pyrone-2 1d.* La solution éthérée de méthyllithium a été préparée suivant Tegner<sup>12</sup> à partir de 2 g de lithium en fil. Après dosage nous avons obtenu 198 cm<sup>3</sup> de solution éthérée de CH<sub>3</sub>Li 0-436 N, Rdt 64%. A 184 cm<sup>3</sup> de cette solution (0-08 mole de CH<sub>3</sub>Li), on ajoute goutte à goutte sous agitation énergique 3 g (0-024 mole) de pyrone 1d en solution dans 80 cm<sup>3</sup> d'éther, sous atmosphère d'azote. L'addition étant réalisée à -5°, 2 h d'agitation à 5°, 2 h à 25° et 2 h à reflux de l'éther, on laisse au repos 16 h à 25°. L'hydrolyse est réalisée sur un mélange de 40 g de glace et 10 g de thiosulfate de sodium. Après traitement on recueille 3-2 g de mélange constitué essentiellement du cétole 3 $\alpha$ - $\alpha$  (analogue à 3 $\alpha$ - $\beta$ ), Rdt 85%.

#### REFERENCES

- <sup>1</sup>M. Trolliet, R. Longerey et J. Dreux, *Tetrahedron* **30**, 163 (1974)
- <sup>2</sup>J-P. Schirrmann et J. Dreux, *Bull. Soc. chim. Fr.* 3896 (1967)
- <sup>3</sup>J-P. Montillier et J. Dreux, *Bull. Soc. chim. Fr.* 3638 (1969)
- <sup>4</sup>K. Sestanj, *Croat. Chem. Acta.* **34**, 211 (1962)
- <sup>5</sup>H. O. House et V. Kramar, *J. Org. Chem.* **28**, 3362 (1963)
- <sup>6</sup>H. O. House et B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **30**, 1341 (1965)
- <sup>7</sup>R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler et W. M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 4223 (1952)
- <sup>8</sup>J. Bertran, O. Chalvet, D. Daudel, T. F. W. Mc. Killop et G. H. Schmid, *Tetrahedron* **26**, 339 (1970)
- <sup>9</sup>O. Chalvet, Cl. Decoret, J. Dreux, A. Safieddine et J. Royer, *Bull. Soc. chim. Fr.* 716 (1972)
- <sup>10</sup>G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 223 (1968)
- <sup>11</sup>J. Fauvarque et J-F. Fauvarque, *Bull. Soc. chim. Fr.* 160 (1969)
- <sup>12</sup>C. Tegner, *Acta. Chem. Scand.* **6**, 786 (1952)