

ADDITIONS REGIOSELECTIVES D'IMINES ET D'HYDRAZONES METALLEES AUX α -ENONES

L. GORRICHON-GUIGON* et S. HAMMERER

Equipe de Recherche associée au C.N.R.S. No. 686, Laboratoire de Synthèse et Physicochimie Organique, Université Paul Sabatier, 118, route de Narbonne, 31077 Toulouse Cedex, France

(Received in France 12 February 1979)

Abstract—The behavior of metallated imines and hydrazones toward α, β -unsaturated ketones was studied, using different reaction times and temperatures. Dissociation of the functional group (imine or hydrazone) in the adducts and regioselectivity in their condensation reactions are discussed. The first example of reversible addition to the carbonyl group of an enone is demonstrated for the reaction between trans chalcone and $[\text{Me}_2\text{C}=\text{CH}=\text{NMe}_2]^- \text{Li}^+$.

Les études relatives à la structure et à la réactivité d'imines ou d'hydrazones métallées de structure générale $[\text{R}'\text{R}''\text{C}=\text{CH}=\text{N}\text{Y}]^- \text{Li}^+$ ($\text{Y} = \text{R}, \text{NR}_2$), se sont largement développées depuis les premiers travaux effectués dans ce domaine.¹⁻⁶

Les premières hypothèses relatives aux structures de ces composés⁷ prévoient que dans les métalloimines ($\text{Y} = \text{R}$) le cation se trouvait préférentiellement sur la partie la plus électro-négative de la molécule dans ce cas sur l'azote, en bon accord avec House.⁸ Tout récemment Ahlbrecht, Enders *et al.*⁹ ont analysé à l'aide des données de la RMN ¹³C les configurations de ces dérivés. Ils observent une forte délocalisation du système "aza-allyle" $\text{C}=\text{C}-\overset{\ominus}{\text{N}}$, sans intervention dans le cas des hydrazones métallées ($\text{Y} = \text{NR}_2$) de la paire libre du groupe amino $=\text{N}-\overset{\ominus}{\text{N}}<$.

Le caractère ambident de ces réactifs permet d'obtenir la fixation soit par le carbone soit par l'azote; ces deux types de fixation ont été mis en évidence avec différentes bases de Schiff en particulier par Wittig⁴ et Thomas;¹⁰ la compétition peut d'ailleurs être évitée en augmentant l'encombrement du groupe fixé sur l'azote ($\text{R} = \text{tBu}$).

D'une manière générale, les imines et les hydrazones métallées sont essentiellement utilisées dans les réactions d'alkylation^{1,5,8,12,13,34} ou les condensations aldoliques^{2-4,11} pour lesquelles un mécanisme par transfert électronique à six centres a été proposé.⁴ Plus récemment l'utilisation de dérivés où le groupe R fixé à l'azote comporte un centre chiral, a permis d'obtenir des résultats intéressants en synthèse asymétrique.¹⁴

Le comportement de ces réactifs vis à vis des cétones α -éthyléniques a été beaucoup moins étudié.

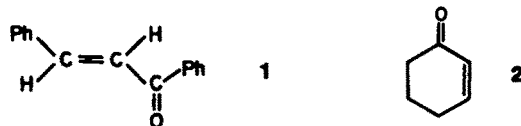
de $\text{LiCH}_2-\text{CH}=\text{NC}_6\text{H}_{11}$, à la chalcone [1,2/1,4:51/0 (-78°), 32/6(20 $^\circ$)].

Corey⁵ observe que les hydrazones lithiées donnent lieu à une grande régio et stéréosélectivité; il cite en particulier plusieurs exemples de condensations régiospécifiques en 1,2 ou en 1,4 sur des cyclohexénone, sans préciser les facteurs responsables des inversions d'orientation observées.

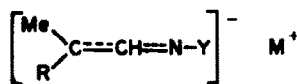
Dans le cadre d'un travail général entrepris sur les additions nucléophiles aux α -énones il nous a paru intéressant d'examiner le comportement des imines et des hydrazones métallées.

Il est connu que des variations de régio- et de stéréosélectivité interviennent dans les condensations d'énolates de cétones ou d'esters aux α -énones et que l'addition sur le carbonyle, cinétiquement favorisée, est réversible.¹⁵⁻¹⁷ Par ailleurs, l'addition sous contrôle cinétique d'équivalents d'acyl carbanions aux α -énones¹⁸ conduit, selon les auteurs, à des rapports 1,2:1,4 variables en fonction de la température de la réaction. La régiosélectivité observée dans le cas des imines et des hydrazones métallées peut relever de l'une ou l'autre de ces hypothèses. Nous avons donc étudié en fonction de la température et de la durée de la réaction différentes condensations.

Nous avons choisi comme cétones éthyléniques de référence la trans chalcone 1 et la cyclohexène-2 one-1 2,



et comme réactifs les organométalliques a à d



- a) $\text{R} = \text{Me}$ $\text{Y} = \text{tBu}$ $\text{M} = \text{MgBr}$
 b) $\text{R} = \text{Me}$ $\text{Y} = \text{tBu}$ $\text{M} = \text{Li}$
 c) $\text{R} = \text{Me}$ $\text{Y} = \text{N}(\text{Me})_2$ $\text{M} = \text{Li}$
 d) $\text{R} = \text{H}$ $\text{Y} = \text{N}(\text{Me})_2$ $\text{M} = \text{Li}$

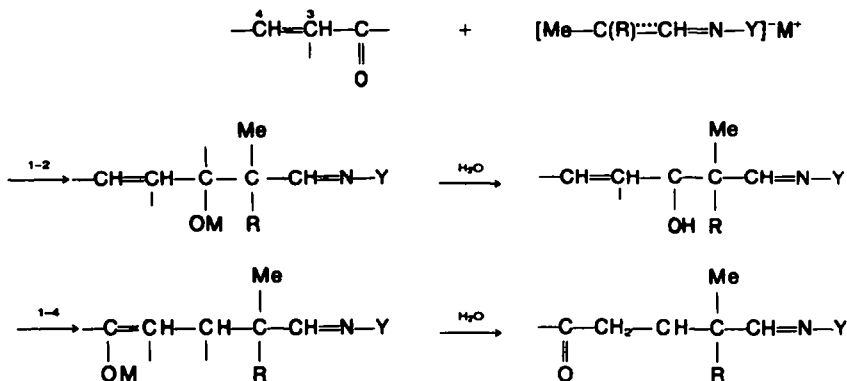
Dans ce domaine Wittig signale une régiosélectivité différente en fonction de la température dans l'addition

Condensations avec les cétones α - β éthyléniques
 Nous pouvons théoriquement attendre deux sortes de

produits d'addition: des β -hydroxyimines (ou hydrazones) γ -éthyléniques par fixation du réactif sur le carbonyle de l' α -énone (addition 1,2), et des δ -cétioimines (ou hydrazones) par fixation aux pôles du système conjugué (addition 1,4).

avec b (seul l'alcool de réduction 7 est observé dans ce cas pour $t = 2h$).

Au niveau des produits isolés, les dérivés de la chalcone 1 et de la cyclohexénone 2 se différencient nettement. Avec la chalcone nous isolons le



ou bien leurs dérivés aldéhydes ou nitriles, obtenus soit par hydrolyse ($-\text{CH=N-Y} \xrightarrow{\text{H}_3\text{O}^+} -\text{CHO} + \text{YNH}_2$) soit par réaction d'élimination ($-\text{CH=N-NMe}_2 \rightarrow -\text{C}\equiv\text{N} + \text{Me}_2\text{NH}$).

Condensation des imines métallées a, b

Ces réactifs, issus de l'isobutyraldéhyde, diffèrent par la nature du métal: La métallation est complète dans le cas où $\text{M} = \text{Li}$ alors que le rendement n'est que de 60 à 80% pour $\text{M} = \text{MgBr}$,⁶ mais au niveau des condensations avec la chalcone et la cyclohexénone le réactif lithien b se différencie de a par une réaction parallèle de réduction (conduisant par exemple à l'alcool 7).

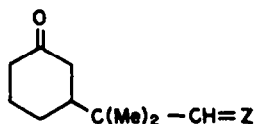
Les additions ont permis d'observer les composés 3 à

δ -cétaldéhyde 4. Celui-ci peut se former lors de l'élimination des bases [LiOH , $\text{Mg}(\text{OH})_2$] et passer en phase organique ou précipiter en phase aqueuse, probablement par hydrolyse lente du chlorhydrate correspondant à la δ -cétioimine 3. Celle-ci est d'ailleurs observée en RMN, isolée sous forme de traces et caractérisée par spectrographie de masse. En revanche à partir de la cyclohexénone 2 nous obtenons généralement la δ -cétioimine 5 quelles que soient les conditions d'hydrolyse utilisée (milieux tamponnés acide, basique ou neutre). Parallèlement à la réaction d'addition la cyclohexénone peut subir des réactions d'autocondensation, entraînant une baisse importante des rendements. Ces réactions se retrouvent



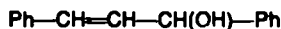
3: Z = NtBu

4: Z = O



5: Z = NtBu

6: Z = O



7

7 et les principaux résultats des condensations sont rassemblés dans le Tableau 1.

Nous remarquons une régiospécificité d'addition en 1,4 de l'énone quelles que soient les conditions utilisées. Néanmoins celles-ci (reflux du solvant, longues durées de réaction) peuvent favoriser ce mode de fixation. Pour voir apparaître l'addition sur le carbonyle il aurait peut être fallu descendre à des températures plus basses (-78°). Nous avons été limités dans cette étude par la faible réactivité des nucléophiles, car à 0° , les rendements en produits d'addition, par rapport à l' α -énone consommée, sont fortement diminués avec le réactif a et quasi-nuls

également dans l'addition des hydrazones métallées (ou de certains énoles) à la cyclohexénone et elles sont liées au mode opératoire nécessaire aux études de réversibilité (mise en contact de la totalité des réactifs par exemple).

Condensation des hydrazones métallées c et d

Ces hydrazones lithiées dérivées de l'isobutyraldéhyde⁵ et du propanal se forment avec de très bons rendements par action de $(i\text{Pr})_2\text{NLi}$ sur l'hydrazone correspondante.

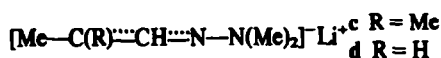


Table 1. Condensation des imines métallées a et b sur la chalcone 1 et la cyclohexène-2 one-1 2

α -énone	réactif	Rdt ^(a)	réactif énone	solvant	T°	t	produit identifié	Rdt ^(b) (régiosélectivité) 1-4
<u>1</u>	<u>a</u>	60	1	THF	reflux	5mn	<u>4</u>	> 90 ^{(c)(h)} (100)
<u>1</u>	<u>a</u>	60	1	THF	reflux	30mn	<u>4</u>	> 90 (100)
<u>1</u>	<u>a</u>	60	1 ou 2	THF	reflux	3h	<u>4</u>	> 90 ^{(c)(h)} (100)
<u>1</u>	<u>a</u>	60	1	THF	reflux	7h	<u>4</u>	65 (100)
<u>1</u>	<u>a</u>	60	1	THF	0	1h	<u>4</u>	30 (100)
<u>1</u>	<u>a</u>	60	1	THF	0	6h	<u>4</u>	30 (100)
<u>1</u>	<u>a</u>	60	1	THF	0	24h	<u>4</u>	10 (100)
<u>1</u>	<u>a</u>	60	1	THF	0 + 20	1+5j	<u>4</u>	_c ^(d)
<u>1</u>	<u>a</u>	80	2	⊙/Et ₂ O	reflux	16h	<u>4</u> , <u>3</u>	> 90 ^(e) (100)
<u>1</u>	<u>a</u>	80	2	⊙/Et ₂ O	reflux	24h	<u>4</u>	> 90 ^(e) (100)
<u>1</u>	<u>b</u>	> 90	2	THF	20	3mn	<u>4</u> , <u>7</u> ^(f)	20 (100)
<u>1</u>	<u>b</u>	> 90	1	THF	20	3h	<u>4</u> , <u>7</u> ^(f)	55 (100)
<u>1</u>	<u>b</u>	> 90	2	THF	0	3mn	<u>7</u> ^(f)	0
<u>1</u>	<u>b</u>	> 90	2	THF	0	2h	<u>7</u> ^(f)	0
<u>2</u>	<u>a</u>	60	1	THF	20	30mn	<u>5</u>	~ 35 (100)
<u>2</u>	<u>a</u>	60	1	THF	20	3h	<u>5</u>	~ 35 (100)
<u>2</u>	<u>a</u>	60	2	THF	20	30mn	<u>5</u>	~ 50 ^(g) (100)
<u>2</u>	<u>a</u>	60	2	THF	20	3h	<u>5</u>	~ 50 ^(g) (100)
<u>2</u>	<u>b</u>	> 90	1 ou 2	THF	20	1mn	<u>5</u>	< 10 ^(h) (100)
<u>2</u>	<u>b</u>	> 90	1 ou 2	THF	20	1h	<u>5</u>	~ 10 ^(h) (100)
<u>2</u>	<u>b</u>	> 90	1 ou 2	THF	20	24h	<u>5</u>	~ 20 ^(h) (100)

(a) Etabli par mesure du propane dégagé et par RMN ¹H pour le réactif a (cf partie expérimentale), par RMN ¹H pour b.

(b) Hydrolyses effectuées par H₂O, NaCl (ou NH₄Cl) puis HCl 2N jusqu'à neutralité.

(c) 30% recueilli en phase aqueuse acide.

(d) Toute la chalcone est consommée. Présence de produits de polycondensation et de réarrangement, et d'un autre produit de R_f > à celui de 4.

(e) Le Rendement en réactif est meilleur mais la réaction est plus lente.

(f) Le Rendement en alcool de réduction est compris entre 10 et 20% selon les conditions expérimentales.

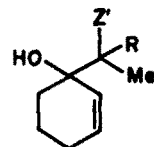
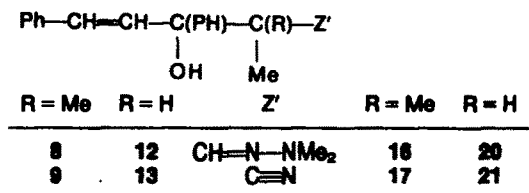
(g) Toute la cyclohexénone est consommée (réactions d'autocondensation).

(h) Ces réactions ont également été hydrolysées à pH > 7 ou à pH ~ 2-3 (cf partie expérimentale).

Les condensations avec la chalcone et la cyclohexénone peuvent conduire aux composés suivants:

Nous n'envisageons pas les problèmes de diastéréoisomérisie apportés par le réactif d qui introduit

Par addition sur le carbonyle



Par addition en 1-4

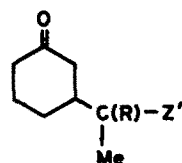
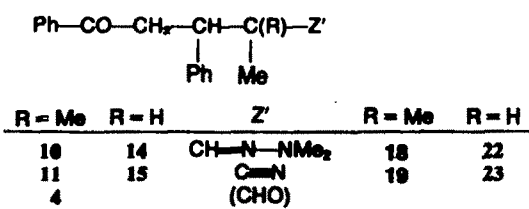


Table 2. Régiosélectivité de l'addition de $[\text{Me}_2\text{C}^{\ominus}\text{CH}^{\ominus}\text{N}^{\ominus}\text{NMe}_2]^{-}\text{Li}^{+}$ à la chalcone en fonction de la température et de la durée de la réaction (solvant THF)

réactif énone	T°	t	% chalcone	% 1-4		% 1-2	% 1-4 1-2
				11	10		
1	-78	3mn	44	30	4	22	60/40
		3h	43	33	3	21	63/37
		15h	44	31	5	20	64/36
1	0	5mn	54	22	4	20	56/44
		3h	57	24	6	13	69/31
		15h	62	31	5	< 2	> 95/5
1,5	0	2mn	18	38	3	41	50/50
		15mn	15	42	5	38	55/45
		30mn	17	47	4	32	62/38
		1h	23	46	5	26	66/34
		3h	24	51	4	21	72/28
		5h	31	50	6	13	81/19
		19h	32	62	4	< 2	> 95/5
1,5	20	2mn	19	57	5	19	76/24
1	20	3mn	50	32	5	13	74/26
		15mn	58	34	3	< 5	> 90/10
		19h	58	37	3	< 2	> 95/5

un centre asymétrique supplémentaire lors des synthèses.

Les additions sont là encore effectuées en mettant rapidement en contact les réactifs et la composition des milieux réactionnels est déterminée sur les mélanges obtenus après hydrolyse et extraction. Ces conditions expérimentales ne sont pas les plus favorables à la synthèse mais elles ont été choisies pour permettre l'étude de la régiosélectivité en fonction de la durée de la réaction, sans qu'interviennent des modifications des proportions de réactifs en présence.

Condensation du réactif c ($\text{Me}_2\text{C}^{\ominus}\text{CH}^{\ominus}\text{N}^{\ominus}\text{NMe}_2$) $^{-}\text{Li}^{+}$ avec la chalcone

Cette réaction a été plus particulièrement examinée car elle constitue le premier exemple où une réversibilité de l'addition sur le carbonyle de la chalcone a pu être mise en évidence.

Les condensations à différentes températures ont en général été réalisées en parallèle à partir d'une même solution du réactif c, la chalcone étant introduite à la seringue dans différents tubes à essais ou ajoutée en une fois au réactif (formant alors le milieu réactionnel homogène dans lequel sont effectués les prélèvements pour différentes durées de réaction). Les résultats obtenus sont équivalents mais dans le premier cas la valeur de réactif/énone n'est pas rigoureuse pour une série donnée.

La séparation en chromatographie en couche mince des constituants des mélanges permet d'isoler dans l'ordre des R_f décroissants la chalcone résiduelle, le δ -cétonitrile 11 (1,4), le β -hydroxynitrile éthylénique 9 (1,2), la δ -cétonehydrazone 10 (1,4) (une hydrolyse partielle de 10 a lieu et on isole en mélange l'hydrazone et le δ -cétaldéhyde 4 (10/4 ~ 95/5).

Les dosages (cf. partie expérimentale) sont effectués à l'aide de la RMN et de la CCM (par mesure des aires obtenues par absorption densitométrique UV de 1, 9, 10 et 11). Cette dernière technique, beaucoup plus sensible que la RMN pose un problème d'étalonnage délicat compte tenu du nombre de composés en présence. Nous l'avons résolu au niveau des produits d'addition 1,2 et 1,4, en considérant que l'absorption de la fonction C=N

est négligeable vis à vis des chromophores Ph-CO et Ph-CH=CH- (portés par 11 et 9 resp.) déjà étudiés pour des dosages analogues.³⁰ La proportion de 10 est toujours faible et sensiblement constante pour une série donnée (nous avons assimilé son absorption à celle de 11, ce qui conduit à légèrement surévaluer sa proportion dans le milieu). Dans ces conditions il est possible de doser (10 + 11)/9 (Σ 1,4:1,2). La RMN permet également le même dosage et donne le pourcentage de chalcone résiduelle par différence. Une vérification peut alors être effectuée en considérant l'étalonnage obtenu en CCM entre la chalcone et les dérivés d'addition 1,4 (chromophores Ph-CO, etc).

Les dosages ainsi obtenus montrent que le comportement de la réaction varie en fonction de la température et de la durée de la réaction (Tableau 2) à -78° la réaction n'évolue pas [(10 + 11):9 ~ 60:40 (Rdt 50-55%)] ; à 20° l'évolution vers l'addition 1,4 est complète en 15 min (Σ 1,4:1,2:75/25 à $t=2$ min, $>90:10$ à $t=15$ min) ; à 0° il est possible de suivre la réversibilité de l'addition en 1,2 qui se traduit par une diminution du pourcentage de 9, accompagnée par une augmentation régulière de celui de 11(1,4) (Fig. 1).

Le rendement par rapport à la chalcone reste constant pendant toute la durée de l'expérience, à l'exception des durées supérieures à 14h et 24h où il diminue faiblement. Aucun autre produit de décomposition n'est mis en évidence par CCM. Dans tous les cas il reste de la chalcone même pour un rapport réactif/énone = 1,5.

Condensation du réactif c avec la cyclohexénone

L'analyse par chromatographie en phase gazeuse des mélanges réactionnels fait apparaître deux pics correspondant aux produits d'addition 1,2, 16 et 17. Néanmoins le dosage RMN montre en général un excédent de protons correspondant à des produits à structure cyclohexanique et il existe en IR une bande importante à 1715 cm^{-1} , inexistante pour les composés 16 et 17, et attribuable à un ν C=O de type cyclohexanone. Ces deux observations pouvaient laisser croire à la présence dans les mélanges de composés d'addition 1,4 18 ou 19. La bande à 1715 cm^{-1} est particulièrement intense à -78° pour des courtes durées de

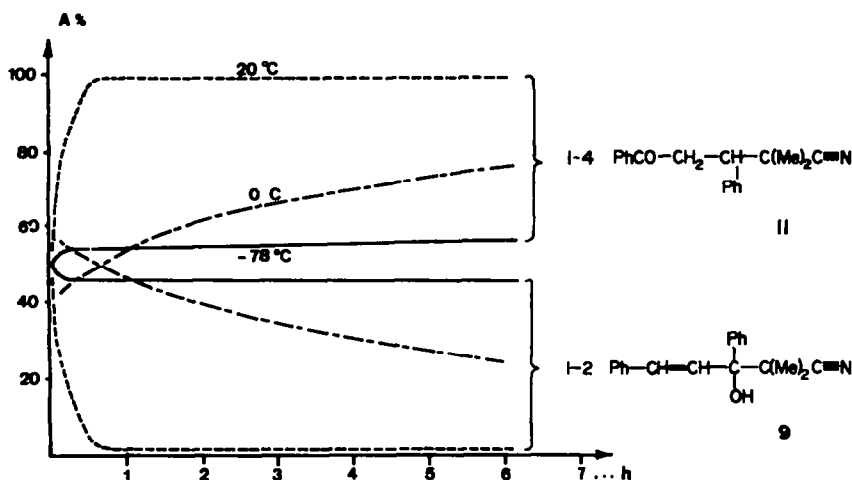
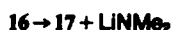
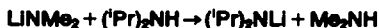


Fig. 1. Variation des aires (A) obtenues par absorption densitométrique UV (en CCM) entre les composés 9 et 11 pour différentes durées de réaction.

réaction et à 20° pour des durées supérieures à 2h. Parallèlement on note une baisse de rendement en produit d'addition 1,2 et une variation du rapport des aires des pics correspondant à 16 et 17 en CPG (qui passe alors de 8:92 à 25:75).

Ces résultats ont été interprétés de la manière suivante: Dans tous les cas considérés (à l'exception de 20°, $t > 15$ h) l'orientation est nettement régiosélective en 1,2 (>90%). La présence d'un composé à fonction carbonyle est essentiellement liée à des condensations ou polycondensations de la cyclohexénone sur elle-même. L'énolisation de l' α -énone peut provenir d'une réaction d'échange soit avec l'hydrazone métallée soit avec la base lithiée formée in situ lors du passage de la fonction hydrazone de 16 à la fonction nitrile de 17:



On conçoit que les réactions d'autocondensation puissent se produire dans les conditions expérimentales utilisées puisque la cyclohexénone est introduite très rapidement (~10 sec) sur l'hydrazone lithiée et qu'elles soient particulièrement importantes. A -78° pour de courtes durées de réaction (la réaction d'addition de l'hydrazone sur l'énone est en effet très ralentie et la cyclohexénone initiale reste disponible dans le milieu); et à 20° pour de longues durées de réaction (la cyclohexénone serait régénérée in situ soit par réversibilité partielle de l'addition 1,2, soit par toute autre dégradation). Ces réactions parallèles étant observées, aucune inversion d'orientation vers l'addition en 1,4 ne trouve alors sa place

Condensation du réactif d $[\text{Me}-\text{CH}=\text{CH}=\text{N}-\text{NMe}_2]^- \text{Li}^+$ avec la chalcone et la cyclohexénone

Ce réactif introduit un centre asymétrique supplémentaire dans les composés et complique encore le problème de l'analyse des milieux réactionnels.

A -78° nous n'observons aucune addition même pour de longues durées de réaction avec la chalcone (20h). A 0° et 20° l'analyse chromatographique (CCM, et liquide haute pression) fait apparaître en plus de la chalcone deux pics principaux assez difficilement séparés. A 20° le rendement par rapport à la chalcone croît jusqu'à une

valeur maximale de 65% ($t = 1$ h) sans évolution apparente entre les produits de fixation obtenus. Pour pouvoir doser les deux composés formés une séparation grossière sur colonne d'alumine a été effectuée afin d'éliminer les produits de départ, faiblement retenus sur colonne. Nous récupérons ensuite l'ensemble des produits de condensation en augmentant le pouvoir éluant du solvant. L'analyse par RMN de cette fraction permet d'identifier les dérivés d'addition 1,2 et 1,4 à fonction hydrazone 12 et 14 dans des proportions relatives de 60/40 respectivement. La présence des composés correspondant à fonction nitrile 13 et 15 n'est pas mise en évidence par cette technique ($13 + 15 \leq 10\%$). Ces résultats sont confirmés par l'infra-rouge (présence de bandes hydrazones, absence de bandes nitriles vers 2200 cm^{-1}).

La condensation avec la cyclohexénone a été étudiée à 0° et à 20° et permet de mettre en évidence les produits d'addition 1,2 (Rdt $\geq 70\%$). Le rapport entre composés à fonction nitrile et hydrazone reste voisin de 1 dans tous les exemples analysés. Aucune modification de régiosélectivité ne semble intervenir en fonction de la température ou de la durée de la réaction. Mais comme dans le cas de la condensation du réactif c avec cette énone, on met en évidence par IR la présence de composés à fonction carbonyle pouvant provenir de réactions parallèles de condensation de la cyclohexénone sur elle-même ou correspondre aux dérivés d'addition en 1,4. Le dosage RMN permet donc de donner les limites inférieures de l'addition 1,2, toute la cyclohexénone ayant été éliminée ($70 \leq 1,2 \leq 100\%$; $0 \leq 1,4 \leq 30\%$). Nous pensons néanmoins que la réaction d'addition en 1,2 est quasiment régiospécifique dans cet exemple.

DISCUSSION

Bien que nous ayons essentiellement étudié les condensations précédentes sous l'angle de la régiosélectivité nous précisons tout d'abord quelques observations relatives à la dissociation des fonctions imines et hydrazones dans les composés synthétisés.

On sait que l'hydrolyse des imines a reçu une attention considérable en relation avec l'importance de ce phénomène en catalyse enzymatique; le mécanisme de rupture de ces fonctions ou de systèmes analogues obéit à une catalyse acide-base généralisée^{19,20} mais les valeurs

des constantes de vitesse semblent également dépendre de la polarité du solvant.²¹⁻²³

Le passage de la fonction hydrazone à la fonction aldéhyde a préoccupé divers chercheurs mais les recherches ont essentiellement porté sur des modifications des techniques d'hydrolyse. Les premières, proposées par Corey⁵ utilisent l'acide periodique ou du periodate de sodium en phase aqueuse avec le THF ou l'alcool tertibutylique comme deuxième solvant. Toutefois ces méthodes entraînent la formation de nitrile, et l'utilisation de conditions plus douces, réalisées à l'aide de l'acétate de cuivre²³ ou du chlorure cuivreux²⁴ (H₂O/THF), ont été préconisées. Enders²⁵ utilise également une ozonolyse à -78° dans le chlorure de méthylène, tandis que dans d'autres exemples, les hydrolyses sont catalysées par des sels de molybdène²⁶ ou de tungstène.²⁷ Dans le cas des hydrazones il peut apparaître soit à l'hydrolyse soit "in situ" des réactions conduisant à la fonction nitrile.

Les réactions d'élimination *in situ* ont été envisagées

duisant à la fonction nitrile est importante.

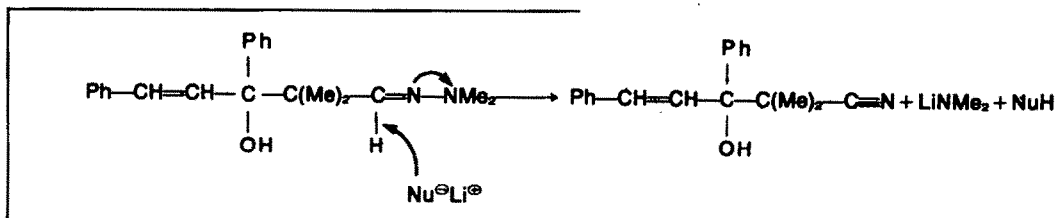
Celle-ci peut avoir lieu à trois niveaux:

(a) A l'hydrolyse.

(b) In situ lors de la synthèse des réactifs c ou d qui donnerait un nitrile métallé capable de se fixer sur les α -énones. Dans le solvant utilisé (THF) cette réaction paraît improbable.¹³ D'ailleurs si deux espèces métallées (hydrazone et nitrile) existaient, leur addition compétitive devrait être observée à la fois sur la chalcone et la cyclohexénone. Ce n'est pas le cas au moins pour le réactif d (dérivés à fonction hydrazone > 90% avec la chalcone ~ 50% avec la cyclohexénone). Cette hypothèse est également contredite par les données spectrales relatives au dérivé métallé c;^{8,9} House par exemple observe en RMN ¹H un signal correspondant au proton-CH=N-N caractéristique de la fonction hydrazone.

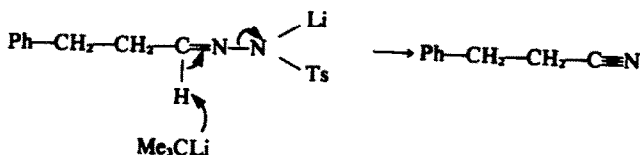
(c) *In situ* sur les produits de condensation formés.

Nous pensons qu'un mécanisme analogue à celui proposé par Vedejs²⁸ peut intervenir, au moins partiellement pour conduire aux dérivés à fonction nitrile.

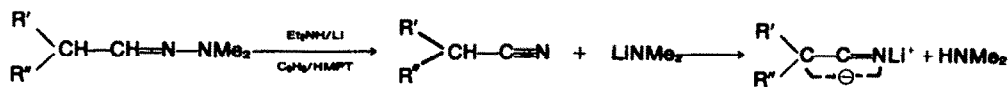


par quelques auteurs. Vedejs et Stolle²⁸ décrivent un mécanisme de rupture en milieu lithien pour les tosylhydrazones.

Nous avons essayé d'étudier en IR (THF, 20°), les mélanges réactionnels obtenus avant hydrolyse. On observe effectivement plusieurs bandes dans le domaine



alors que Normant¹³ donne des exemples où ces fonctions sont déjà rompues avant la condensation:



Bien que nous n'ayons pas systématiquement étudié la rupture de la fonction imine, nos résultats montrent une différence de comportement nette entre les deux δ -cétolimes 3 et 5.

Les hydrolyses effectuées avec des milieux tamponnés différents ont toutes permis d'isoler le δ -cétolaldéhyde 4 (issu de la chalcone) soit en phase organique, soit par précipitation lente en phase aqueuse. Le δ -cétolaldéhyde issu de la cyclohexénone n'a pu être obtenu dans des conditions opératoires analogues.

Dans le cas des dérivés formés à partir des hydrazones, la régénération de la fonction aldéhyde n'a pratiquement pas été observée dans les conditions d'hydrolyse utilisées, mais la réaction d'élimination con-

de fréquence des nitriles. Ce résultat ne paraît pas forcément significatif dans la mesure où les solutions ont dû être concentrées pour l'étude spectrale et conduisent après hydrolyse à des mélanges partiellement dégradés.

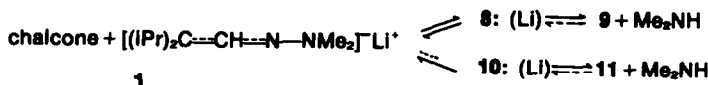
Le passage à la forme nitrile semble lié à l'encombrement du carbone 2 [R-C2(Me)C#N-NMe2]. En effet la réaction d'élimination qui conduit au nitrile est nettement plus importante avec le réactif c (R = Me) qu'avec le réactif d (R = H). Cette différence peut être interprétée en fonction du groupe R porté par le dérivé métallique de l'hydrazone. Dans le nucléophile c (R = Me) le proton porté par le carbone 1 a un caractère acide plus marqué que dans le réactif d (R = H); il sera donc plus facilement arraché par les bases présentes dans le

milieu. D'autre part dans le réactif d le carbone 2 est lui aussi porteur d'un hydrogène mobile; ceci peut défavoriser le départ du proton en C₁ puisqu'il y a alors compétition entre l'arrachement du proton en C₁ ou en C₂.

Si l'on examine maintenant la régiosélectivité rencontrée dans ces additions, on observe une nette différence entre les aldimines et les hydrazones métallées. Les premières ont fourni uniquement les dérivés d'addition en 1,4, les secondes ont conduit à des composés d'addition en 1,2 et 1,4. Compte tenu des conditions opératoires utilisées la régiosélectivité 1,4 rencontrée avec les imines ne représente pas forcément les mécanismes initiaux intervenant dans ces réactions. Le problème est également difficile dans le cas des hydrazones métallées. Globalement on retrouve au niveau des orientations les effets observés avec d'autres nucléophiles tels que les énolates de cétones par exemple:^{15,20,30} Dans des conditions expérimentales analogues la chalcone est plus favorable à l'addition en 1,4 que la cyclohexénone (à 0° 30 min le réactif c condensé sur la chalcone ne fournit que 50% d'addition 1,2, $\geq 90\%$ avec la cyclohexénone).

Il nous paraît significatif que la mise en évidence d'une addition réversible sur le carbonyle soit observée entre le réactif c et la chalcone. Ce réactif c comporte en α du site nucléophile un méthyle supplémentaire (par rapport à d) et crée un encombrement important dans les dérivés d'addition 1,2 formés. Celui-ci peut déstabiliser les dérivés 8 et 9 et permettre la réversibilité.

Bien que l'équilibration soit observée entre les dérivés d'addition 9 et 11 sous forme nitrile on ne peut exclure l'intervention des dérivés 8 et 10 sous forme hydrazone, un équilibre entre 8 et 9 d'une part 10 et 11 d'autre part étant toujours possible avant hydrolyse



Les régiosélectivités observées dans ces additions dépendent donc des conditions expérimentales choisies, mais il est probable que les phénomènes de réversibilité ne suffisent pas à les expliquer dans leur ensemble. Dans le cas des condensations réalisées avec des hydrazones cuprolithiées³ (qui fournissent essentiellement des dérivés d'addition 1,4), on peut envisager que d'autres mécanismes d'attaque interviennent. Par analogie avec les résultats obtenus à partir des énolates de cétones,^{31,32} il peut être tentant de penser que les hydrazones lithiées se comportent comme des réactifs nucléophiles classiques, alors que les dérivés cuprolithiés pourraient réagir selon des mécanismes par transfert monoélectronique, connus pour favoriser l'addition en 1,4. En l'état actuel des connaissances ce travail constitue une première contribution à l'étude de ces problèmes.

Remerciements—Nous remercions vivement le Prof. P. Maroni pour les fructueuses discussions que nous avons eues au cours de ce travail.

PARTIE EXPERIMENTALE

Conditions générales

Les solvants utilisés dans les condensations sont séchés sur sodium ou tamis moléculaire. L'absence de peroxyde dans le THF anhydre (Baker RP) est vérifiée avant chaque utilisation.

Les réactifs de Grignard sont préparés à partir de magnésium (Merck 99, 5%) et des halogénures d'alkyles correspondants (solvant Et₂O). Le di-isopropylaminolithium est obtenu dans le THF à 0°, à partir de BuLi (Merck) dans l'hexane, après permutation des solvants et addition de (iPr)₂NH. Les hydrazones et imines sont synthétisées et métallées selon des techniques déjà décrites.¹⁻³ Le réactif est ensuite divisé sous atmosphère inerte en différents échantillons placés dans des tubes à essais purgés et munis de bouchons à jupon. La quantité d'énone souhaitée est alors introduite à la seringue, le réactif d'une part, l'énone d'autre part étant au préalable placés à la température souhaitée. Si les solutions obtenues sont homogènes, les prélèvements en fonction de la durée de la réaction peuvent être effectués sur une même solution mère. Les hydrolyses sont alors réalisées dans chaque tube à essai ou sur chaque prélèvement et elles permettent de bloquer la réaction pour différentes durées de contact des réactifs. Elles sont effectuées à l'eau désionisée en présence de NaCl (éventuellement NH₄Cl), le pH de la phase aqueuse étant ramené à neutralité par une solution d'HCl 2N. Les solutions sont extraites par l'éther diéthylique ou éventuellement CHCl₃ ou le chlorure de méthylène RP. Les phases organiques sont rapidement séchées sur carbonate de sodium. Les extraits sont immédiatement passés en chromatographie gazeuse ou en couche mince (sur plaque de silice Merck 60 F₂₅₄) ou liquide haute pression sur un appareil Varian 8500 muni d'un détecteur UV. Les chromatogrammes correspondant à l'analyse CCM sont obtenus à l'aide d'un densitomètre Chromoscan Joyce Loebli. Les dosages seront détaillés pour différents exemples. Les spectres sont réalisés sur des appareils Varian T-60 ou Bruker WH-90 pour la RMN, Beckman IR-20 ou IR-9 pour l'infrarouge, Cary 15 pour l'ultraviolet et Riber pour la spectrographie de masse.

Condensation des imines métallées avec la chalcone, donnant diméthyl - 2, 2 diphényl - 3, 5 oxo - 5 pentanal 4 et N - tert - butyl diméthyl - 4, 4 diphényl - 1, 3 imino - 5 pentanone - 1 3

(a) A partir du réactif magnésien a. Dans un tricol muni d'un agitateur, d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant relié à un

piège (glace, sel) et à un compteur à gaz, on introduit 0,1 mole de EtMgBr (préparé à partir de 2,4 g de Mg, 48 ml de THF, 12 g de EtBr) et on porte à reflux. Après stabilisation des volumes gazeux, on introduit 12,7 g (100 mmoles) de iPrCH₂=NtBu en solution dans 12,7 g de THF (volume d'éthane dégagé 1,7 l, Rdt en réactif a ~ 70%, Rdt par dosage RMN: H_a sing du réactif/H_b doublet imine ~ 60%). Le volume en réactif utilisé après filtration est de 60 ml sur 70 ml totaux, soit 0,1 x 60/70 x 60/100 ~ 50 mmoles de réactif a [IR (THF) $\nu_{C=N}$ imine résiduelle (1650) et 1670, réactif a (1645) et 1625 cm⁻¹]. A reflux du THF on introduit sous agitation et avec précaution en 20 secondes 10,4 g (50 mmoles) de chalcone dans 10,4 g (12 ml) de THF. Aux premières gouttes on observe une réaction violente. Des prélèvements sont effectués à 5 min, 30 min, 1h, 7h, 25h, 32h correspondant à ~ 8 mmoles par échantillon, hydrolysés jusqu'à pH 7 sur la glace pilée et H₃O⁺(NaCl + H₂O + HCl 2N) et extraits trois fois par 25 ml d'Et₂O. Sur deux fractions (5 min et 30 min) une hydrolyse acide est effectuée (jusqu'à pH ~ 3). La CCM des phases organiques (2 échantillons éther de pétrole 40-60°/Et₂O 85/15) montre deux spots correspondants l'un à des traces de chalcone, l'autre à 4. L'aldéhyde 4 est isolé avec un rendement de 86% à partir des fractions 5 min et 30 min rassemblées, dont 30% (980 mg) obtenus par filtration de la phase aqueuse où il précipite lentement sous forme de cristaux blancs. (F 102-105°), solubles dans CCl₄, CCl₃, C₆D₆, EtOH. UV(EtOH) $\lambda(\epsilon)$: 277(1020), 245 nm (11400). IR (CCl₄): 1688(PhC=O) 1725 cm⁻¹ (CHO). RMN ¹H δ : (C₆D₆, TMS) 9.35(s, 1H, CHO), 3.26-2.94 [partie AB(ABX), 2H, CH₂-CH(Ph)]_{AB} = 17.4 Hz], 3.72(partie X), 1H, CH(Ph),

$J_{AX} = 4\text{ Hz}$, $J_{BX} = 10\text{ Hz}$], 0, 69 (s, 3H, Me), 0, 89 (s, 3H, Me), 6, 9-7, 9 (m, 2H+8H, Ph). L'imine 3 (traces) est isolée par précipitation dans la phase aqueuse. UV(EtOH) $\lambda(\epsilon)$: 342(1100), 282(1600), 247 nm (10300). IR(CCl₄) 1675 cm⁻¹ (C=O, C=N). MS *m/e* 334 correspondant à M⁺ - H, 319, 277, 262, 105 (100%).

(b) A partir du réactif lithien b. Le réactif lithié étant préparé à -60° à partir de 6.2 ml (10 mmoles) de (iPr)₂NLi et de 1.27 g (10 mmoles) de iPr₂CH=NtBu, on le ramène à la température souhaitée et le fractionne par prélèvements à la seringue sous atmosphère inerte. 2, 08 g (10 mmoles) de chalcone dans 2 g de THF sont injectés à la seringue. A 0° et 20° la solution brunit immédiatement. Les prélèvements sont effectués à la seringue sous poussée d'argon. Hydrolyse classique et extraction soit à Et₂O, soit à CHCl₃, la CCM (éther de pétrole/Et₂O 85/15, 2 éluions) permet d'isoler dans l'ordre des R_f décroissants: la chalcone, le δ-cétoaldéhyde 4 et l'alcool de réduction 7. Diphenyl - 1, 3 propène - 2 ol - 1 7. IR (CCl₄): 3610(OH), 1680 cm⁻¹ (-C=C-). RMN ¹H (C₆D₆, TMS) δ 6, 10-6, 36 [(partie AB (système ABX), 2H, PhCH=CH-CH₂, J_{bc} ~ 16 Hz, J_{ab} ~ 6 Hz, J_{ac} < 2 Hz), 5, 19 [partie X(δ), 1H, CH₂-OH], ~ 3, 5 (s élargi, 1H, OH), 6, 8-7, 6 (m, 10H, Ph).

Dosage par RMN. Il est effectué par comparaison de l'intégration grammes correspondant aux mélanges de 1 (chalcone), 4 et 7 sont enregistrés à 254 nm. Les pourcentages M (en moles) sont déterminés à partir des aires A des pics corrigées en fonction de deux courbes étalons [M₁/M₂ = f(A₁/A₂) M_{X-7}/M_{Y-4} = f(A_X/A_Y)] X et Y sont des composés ayant les mêmes chromophores que 7 et 4 respectivement, de structure PhCH=CH-C(Ph)R(OH) et PhCOCH₂CH(Ph)R' (ε_{R,R'} ~ 0 à 254 nm).²⁰

Dosage par RMN. Il est effectué par comparaison de l'intégration moyenne (ramenée à un proton) des protons aromatiques, des trois protons CH₂-CH(Ph) de 4 (ou de CHO), des protons CH=CH de 7 (ou OH, ou CHO). Exemple des valeurs obtenues par les deux dosages CCM/RMN: chalcone 41/33, 4 51/54, 7 8/13, soit 37% 1, 53% 4, 10% 7 (THF, 20°, 3h).

Condensation des imines métallées avec la cyclohexanone donnant N-tert-butyl méthyl - 2 (oxo - 3 cyclohexyl) - 2 propanimine 5

Les synthèses sont effectuées comme précédemment. Les échantillons t = 30 min et 3h (réactif b/cyclohexanone = 1) ont été hydrolysés soit par H₃O⁺ jusqu'à pH 7 en présence de NH₄Cl, soit par NH₄Cl + HCl, soit par H₂O sans neutralisation des bases formées dans le milieu. Nous avons le plus facilement isolé (CPG) le dérivé 5 dans les solutions obtenues après hydrolyse à pH 7 (réactif/énone = 2). IR (CCl₄): 1710(C=O), 1670 cm⁻¹ (C=N). RMN ¹H (CDCl₃, TMS) δ: 7.43 (s, 1H, CH=N), 1.03 (s, 6H, Me), 1.15 (s, 9H, tBu). SM *m/e* 223 (M⁺C₁₂H₂₃NO) autres pics à 208, 168, 166, 152, 140, 127, 112, 97, 82. En milieu très acide il y a isomérisation possible de la double liaison CH=NtBu sans apparition en RMN de proton aldéhydique. RMN ¹H (CDCl₃, TMS) δ: 7.55 (s, 1H, CH=N), 1.08 (s, 3H, Me), 1.15 (s, 9H, tBu).

Condensation des hydrazones métallées avec la chalcone à partir du réactif [Me₂C=CH=N-NMe₂]⁺Li⁻

A une solution de 48 mmoles de (iPr)₂NLi dans 48 ml de THF [préparée à 0° à partir de BuLi (hexane), (iPr)₂NH et quelques cristaux de Ph₃CH, tirée sous vide et remise en solution dans le THF], on ajoute à -78°, 150 ml de THF anhydre puis 5.3 g d'hydrazone (47 mmoles) en solutions dans 20 ml de THF: V_{tot} = 210 ml. On ramène à température ambiante jusqu'à obtention d'une coloration jaune pâle (~ 20 à 30 min). La qualité du réactif est vérifiée par IR (disparition de la bande C=N de l'hydrazone de départ) et éventuellement RMN ¹H. On prélève à la seringue et on verse 22 ml de solution (à 0.25 M/l) dans neuf tubes à essais munis de bouchons à jupes et purgés sous N₂ ou Ar. Trois sont placés dans un piège acétone/CO₂ à -78°, 3 dans la glace, 3 sont maintenus à température ambiante.

On prépare une solution de 9 g (~ 45 mmoles) de chalcone en solution dans 90 ml de THF. 10 ml de solution sont introduits à la seringue dans chaque tube (réactif/énone = 1). On effectue des hydrolyses à t = 15 min, 3h, 14h (NaCl, H₂O + HCl 2N jusqu'à pH 6-7), extrait par 3 x 20 ml d'Et₂O. Les échantillons sont séchés, filtrés et évaporés à la trompe (sauf un témoin de ~ 5-10 ml

réservé pour l'analyse CCM). Les échantillons récupérés [-78°: 1.08 g (15 min), 1.03 g (3h), 1.05 g (14h); 0°: 1.26 g (15 min), 1.07 g (3h), 1.17 g (14h); 20°: 1.10 g (15 min), 1.04 g (3h), 1.08 g (14h)] sont ensuite analysés par IR et RMN, repris en solution et comparés aux échantillons témoins (CCM sur silice fluorescente, 2 éluions éther de pétrole/Et₂O: 88/12). Les solutions étant homogènes, nous avons généralement procédé dans les autres expériences par prélèvements sur un même milieu réactionnel (0°, 20°: 1 min, 15 min, 30 min, 1h, 3h, 5h, 19h par exemple). La séparation des constituants a été effectuée sur un mélange (0°, 3h) (c/chalcone = 3/2) et les fractions obtenues sont dans l'ordre des R_f décroissants. La chalcone: 100 mg; 1,4 11: 470 mg; 1,2 9: 206 mg; 1,4 10: 21 mg.

Diméthyl - 2, 2 diphenyl - 3, 5 hydroxy - 3 pentène - 4 nitrile 9 (C₁₉H₁₉NO, M = 277) IR (CCl₄): 2210(C=N), 3450(OH_{ass.}), 3595 cm⁻¹ (OH). RMN ¹H (CDCl₃, TMS) δ: 1.27 (s, 3H, Me), 1.30 (s, 3H, Me), 6.75-7.0 (système AB, 2H, J_{AB} = 16 Hz), 7.1-7.8 (m, 10H, Ph), ~ 2.45 (s, 1H, OH). Diméthyl - 1, 1 (diméthyl - 2, 2 diphenyl - 3, 5 oxo - 5 pentyldène) - 2 hydrazine 10 (C₂₁H₂₆N₂O, M = 322), IR (CCl₄): 1690(C=O), 2775 cm⁻¹ (N-Me). RMN ¹H (CDCl₃, TMS) δ: 1.00 (s, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 2.66 (s, 6H, NMe₂), 3.45 (système ABC, 3H, CH₂-CH), 7.20 (s, 5H, Ph-CH), 7.20-8.0 (m, 2H+3H, Ph-CO). Diméthyl - 2, 2 diphenyl - 3, 5 oxo - 5 pentane nitrile 11 (C₁₉H₁₉NO, M = 277), UV (EtOH) $\lambda(\epsilon)$: 278 (1060), 242 nm (12600). IR (CCl₄): 1690 (C=O), 2210 (C=N). RMN ¹H (CDCl₃, TMS) δ: 1.17 (s, 3H, Me), 1.43 (s, 3H, Me), 3.3-4.08 (système ABC, 3H, CH₂CH), 7.1-8.1 (m, 2H+8H, Ph).

Dosage par absorption densitométrique UV. On peut utiliser les courbes d'étalonnage précédemment obtenues entre la chalcone et les dérivés 1, 4 à fonction Ph-CO [Ph-CO-CH₂CH(Ph)-R où R est un substituant d'absorption UV négligeable] et entre dérivés d'addition 1,2 et 1,4 on obtient des courbes donnant le rapport du nombre de moles (chalcone 1,4 ou 1,2/1,4) en fonction du rapport des aires (chalcone/1, 4 ou 1, 2/1,4 respectivement). Cette technique par CCM permet de détecter les très faibles quantités de produits d'addition mais reste très imprécise pour la détermination de la valeur absolue des pourcentages, en particulier pour ceux < 10 où l'erreur peut dépasser 100%.

Dosage par RMN, par mesure de l'intégration Σ des différents signaux: le singulet à 2.66 ppm correspond à six protons NMe₂ de 10 (Σ₁); les pics entre 0.9 et 1.45 correspondent à six protons C(Me)₂ de 9, 10 et 11 (Σ₂); le massif entre 3.2 et 4.2 ppm correspond à trois protons des systèmes CH₂-CH(Ph) des dérivés d'addition 1.4 (10 et 11) (Σ₃); et le massif entre 6.6 et 8.2 ppm correspond à douze protons (Ph-CH=CH-C-Ph) de la chalcone et de 9 à 10 protons (2 Ph) de 11 et à onze protons (2 Ph et CH=N) de 10 (Σ₄). Nous avons donc comme intégration ramenée à un proton: 1H de 10 = x = Σ₁/6; 1H de 11 = y = Σ₃/3 - x; 1H de 9 = z = (Σ₂/6) - x - y; 1H de 1 = v = (Σ₄ - 12z - 10y - 11x)/12. Ces valeurs ramenées en pourcentage permettent de doser les quatre constituants du mélange (x + y + z + v = 100%; add ,12/add 1,2 + 1,4 = 100 z/x + y + z).

Condensation des hydrazones métallées avec la chalcone à partir du réactif [Me-CH=CH=N-N(Me)₂]⁺Li⁻

Après une durée de contact de 1h (20°) entre les réactifs, le rendement par rapport à l'énone n'augmente plus. Nous avons effectué une séparation sur colonne d'alumine (éther de pétrole 40-60°/Et₂O de force éluante croissante). Nous récupérons les produits de départ, puis l'ensemble des produits de condensation (100% Et₂O). Diméthyl - 1, 1 (hydroxy - 3 méthyl - 2 diphenyl - 3, 5 pentène - 4 ylidène) - 2 hydrazine 12 (C₂₀H₂₄N₂O, M = 308): RMN ¹H (C₆D₆, TMS) δ(90MHz): 1.08 (d, 3H, CH-Me, J ~ 7 Hz), 2.24 (s, 3H, NMe), 2.36 (s, 3H, NMe), ~ 3.0 (d.d, 1H, CHMe), ~ 4.5 (s élargi, 1H, OH), 6.3 (d, 1H, CH=N, J = 5.25 Hz), 6.54-6.80 (système AB, 2H, CH=CH, J_{AB} = 15, 75 Hz). Diméthyl - 1, 1 (méthyl - 2 diphenyl - 3, 5 oxo - 5 pentyldène) - 2 hydrazine 14 (C₂₀H₂₄N₂O, M = 308): RMN ¹H (C₆D₆, TMS) δ(90 MHz): 1.25 (d, 3H, CH-Me, J ~ 7 Hz), 2.24 (s, 3H, NMe), 2.40 (s, 3H, NMe), ~ 3.0 (m, 1H, CHMe), 3.29-3.39 (~ partie AB d'un système ABX, 2H, CO-CH₂, J_{AB} = 16 Hz, J_{AX} = 2.6 Hz, J_{BX} = 6.8 Hz), 3.71 [m(partie X dédoublée), 1H, CH-Ph, J_{CHPh/CHMe} ~ 6.5 Hz], 6.5 (d, 1H, CH = N, J ~ 6 Hz). 12 + 14: IR (CCl₄): 1620(C=C), 1670(C=N), 1690(PhCO), 2780(NMe₂), 3380 cm⁻¹ (OH ass.)

Le dosage de 12 et 14 a été effectué en RMN à partir des intégrations comparées des protons à 3.71 ppm [14 (1,4)] et 4.5 ppm [12 (1,2)], des doublets des méthyles à 1.25 [14] et 1.08 ppm [12], des méthyles du groupe NMe₂ à 2.24 et 2.40 [14] ou 2.24 et 2.36 ppm [12] du proton CH=N à 6.16 ppm [14] ou à 6.3 ppm [12] et il conduit à une valeur moyenne 12/14 (62/38).

Condensation des hydrazones metallées avec la cyclohexenone à partir du réactif c

Après avoir effectué les condensations de manière classique, les divers prélèvements sont étudiés en CPG (colonne NPGS à 160°, inj. 220°, débit 40 ml/min) et montrent, après les produits de tête, la présence de deux pics d'inégale importance: pic 1/pic 2 (17/16): à -78° 79/21 (2 min), 80/20 (30 min), 80/20 (2h), 74/36 (4h), 78/22 (20h), à 0° 92/8 ± 1 en moyenne, à 20° 92/8 (2 min, 30 min, 2h), 84/16 (4h), 73/27 (20h). La présence de cyclohexénone est observée en CPG et CCM (en particulier à -78° et à 0°) mais ne peut être dosée par RMN car les échantillons sont évaporés au vide de la trompe à eau; dans les prélèvements 20°-4h et 20°-20h il apparaît, à l'extraction par Et₂O, un précipité blanc qui peut être solubilisé dans le chloroforme et qui correspond à un produit polycondensé. La chromatographie couplée à la spectrométrie de masse donne pour le pic 1, M ~ 165 et pic 2, M ~ 210. Ces deux pics ont été attribués aux composés d'addition 1,2 à fonctions nitrile et hydrazone 17 et 16 respectivement (séparés par CPG préparative sur Carlo-Erba GV, colonne SE30, 150°).

Méthyl - 2 (hydroxy - 1 cyclohexène - 2 yl) - 2 propanenitrile 17 (C₁₀H₁₅NO, M = 165): IR (CCl₄, M/200): 3621 et 3612 (rotamères OH), 3030 (CH éthylénique), 2238.5 cm⁻¹ (C≡N). RMN ¹H (C₆D₆, TMS) δ: 1.01 (s, 3H, Me), 1.10 (s, 3H, Me), 0.75-1.67 (massif, 6H, -(CH₂)₂-), 5.75 (s, 2H, CH=CH). Diméthyl - 1, 1 [(hydroxy - 1 cyclohexène - 2 yl) - 2 isobutylidène] - 2 hydrazine 16 (en mélange): IR (CCl₄, M/20): 3615 (OH), 2770 (N-Me₂), 1680, 1650 cm⁻¹ (CH=N, CH=CH). RMN (C₆D₆, TMS): 2.57 (s, 6H, NMe₂), 3.0 (s, 1H, OH), 5.9 (s élargi, 2H, CH=CH), 6.67 (s, 1H, CH=N).

Dosage par RMN: Les pics entre 0.9 et 1.4 ppm correspondent à six protons C(Me)₂ des produits 16, 17 (addition 1,2) et 18, 19 (addition 1,4) éventuellement, le singulet à 2.57 à 6H de 16 (et 18), le singulet à 6.67 à 1H de 16 (et 18), le massif à 5.75 à 2H de 17, le massif entre 5.6 et 6 à 2H de 16 + 17. Le rapport des intégrations ramenées à un proton permet de donner les résultats suivants: 1,2 ≥ 90% (17 ≥ 85%, 16 ≤ 15%), 18 + 19 ≤ 10%.

Condensation des hydrazones metallées avec la cyclohexenone à partir du réactif d

Elle peut conduire aux dérivés 20, 21 (addition 1,2) et 22, 23 (addition 1,4). Les dosages sont effectués, comme précédemment, sur les mélanges dont les caractéristiques sont les suivantes: IR (CCl₄, M/20): 3615 et 3420 (OH), 2770 (N-Me₂), 2225 (C≡N), 1715, 1685, 1650 cm⁻¹. RMN (CDCl₃, TMS) δ [intégration]: 1.0-1.6 (3d, 3H, CH-Me, J ~ 6.5 Hz, [Σ₁]), 2.4 (m, 1H, CHMe), 2.70 (s, 6H, NMe₂, [Σ₂]), ~ 3.5 (s, élargi, 1H, OH [Σ₃]), 5.7 (massif non résolu, 2H, CH=CH, [Σ₄]), 6.5 (d, 1H, CH=N, [Σ₅]).

Dosage RMN: Σ₄/2Σ₁/6 = % d'addition 1,2 (erreur maximale 72 < 1-2 < 95%, t 1 min, 0°, par exemple); Σ₂/6Σ₄/2 ou Σ₂/Σ₄/2 =

% structure à fonction CH=N-NMe₂ [-CH=N/C≡N ~ 55-45 (± 10) quelle que soit la réaction].

BIBLIOGRAPHIE

- ¹G. Stork et S. Dowd, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2178 (1963).
- ²G. Wittig, H. D. Frommelt et P. Suchanek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2**, 683 (1963).
- ³G. Wittig et P. Suchanek, *Tetrahedron, Suppl.* **8**, Part I **22**, 347 (1966).
- ⁴G. Wittig et H. Reiff, *Angew. Chem. Int. Ed.* **7**, 7 (1968).
- ⁵E. J. Corey et D. Enders, *Tetrahedron Letters* **3** et **11** (1976); *Chem. Ber.* **111**, 1337 et 1362 (1978).
- ⁶T. Cuvigny, M. Larcheveque et H. Normant, *Tetrahedron Letters* **1237** (1974).
- ⁷A. Brandstrom, *Arkiv. Kemi.* **6**, 155 (1954).
- ⁸H. O. House, W. C. Liang et P. D. Weeks, *J. Org. Chem.* **39**, 3102 (1974).
- ⁹H. Ahlbrecht, E. O. Duber, D. Enders, H. Eichenauer et P. Weuster, *Tetrahedron Letters* **3691** (1978).
- ¹⁰J. Thomas, *J. Org. Met. Chem.* **101**, 249 (1975).
- ¹¹G. Buchi et H. Wuest, *J. Org. Chem.* **34**, 1122 (1969).
- ¹²K. Takabe, H. Fujiwara, T. Katagiri et J. Tanaka, *Tetrahedron Letters* **1239** (1975).
- ¹³T. Cuvigny, J. F. Leborgne, M. Larcheveque et H. Normant, *Synthesis*, **237** (1976).
- ¹⁴A. I. Meyers, G. S. Poindexter et Z. Brich, *J. Org. Chem.* **43**, 892 (1978) (et réfs citées).
- ¹⁵J. Bertrand, N. Cabrol, L. Gorrichon-Guigon et Y. Maroni-Barnaud, *Tetrahedron Letters* **4683** (1973).
- ¹⁶A. G. Schultz et Ying K. Yee, *J. Org. Chem.* **41**, 4044 (1976).
- ¹⁷J. Bertrand, L. Gorrichon et P. Maroni, *Tetrahedron Letters* **4207** (1977).
- ¹⁸K. Ogura, M. Yamashita et G. Tsuchihashi, *Ibid.* **1303** (1978).
- ¹⁹E. H. Cordes et W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2843 (1963).
- ²⁰J. Hine, J. C. Craig, Jr., J. G. Underwood et F. A. Via, *Ibid.* **92** 5194 (1970).
- ²¹R. M. Pollack et M. Brault, *Ibid.* **98**, 247 (1976) et réfs citées.
- ²²R. M. Pollack, R. H. Kayser et J. R. Damewood, *Ibid.* **99**, 3232 (1977).
- ²³E. J. Corey et S. Knapp, *Tetrahedron Letters* **3667** (1976).
- ²⁴E. J. Corey et S. Knapp, *Ibid.* **4687** (1976).
- ²⁵D. Enders et H. Eichenauer, *Ibid.* **191** (1977).
- ²⁶G. A. Olah, J. Welch, G. K. Suryaprakash et Tse-Lok Ho, *Synthesis* **808** (1976).
- ²⁷G. A. Olah et J. Welch, *Ibid.* **809** (1976).
- ²⁸E. Vedejs et W. T. Stolle, *Tetrahedron Letters* **135** (1977).
- ²⁹H. O. House et K. A. J. Snoble, *J. Org. Chem.* **41**, 3076 (1976).
- ³⁰J. Bertrand, Doctorat d'Etat (en cours), Toulouse.
- ³¹H. O. House et P. Weeks, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 2770 (1975).
- ³²E. C. Ashby et T. L. Wiesemann, *Ibid.* **100**, 3101 (1978).
- ³³M. Brault, R. H. Kayser et R. M. Pollack, *J. Org. Chem.* **43**, 4709 (1978).
- ³⁴R. R. Fraser, J. Banville et K. L. Dhawan, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 7999 (1978).