

STEREOCHIMIE DE QUELQUES REACTIONS ENTRE ALDEHYDES ET REACTIFS DE GRIGNARD SATURES ET ALLYLIQUES*

H. FELKIN, Y. GAULT et G. ROUSSI

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91-Gif-sur-Yvette

(Received in France 8 March 1970; Received in the UK for publication 16 March 1970)

Résumé—Les réactions entre les aldéhydes RCHO (R = Me, Et, iPr, tBu) et les organomagnésiens allyliques d'une part (bromures de crotylmagnésium et de β,γ -diméthylallylmagnésium), et saturés d'autre part [bromure de *s*-butylmagnésium et chlorure de (diméthyl-1,2 propyl)magnésium], conduisent aux différents couples d'alcools diastéréoisomères R'CHMe—CHOH—R [R' = CH₂=CH— et CH₂=CMe— d'une part, R' = Et et iPr d'autre part]. On montre que les réactions avec les magnésiens saturés ne sont pas stéréosélectives, et que la faible stéréosélectivité observée avec les magnésiens allyliques dépend du magnésien mis en jeu, et du groupe R de l'aldéhyde.

D'autre part, on montre que la cyclisation, en présence de magnésium, du bromo-7 heptène-5 al, conduit, avec un faible rendement, à un mélange de *cis* et de *trans* vinyl-2 cyclopentanol dans lequel prédomine nettement l'isomère *trans*.

Sur la base de ces résultats stéréochimiques, on suggère que les magnésiens allyliques réagissent avec les dérivés carbonyles selon un mécanisme de substitution électrophile bimoléculaire non cyclique S_E2'.

Abstract—Aldehydes R—CHO (R = Me, Et, iPr, tBu) react with allylic (crotyl and β,γ -dimethylallyl magnesium bromides) and secondary alkyl [*s*-butyl magnesium bromide and (1,2-dimethylpropyl) magnesium chloride] Grignard reagents to form pairs of diastereoisomeric alcohols R'—CHMe—CHOH—R (R' = CH₂=CH—, CH₂=CMe—, Et and iPr, respectively). The reactions involving the secondary alkyl Grignard reagents are not stereoselective; those involving the allylic Grignard reagents show some stereoselectivity, the direction and magnitude of which depends on the structure of the reagent and of the aldehyde.

Cyclisation of 7-bromohept-5-enal in the presence of magnesium preferentially affords *trans*-2-vinylcyclopentanol in low yield.

These stereochemical findings suggest that carbonyl compounds react with allylic Grignard reagents via a non-cyclic bimolecular electrophilic substitution mechanism (S_E2').

DANS un autre travail,² nous avons montré que la réaction entre les organomagnésiens allyliques et les époxydes a lieu avec inversion de la configuration du carbone de l'époxyde. Ce résultat est incompatible avec le mécanisme cyclique S_Ei' communément admis,^{3a,b} mais s'explique bien dans l'hypothèse d'un état de transition S_E2', mettant généralement en jeu l'isomère primaire 1 du magnésien.†

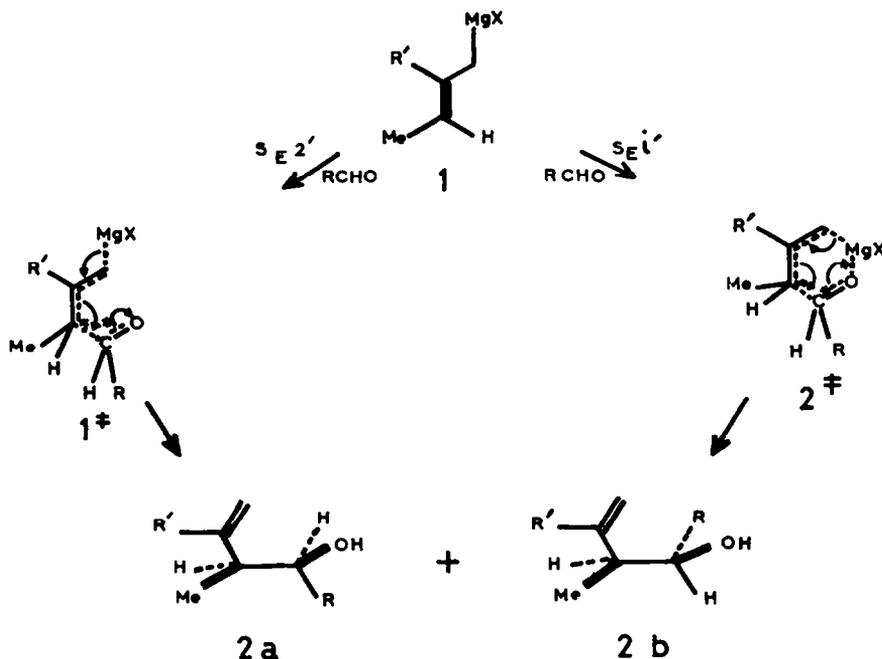
Un certain nombre de résultats expérimentaux tendent à montrer que les organomagnésiens allyliques ne se comportent pas différemment vis-à-vis des époxydes et

* Ce travail recouvre en partie les thèses de Doctorat d'Etat ès-Sciences Physiques de Y. Gault (Paris, 1962) et de G. Roussi (Paris 1969; no. d'enregistrement au C.N.R.S. AO 3218). Une partie de ce travail a fait l'objet de communications préliminaires.¹

† Il est vraisemblable que les magnésiens allyliques existent sous formes *cis* et *trans*.^{4b} Cependant, pour la simplicité de l'écriture, nous ne représenterons qu'un des deux isomères.

vis-à-vis des autres substrats électrophiles. Ainsi, comme nous l'avons vu précédemment,⁴ le bromure d'allylmagnésium est environ 800 fois plus réactif que le bromure de n-propylmagnésium, aussi bien avec l'acétone qu'avec l'époxycyclohexane, et les réactivités relatives de différents organomagnésiens allyliques, pris deux à deux, vis-à-vis des mêmes substrats, sont très proches les unes des autres. D'autre part, tant avec les époxydes qu'avec les dérivés carbonylés peu encombrés, les organomagnésiens allyliques **1** conduisent à des composés ramifiés dans lesquels la partie allylique est reliée au reste de la molécule par son carbone secondaire. Enfin, la formation préférentielle de composés à double liaison *cis* dans les réactions du bromure d' α,γ -diméthylallylmagnésium s'observe avec de nombreux substrats électrophiles (CO_2 , aldéhydes, cétones, époxydes).⁵

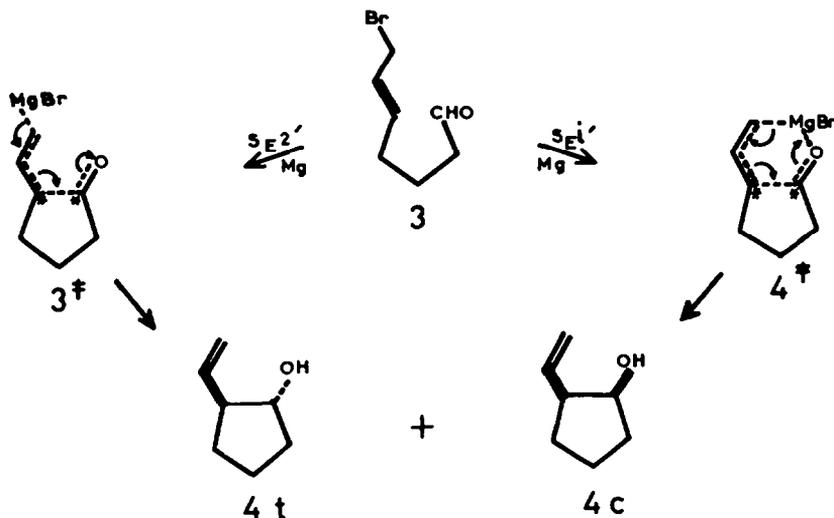
Tous ces faits laissent supposer que les organomagnésiens allyliques réagissent avec les dérivés carbonylés et les époxydes selon un même mécanisme de substitution électrophile bimoléculaire $\text{S}_{\text{E}}2'$. Or, les alcools ramifiés **2**, que l'on peut obtenir à partir des aldéhydes (Schéma 1), comportent deux carbones asymétriques et sont donc constitués de deux diastéréoisomères **2a** et **2b**. De plus, quel que soit le mécanisme, $\text{S}_{\text{E}}2'$ (1^\ddagger) ou $\text{S}_{\text{E}}i'$ (2^\ddagger), envisagé, la formation de ces alcools diastéréoisomères se fait par l'intermédiaire d'états de transition diastéréoisomères, et le rapport **2a/2b** des alcools obtenus reflète les stabilités relatives de ces états de transition. C'est ce qui nous a conduits à étudier les réactions entre les aldéhydes RCHO ($\text{R} = \text{Me}, \text{Et}, \text{iPr}$ et tBu) et les organomagnésiens allyliques **1** ($\text{R}' = \text{H}$ et Me), afin de voir si leur déroulement stérique était compatible avec un mécanisme $\text{S}_{\text{E}}2'$. En effet, si les réactions ont lieu selon ce mécanisme, on s'attend à ce qu'elles ne soient pas très stéréosélectives, par suite du grand nombre de conformations possibles pouvant être prises par l'état de



SCHEMA 1

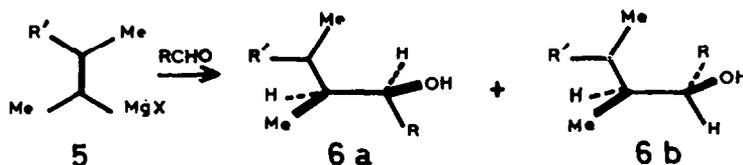
transition 1^\ddagger .* En revanche, si les réactions ont lieu selon le mécanisme $S_E i'$, on s'attend à observer la formation nettement prédominante des diastéréoisomères **2b**, se faisant par l'intermédiaire d'un état de transition (2^\ddagger) dans lequel les groupes R de l'aldéhyde et Me du magnésien sont *trans*.

Il était intéressant, d'autre part, d'étudier une réaction dans laquelle l'état de transition $S_E 2'$ serait assez rigide pour permettre de prévoir sa configuration privilégiée. La cyclisation du bromo-7 heptène-5 al **3** en présence de magnésium est une réaction de ce type, dans laquelle la rigidité de l'état de transition est due à la présence d'un cycle à cinq chaînons. On s'attend, dans ce cas, à observer une stéréosélectivité marquée et une prédominance de l'isomère *trans* **4t**, si la réaction a lieu selon le mécanisme $S_E 2'$ (3^\ddagger) (Schéma 2).



SCHEMA 2

Nous avons étudié parallèlement la stéréochimie des réactions entre les aldéhydes RCHO (R = Me, Et, iPr, tBu) et les réactifs de Grignard saturés **5** (R' = H et Me), conduisant aux couples d'alcools diastéréoisomères **6a** et **6b** (Schéma 3), qui possèdent la même structure carbonée que les alcools éthyléniques **2**. La stéréochimie de ces



SCHEMA 3

* Nous avons tout d'abord interprété la stéréochimie de cette réaction, en supposant que c'était l'isomère secondaire du magnésien qui réagissait.¹ Cette hypothèse a été écartée à la suite des résultats obtenus au cours de réactions compétitives entre divers magnésiens allyliques.⁴

réactions a été comparée à celle des réactions entre les organomagnésiens allyliques **1** et les mêmes aldéhydes (Schéma 1).

Nous exposons successivement :

- (1) les méthodes utilisées pour déterminer la configuration des alcools diastéréoisomères **2** et **6**;
- (2) les résultats des réactions entre les organomagnésiens saturés **5** et les aldéhydes;
- (3) les résultats des réactions entre les organomagnésiens allyliques **1** et les mêmes aldéhydes;
- (4) la cyclisation du bromoaldéhyde **3** en présence de magnésium.

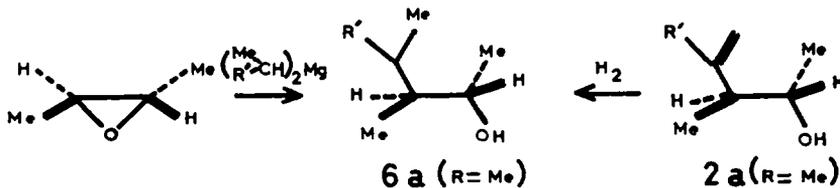
Détermination des configurations des alcools diastéréoisomères

L'attribution des configurations à chacun des diastéréoisomères éthyléniques **2** ($R' = H$ et Me), préparés par action des organomagnésiens allyliques **1** sur les aldéhydes $RCHO$ ($R = Me, Et, iPr, tBu$), et séparés par chromatographie en phase gazeuse (CPG) préparative, a été réalisée par l'étude IR de la liaison hydrogène intramoléculaire, existant entre l'hydroxyle et la double liaison. Le rapport des intensités des bandes OH_{lib}/OH_{libre} , pour les deux diastéréoisomères d'une même paire, est toujours plus grand dans les diastéréoisomères **2b**, dont la géométrie est plus favorable à la liaison intramoléculaire.⁶

L'analyse par CPG des alcools insaturés révèle que, sur colonne polaire, les diastéréoisomères **2b** sont les premiers élués, alors que dans le cas des alcools saturés ce sont les diastéréoisomères **6a**.⁷ Il s'avère, de plus, que les spectres de masse des alcools éthyléniques **2** ($R' = H$) présentent de légères différences d'un diastéréoisomère à l'autre.⁸

L'hydrogénation séparée de la plupart des diastéréoisomères éthyléniques **2** stériquement purs, nous a permis de déterminer les configurations des alcools saturés correspondants (Schéma 4).

Enfin, nous avons confirmé les configurations attribuées aux alcools saturés **6a** ($R = Me$; $R' = H$ et Me) et éthyléniques **2a** ($R = Me$; $R' = H$ et Me), en synthétisant stéréospécifiquement les diastéréoisomères saturés **6a**, par action des diéthyl- et diisopropylmagnésium sur le *trans* époxybutane (Schéma 4). De la même façon, nous avons synthétisé les diastéréoisomères **6b** ($R = Me$; $R' = H$ et Me) à partir du *cis* époxybutane.



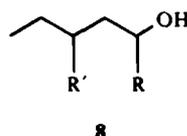
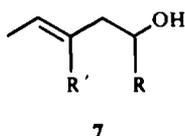
SCHEMA 4

Réactions entre les organomagnésiens saturés **5** et les aldéhydes

Les réactions, faites dans l'éther à 0°, entre les magnésiens saturés **5** et les aldéhydes $RCHO$ ($R = Me, Et, iPr$) conduisent aux différents couples d'alcools diastéréoisomères **6**. Lorsque $R = tBu$, on obtient exclusivement l'alcool néopentylique, provenant

TABLEAU 1. RAPPORTS **2a/2b** DES ALCOOLS DIASTÉRÉOISOMÈRES OBTENUS PAR ACTION DES ORGANOMAGNÉSIENS ALLYLIQUES **1** SUR LES ALDÉHYDES RCHO

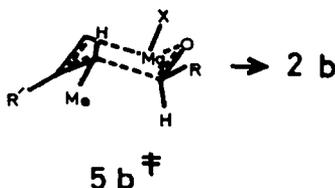
R	R' = H	R' = Me
Me	1.0	1.3
Et	1.0	1.3
iPr	0.75	1.3
tBu	0.28	1.7



Quelques essais, où nous avons fait varier les conditions de température (-70° , $+35^{\circ}$) et de solvant (THF, iPr_2O), inversé l'ordre d'addition des réactifs, et fait une réaction avec le dibuténylmagnésium, ont montré qu'aucune de ces variations n'entraîne de changements notables de stéréosélectivité.*

Les résultats rassemblés dans le Tableau 1 montrent que les réactions entre les organomagnésiens allyliques et les aldéhydes RCHO sont très peu stéréosélectives, sauf dans le cas du pivalaldéhyde ($R = tBu$), et que la configuration du diastéréoisomère prédominant est différente selon le magnésien **1** ($R' = H$ ou Me) mis en jeu.

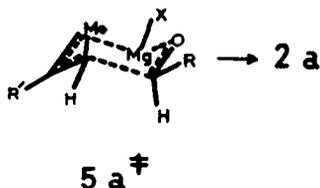
De tels résultats semblent difficilement compatibles avec le mécanisme cyclique S_Ei' qui, rappelons-le, laisse prévoir *a priori*, dans tous les cas, la formation nettement prédominante du diastéréoisomère **2b**, par l'intermédiaire d'un état de transition **5b**[‡], dans lequel la double liaison du magnésien est *trans*, et les groupes Me du magnésien et R de l'aldéhyde, *trans* diéquatoriaux.



Cependant, la faible stéréosélectivité observée au cours des réactions entre le magnésien **1** ($R' = H$) et les aldéhydes RCHO pourrait s'expliquer en supposant que la configuration **5a**[‡] de l'état de transition, dans laquelle la double liaison du magnésien est *cis*, ne se trouve défavorisée que lorsque $R = iPr$ ou tBu . Mais, comme on l'a déjà signalé^{3b} une telle configuration semble peu probable à cause de la position axiale du méthyle.

Toutefois, dans le cas de la réaction entre le magnésien **1** ($R' = Me$) et les aldéhydes,

* L'absence d'influence de la température sur le déroulement stérique des réactions entre le magnésien **1** ($R' = H$) et les aldéhydes a été confirmée récemment par Abenhalm et Henry-Basch;^{12a} en effet, les résultats de ces auteurs, obtenus à 35° , sont très peu différents des nôtres (Tableau 1), obtenus à 0° .



cette position axiale du méthyle dans l'état de transition $5a^{\ddagger}$ pourrait être favorisée par rapport à la position équatoriale, par suite de la répulsion stérique existant entre les deux groupes méthyles du magnésium.¹³ On pourrait ainsi expliquer l'obtention prédominante du diastéréoisomère $2a$ au cours de ces réactions.

Il n'en reste pas moins que l'absence quasi-totale de stéréosélectivité de toutes ces réactions (excepté celles avec l'aldéhyde pivalique) est étonnante pour des états de transition rigides comme $5a^{\ddagger}$ et $5b^{\ddagger}$, parce qu'elle conduit à supposer que ces derniers ont la même stabilité, que le méthyle soit axial ou équatorial. En revanche, les résultats obtenus ne sont pas incompatibles avec un mécanisme S_E2' , dont l'état de transition, moins rigide, peut adopter de nombreuses conformations selon la nature des groupes R et R' de l'aldéhyde et du magnésium.

Il faut noter que si les réactions entre les aldéhydes et, respectivement, les organozinciques et organocadmmiens allyliques^{12a} ont une stéréosélectivité comparable à celles que nous venons de décrire, les réactions entre les mêmes aldéhydes et les organomagnésiens alléniques, pour lesquelles un mécanisme cyclique semble difficilement concevable, ont par contre une stéréosélectivité marquée.^{12b}

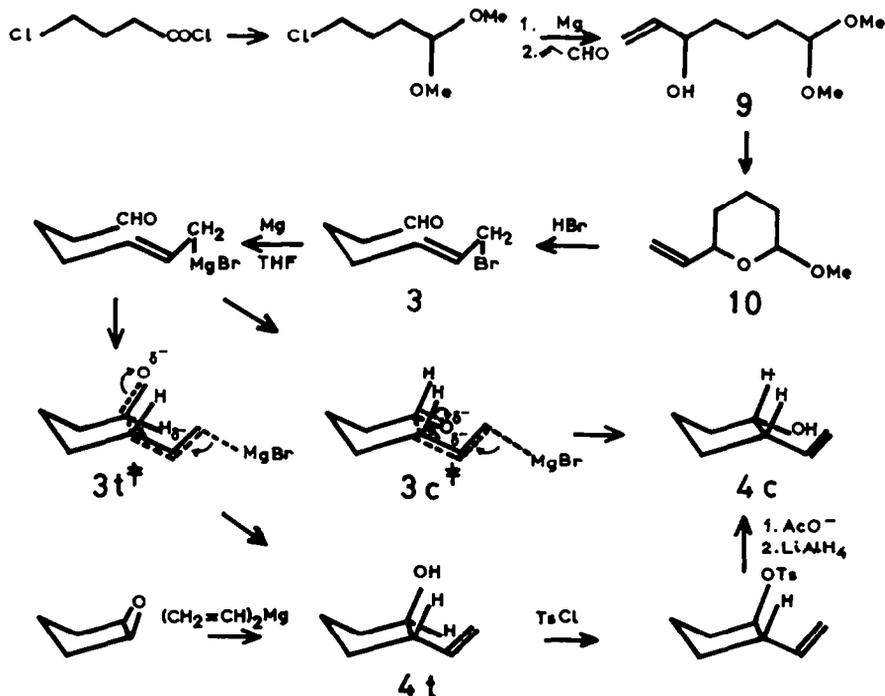


SCHÉMA 6

Cyclisation du bromo-7 heptène-5 al 3 en présence de magnésium

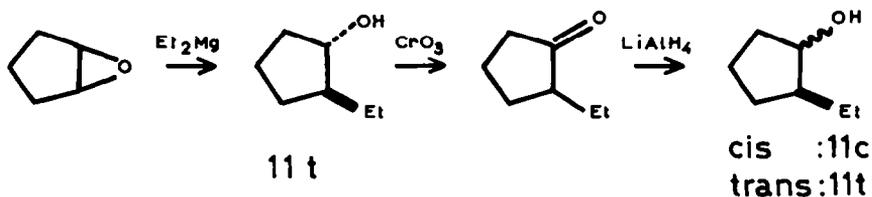
Il ne nous paraît pas possible de proposer une configuration et une conformation privilégiées pour l'état de transition S_E2' des réactions entre les magnésiens allyliques et les aldéhydes, décrites ci-dessus. Il était donc intéressant d'étudier un cas particulier de ces réactions, dans lequel l'état de transition est tel que l'on puisse prévoir sa configuration, et par conséquent celle de l'alcool attendu.

La cyclisation du bromoaldéhyde insaturé 3 en présence de magnésium est une réaction de ce type, dans laquelle deux groupes (R et Me) de l'état de transition 1^\ddagger (Schéma 1) font maintenant partie d'un cycle à cinq chaînons. Si la réaction a lieu selon le mécanisme S_E2' , on s'attend à obtenir une nette prédominance de *trans* vinyl-2 cyclopentanol-1 4t, par l'intermédiaire de l'état de transition *trans* 3t ‡ (Schéma 6).

Le bromoaldéhyde 3 a été préparé selon la suite de réactions représentée dans le Schéma 6. L'hydroxydiméthylacétal 9 n'a pu être isolé qu'une fois au cours de nos nombreux essais, car il est très instable et se cyclise facilement en tétrahydropyranne 10. L'ouverture de cet hétérocycle par HBr, dans le pentane à 0°, conduit au bromoaldéhyde 3, impur car non distillable.

Le bromoaldéhyde ainsi obtenu, traité par du magnésium en milieu THF, conduit à un mélange complexe de produits. On localise, par chromatographie en phase gazeuse, deux petits pics ayant le temps de rétention des isomères *trans* 4t et *cis* 4c du vinyl-2 cyclopentanol-1, pics dont le rapport des surfaces est égal à 3.9. L'isomère *trans* 4t, isolé pur par CPG préparative, est identifié à un échantillon authentique, préparé par action du divinylmagnésium sur l'époxy-cyclopentane (Schéma 6). L'isomère *cis*, recueilli de la même façon, n'a pu être séparé d'une impureté ayant le même temps de rétention que lui. Le rapport *trans/cis* observé (3.9), ne représente donc qu'une valeur minimale.

D'autre part, le mélange réactionnel est hydrogéné, et on détermine une nouvelle valeur (5.7) du rapport 11t/11c des surfaces des pics correspondant aux isomères de l'éthyl-2 cyclopentanol-1. L'isomère *cis* 11c est isolé pur par CPG préparative, et identifié à un échantillon authentique préparé à partir de la cétone correspondante (Schéma 7), alors que l'isomère *trans* 11t, isolé de la même façon, n'a pu être séparé d'une impureté. Le rapport observé dans le cas des alcools hydrogénés 11 (5.7) représente donc une valeur maximale.

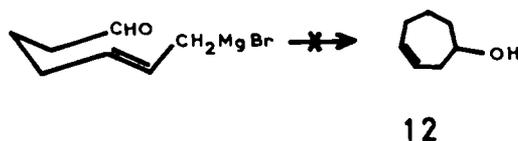


SCHEMA 7

Il ressort de ces résultats que la cyclisation du bromoaldéhyde 3, en présence de magnésium, conduit à la formation nettement prédominante de vinyl-2 cyclopentanol-1 *trans* 4t, le rapport *trans/cis* des deux isomères formés étant compris entre 3.9 et 5.7.

Nous estimons que le rendement en vinyl-2 cyclopentanol-1 **4** est de l'ordre de 2% par rapport au tétrahydropyranne **10**. En effet, la méthode d'exaltation des pics, appliquée au *cis* éthyl-2 cyclopentanol-1 **11c**, donne une valeur correspondant à un rendement en cet isomère égale à 0.3%. Deux autres essais, effectués en vue d'améliorer les rendements, n'ont pas conduit à de meilleurs résultats.

Les rendements observés sont beaucoup plus faibles que ceux obtenus dans les mêmes conditions avec des cétones δ -halogénées saturées.¹⁴ Toutefois, nous ignorons s'ils sont inhérents à la cyclisation elle-même, ou s'ils sont dus à une ouverture incomplète du tétrahydropyranne **10**. Nous avons vérifié qu'ils ne sont pas dus à la cyclisation du bromoaldéhyde **3** en cycloheptène-3 ol-1 **12**; en effet, sur le chromatogramme du mélange réactionnel hydrogéné, on note l'absence de cycloheptanol (moins de 0.01% par rapport au tétrahydropyranne **10**).



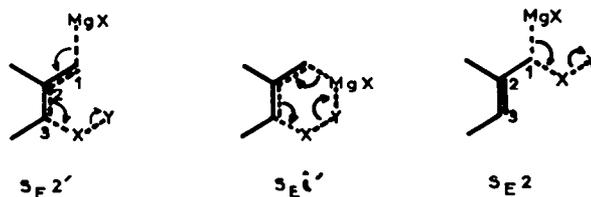
L'obtention, en quantité nettement prédominante, de *trans* vinyl-2 cyclopentanol-1 **4t** est en accord avec ce que laisse prévoir le mécanisme S_E2' . En effet, l'état de transition *cis* **3c[‡]** est certainement moins favorisé que le *trans* **3t[‡]**, tant du point de vue stérique (les deux groupes volumineux sont *cis*), que polaire (par suite de la mauvaise séparation des charges).

Il est par contre difficile de prévoir à quel diastéréoisomère aurait préférentiellement conduit le mécanisme cyclique au cours de cette réaction. Néanmoins, dans la mesure où l'état de transition **4[‡]** (Schéma 2) ressemble à un système hydrindanique, on aurait pu s'attendre à ce qu'il soit préférentiellement *cis*, et que la réaction conduise à la formation prédominante de *cis* vinyl-2 cyclopentanol-1 **4c**, puisqu'il est connu que les systèmes hydrindaniques sont généralement plus stables *cis* que *trans*.^{15, 41}

La cyclisation que nous venons de décrire représente donc un exemple de réaction pour laquelle le déroulement stérique est celui que laisse prévoir le mécanisme S_E2' .

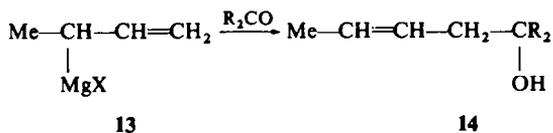
CONCLUSIONS

Il semble que le mécanisme S_E2' (Schéma 8) permet d'interpréter tous les faits actuellement connus concernant les réactions des organomagnésiens allyliques avec les substrats électrophiles, ce qui, comme nous l'avons montré,² n'est pas le cas du mécanisme cyclique S_E' généralement admis antérieurement.

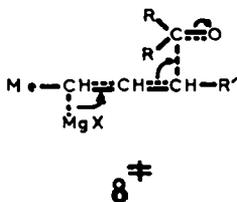


SCHEMA 8

En effet, le mécanisme S_E2' rend bien compte de l'obtention d'alcools ramifiés 2 au cours des réactions entre les magnésiens allyliques et les dérivés carbonyles peu encombrés.¹⁶ Il explique bien, également, la grande différence de réactivités entre ces magnésiens et les magnésiens saturés correspondants:⁴ l'attaque nucléophile a lieu par l'intermédiaire du carbone C_3 , peu encombré, et non par le carbone C_1 portant l'atome de métal (mécanisme S_E2) (Schéma 8) comme c'est le cas chez les dérivés organométalliques saturés.¹⁷ L'inversion de configuration observée au cours des réactions entre les magnésiens allyliques et les époxydes² est tout à fait compatible avec ce mécanisme, et ne peut s'expliquer par un état de transition S_Ei' qui aurait dû conduire à une rétention de configuration. La faible stéréosélectivité des réactions entre les magnésiens allyliques et les aldéhydes est également compatible avec un état de transition S_E2' , beaucoup moins rigide qu'un état de transition cyclique S_Ei' ; de plus, la formation prédominante, dans le mélange de *cis* et *trans* vinyl-2 cyclopentanol-1 4, d'isomère *trans* 4t au cours de la cyclisation du bromoaldéhyde 3 en présence de magnésium, s'explique mieux, comme nous l'avons vu, dans l'hypothèse du mécanisme S_E2' que dans celle du mécanisme cyclique S_Ei' . La formation d'alcools linéaires 14 dans les réactions entre le magnésien butényle et les dérivés carbonyles très encombrés¹⁸ s'explique également par le mécanisme S_E2' , en supposant que c'est ici l'isomère secondaire 13 du magnésien, moins abondant mais moins encombré,



qui réagit.* La formation préférentielle de composés à double liaison *cis* dans les réactions entre le bromure d' α,γ -diméthylallylmagnésium et différents substrats électrophiles a été expliquée par le mécanisme S_E2' ,⁵ en considérant que la partie allylique de l'état de transition 8^\ddagger ($R' = \text{Me}$) possède un caractère carbanionique



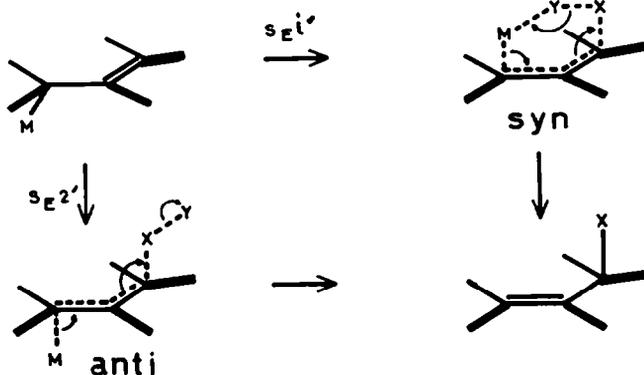
marqué qui lui confère une géométrie préférentiellement *cis*.²⁰ La prédominance des isomères *cis* dans les alcools linéaires 14^{3b,c} s'explique bien de la même façon [état de transition 8^\ddagger ($R' = \text{H}$)].†

* L'hypothèse selon laquelle c'est l'isomère secondaire 13 qui réagit, a été avancée pour la première fois par Piaseczynski.¹⁹

† Les auteurs^{3b,c} ont expliqué la formation de ces alcools *cis*, en supposant que l'isomère *cis* du bromure de crotylmagnésium réagit avec les cétones selon un mécanisme S_E2 . Cette hypothèse ne nous semble pas justifiée^{4a} dans la mesure où elle implique: (a) une attaque par le carbone portant le métal et non par la double liaison, plus dégagée, (b) un mécanisme différent pour la formation de composés *cis* à partir du bromure d' α,γ -diméthylallylmagnésium et à partir du magnésien butényle, et (c) une exception à la transposition observée dans les réactions des dérivés métalliques allyliques.

Comme l'ont déjà signalé Gielen et Nasielski,²¹ il semble que les autres composés organométalliques allyliques réagissent également par le même mécanisme. Ces organométalliques possèdent en effet les mêmes propriétés caractéristiques que les magnésiens allyliques; c'est ainsi qu'ils conduisent quasi-exclusivement à des produits dans lesquels la double liaison a migré (la protolyse des dérivés crotyliques de l'étain²¹ et du mercure²² donne 98% de butène-1), et qu'ils sont beaucoup plus réactifs que leurs homologues saturés (le tétraallylétain par exemple, réagit environ 3.10^8 fois plus rapidement avec l'iode, que ne le fait le tétrapropylétain²¹).

On peut se demander pourquoi un tel mécanisme S_E2' se trouve favorisé non seulement par rapport au mécanisme S_E2 , mais également par rapport au mécanisme cyclique S_{Ei}' . Nous avons tout d'abord pensé à des considérations d'ordre énergétique. En effet, s'il est possible que le passage par un état de transition S_{Ei}' (Schéma 8) puisse entraîner une diminution de l'enthalpie d'activation par rapport à un état de transition non cyclique S_E2' , on peut penser que cela est insuffisant pour compenser la perte d'entropie, due à la structure rigide du cycle, le gain énergétique ne pouvant, de toute façon, être que minime dans ces réactions qui doivent souvent avoir une très faible enthalpie d'activation. Il se peut, cependant, que le mécanisme S_E2' se trouve favorisé



SCHEMA 9

pour une autre raison; des arguments de symétrie d'orbitales²³ indiquent en effet que les réactions électrophiles bimoléculaires concertées avec transposition de la double liaison doivent avoir lieu selon un processus *anti* (antarafacial) (Schéma 9) ne pouvant s'accommoder dans un cycle, et non par un processus *syn* (suprafacial) compatible avec un mécanisme cyclique S_{Ei}' .

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Nomenclature. Les indices "p" (positif) et "n" (négatif) placés devant le nom des alcools diastéréoisomères, se rapportent à la nomenclature p, n, pour les diastéréoisomères, où p remplace (R)(R) ou (S)(S), et n (R)(S) ou (S)(R).²⁴ Ainsi, le "p" méthyl-3 pentanol-2, représente le mélange de l'alcool **6a** (R = Me, R' = H) et de son énantiomère.

Analyses centésimales. Lorsque les résultats des analyses centésimales des composés ne s'écartent pas de $\pm 0.3\%$ de la valeur calculée, nous indiquons simplement les éléments analysés, et la formule brute avec

laquelle ils concordent. Ces analyses ont été effectuées par le Service central de microanalyse du C.N.R.S., à Gif-sur-Yvette.

Spectres de RMN et IR. Les mentions [RMN] et [IR] indiquent que les spectres de résonance magnétique nucléaire et infrarouge sont compatibles avec la structure attribuée, et ne présentent aucun intérêt particulier. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer, Infracord, modèle 137E, en utilisant le CS₂ comme solvant. Tous les alcools éthyléniques **2** (R' = H) présentent deux bandes de vibration =C—H respectivement à 9.95 et 10.90 μ ; tous les alcools **2** (R' = Me) une bande de vibration =C—H à 11.2 μ . Les spectres de RMN ont été enregistrés par Mme Alais, que nous remercions, sur un appareil Varian A 60 en utilisant le CCl₄ comme solvant et le TMS comme référence.

Les spectres infra-rouge dans la région 3 μ , ayant permis d'attribuer la configuration **2a** ou **2b** aux diastéréoisomères éthyléniques **2**, ont déjà été décrits.⁶

Chromatographie en phase gazeuse. La séparation par chromatographie en phase gazeuse (CPG) des diastéréoisomères insaturés **2a** et **2b** d'une part, et saturés **6a** et **6b** d'autre part, ayant déjà fait l'objet d'une publication,⁷ nous nous contenterons de rappeler que sur substrats polaires, les diastéréoisomères éthyléniques **2b** sont élués les premiers, alors que dans le cas des alcools saturés, ce sont les diastéréoisomères **6a**.

La détermination des rapports de diastéréoisomères formés au cours des différentes réactions de Grignard, a été réalisée sur un appareil Aerograph type Master A 100, muni d'un détecteur à catharomètre, ou dans certains cas, sur un appareil Perkin-Elmer, Fraktometer 116, à ionisation de flamme, d'après les rapports des surfaces des pics. Nous avons vérifié [dans le cas des alcools **2** et **6** (R = Me, R' = H)], que les rapports ainsi calculés ne s'écartent pas de plus de 5% des valeurs pondérales réelles.

Les colonnes employées en CPG ont été réalisées en utilisant de la brique comme support, et les phases stationnaires suivantes: DG = diglycérol; PEG = polyéthylèneglycol 400 (Carbowax); PPG = polypropylèneglycol.

- Colonne A: DG-PEG (90/10), 5 m, 25% sur brique
- B: DG-PEG (90/10), 1.5 m, 25% sur brique
- C: PPG capillaire, 50 m
- D: DG-PEG (90/10), 3 m, 25% sur brique

Les rendements des réactions entre les organomagnésiens et les aldéhydes n'ont pas été déterminés. En effet, l'évaluation des rapports de diastéréoisomères formés a été faite, dans tous les cas, sur des produits bruts de la réaction de Grignard, après hydrolyse, extraction, séchage de la solution étherée et élimination de la majeure partie de l'éther, sans distillation préalable. Des essais préliminaires ont en effet montré que dans certains cas, il n'était pas possible de distiller des mélanges de diastéréoisomères, sans les fractionner.

D'autre part, les diastéréoisomères purs ayant été obtenus par CPG, les quantités disponibles étaient insuffisantes pour déterminer leurs constantes physiques, et même, généralement insuffisantes pour l'analyse élémentaire.

Chloro-2 méthyl-3 butane. 21 g (0.58 mole) de gaz chlorhydrique sec sont dissous, à 0°, dans un mélange de 44 g (0.5 mole) de méthyl-3 butanol-2 et 20.5 g (0.5 mole) d'acétonitrile. Après repos à la température ambiante pendant 2 semaines, les cristaux de chlorhydrate d'imino-éther qui se sont formés (70 g) sont purifiés par trituration avec de l'hexane, puis pyrolysés par chauffage vers 140° sous 20 mm. Le distillat, additionné de pentane et lavé (KHCO₃), fournit une fraction, Eb = 88–92°, constituée par un mélange de chloro-2 méthyl-3 butane et de chlorure de t-amyle. Cette fraction est agitée pendant 48 h avec une soln aq de KHCO₃; on obtient ainsi 7.5 g (14%) de chloro-2 méthyl-3 butane dont le spectre IR montre qu'il contient encore environ 20% de chlorure de t-amyle (litt²⁵: Eb₇₃₆ = 91.9°). Il semble que la présence de ce dernier chlorure ne soit pas gênante, car nous avons vérifié que le magnésium formé à partir du chloro-2 méthyl-3 butane ainsi obtenu conduit, avec les aldéhydes R—CHO, à des alcools **6** exempts de leurs isomères EtMe₂C—CHOH—R.

Aldéhyde pivalique. Préparé selon.²⁶ Eb = 74–76°, n_D²⁵ = 1.3791 (litt²⁵: Eb₇₃₀ = 71–74°, n_D²⁰ = 1.3790).

Méthyl-3 butène-3 ol-2. Préparé par réduction, par une soln étherée de LAH, de la méthyl-3 butène-3 one-2 (Eb = 96°, n_D²⁵ = 1.4211, Rdt = 70%, préparée selon^{27,28}), Eb = 112–116°, n_D²⁵ = 1.4242, Rdt = 65% (litt²⁹: Eb = 111–115°, n_D²⁵ = 1.4296).

Bromo-1 méthyl-2 butène-2. Préparé par action de PBr₃ sur le méthyl-3 butène-3 ol-2, selon;²⁹ purifié par agitation avec une soln saturée de NaHCO₃ glacée;³⁰ Eb₄₅ = 48–55°, n_D²⁵ = 1.4745, Rdt = 75% (litt²⁹: Eb₂₇₀ = 92–95°, n_D²⁰ = 1.481).

Epoxy-2,3 butanes. Le mélange de cis et trans époxybutanes a été préparé selon.³¹ Leur séparation a été réalisée par distillation sur colonne à bande tournante. trans Epoxybutane: Eb = 53–54°, n_D²⁵ = 1.3710

(litt³¹: Eb_{7,47} = 53-6-54.1°, n_D²⁵ = 1.3705). *cis* Epoxybutane: Eb = 60°, n_D²⁵ = 1.3800 (litt³¹: Eb_{7,47} = 59.9-60.4°, n_D²⁵ = 1.3802).

Réactifs de Grignard saturés et allyliques. Préparés selon la méthode habituelle.^{4b} La préparation des réactifs allyliques et saturés dans l'éther isopropylique et dans le THF, est effectuée comme dans l'éther éthylique.

Méthyl-3 pentène-4 *ols*-2 **2** (R = Me, R' = H). L'action à 0° de 100 ml (45 mmoles) d'une soln 0.45M de bromure de buténylmagnésium **1** (R' = H) dans l'éther, sur 1.8 g (41 mmoles) de CH₃CHO, conduit aux diastéréoisomères **2a** et **2b** (R = Me, R' = H), formés dans un rapport égal à 1.0 (colonne A). Les variations de temp (-70° et +35°) sont sans effet sur la valeur de ce rapport.

"p" **Méthyl-3 pentène-4 *ol*-2 **2a**** (R = Me, R' = H). Un échantillon de cet alcool a été obtenu pur, par CPG, à partir du mélange de diastéréoisomères **2** (R = Me, R' = H); [IR]. 3,5-Dinitrobenzoate. F(EtOH) = 60.5-61°. Analyse CHN (C₁₃H₁₄O₆N₂).

"n" **Méthyl-3 pentène-4 *ol*-2 **2b**** (R = Me, R' = H). De la même façon, un échantillon de cet alcool a été obtenu pur, par CPG, à partir du mélange de diastéréoisomères **2** (R = Me, R' = H); [IR]. 3,5-Dinitrobenzoate. F(EtOH) = 70.71°. (Analyse C₁₃H₁₄O₆N₂: calc: C, 53.06; H, 4.79; N, 9.52. tr: C, 53.23; H, 4.79; N, 9.95%).

Méthyl-4 hexène-5 *ols*-3 **2** (R = Et, R' = H). L'action, à 0°, de 100 ml (26 mmoles) d'une soln 0.26M de bromure de buténylmagnésium dans l'éther sur 1.16 g (20 mmoles) de propionaldéhyde, conduit aux diastéréoisomères **2a** et **2b** (R = Et, R' = H), formés dans un rapport égal à 1.0 (colonne A).

"p" **Méthyl-4 hexène-5 *ol*-3 **2a**** (R = Et, R' = H). Un échantillon de cet alcool a été obtenu pur, par CPG, à partir du mélange de diastéréoisomères **2** (R = Et, R' = H); [IR]. 3,5-Dinitrobenzoate. F(EtOH) = 66-68°. Analyse CHN (C₁₄H₁₆O₆N₂).

"n" **Méthyl-4 hexène-5 *ol*-3 **2b**** (R = Et, R' = H). De la même façon, un échantillon de cet alcool a été obtenu pur, par CPG, à partir du mélange de diastéréoisomères **2** (R = Et, R' = H); [IR]. Le 3,5-dinitrobenzoate de cet alcool n'a pas cristallisé.

Diméthyl-2,4 hexène-5 *ols*-3 **2** (R = iPr, R' = H). L'action, à 0°, du bromure de buténylmagnésium dans l'éther sur l'isobutyraldéhyde, conduit aux diastéréoisomères **2a** et **2b** (R = iPr, R' = H), formés dans un rapport égal à 0.75 (colonne A). Cette réaction a également été effectuée dans le THF à 0°, et s'est révélée moins sélective que dans l'éther (**2a/2b** = 0.92 au lieu de 0.75). L'addition inverse du magnésien à la soln d'aldéhyde n'a entraîné aucune variation de sélectivité, pas plus que l'emploi du dibuténylmagnésium à 0° et 35°, au lieu du bromure de buténylmagnésium.

"p" **Diméthyl-2,4 hexène-5 *ol*-3 **2a**** (R = iPr, R' = H). Un échantillon de cet alcool a été obtenu pur, par CPG, à partir du mélange de diastéréoisomères **2** (R = iPr, R' = H); [IR]. 3,5-Dinitrobenzoate. F(EtOH) = 76-78°. Analyse CHN (C₁₅H₁₈O₆N₂).

"n" **Diméthyl-2,4 hexène-5 *ol*-3 **2b**** (R = iPr, R' = H). Un échantillon relativement important de cet alcool a été obtenu pur, par CPG, à partir du mélange de diastéréoisomères **2** (R = iPr, R' = H); [IR]. 50 µl de ce diastéréoisomère sont chauffés au reflux pendant 1 h, en présence de 27 mmoles de bromure d'éthylmagnésium dans l'éther. L'alcool initial **2b** est récupéré. 3,5-Dinitrobenzoate. F(EtOH) = 55-57°. Analyse CHN (C₁₅H₁₈O₆N₂).

Triméthyl-2,2,4 hexène-5 *ols*-3 **2** (R = tBu, R' = H). L'action, à 0°, de 100 ml (20 mmoles) d'une soln 0.20M de bromure de buténylmagnésium dans l'éther, sur 1.64 g (19 mmoles) d'aldéhyde pivalique, conduit aux diastéréoisomères **2a** et **2b** (R = tBu, R' = H) formés dans un rapport égal à 0.28 (colonne A). La réaction effectuée à + 35°, conduit à une valeur du rapport **2a/2b** = 0.37.

"n" et "p" **Triméthyl-2,2,4 hexène-5 *ols*-3 **2a** et **2b**** (R = tBu, R' = H). Un échantillon de chacun de ces deux alcools, trop petit pour faire un dérivé cristallisé, a été obtenu pur, par CPG, à partir du mélange de diastéréoisomères **2** (R = tBu, R' = H); [IR].

Diméthyl-3,4 pentène-4 *ols*-2 **2** (R = R' = Me). L'action, à 0°, de 150 ml (21 mmoles) d'une soln 0.14 M du magnésien du bromo-1 méthyl-2 butène-2 dans l'éther, sur 0.88 g (20 mmoles) de CH₃CHO, conduit aux diastéréoisomères **2a** et **2b** (R = R' = Me), formés dans un rapport égal à 1.3 (colonne A).

"n" **Diméthyl-3,4 pentène-4 *ol*-2 **2a**** (R = R' = Me). Un échantillon de cet alcool a été obtenu pur, par CPG, à partir du mélange de diastéréoisomères **2** (R = R' = Me); [IR]. 3,5-Dinitrobenzoate. F(EtOH) = 66-66.5°. Analyse CHN (C₁₄H₁₆O₆N₂).

"p" **Diméthyl-3,4 pentène-4 *ol*-2 **2b**** (R = R' = Me). De la même façon, un échantillon de cet alcool a été obtenu pur, par CPG, à partir du mélange de diastéréoisomères **2** (R = R' = Me); [IR]. 3,5-Dinitrobenzoate. F(EtOH) = 74.5-75°. Analyse CHN (C₁₄H₁₆O₆N₂).

Diméthyl-4,5 hexène-5 *ols*-3 **2** (R = Et, R' = Me). L'action, à 0°, de 90 ml (22.5 mmoles) d'une soln 0.25M

du magnésien du bromo-1 méthyl-2 butène-2 dans l'éther, sur 0.8 g (13.8 mmoles) de propionaldéhyde, conduit aux diastéréoisomères **2a** et **2b** (R = Et, R' = Me) formés dans un rapport égal à 1.3 (colonne A).

"n" et "p" *Diméthyl-4,5 hexène-5 ols-3* **2a** et **2b** (R = Et, R' = Me). Un échantillon de chacun de ces deux alcools, trop petit pour faire un dérivé cristallisé, a été obtenu pur, par CPG, à partir du mélange de diastéréoisomères **2** (R = Et, R' = Me); [IR].

Triméthyl-2,4,5 hexène-5 ols-3 **2** (R = iPr, R' = Me). L'action, à 0°, de 90 ml (22.5 mmoles) d'une soln 0.25M du magnésien du bromo-1 méthyl-2 butène-2 dans l'éther, sur 1.12 g (15.5 mmoles) d'isobutyraldéhyde, conduit aux diastéréoisomères **2a** et **2b** (R = iPr, R' = Me), formés dans un rapport égal à 1.3 (colonne A).

"n" *Triméthyl-2,4,5 hexène-5 ol-3* **2a** (R = iPr, R' = Me). Un échantillon de cet alcool a été obtenu pur, par CPG, à partir du mélange de diastéréoisomères **2** (R = iPr, R' = Me); [IR]. *3,5-Dinitrobenzoate*. F(EtOH) = 84-85.5°. Analyse CHN (C₁₆H₂₀O₆N₂).

"p" *Triméthyl-2,4,5 hexène-5 ol-3* **2b** (R = iPr, R' = Me). De la même façon, un échantillon de cet alcool a été obtenu pur, par CPG, à partir du mélange de diastéréoisomères **2** (R = iPr, R' = Me); [IR]. *3,5-Dinitrobenzoate*. F(EtOH) = 79-80°. Analyse CHN (C₁₆H₂₀O₆N₂).

Tétraméthyl-2,2,4,5 hexène-5 ols-3 **2** (R = tBu, R' = Me). L'action, à 0°, de 70 ml (17.5 mmoles) d'une soln 0.25M du magnésien du bromo-1 méthyl-2 butène-2 dans l'éther, sur 1.2 g (14 mmoles) d'aldéhyde pivalique, conduit aux diastéréoisomères **2a** et **2b** (R = tBu, R' = Me), formés dans un rapport égal à 1.7 (colonne A).

"p" et "n" *Tétraméthyl-2,2,4,5 hexène-5 ols-3* **2a** et **2b** (R = tBu, R' = Me). Un échantillon de chacun de ces deux alcools, trop petit pour faire un dérivé cristallisé, a été obtenu pur, par CPG, à partir du mélange de diastéréoisomères **2** (R = tBu, R' = Me); [IR].

Méthyl-3 pentanol-2 **6** (R = Me, R' = H). L'action, à 0°, de 1000 ml (1.11 mole) d'une soln 1.11M de bromure de butyl-2 magnésium dans l'éther, sur 48.4 g (1.1 mole) de CH₃CHO, conduit à 75.7 g (0.74 mole, 67%) du mélange de diastéréoisomères **6a** et **6b** (R = Me, R' = H), Eb = 132-133.5°, n_D²⁵ = 1.4181 (litt³²: Eb₇₅₀ = 132.4-132.5°; n_D²⁵ = 1.41827).

La valeur des rapports des diastéréoisomères formés est voisine de 1, aussi bien pour cette réaction faite dans l'éther, que pour celles faites dans le THF ou dans l'éther isopropylique (colonne A).

"p" *Méthyl-3 pentanol-2* **6a** (R = Me, R' = H). (a) L'action de 86 ml (37 mmoles) d'une soln étherée 0.43 M de diéthylmagnésium (préparée par précipitation dioxannique de l'halogénure de magnésium) sur 3 g (41 mmoles) de *trans* époxybutane, conduit à l'alcool **6a** (R = Me, R' = H), Eb = 132-133° (litt³³: Eb₅₀ = 73°) [IR]. (b) Un échantillon de cet alcool **6a** (R = Me, R' = H) a été obtenu pur, par CPG (colonne A), en recueillant le composé élué le premier dans le mélange de diastéréoisomères **6** (R = Me, R' = H), et identifié à l'échantillon authentique préparé ci-dessus. *3,5-Dinitrobenzoate*. F(EtOH) = 55.5-56° (litt³³: F = 51°). (Analyse C₁₃H₁₆O₆N₂: calc: C, 52.70; H, 5.44; N, 9.45. tr: C, 53.13; H, 5.66; N, 9.46%). (c) L'hydrogénation de 100 mg d'alcool **2a** (R = Me, R' = H) conduit, après purification par CPG, à un composé identique (CPG) à l'échantillon authentique **6a** (R = Me, R' = H) obtenu à partir du *trans* époxybutane.

"n" *Méthyl-3 pentanol-2* **6b** (R = Me, R' = H). (a) L'action de 35 ml (15 mmoles) d'une soln étherée 0.43 M de diéthylmagnésium sur 0.75 g (10.4 mmoles) d'un mélange constitué par 66% de *cis* époxybutane et 33% de *trans* époxybutane, conduit au mélange de diastéréoisomères **6a** et **6b** dans lequel prédomine nettement l'alcool **6b**, élué en second sur colonne A. Un échantillon de cet alcool **6b** a été obtenu pur par CPG (colonne A); [IR]. (b) Un échantillon de cet alcool a été obtenu pur par CPG (colonne A), en recueillant le composé élué le second dans le mélange de diastéréoisomères **6** (R = Me, R' = H) et identifié à l'échantillon authentique préparé ci-dessus. *3,5-Dinitrobenzoate*. F(EtOH) = 55-56° (litt³³: F = 45°). Analyse CHN (C₁₃H₁₆O₆N₂). Le mélange des 3,5-dinitrobenzoates des diastéréoisomères **6a** et **6b** (R = Me, R' = H) fond à 45-49°. (c) L'hydrogénation, en présence de PtO₂, de 100 mg d'alcool **2b** (R = Me, R' = H) conduit après purification par CPG, à un composé identique (CPG) à l'alcool **6b** (R = Me, R' = H) obtenu ci-dessus.

Remarque: Nous avons vérifié, que ni l'un ni l'autre des alcools **6a** et **6b** (R = Me, R' = H), obtenus par hydrogénation des alcools éthyléniques correspondants, ne contient de quantités décelables d'alcool linéaire **8** (R = Me, R' = H).³⁹ Ceci montre qu'il ne s'est pas formé d'alcool linéaire insaturé **7** (R = Me, R' = H) au cours de la réaction entre le magnésien butényle et l'acétaldéhyde, puisque le chromatogramme du mélange d'alcools **2** obtenu au cours de cette réaction ne présente pas de pics, autres que ceux des diastéréoisomères **2a** et **2b** recueillis, pouvant avoir raisonnablement le temps de rétention de l'alcool linéaire **7** (R = Me, R' = H).

Méthyl-4 hexanol-3 **6** (R = Et, R' = H). L'action, à 0°, de 60 ml (66 mmoles) d'une soln 1.1M de bromure de butyl-2 magnésium dans l'éther sur 3 g (50 mmoles) de propionaldéhyde conduit au mélange d'alcools diastéréoisomères **6** (R = Et, R' = H). Ce mélange de diastéréoisomères n'a pu être séparé sur la colonne A. L'analyse sur colonne capillaire C montre que ces alcools sont formés dans un rapport **6a/6b** voisin de 1.

"n" *Méthyl-4 hexanol-3* **6b** (R = Et, R' = H). L'hydrogénation, en présence de PtO₂, de 50 µl d'alcool **2b** (R = Et, R' = H), conduit au diastéréoisomère **6b**, dont le temps de rétention (colonne C) est identique à celui du diastéréoisomère élué le second dans le mélange ci-dessus.

Diméthyl-2,4 hexanol-3 **6** (R = iPr, R' = H). L'action, à 0°, de 70 ml (66 mmoles) d'une soln 0.95M de bromure de s-butylmagnésium dans l'éther sur 3.6 g (50 mmoles) d'isobutyraldéhyde conduit à un mélange de diastéréoisomères **6** (R = iPr, R' = H). Ce mélange n'est pas séparable sur la colonne A, mais l'analyse sur la colonne capillaire C montre que ces deux alcools sont formés dans un rapport **6a/6b** voisin de 1.

"p" *Diméthyl-2,4 hexanol-3* **6a** (R = iPr, R' = H). L'hydrogénation, en présence de PtO₂, de l'alcool **2a** (R = iPr, R' = H), conduit au diastéréoisomère **6a**, dont le temps de rétention (colonne C) est identique à celui du diastéréoisomère élué le premier dans le mélange ci-dessus.

"n" *Diméthyl-2,4 hexanol-3* **6b** (R = iPr, R' = H). L'hydrogénation, en présence de PtO₂, de l'alcool **2b** (R = iPr, R' = H), conduit au diastéréoisomère **6b**, dont le temps de rétention (colonne C) est identique à celui du diastéréoisomère élué le second dans le mélange obtenu par action du bromure de s-butylmagnésium sur l'isobutyraldéhyde.

Remarque: Nous avons vérifié que, comme dans le cas des alcools **6** (R = Me, R' = H), ni l'un ni l'autre des diastéréoisomères **6a** et **6b** (R = iPr, R' = H), obtenus par hydrogénation des alcools éthyléniques correspondants, ne contient de quantités décelables d'alcool linéaire **8** (R = iPr, R' = H).⁴⁰ Ceci montre, comme dans le cas précédent, qu'il ne s'est pas formé d'alcool linéaire insaturé **7** (R = iPr, R' = H) au cours de la réaction entre le magnésien butényle et l'isobutyraldéhyde.

Diméthyl-3,4 pentanol-2 **6** (R = R' = Me). L'action, à 0°, de 40 ml (5.6 mmoles) d'une soln 0.14M du magnésien du chloro-2 méthyl-3 butane dans l'éther, sur 0.22 g (5 mmoles) d'acétaldéhyde conduit aux diastéréoisomères **6** (R = R' = Me) formés dans un rapport voisin de 1 (colonne A).

"p" *Diméthyl-3,4 pentanol-2* **6a** (R = R' = Me). (a) L'action de 55 ml (16.5 mmoles) d'une soln étherée 0.3 M de diisopropylmagnésium (préparée par précipitation dioxannique de l'halogénure de magnésium), sur 0.8 g (11 mmoles) de *trans* époxybutane, conduit à l'alcool **6a** (R = R' = Me); [IR]. (b) Un échantillon de cet alcool **6a** (R = R' = Me), a été obtenu pur par CPG, en recueillant le composé élué le premier, dans le mélange de diastéréoisomères **6** (R = R' = Me), et identifié à l'échantillon authentique préparé ci-dessus. (c) L'hydrogénation, en présence de PtO₂, de 50 µl d'alcool **2a** (R = R' = Me) conduit, après purification par CPG, à un composé identique (CPG) à l'échantillon authentique préparé à partir du *trans* époxybutane.

"n" *Diméthyl-3,4 pentanol-2* **6b** (R = R' = Me). (a) L'action de 40 ml (12 mmoles) d'une soln étherée 0.3M de diisopropylmagnésium sur 0.64 g (8.9 mmoles) de *cis* époxybutane, conduit, après purification par CPG, à l'alcool **6b** (R = R' = Me); [IR]. (b) Un échantillon de l'alcool **6b** (R = R' = Me) a été obtenu pur, par CPG, en recueillant le second des deux pics correspondant au mélange de diastéréoisomères **6** (R = R' = Me), et identifié à l'échantillon authentique préparé ci-dessus. (c) L'hydrogénation, en présence de PtO₂, de 52 µl d'alcool **2b** (R = R' = Me) conduit à un composé identique (CPG) à l'échantillon authentique préparé à partir du *cis* époxybutane.

Diméthyl-4,5 hexanol-3 **6** (R = Et, R' = Me). L'action, à 0°, de 40 ml (5.6 mmoles) d'une solution 0.14M du magnésien du chloro-2 méthyl-3 butane dans l'éther, sur 0.24 g (4.1 mmoles) de propionaldéhyde, conduit aux diastéréoisomères **6a** et **6b** (R = Et, R' = Me), formés dans un rapport voisin de 1 (colonne A).

"p" *Diméthyl-4,5 hexanol-3* **6a** (R = Et, R' = Me). Un échantillon de cet alcool a été obtenu pur, par CPG, en recueillant le composé élué le premier dans le mélange de diastéréoisomères **6** (R = Et, R' = Me); [IR].

"n" *Diméthyl-4,5 hexanol-3* **6b** (R = Et, R' = Me). (a) Un échantillon de cet alcool a été obtenu pur, par CPG, en recueillant le composé élué le second, dans le mélange de diastéréoisomères **6** (R = Et, R' = Me); [IR]. (b) L'hydrogénation, en présence de PtO₂, de 30 mg d'alcool **2b** (R = Et, R' = Me) conduit, après purification par CPG, à l'alcool **6b** (R = Et, R' = Me) identifié au composé obtenu ci-dessus.

Triméthyl-2,4,5 hexanol-3 **6** (R = iPr, R' = Me). L'action, à 0°, du magnésien du chloro-2 méthyl-3 butane dans l'éther sur l'isobutyraldéhyde conduit aux diastéréoisomères **6a** et **6b** (R = iPr, R' = Me). Ce mélange n'est pas séparable sur la colonne A, mais l'analyse sur la colonne C, montre que ces deux diastéréoisomères sont formés dans un rapport voisin de 1.

"p" *Triméthyl-2,4,5 hexanol-3* **6a** (R = iPr, R' = Me). L'hydrogénation, en présence de PtO₂, de 115 µl

d'alcool **2a** (R = iPr, R' = Me), conduit à l'alcool **6a** (R = iPr, R' = Me) ayant le temps de rétention du premier pic du mélange de diastéréoisomères **6** (R = iPr, R' = Me); [IR].

"n" Triméthyl-2,4,5 hexanol-3 **6b** (R = iPr, R' = Me). L'hydrogénation en présence de PtO₂, de 65 µl d'alcool **2b** (R = iPr, R' = Me), conduit à un composé ayant le temps de rétention du second pic du mélange de diastéréoisomères **6** (R = iPr, R' = Me) [IR].

Diméthoxy-1,1 chloro-4 butane. Préparé selon la méthode décrite pour le diéthoxy-1,1 chloro-4 butane.³⁴ Eb₂₅ = 84-86°, Rdt = 45%; [IR, RMN].

Diméthoxy-7,7 heptène-1 ol-3 **9**. 29 g (0.19 mole) de diméthoxy-1,1 chloro-4 butane dans 75 ml de THF,³⁵ sont ajoutés à 4.6 g (0.19 mole) de magnésium. A 130 ml (0.105 mole) de la soln magnésienne 0.81M ainsi obtenue, maintenue à 0°, sont ajoutés 5.6 g (0.1 mole) d'acroléine fraîchement distillée, stabilisée par quelques cristaux d'hydroquinone. On obtient 9.9 g (57 mmoles, 57%) d'alcool **9**, Eb_{0.4} = 79-80°, n_D²⁵ = 1.4458; [IR, RMN].

Nous n'avons pu obtenir ce composé qu'une fois au cours de différents essais. car. très instable, il se cyclise rapidement en tétrahydropyranne **10**.

Méthoxy-2 allyl-6 tétrahydropyranne **10**. Obtenu par cyclisation spontanée de l'alcool **9**, Eb₁₉ = 54°; [IR, RMN].

Bromo-7 heptène-5 al **3**. On fait barboter lentement, pendant 3 h, HBr gazeux dans une soln. maintenue à 0°, de 8 g (56.4 mmoles) du tétrahydropyranne **10** dans 100 ml de pentane. Le mélange obtenu est lavé par une soln glacée de NaHCO₃, puis séché. Après évaporation du solvant sous vide (15 mm), on obtient 8.6 g de bromoaldéhyde **3** ne pouvant être distillé sans décomposition, et qui doit être utilisé sur le champ.

Le spectre IR montre une petite bande de vibration OH (2.94 µ) en plus des vibrations-CHO (3.25 µ), C=O (5.72 µ), -CH=CH₂ (10.1 et 10.84 µ), -HC=CH-trans (10.35 µ) et cis (14.5 µ).

Le spectre de RMN effectué sur un échantillon de bromoaldéhyde **3** préparé de la même façon, pour lequel le spectre IR comportait une bande de vibration CHO nettement moins intense que celle de l'échantillon décrit ci-dessus, montrait la présence de 0.2 H aldéhydique à 9.70 ppm. Nous pensons donc que le composé utilisé pour la cyclisation décrite plus loin, contenait nettement plus de 20% de bromoaldéhyde **3**.

Le dosage du brome effectué sur ce même échantillon par argentimétrie, indiquait 33.5% au lieu de 41.9%.

Epoxy-cyclopentane. Préparé selon,³⁶ en utilisant l'acide *p*-nitroperbenzoïque au lieu de l'acide peracétique, Eb = 99-100°, Rdt = 71%; [IR, RMN] (litt³⁶: Eb = 99-100°).

trans Vinyl-2 cyclopentanol-1 **4t**. A 265 ml (0.18 moles) d'une soln 0.68M de chlorure de vinylmagnésium dans le THF,³⁷ préparé à partir de 32 g (0.5 mole) de chlorure de vinyle. sont ajoutés goutte à goutte 66 g (0.75 mole) de dioxanne dans 100 ml d'éther. Le mélange est agité et chauffé au reflux. pendant 3 jours. On y ajoute ensuite 6.7 g (80 mmoles) d'époxy-cyclopentane dissous dans 20 ml d'éther. Après 60 h de chauffage au reflux, il ne reste plus d'époxyde. L'hydrolyse par une soln de NH₄Cl, et les traitements habituels, conduisent à 5.12 g (45.6 mmoles, 57%) d'alcool **4t**, Eb₁₂ = 65-66°, n_D²⁵ = 1.4728; [IR]. 3,5-Dinitrobenzoate. F(EtOH) = 50-51°. Analyse CHN (C₁₄H₁₄O₆N₂). Le spectre IR dans la région 3500 cm⁻¹ (~ 0.02M dans CCl₄) enregistré sur un appareil à réseau. ne montre pas de bande de vibration correspondant à une liaison hydrogène intramoléculaire.

Spectre de RMN: 7.2 H entre 0.2 et 2.4 ppm (multiplet des CH₂ du cycle et du H allylique); 1.1 H du OH qui disparaît après deutération; 1.1 H entre 3.2 et 4.3 (multiplet du H en α du OH); 1.7 H entre 4.7 et 5.2 (multiplet du CH₂ vinylique); 0.9 H entre 5.2 et 6.1 (multiplet du CH vinylique).

cis Vinyl-2 cyclopentanol-1 **4c**. L'action du chlorure de paratoluènesulfonyle dans la pyridine, sur 20 g (17.8 mmoles) d'alcool **4t**, conduit à 2.58 g (9.7 mmoles, 54%) de trans *p*-toluènesulfonyloxy-1 vinyl-2 cyclopentane liquide [IR, RMN].

1 g (3.8 mmoles) de ce composé, traité successivement, par du NaOAc cristallisé, dans du DMF, puis par une soln étherée de LAH, conduit à un mélange de vinyl-2 cyclopentanol-1 cis et trans (**4c/4t** = 6). L'alcool **4c** est purifié par CPG sur colonne A où il est élué le premier; [IR, RMN]. Le spectre IR dans la région 3500 cm⁻¹ (~ 0.02M dans CCl₄), montre la présence, à 3585 cm⁻¹, d'une bande de vibration correspondant à une liaison hydrogène intramoléculaire.

trans Ethyl-2 cyclopentanol-1 **11t**. L'action de 200 ml (80 mmoles) d'une soln 0.4M de diéthylmagnésium sur 4.2 g (50 mmoles) d'époxy-cyclopentane conduit, après 42 h de reflux à 4.45 g (39 mmoles, 78%) d'alcool **11t**, Eb₁₂ = 68°, n_D²⁵ = 1.4488; [IR, RMN] (litt³⁸: Eb = 165°, n_D¹⁹ = 1.4529).

Ethyl-2 cyclopentanone. L'oxydation de 2.0 g (17.5 mmoles) d'alcool **11t**, par un mélange constitué par 3.7 g (12.6 mmoles) de Na₂Cr₂O₇, 1.7 ml de H₂SO₄ conc, et 18 ml d'eau, conduit à 1.3 g (11.3 mmoles, 65%) de cétone, Eb₁₃ = 47°, n_D²⁵ = 1.4359 (litt³⁸: Eb = 157-158°, n_D¹⁷ = 1.440).

cis *Ethyl-2 cyclopentanol-1* **11c**. La réduction par 3.2 ml (2.6 mmoles) d'une soln 0.82M de LAH, de 1.0 g (8.9 mmoles) d'éthyl-2 cyclopentanone, conduit à 0.74 g (6.5 mmoles, 73%) du mélange de *cis* et *trans* éthyl-2 cyclopentanol-1 (**11t/11c** = 1.4), $E_{b,12} = 65.5^\circ$. L'isomère *cis* **11c** est obtenu pur, par CPG, sur la colonne A où il est élué le premier; [IR, RMN] (litt^{3a}).

Cyclisation du bromo-7 heptène-5 al **3**. 7.9 g de bromoaldéhyde brut **3** dissous dans 57 ml de THF anhydre, sont ajoutés lentement à quelques ml de THF recouvrant du magnésium activé par $HgCl_2$.^{14b} La temp s'élève tout d'abord vers 50° , puis se stabilise vers 40° . A la fin de l'addition, on laisse revenir à temp ambiante, on hydrolyse avec une soln sat de NH_4Cl , on extrait à l'éther, on lave à l'eau, on sèche et l'on évapore le solvant. On obtient 7.5 ml d'une soln A, contenant encore de l'éther. (a) 6.5 ml de cette soln sont distillés. On obtient 0.67 g d'un mélange B, $E_{b,15} = 55-77^\circ$, dont le chromatogramme (colonne A) montre un très grand nombre de pics: deux de ces pics, dont le rapport des aires est égal à 3.9, ont les temps de rétention des alcools **4t** et **4c**. Les produits correspondant à chacun de ces deux pics sont recueillis par CPG (colonne B). Celui qui est élué le second s'avère être identique à l'échantillon authentique de *trans* vinyl-2 cyclopentanol-1 **4t** (voir ci-dessus). Celui qui est élué le premier, n'est pas du *cis* vinyl-2 cyclopentanol-1 **4c** pur, car son spectre IR n'est pas superposable à celui de l'échantillon authentique. La valeur (3.9) du rapport **4t/4c**, représente donc une valeur minimale. (b) 0.10 g du mélange B contenant les *cis* et *trans* vinyl-2 cyclopentanol-1, est hydrogéné en présence de PtO_2 . On obtient un mélange dont le chromatogramme (colonne A) montre un très grand nombre de pics: deux de ces pics, dont le rapport des aires est égal à 5.7, ont les temps de rétention des alcools **11t** et **11c**. Les produits correspondant à chacun de ces deux pics sont recueillis par CPG (colonne A). Celui qui est élué le premier s'avère être identique à l'échantillon authentique de *cis* éthyl-2 cyclopentanol-1 **11c** (voir ci-dessus). Celui qui est élué le second, n'est pas du *trans* éthyl-2 cyclopentanol-1 **11t** pur, car son spectre IR n'est pas superposable à l'échantillon authentique **11t**. La valeur (5.7) du rapport **11t/11c**, représente donc une valeur maximale. (c) 0.5 ml de la soln A (représentant 6.7% du volume de cette soln) est hydrogéné. On trouve par la méthode d'exaltation des pics, que cette partie aliquote contient 0.9 mg de *cis* éthyl-2 cyclopentanol-1 **11c**, ce qui correspond à la formation de 13.5 mg (0.12 mmole) de *cis* vinyl-2 cyclopentanol **4c** au cours de la cyclisation, et à un rendement en cet alcool égal à 0.3% par rapport au tétrahydropyranne **10**. Le rapport **4t/4c** étant voisin de 4.5, le rendement global **4t** + **4c** est de l'ordre de 2%.

Remarque: Nous avons vérifié que l'alcool *cis* **4c** ne s'isomérisé, ni ne se décompose, en présence de magnésien, en portant au reflux, une soln contenant 15 mg d'alcool **4c**, avec 5 ml (9.5 mmoles) d'une soln 1.9M de $MeMgBr$, en présence de décaline (étalon interne à la CPG). Le chromatogramme du mélange réactionnel hydrolysé après 48 h de réaction, est identique au chromatogramme du mélange de départ.

RÉFÉRENCES

- Y. Gault, C.R. Acad Sci, Paris **250**, 2584 (1960); Y. Gault et H. Felkin, Bull. Soc. Chim. Fr., 1342 (1960); H. Felkin, Chimia Switz, **18**, 67 (1964)
- H. Felkin et G. Roussi, Tetrahedron Letters 4153 (1965)
- H. Felkin, C. Frajerman et G. Roussi, Bull. Soc. chim. Fr., sous presse
- pour la bibliographie, voir référence 2b
- R. A. Benkeser, W. G. Young, W. E. Broxterman, D. A. Jones et S. J. Piaseczynski, J. Am. Chem. Soc. **91**, 132 (1969)
- B. Gross et C. Prévost, Bull. Soc. chim. Fr. 3610 (1967)
- H. Felkin et C. Frajerman, Tetrahedron Letters 1045 (1970)
- H. Felkin, C. Frajerman et G. Roussi, Ann chim Fr., sous presse
- H. Felkin, C. Frajerman et Y. Gault, Chem. Commun., 75 (1966)
- J. Sicher, M. Chérest, H. Felkin et Y. Gault, Coll. Czech. Chem. Comm. **28**, 72 (1963)
- H. Felkin et Y. Gault, Bull. Soc. chim. Fr., 742 (1965)
- H. E. Audier, H. Felkin, M. Fétizon et W. Vetter, Ibid. 3236 (1965)
- I. Elphimoff-Felkin et H. Felkin, Ibid. 450 (1957)
- J. Seyden-Penne et A. Roux, C.R. Acad Sci., Paris **267C**, 1067 (1968); C. C. Tung, A. J. Speziale et H. W. Frazier, J. Org. Chem. **28**, 1514 (1963); F. W. Bachelor et R. K. Bansal, J. Org. Chem. **34**, 3600 (1969)
- J. Canceill, J. J. Basselier et J. Jacques, Bull. Soc. Chim. Fr., 1024 (1967)
- D. Abenham, E. Henry-Basch et P. Fréon, Bull. Soc. Chim. Fr. 4043 (1969); D. Abenham et E. Henry-Basch, C.R. Acad Sci., Paris **267C**, 87 (1968)
- F. Johnson et S. K. Malhotra, J. Am. Chem. Soc. **87**, 5492 (1965)

- ¹⁴ * N. Zelinsky et A. Moser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **35**, 2684 (1902)
¹⁴ ^b Y. Leroux, *Bull. Soc. chim. Fr.*, 359 (1968)
- ¹⁵ E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal et G. A. Morrison, *Conformational Analysis*, pp. 142, 177, 228, Interscience, New York (1965)
- ¹⁶ Ou Kiun-Houo, *Ann. Chim. Fr.* **13**, 175 (1940); J. D. Roberts et W. G. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **67**, 148 (1945)
- ¹⁷ O. A. Reutov, *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1383 (1963); F. R. Jensen et K. L. Nakamaye, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3437 (1966)
- ¹⁸ W. G. Young et J. D. Roberts, *Ibid.* **67**, 319 (1945); R. A. Benkeser et D. A. Jones, *Abstracts*, 156th ACS Meeting, Atlantic City, N.J., Sept. 1968, no. ORGN 136 (1968); M. Chérest, travaux inédits
- ¹⁹ S. J. Piaseczynski, *Thèse*, Univ. de Californie, Los Angeles (1963); citée par 3c
- ²⁰ S. Bank, A. Schriesheim et C. A. Rowe Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 3244 (1965)
- ²¹ M. Gielen et J. Nasielski, *Ind. Chim. Belge* **29**, 767 (1964)
- ²² P. D. Sleege, S. Winstein et W. G. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 1890 (1963)
- ²³ Nguyen Trong Anh, *Chem. Commun.*, 1089 (1968)
- ²⁴ I. Ugi, *Z. Naturforsch.* **20B**, 405 (1965)
- ²⁵ F. C. Whitmore et F. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **55**, 5020 (1933)
- ²⁶ T. G. Roberts et P. C. Teague, *Ibid.* **77**, 6258 (1955)
- ²⁷ J. Colonge et L. Curmet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 838 (1947)
- ²⁸ E. F. Landau et E. P. Irany, *J. Org. Chem.* **12**, 422 (1947)
- ²⁹ A. Lauchenauer et H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* **34**, 1514 (1951)
- ³⁰ W. G. Young et J. F. Lane, *J. Am. Chem. Soc.* **59**, 2051 (1937)
- ³¹ C. E. Wilson et H. J. Lucas, *Ibid.* **58**, 2396 (1936)
- ³² M. Ratouis et M. Dodé, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3318 (1965)
- ³³ F. H. Norton et H. B. Hass, *J. Am. Chem. Soc.* **58**, 2147 (1936)
- ³⁴ R. B. Loffield, *Ibid.* **73**, 1365 (1951)
- ³⁵ C. Feugeas et H. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1441 (1963)
- ³⁶ A. J. Durbetaki, *J. Org. Chem.* **26**, 1017 (1961)
- ³⁷ H. Normant, *C.R. Acad. Sci., Paris* **239**, 1510 (1954)
- ³⁸ G. Vavon et A. Horeau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1703 (1934)
- ³⁹ F. Barrow et R. G. Atkinson, *J. Chem. Soc.* 638 (1939)
- ⁴⁰ L. Henry, *C.R. Acad. Sci., Paris* **143**, 102 (1906)
- ⁴¹ *Note ajoutée lors de la correction des épreuves.* Cette hypothèse semble corroborée par le fait que la thermocyclisation de la méthyl-3 octène-7 one-2 conduit à l'acétyl-1 diméthyl-1,2 cyclopentane *cis* (acétyle et méthyle), très vraisemblablement par l'intermédiaire d'un état de transition cyclique de type "hydrindanique" préférentiellement *cis*. J. M. Conia, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3057 (1968).