

SUR LES ORGANOMETALLIQUES ISSUS DE THIOAMIDES

I. REACTIVITE AVEC LES ALDEHYDES ET CETONES; STEREOCHIMIE DE LA CONDENSATION AVEC LA *t*-BUTYL-4 CYCLOHEXANONE ET LE BENZALDEHYDE

CLAUDE GOASDOUE, NICOLE GOASDOUE, MARCEL GAUDEMAR,

Laboratoire de Synthèse Organométallique, Université Pierre et Marie Curie, Bâtiment F, 4, Place Jussieu, F-75230 - Paris Cedex 05 (France)

et MARGARITA MLADENOVA

Institut de Chimie Organique, Académie Bulgare des Sciences, Sofia 1113 (Bulgarie)

(Reçu le 13 juin 1980)

Summary

Organometallic compounds derived from thioamides $RCH_2CSN(R^3)_2$ condense normally with aldehydes and saturated ketones. Condensation with 4-*t*-butylcyclohexanone leads predominantly to equatorial attack by the organometallic compound. These results suggest that the organometallic structure is $RCH=C(SM)N(R^3)_2$.

The stereoselectivity of the reaction with benzaldehyde depends on R and R^3 ; a mechanism for the formation of β -hydroxythioamides is discussed.

Résumé

La réactivité d'organométalliques dérivant de thioamides $RCH_2CSN(R^3)_2$ est étudiée vis-à-vis de divers dérivés carbonyles. Lors de la condensation avec la *t*-butyl-4 cyclohexanone, une nette stéréosélectivité en faveur de l'entrée équatoriale des métalliques est observée. Ces résultats sont en accord avec une structure éne-thiolate des organométalliques: $RCH=C(SM)N(R^3)_2$.

La stéréosélectivité de la réaction avec le benzaldéhyde dépend de la nature de R et R^3 . Un mécanisme de formation des β -hydroxythioamides est proposé.

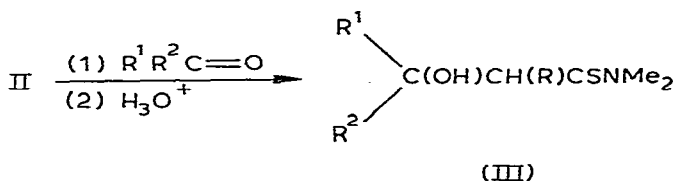
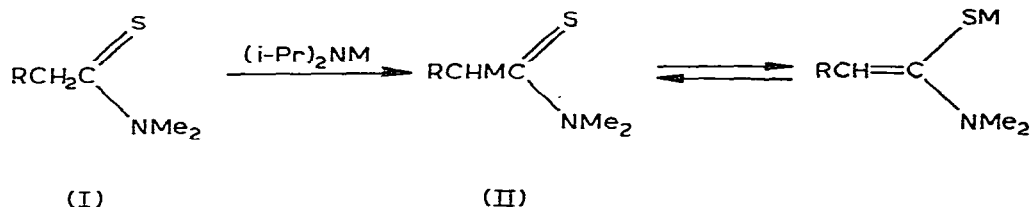
Les thioamides sont des produits dont l'étude est actuellement en plein développement [1], mais quelques auteurs seulement se sont intéressés à leur utilisation comme source de carbanions fonctionnels: Seebach et coll. [2] ont décrit la préparation et la réactivité de *N,N*-dialkylthioformamides $LiCSNR_2$. Chauvin

et Mollier [3] ont préparé l'organomagnésien issu de $C_6H_5CH_2CSNMe_2$ et l'ont opposé à quelques aldéhydes et cétones. Enfin, Brandsma et coll. ont utilisé les dérivés sodés ou lithiés de thioamides pour atteindre, par alkylation, des cétènes *S*-acétals [4] et très récemment des vinylthiosilanes [5].

En revanche, la réactivité des organométalliques dérivant des thioamides RCH_2CSNMe_2 , vis-à-vis des dérivés carbonylés saturés ou insaturés n'a pas été étudiée; il était donc intéressant, dans le cadre d'un travail d'ensemble sur les organométalliques fonctionnels, d'examiner cette réactivité et de la comparer à celle des réactifs d'Ivanov et de Reformatsky correspondants.

I. Condensation avec les aldéhydes et cétones saturés

Nous rapportons ici le comportement des organométalliques issus de thioamides vis-à-vis de divers aldéhydes et cétones (Schéma 1).



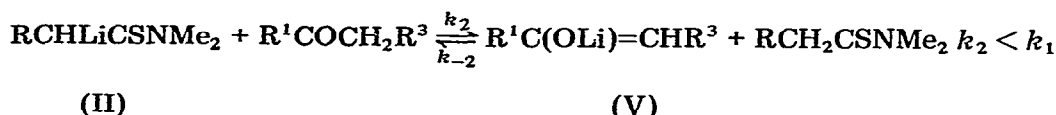
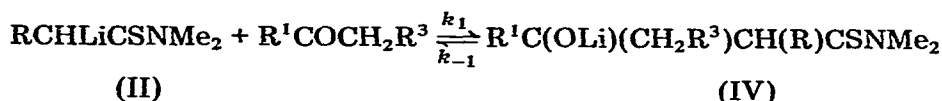
(II, M = Li, MgCl)

SCHEMA 1. L'organométallique intermédiaire (II, M = Li, MgCl) peut exister sous forme carbéniate ou énethiolate ou à l'état d'équilibre énethiolate-carbéniate. Dans le cas où $R = C_6H_5$, l'étude par RMN de la solution organométallique II est en faveur de la forme énethiolate.

Les dérivés lithiens ou magnésiens se préparent très facilement en opposant les thioamides au diisopropylamidure de lithium ou de magnésium dans l'éther à -15°C (ou dans le THF, pour $R = H$, car le thioamide correspondant est insoluble dans l'éther). Les solutions organométalliques sont stables à cette température.

Le Tableau 1 montre que les β -hydroxythioamides attendus sont obtenus avec de bons rendements.

Lorsque la condensation est faite avec une cétone énolisable, l'addition et l'énolisation sont concurrentes (Schéma 2).

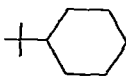


SCHEMA 2

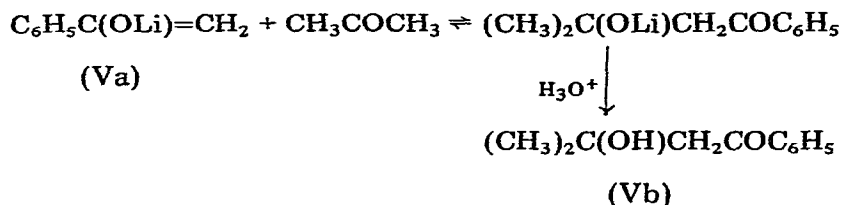
En effet, le rendement en hydroxythioamides diminue lorsque la durée réactionnelle augmente (essais 9 à 11); par ailleurs, si l'on reforme l'alcoolate IV par action de $i\text{-Pr}_2\text{NLi}$ sur l'alcool correspondant ($\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R} = i\text{-Pr}$), celui-ci évolue au bout d'un certain temps vers l'énolate Va qui peut être piégé par une cétone [6] (Schéma 3).

TABLEAU 1

SYNTHÈSE DE β -HYDROXYTHIOAMIDES $\begin{matrix} \text{R}^1 \\ \diagdown \\ \text{C(OH)CH(R)CSNMe}_2 \\ \diagup \\ \text{R}^2 \end{matrix}^c$

(III)					
Essais	R^1	R^2	R	Temps (min)	Rdt. (%) ^b
1	C_6H_5	H	H	30	85
2	C_6H_5	H	CH_3	30	80 ^a
3	C_6H_5	H	C_2H_5	30	90 ^a
4	C_6H_5	H	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	30	90 ^a
5	C_6H_5	H	C_6H_5	30	90 ^a
6	C_6H_5	CH_3	H	5	75
7	C_6H_5	CH_3	CH_3	5	73 ^a
8	C_6H_5	CH_3	C_2H_5	5	83 ^a
9	C_6H_5	CH_3	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	3	60 ^a
10				30	51
11				720	0
12			H	15	65
13	C_6H_5	C_6H_5	H	720	96
14	C_6H_5	C_6H_5	CH_3	720	75
15	C_6H_5	C_6H_5	C_2H_5	720	68
16	C_6H_5	C_6H_5	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	720	40
17			H	15	73
18			CH_3	15	90 ^a
19			C_2H_5	15	85 ^a
20			$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	15	90 ^a
21			C_6H_5	5	91 ^a

^a Mélange de 2 diastéréoisomères; voir Tableau 3. ^b Rendements en produits recristallisés purs. ^c Synthèses effectuées avec RCHLiCSNMe_2 à -25°C .



SCHEMA 3

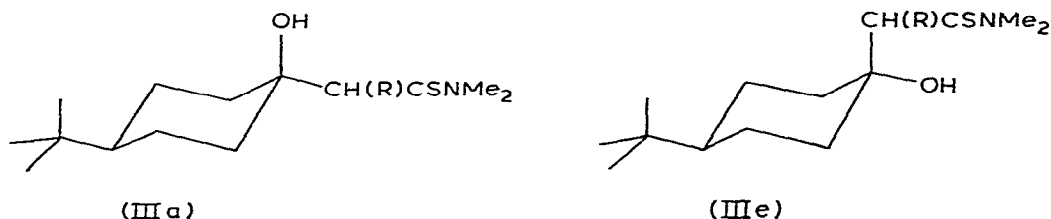
Le cétole Vb correspondant a été isolé avec un rendement de 73% (voir partie expérimentale).

II. Stéréochimie de la condensation avec la t-butyl-4 cyclohexanone et le benzaldéhyde

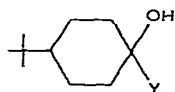
Différents auteurs [7] ont montré que la stéréosélectivité observée lors des réactions de divers nucléophiles avec le benzaldéhyde, ainsi que la proportion de l'attaque axiale (ou équatoriale) sur la t-butyl cyclohexanone, dépendaient essentiellement de la nature énolate ou carbéniate du nucléophile. Les organométalliques issus de thioamides pouvant exister sous forme carbéniate ou énéthiolate, il nous a donc paru intéressant d'apporter de nouvelles informations stéréochimiques sur ce type de réaction et d'étudier l'influence de divers facteurs sur une stéréosélectivité éventuelle.

A. Condensation avec la t-butyl-4 cyclohexanone

(1) *Identification des isomères et résultats.* Les résultats des condensations des organométalliques issus des thioamides avec la t-butyl-4 cyclohexanone, conduisant aux couples d'isomères IIIa et IIIe, sont résumés dans le Tableau 2.



Tous les mélanges ont été dosés par spectrographie de RMN. L'attribution des signaux correspondant à IIIa et IIIe a été faite d'après le déplacement chimique de $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ dans C_6H_6 ou dans C_6D_6 ; il a été en effet montré [7c] sur de nombreux exemples du type:



(Y = H, CH_2R , $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, CH_2COOR , CH_2CONR_2 , CH_2CN , CH_2COOH) que, dans ces solvants, les groupes t-butyl résonnent à champs nettement différents et que $\delta((\text{CH}_3)_3\text{C})$ (IIIe) < $\delta((\text{CH}_3)_3\text{C})$ (IIIa).

(2) *Interprétation des résultats.* Nous pouvons constater une stéréosélectivité

TABLEAU 2

CONDENSATION DE RCH(M)CSNMe_2 AVEC LA *t*-BUTYL-4 CYCLOHEXANONE

R	M	Solvant	Conditions		Rdt. (%)	IIIa/IIIe ^a dans le mélange
			<i>t</i> (°C)	durée (min)		
H	Li	THF	-25	15	73	75/25
CH ₃	Li	éther	-25	15	90	88/12
CH ₃	Li	THF, HMPT	-60	5	77	95/5
C ₂ H ₅	Li	éther	-25	15	85	88/12
C ₂ H ₅	Mg	THF	-15	25	75	90/10
(CH ₃) ₂ CH	Li	éther	-25	5	90	>95/5
(CH ₃) ₂ CH	Li	éther	-25	30	50	>95/5
(CH ₃) ₂ CH	Li	éther	-25	720	0	—
C ₆ H ₅	Mg	DMM	-40	15	43	85/15
C ₆ H ₅	Mg	THF	-40	15	57	82/18
C ₆ H ₅	Mg	THF, HMPT	-60	3	40	85/15
C ₆ H ₅	Li	éther	-40	5	91	83/17

^a Nous avons vérifié que, dans les conditions indiquées ci-dessous, la réaction était sous contrôle cinétique.

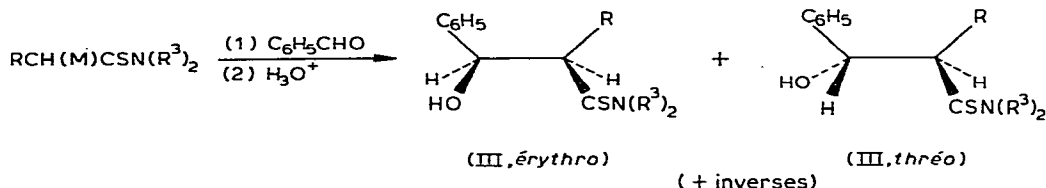
importante en faveur de l'entrée équatoriale des organométalliques RCH(M)-CSNMe_2 . Remarquons, de plus, que cette stéréosélectivité ne dépend pas de la nature du cation associé et même du solvant (contrairement aux organométalliques dérivant de CH_3COOR).

Seyden-Penne et coll. [7b] ont interprété les résultats obtenus lors des condensations de divers nucléophiles avec les cyclohexanones conformationnellement homogènes, en avançant l'hypothèse que les carbénates (anions "durs" à charge localisée) orienteraient l'attaque, sous contrôle de charge, du côté axial par suite de la dissymétrie de la LUMO; au contraire, les énolates (entités planes à charges délocalisées, "molles") seraient responsables d'une attaque sous contrôle orbitalaire, les effets stériques provoquant alors une entrée équatoriale préférentielle.

En nous reportant aux conclusions tirées par ces auteurs, nos résultats sont en faveur d'une structure énethiolate pour les organométalliques issus de thioamides (structure corroborée par les résultats de Brandsma et coll. [4,5] et par RMN C^{13} des solutions organométalliques).

B. Condensation avec le benzaldéhyde

Lors de la condensation du benzaldéhyde avec les organométalliques issus de thioamides nous nous trouvons dans une situation diastéréogène conduisant aux β -hydroxythioamides $RS(SR)$ (*thréo*) et $RR(SS)$ (*érythro*) (est appelé *érythro* le composé pour lequel on observe, sur les deux carbones asymétriques, la succession dans le même sens des groupes dans l'ordre de priorité et l'inverse

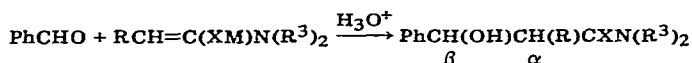


pour le dérivé *thréo*. L'ordre de priorité des groupes est celui défini par la règle séquentielle). C'est une situation similaire à celle de la réaction de Reformatsky (ou d'Ivanov) pour laquelle de nombreux travaux ont été effectués en vue d'expliquer les résultats contradictoires obtenus, et de proposer un mécanisme [8 et réf. citées]; aucune publication ne permet, cependant, de résoudre définitivement ces problèmes.

(1) *Identification des isomères*. Dans un premier temps nous nous sommes attachés à déterminer la configuration des diastéréoisomères obtenus. La structure *thréo* ou *érythro* des isomères (isolés à l'état de pureté par CLHP préparative sur silice) a été déduite par corrélation chimique et par examen de leurs spectres de RMN.

Rappelons que la configuration des β -hydroxyesters diastéréoisomères $C_6H_5CH(OH)CH(CH_3)COOCH_3$, ainsi que celle des β -hydroxyacides correspondants a été déterminée rigoureusement [9a]. A partir de ces configurations connues, et à l'aide de la spectrographie IR et de RMN, Jacques et coll. [9] ont déduit la structure de plusieurs couples de diastéréoisomères de type $C_6H_5CH(OH)CH(R)X$ ($X = COOR', CONH_2, CN$). Leur travail est basé sur les différences de constantes de couplage $J(H_\alpha H_\beta)$ et des déplacements chimiques $\delta(H_\beta)$ des 2 isomères $C_6H_5CH_\beta(OH)CH_\alpha(R)X$. Les auteurs montrent que $J(H_\alpha H_\beta)$ est très sensible à la nature de R. Pour un groupement peu encombrant ($R = CH_3, C_2H_5$) $J_{érythro} < J_{thréo}$. De plus, $J_{thréo}$ diminue au fur et à mesure que le groupe R devient plus volumineux. Cette variation de la constante de couplage en fonction de la taille de R est due, selon les auteurs, à une chélation plus ou moins facile entre l'hydrogène du groupe OH et la fonction X.

TABLEAU 3



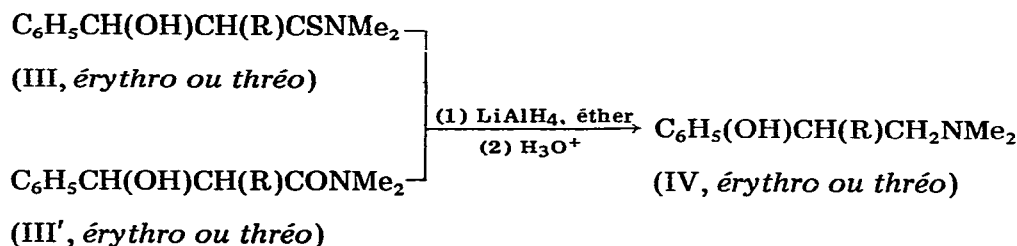
SPECTRES DE RMN DES COMPOSES β -HYDROXYLES DIASTEREOISOMERES ET BILAN DE LEUR FORMATION

Essais	R	R ³	X	<i>Thréo</i>		<i>Erythro</i>	
				% dans le mélange	$J(H_\alpha H_\beta)$ (Hz)	% dans le mélange	$J(H_\alpha H_\beta)$ (Hz)
1	CH ₃	CH ₃	S	37 ^a	7.3	63	2.5
	CH ₃	CH ₃	O	43 ^a	6.2	57	3.1
2	C ₂ H ₅	CH ₃	S	37 ^a	5.8	63	3.9
	C ₂ H ₅	CH ₃	O	43 ^a	6.2	57	4.2
3	(CH ₂) ₂ CH	CH ₃	S	100 ^a	2.9	—	—
	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	O	100 ^a	2.5	—	6.6 ^b
4	C ₆ H ₅	CH ₃	S	80 ^{a, c}	9.0	20	2.2
	C ₆ H ₅	CH ₃	O	^d	8.0	^d	3.2
5	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	S	15 ^a	7.5	85	2.5
6	(CH ₃) ₂ CH	(CH ₃) ₂ CH	S	60 ^{a, e}	2.4	40	2.4

^a Mélange obtenu lors de la synthèse organolithienne, 30 min à -25°C. ^b $J(H_\alpha H_\beta)$ déterminé sur un mélange obtenu par synthèse de Reformatsky à partir de l' α -bromamide correspondant (dans ce cas % *érythro*/*thréo* 50/50). ^c Spectre RMN enregistré dans CS₂, DMSO (50/50). ^d Mélange obtenu par réaction d'Ivanov selon réf. 13d. ^e Attribution *érythro*/*thréo* d'après les valeurs de R_f en chromatographie; confirmée par RMN du ¹³C et influence de l'addition de lanthanides en RMN ¹H (résultats non publiés).

Nous avons fait des observations analogues dans le cas des β -hydroxythioamides et amides correspondants (Tableau 3).

Il a été, de plus, vérifié que la réduction par LiAlH_4 des stéréoisomères purs (ou du mélange) des β -hydroxythioamides et amides conduisait aux mêmes γ -hydroxyamines IV (Schéma 4).



SCHEMA 4

L'attribution de la configuration de chacun des isomères (*érythro* ou *thréo*) par RMN est aussi confortée par chromatographie sur couche mince. Palamareva et coll. [10] ont montré sur 39 paires de diastéréoisomères de type $\text{ArCH}(\text{X})\text{-CH}(\text{Y})\text{Ar}'$ que, dans tous les cas, le R_F de l'isomère *érythro* est supérieur à celui du *thréo* correspondant, ceci quelle que soit la polarité de l'éluant ou la formation de liaisons hydrogènes entre X et Y. Nous retrouvons un résultat identique avec les β -hydroxythioamides et amides de type $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{R})\text{X}$, quel que soit R, $R_F \text{ érythro} > R_F \text{ thréo}$. Un résultat similaire a été observé récemment pour des couples de β -hydroxyesters $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{R})\text{COOR}'$ avec $\text{R} \neq \text{Ar}$ [11]. D'après la littérature [12] l'adsorption est principalement influencée par la nature des groupes hydroxylés et par celle de X, et elle est indépendante de R.

(2) *Influence de divers paramètres.* Il a été montré que l'orientation stéréochimique de la réaction de Reformatsky et d'Ivanov dépendait de la température, du solvant, du métal [8,13]. Nous avons donc étudié l'influence de ces divers paramètres dans le cas de la condensation avec le benzaldéhyde. Les résultats sont consignés dans les Tableaux 4 et 5.

Ces essais montrent que l'orientation stéréochimique de la réaction, pour un thioamide donné, dépend essentiellement de la nature du métal associé

TABLEAU 4

INFLUENCE DU METAL SUR LE RAPPORT *érythro*/*thréo* (E/T) DES β -HYDROXYTHIOAMIDES

Métal	R = CH ₃		R = C ₂ H ₅		R = CH(CH ₃) ₂		R = C ₆ H ₅	
	E/T ^a	Rdt. (%)	E/T ^a	Rdt. (%)	E/T ^a	Rdt. (%)	E/T ^b	Rdt. (%)
Li (éther)	63/37	80	63/37	90	—/100	90	22/78	75
Mg (THF)	80/20	78	82/18	80	—/100	85	66/34	39
Mg (DMM)	—	—	—	—	—	—	62/38	54

^a 30 min à -25°C . ^b 20 min à -60°C .

TABLEAU 5

INFLUENCE DE LA TEMPERATURE ET DU SOLVANT SUR LE RAPPORT E/T

Temps (min)	Température (solvant, M) (°C)	R = C ₆ H ₅		R = (CH ₃) ₂ CH	
		E/T	Rdt. (%)	E/T	Rdt. (%)
20	-60 (THF, Mg)	66/37	39	—	—
2	0 (THF, Mg)	44/56	72	—	—
2	45 (THF, Mg)	30/70	89	—	—
5	0 (DMM, Mg)	40/60	95	—	—
30	-30 (éther, Li)	—	—	-/100	90
30	40 (THF, Li)	—	—	-/100	70

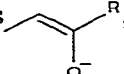
et de la température. Le remplacement du lithium par le magnésium augmente la sélectivité en faveur de l'isomère *érythro* (lors du remplacement par le zinc les rendements diminuent considérablement et les résultats ne sont pas significatifs). Le solvant a une moindre importance.

Nous retrouvons d'autre part, pour un métal donné, un résultat comparable à celui observé lors de la réaction de Reformatsky avec les esters, amides ou nitriles α -bromés: la stéréosélectivité est assez faible pour R = CH₃, C₂H₅ et elle est alors en faveur de l'isomère *érythro*. Pour R = C₆H₅, (CH₃)₂CH la stéréosélectivité s'inverse en faveur de l'isomère *thréo* et elle devient très forte.

(3) *Essai d'interprétation.* Avant tout essai d'interprétation des résultats il est important de savoir si les hydroxythioamides obtenus reflètent le cours cinétique de la réaction, ou, dans le cas contraire, une équilibration plus ou moins avancée des alcoolates. Nous avons donc vérifié qu'un stéréoisomère pur d'un hydroxythioamide C₆H₅CH(OH)CH(R)CSNMe₂ (pour R = C₆H₅, (CH₃)₂CH, CH₃, C₂H₅), transformé en alcoolate par un équivalent de (i-Pr)₂NLi, ne s'équilibrait pas dans toutes les conditions expérimentales du Tableau 4.

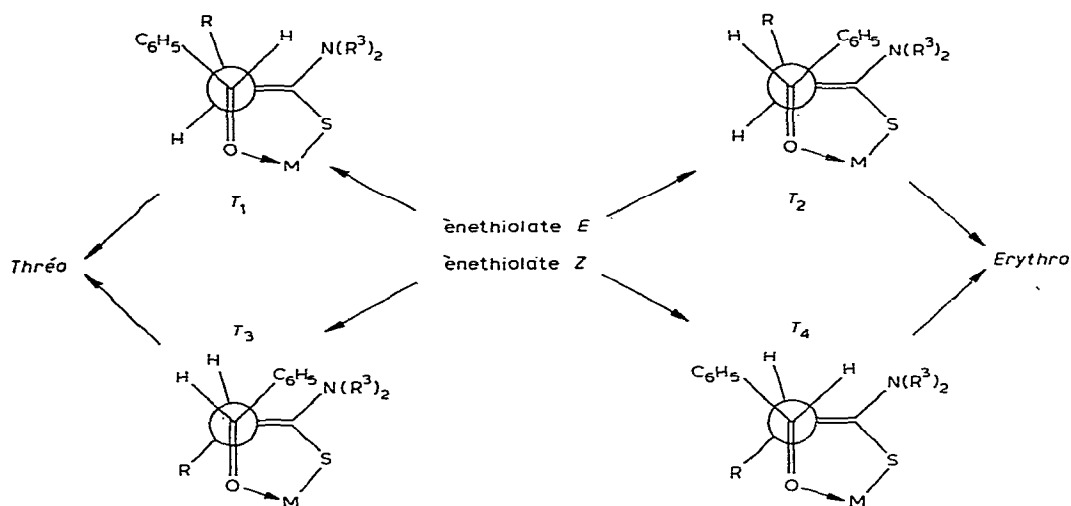
Lors de l'addition de l'organométallique au dérivé carbonylé, plusieurs types d'état de transition peuvent être envisagés selon que le réactif est un énethiolate plan RCH=C(SM)N(R³)₂, ou une entité C métallée pyramidale RCH(M)CSN(R₃)₂. Les résultats obtenus précédemment lors de la condensation avec la t-butyl-4-cyclohexanone étant en accord avec une forme énethiolate, nous ne retiendrons que les états de transition correspondant à cette structure.

Dans l'hypothèse de cette structure plane énethiolate, nous nous trouvons confrontés au problème de la géométrie de ce dernier. Des travaux récents sur la stéréochimie de la condensation aldolique ont montré que les deux stéréoisomères *E* et *Z* d'un énolate étaient susceptibles d'avoir un comportement différent vis-à-vis d'un dérivé carbonylé: Dubois et coll. [14] ont montré que l'énolate lithien *Z* de la pentanone-3 conduisait principalement à l'aldol *érythro* et l'énolate *E* principalement au *thréo*. En revanche House et coll. [15 et réf. citées] ont observé que l'addition de sels de zinc ou de magnésium à un énolate de lithium préformé conduisait préférentiellement à l'isomère *thréo*, quelle que soit la géométrie de l'énolate.

Récemment, Heathcock et coll. [16], ont décrit une excellente diastéréosélectivité avec des énolates , où R est un groupe encombrant; lorsque

R devient plus petit la stéréosélectivité diminue ou disparaît. Tout dernièrement Evans et coll. [17] ont observé des résultats en contradiction avec ceux de Heathcock en utilisant des énolates de dialkyl-bore (pas d'influence de la taille de R sur la diastéréosélectivité); ces derniers auteurs mettent par ailleurs en évidence l'influence de l'encombrement stérique autour du métal sur la stéréosélectivité de la réaction.

Dans notre cas, les résultats s'interprètent convenablement en retenant des états de transition (Schéma 5) analogues à ceux proposés par Dubois et coll. [14,b,c] états de transition où le carbone nucléophile de l'organométallique présente un caractère sp^2 marqué, et où l'angle dièdre (C=C, C=O) $\approx 90^\circ$.



SCHEMA 5

Ces états de transition peuvent mettre à contribution l'énethiolate *E*, ou son isomère *Z*.

La participation de l'énethiolate *E* est peu probable car dans *T*₁ l'interaction entre R et C₆H₅ (en position presque éclipsée) est très forte, ce qui ne saurait expliquer les quantités presque toujours assez importantes d'hydroxythioamide *thréo*, alors que *T*₂ serait favorisé, surtout pour R³ petit, ce qui est contraire à nos résultats.

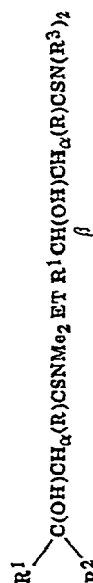
En revanche, ceux-ci sont en accord avec l'intervention de l'énethiolate *Z*. Dans le cas où R est volumineux, et où R³ = Me, la réaction est hautement stéréosélective en faveur de l'isomère *thréo* (essai no. 3, Tableau 3); l'interaction C₆H₅ ↔ i-Pr dans *T*₄ explique que la condensation se fasse via *T*₃. Mais si, tous autres paramètres inchangés, R³ est plus volumineux (essai no. 6), l'interaction C₆H₅ ↔ N(R³)₂ intervient, et la réaction se fait en partie via *T*₄.

De même, si R n'est pas encombrant, *T*₄ est alors préférable à *T*₃, car C₆H₅ et R sont relativement éloignés dans *T*₄, tandis que l'interaction C₆H₅ ↔ N(R³)₂ se fait sentir dans *T*₃; la formation de l'isomère *érythro* sera favorisée (essais no. 1 et 2), et ceci d'autant plus que R³ est volumineux (essai 5).

Enfin, si l'on compare des essais où R³ reste le même (1 et 3 où R³ = Me, d'une part, et 5 et 6 où R³ = i-Pr, d'autre part), l'augmentation de la taille de

(Suite sur la page 290)

TABLEAU 6



R ¹	R ²	R	F (°C)	RMN $\delta \times 10^{-6}$	IR (KBr)	Eluant CLHP	Cristallisation
					$\nu(\text{OH})$ (cm ⁻¹)	$\nu(\text{C}=\text{S})$ (cm ⁻¹) ^e	
C ₆ H ₅	H	H	67	5.3 (H _{\beta} , t) 3.17 et 3.5 (N(CH ₃) ₂ , s) 2.95 (2 H, d)	3260	1520	Ether, essence C
C ₆ H ₅	H	CH ₃ { (E) (T)	huile	5.1 (H _{\beta} , d) 3.2 et 3.4 (N(CH ₃) ₂ , s) 1.1 (3 H, d) J(H _{\alpha} H _{\beta}) 2.5 Hz	3320	1515	CH ₂ Cl ₂
C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅ { (E) (T)	67	5.0 (H _{\beta} , d) 3.15 et 3.4 (N(CH ₃) ₂ , s) 1.1 (3 H, d) J(H _{\alpha} H _{\beta}) 7.3 Hz 4.95 (H _{\beta} , d) 3.25 et 3.45 (N(CH ₃) ₂ , s) J(H _{\alpha} H _{\beta}) 3.9 Hz	3300	1510	
C ₆ H ₅	H	(CH ₃) ₂ CH (T)	huile	4.92 (H _{\beta} , d) 3.0 et 3.4 (N(CH ₃) ₂ , s) J(H _{\alpha} H _{\beta}) 5.8 Hz	3340	1510	Ether pétrole, éther (60/40)
C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅ { (E) (T)	110	5.02 (H _{\beta} , d) 2.7 et 3.2 (N(CH ₃) ₂ , s) 0.85 et 1.25 (2 x 3 H, 2d) J(H _{\alpha} H _{\beta}) 2.9 Hz	3270	1515	Ether, essence C
C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅ { (E) (T)	134	5.38 (H _{\beta} , d) 2.95 et 3.25 (N(CH ₃) ₂ , s) 3.95 (H _{\alpha} , d) J(H _{\alpha} H _{\beta}) 2.2 Hz ^a	3450	1515	Ether, éther de pétrole (75/25)
C ₆ H ₅	CH ₃	H	175	5.18 (H _{\beta} , d) 3.05 et 3.40 (N(CH ₃) ₂ , s) 3.80 (H _{\alpha} , d) J(H _{\alpha} H _{\beta}) 9 Hz	3420	1520	
C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃ { A (70%) B (30%)	67	1.65 (3 H _{\beta} , s) 3.0 et 3.3 (N(CH ₃) ₂ , s)	3220	1535	Essence C
C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅ { A (80%) B (20%)	176	1.45 (3 H _{\beta} , d) 3.5 et 3.6 (N(CH ₃) ₂ , s)	3220	1520	CH ₂ Cl ₂
C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅ { A (80%) B (20%)	104	1.2 (3 H _{\beta} , d) 3.1 et 3.12 (N(CH ₃) ₂ , s)	3220	1520	
C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅ { A (80%) B (20%)	120	1.45 (3 H _{\beta} , s) 3.55 et 3.65 (N(CH ₃) ₂ , s)	3250	1520	Essence C
C ₆ H ₅	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	b	1.60 (3 H _{\beta} , d) 3.0 et 3.1 (N(CH ₃) ₂ , s)	3250	1520	
C ₆ H ₅	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	118 c	1.45 (3 H _{\beta} , s) 3.6 et 3.65 (N(CH ₃) ₂ , s)	3290	1520	Ether, essence C

R doit défavoriser T_4 et la proportion d'hydroxythioamide *thréo* doit augmenter, ce qui est conforme à l'expérience.

Un argument supplémentaire est apporté par la condensation de l'aldéhyde pivalique avec $\text{CH}_3\text{CH}=\text{C}(\text{SLi})\text{NMe}_2$: il se forme 100% de l'isomère *érythro*. Or, dans ce cas, si l'on se reporte au Schéma 2, il faut remplacer C_6H_5 par t-Bu, avec $\text{R} = \text{Me}$. Le groupe R étant peu encombrant l'interaction déterminant la stéréochimie doit être t-Bu $\leftrightarrow$ $\text{N}(\text{R}^3)_2$. T_1 est donc favorisé devant T_2 , tandis que T_4 est préférable à T_3 . Le fait d'obtenir 100% d'isomère *érythro* implique donc la seule participation de l'énethiolate Z.

Partie expérimentale

Les *N,N*-dialkylthioamides sont préparés à partir des *N,N*-dialkylcarboxamides correspondants selon [18], mis à part $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CSN}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$ qui n'a pu être obtenu par cette méthode et a été synthétisé selon le processus de Pedersen et coll. [1b].

(1) Organométalliques II issus des thioamides $\text{RCH}_2\text{CSNMe}_2$

(a) *Organolithiens*. 0.02 mol de diisopropylamidure de lithium est préparée à 0°C à partir de 0.02 mol de BuLi dans l'éther et 0.02 mol de diisopropylamine. Cet amidure est refroidi vers -15°C et 0.02 mol de thioamide, dissous dans 10 ml d'éther sec (ou THF) est ajoutée goutte à goutte. Après la fin de l'addition, l'agitation est encore poursuivie 2 h à -15°C.

(b) *Organomagnésiens*. $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$: 0.02 mol de thioamide est introduite dans 0.02 mol de magnésien du chlorure d'isopropyle dans l'éther à -15°C. $\text{R} \neq \text{C}_6\text{H}_5$: 0.02 mol de thioamide est ajoutée à 0.02 mol de diisopropylamidure de magnésium dans l'éther à 0°C puis l'agitation est poursuivie à température ambiante.

(2) β -hydroxythioamides; processus général

L'organométallique II préparé ci-dessus est refroidi vers -25°C et 0.02 mol de dérivé carbonylé dissous dans 10 ml d'éther sec est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 30 min après la fin de l'addition, entre -25 et -20°C. Après hydrolyse acide, extraction à l'éther et séchage sur MgSO_4 , les produits bruts sont recristallisés ou séparés par CLHP préparative.

(3) Mise en évidence de la réaction d'énolisation correspondant aux Schémas 2 et 3

0.02 mol d'hydroxythioamide $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}(\text{1-Pr})\text{CSNMe}_2$ est introduite à -25° dans 0.02 mol de $(\text{i-Pr})_2\text{NLi}$. L'alcoolate ainsi formé est agité 12 h à -25°C, puis refroidi à -60°C. On ajoute 0.08 mol d'acétone et laisse 1 h à -60°C. Après hydrolyse acide, extraction à l'éther et séchage sur MgSO_4 selon [6], on isole le cétole attendu avec un rendement de 73% (Le thioamide de départ est retrouvé intégralement ainsi que 15% d'acétophénone).

(4) Réductions par LiAlH_4 des β -hydroxythioamides et β -hydroxyamides

(a) *Thioamides*. 0.005 mol de β -hydroxythioamide dissoute dans 20 ml d'éther est refroidie vers -30°C et 0.4 g de LiAlH_4 est ajouté par fractions. On laisse

ensuite 1 h à -25°C et on hydrolyse par de l'eau neutre. Après traitements usuels le produit brut est analysé par RMN.

(b) *Amides*. Même méthode opératoire mais LiAlH_4 est ajouté vers 0°C .

Les aminoalcools bruts $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{R})\text{CH}_2\text{NMe}_2$ sont purifiés en traitant la solution étherée de ces derniers par une solution concentrée d'acide chlorhydrique. Un léger excès de soude est ajouté à la solution aqueuse de chlorhydrate et l'aminoalcool libéré est extrait à l'éther.

$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NMe}_2$: $J(\text{H}_{\alpha}\text{H}_{\beta})$ 9.1 Hz (*thréo*), 2.9 Hz (*érythro*).

$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{NMe}_2$: $J(\text{H}_{\alpha}\text{H}_{\beta})$ 9.1 Hz (*thréo*), 2.7 Hz (*érythro*).

$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{NMe}_2$: $J(\text{H}_{\alpha}\text{H}_{\beta})$ 9.6 Hz (*thréo*), 3.0 Hz (*érythro*).

$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{NMe}_2$: $J(\text{H}_{\alpha}\text{H}_{\beta})$ 8.9 Hz (*thréo*), 3.9 Hz (*érythro*).

(5). Les constantes physiques des β -hydroxythioamides III sont données dans le Tableau 6. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 257. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur appareil Perkin-Elmer R12 (solvant CDCl_3 ; concentration $\approx 1.25\text{ M}$; référence interne TMS, sauf cas particuliers indiqués dans le Tableau 6). Seuls sont donnés les signaux caractéristiques. Les séparations par CLHP préparative ont été effectuées sur colonne de ϕ 40 mm de silice H60 tassée sous 12 bars, éluant (voir Tableau 6), élution sous pression de 6 bars.

Les analyses carbone, hydrogène des produits sont correctes.

Bibliographie

- (a) R.N. Hurd et G. Delamater, *Chem. Revs.*, 61 (1961) 45 et réf. citées.
(b) B.S. Pedersen, S. Scheibye et S.O. Lawesson, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 87 (1978) 223, 229, 293.
(c) R.S. Sukhai, R. de Yong et L. Brandsma, *Synthesis*, (1977) 888.
(d) P.J.W. Schuijl et L. Brandsma, *Rec. Trav. Chim. Pays Bas*, 87 (1968) 38.
- (a) D. Seebach et M. Kolb, *Chem. and Ind.*, (1974) 687.
(b) D. Enders et D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 12 (1973) 1014.
(c) D. Seebach, W. Lubosch et D.E. Enders, *Chem. Ber.*, 109 (1976) 1309.
(d) H.O. Kalinowski, W. Lubosch et D. Seebach, *Chem. Ber.*, 110 (1977) 3733.
- J. Chauvin et Y. Mollier, *C.R. Acad. Sci., Sér. C*, 268 (1969) 294.
- P.J.W. Schuijl, H.J.T. Bos et L. Brandsma, *Rec. Trav. Chim. Pays Bas*, 87 (1968) 38, 123.
- R.S. Sukhai et L. Brandsma, *Synthesis*, (1979) 455.
- (a) M. Gaudemar, *C.R. Acad. Sci., Sér. C*, 278 (1974) 533.
(b) F. Gaudemar-Bardone et M. Gaudemar, *J. Organometal. Chem.*, 104 (1976) 281.
- (a) N. Idriss, M. Perry et Y. Maroni-Barnaud, *Tetrahedron Lett.*, (1973) 4447.
(b) Y. Maroni-Barnaud, M.C. Roux-Schmitt et J. Seyden-Penne, *Tetrahedron Lett.*, (1974) 3129.
(c) J. Fansard et M. Gaudemar, *C.R. Acad. Sci., Sér. C*, 271 (1970) 159.
(d) M. Bellasoued, F. Dardoize, F. Gaudemar-Bardone, M. Gaudemar et N. Goasdoué, *Tetrahedron*, 32 (1976) 2713.
- M. Gaudemar, *Organometal. Chem. Rev. A*, (1972) 183.
- (a) J. Canceill, J. Gabard et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1966) 2653.
(b) J. Canceill, J.J. Basselier et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1963) 1906.
(c) J. Canceill, J.J. Basselier et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1967) 1024.
(d) J. Canceill et J. Jacques, *C.R. Acad. Sci., Sér. C*, 269 (1969) 239; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1970) 2180.
- M. Palamareva, H. Haimova, J. Stefanovsky, L. Viteva et B. Kurtev, *J. Chromatogr.*, 54 (1971) 383.
- L.D. Zheljazkov, K. Faitondjieva, M. Dimitrova, S.L. Spassov et M. Palamareva, *Liebigs Ann. Chem.*, (1979) 150.
- (a) L.R. Snyder, *Principles of Adsorption Chromatography*, tome 1, p. 264, New York, 1978.

- (b) J. Hirsch, dans N. Allinger, E. Eliel (Réd.), *Topics in Stereochemistry*, tome 1, p. 199, Intersci. Publ., New York, 1967.
- 13 (a) M. Mladenova, B. Blagoev et B. Kurtev, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1974) 1464.
(b) M. Mladenova, B. Blagoev et B. Kurtev, *C.R. Acad. Bulg. Sci.*, 28 (1975) 1633.
(c) B. Blagoev, M. Mladenova et B. Kurtev, *Comm. Dept. Chem. Bulg. Acad. Sci.*, 8 (1975) 51.
(d) M. Mladenova, B. Blagoev et B. Kurtev, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1979) 77.
- 14 (a) J.E. Dubois et P. Fellmann, *C.R. Acad. Sci., Sér. C*, 274 (1972) 1307.
(b) J.E. Dubois et P. Fellmann, *Tetrahedron Lett.*, (1975) 1225 et réf. citées.
(c) P. Fellmann et J.E. Dubois, *Tetrahedron*, 34 (1978) 1349.
(d) E.A. Jeffery, A. Meisters et T. Mole, *J. Organometal. Chem.*, 74 (1974) 373.
- 15 H.O. House, D.S. Crumrine, A.Y. Teranishi et H.D. Olmstead, *J. Amer. Chem. Soc.*, 95 (1973) 3310.
- 16 W.A. Kleschick, C.T. Buse et C.H. Heathcock, *J. Amer. Chem. Soc.*, 99 (1977) 247.
- 17 D.A. Evans, E. Vogel et J.V. Nelson, *J. Amer. Chem. Soc.*, 101 (1979) 6120.
- 18 K. Kindler, *Ann.*, 431 (1923) 209.