REACTIVITE DE LITHIENS DERIVES D'ETHERS DE LA CYANHYDRINE DU BENZALDEHYDE VIS-A-VIS D'α-ENONES CYCLIQUES

NADINE SEURON et JACQUELINE SEYDEN-PENNE*

Laboratoire des Réactions Sélectives sur Supports, ERA 316 du CNRS, Université Paris-Sud, 91405 Orsay Cedex,

France

(Received in France 16 November 1982)

Abstract—Conjugate addition of reagent 1A to 2-cyclohexenone 3 can be realized in THF-HMPT, so that one-pot conjugate addition—CH₃I enolate trapping, leading to trans 2-methyl 3-benzoylcyclohexanone 17 can be easily performed. From isophorone 4 and $\Delta^{(10)}$ -2-octalone 5, 1, 4-addition under kinetic control is observed in THF. In the presence of HMPA, the reaction is under thermodynamic control. At low temperatures enolate 19a is in equilibrium with 1A and 4; from 4 at 0° or 5 at - 65° or at 0°, the equilibrium lies on the side of starting materials. No reaction between 1A and 6 takes place in any solvent.

The reaction of 1B and isophorone 4 in THF leads to 1, 2-addition under kinetic control and to 1, 4-addition under thermodynamic control. In THF-HMPT, retro-Michael addition is observed. However, 1, 2-addition takes place in THF to 6.

The different results are interpreted in terms of interplay of ion-pairing, steric decompression and steric hindrance to 1, 4-addition as well as the possibility of participation of the Li cation for 1, 2-addition.

Les carbanions lithiens dérivés d'éthers de cyanhydrines 1 sont des acyles masqués nucléophiles dont l'utilisation a été préconisée par Stork et Maldonado.¹ Lorsque R = p-tolyle, ce carbanion 1 donne facilement le produit d'addition conjuguée à l'oxyde de mésityle, ce qui a permis à Maldonado d'effectuer la synthèse de la β cuparenone.²



Plus récemment, Hünig *et al.*³ ont proposé l'utilisation du réactif 2 comme benzoyle masqué. Ces auteurs ont réalisé l'addition conjuguée de cet anion à des cyclohexèn-2 ones diversement substituées et à la $\Delta^{1(9)}$ octalone-2 5, en milieu éthéré. Nous avons montré, dans une note préliminaire,⁴ que l'emploi du réactif 1A permet l'introduction du groupement (ϕ CO) en position 3 de la cyclohexanone. De plus, l'addition conjuguée de cet acyle masqué se fait aisément, dans le tétrahydrofuranne (THF), sur des α -énones β , β -disubstituées telles que l'isophorone 4 et la $\Delta^{1(9)}$ octalone-2 5.⁵

Nous avons voulu examiner dans quelle mesure, cette réaction peut être effectuée dans des conditions où le piègeage de l'énolate, résultant de l'addition conjuguée, par des halogénures d'alkyle peut être réalisé: cette méthode permettrait la formation de deux liaisons carbone-carbone en une seule opération. Il est connu que ces alkylations s'effectuent mal en milieu éther ou THF, mais que l'addition de HMPT les rend possibles^{6,7} comme nous l'avons déjà montré au laboratoire.^{7e} C'est pourquoi nous étudierons, dans le présent mémoire, les réactions de lithien 1A avec la cyclohexèn-2-one 3, l'isophorone 4, la $\Delta^{1(9)}$ -octalone-2 5 et la méthyl-10 $\Delta^{1(9)}$ -octalone 2 6 dans le THF et dans le THF-HMPT à différentes températures.

Nous décrirons les conditions réactionnelles permettant la séquence addition conjuguée-alkylation à partir de 1A, de la cyclohexèn-2 one 3 et de l'iodure de méthyle.

Afin de déterminer l'éventuelle influence du groupement acétal de 1A sur le processus réactionnel, nous étudierons également la condensation du lithien de l'éther méthylique 1B avec l'isophorone 4 et la méthyl-10 $\Delta^{1(9)}$ -octalone-2 6.

RESULTATS

Addition des réactifs anioniques aux α -énones

Les réactions sont effectuées à -78° ou à -65° , suivant le mélange de solvants choisis, et bloquées par addition d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. L'hydrolyse peut être réalisée à basse température (niéthode A) ou à 0°, après avoir porté le mélange réactionnel à cette température (méthode B).

A partir de 1A, nous avons obtenu les produits d'addition conjuguée 7 et 8 qui ont été caractérisés par infrarouge ($\nu_{C=O} \approx 1710 \text{ cm}^{-1}$) et RMN du proton (absence de protons vinyliques aux environs de 5.5 ppm). Les adduits 7 et 8 ont été transformés en benzoylcétones correspondantes 9 et 10, caractérisées par spectrographie de masse, infrarouge ($\nu_{C=O} \approx 1710$, 1680 cm⁻¹) et RMN. Les résultats figurent au Tableau 1.

A partir de 1B, nous avons pu mettre en évidence la formation des alcools allyliques 11 et 12, résultant de l'attaque du carbonyle. Ils ont été caractérisés comme précédemment (infrarouge: $\nu_{OH} \approx 3450 \text{ cm}^{-1}$; RMN: proton vinylique vers 5.5 ppm). Par réaction avec l'isophorone 4 nous avons également obtenu le produit



Table 1.	Réactions	de	1A	avec	des	α -énones	cycliques
----------	-----------	----	----	------	-----	------------------	-----------

Expérience α-énone		Produit	Solvant	Méthode ⁴	Rdt*
1			THF	A 2 min	75
2	3	7a	THF	A ou B 30 min	> 95
3			THF/4 HMPT	A ou B 15 min	> 95
4			THF	A 5 min	75
5			THF	B 30 min	95
6	4	7b	THF/4 HMPT	A 5 ou 15 min	65
7			THF/4 HMPT	B 15 min	< 5
8			THF	A 60 min	70
9			THF	B 60 min	85
10	5	8	THF/4 HMPT	A 15 min	35
11			THF/4 HMPT	B 30 min	<5
12			THF	A 5 ou 30 min	<5
13	6	_	THF	B 6 hr	< 5
14			THF/4 HMPT	B 30 min	< 5

^aLe temps indiqué est la durée de contact à basse température (-78° lorsque la réaction a été conduite dans le THF; -65° en présence de 4 équivalents de HMPT par cation lithium).

^bLe complément à 100% est constitué de matières premières.



d'addition conjuguée 13. Les résultats sont portés au Tableau 2.

L'examen du Tableau 1 amène les observations suivantes: dans le THF, seule l'addition conjuguée de 1A sur les α -énones 3, 4 et 5 a lieu, avec de bons rendements, quels que soient le temps de réaction et la température (expériences 1, 2, 4, 5, 8, 9). Avec la méthyl-10 $\Delta^{1(9)}$ -octalone-26, on n'observe pas de réaction quelles que soient les conditions expérimentales (expériences 12, 13); dans le THF-HMPT, le produit d'addition conjuguée 7a,



Tableau 2. Réactions de 1B avec des a-énones cycliques

Expérience	a-Énone	Produits	Solvant	Méthode ⁴	Rdt global ^b	1-2/1-4
15			THF A 30 min		72	30/70
16			THF	A 120 min	90	< 5/95
17	4	11 et 13	THF	B 30 min	83	< 5/95
18			THF/4 HMPT	A 30 min	85	< 5/95
19			THF/4 HMPT	B 30 min	19	< 5/95
20	6	12	THF	A 5 min	19	> 95/5
21			THF	A 60 min	53	> 95/5
22			THF	B 60 min	34	> 95/5
23			THF/4 HMPT	A 30 min	25	> 95/5
24			THF/4 HMPT	B 30 min	< 5°	_

^aLe temps indiqué est la durée de contact à basse température (-78° lorsque la réaction a été conduite dans le THF; -65° en présence de 4 équiv de HMPT par cation lithium).

^bLe complément à 100% est constitué de matières premières.

^cÀ côté des matières premières, on note la formation de 14 identifié par comparaison avec un échantillon authentique.

formé à partir de la cyclohexèn-2 one 3, est obtenu quelle que soit la température (expérience 3). Par contre, à partir des α -énones 4 et 5, l'adduit, 7b ou 8, ne se forme qu'à basse température (expériences 6, 10). Quand on porte le mélange réactionnel à 0°, on ne retrouve que les matières premières (expériences 7, 11). Avec 6, les réactifs sont récupérés, comme précédemment (expérience 14). Les expériences complémentaires suivantes ont été effectuées.

Expérience 27. La condensation de 1A avec l'isophorone 4, a été réalisée dans le THF, dans les conditions de l'expérience 5. Le mélange réactionnel a été refroidi à -65° , puis 4 équivalents de HMPT ont été ajoutés. Après 30 min de contact à basse température, l'hydrolyse a été effectuée. L'analyse RMN du mélange réactionnel a permis de caractériser 65% de l'adduit 7b, 35% d'isophorone 4 et 35% d'éther de cyanhydrine.

Expérience 28. Pour la réaction de 1A avec la $\Delta^{1(9)}$ octalone-2 5, les conditions opératoires sont similaires à celles de l'expérience 27. L'hydrolyse a été réalisée à basse température, après un temps de contact de 60 min, ou à 0°. On ne retrouve que les matières premières.

L'examen du Tableau 2 révèle un comportement différent du réactif 1B par rapport à ce qui a été observé avec 1A. Avec l'isophorone 4 à basse température dans le THF (expérience 15), avec la méthyl-10 $\Delta^{1(9)}$ -octalone-2 6 dans le même solvant à -78° ou à 0° (expériences 20–22) ou encore dans le THF-HMPT à basse température (expérience 23), il se forme des quantités notables de produits d'addition 1-2 11 et 12. Seul le produit d'addition conjuguée à l'isophorone 4 a été obtenu soit dans le THF, à basse température après 2 h de réaction (expérience 16) ou à 0° (expérience 17), soit dans le THF-HMPT à basse température (expérience 18). Dans ce dernier mélange de solvants à 0°, on retrouve, pour les condensations réalisées avec les α -énones 4 et 6, les matières premières en quantités importantes (expériences 19 et 24), accompagnées, dans le cas de 6, de la méthyl-10 Δ^8 (9)-octalone-2 14 (expérience 24, note c).

Addition-alkylation en une seule opération

La réaction d'addition conjuguée de 1A à la cyclohexèn-2 one 3 a été réalisée dans le THF-HMPT (expérience 3). A -65° , 3 équivalents d'iodure de méthyle ont été ajoutés. Après un temps de réaction de 2 hr à cette même température, et hydrolyse, on obtient un produit brut à partir duquel la fonction cétone a été régénérée, et qui à permis l'isolement d'un composé auquel la formule 15 a été attribuée d'après ses spectres IR ($\nu_{C=0} \approx 1710$ et 1670 cm⁻¹) et RMN (${}^{3}J_{H_{2a}H_{3a}} = 11 \text{ Hz}$)⁸ avec un rendement de 30% après purification.

DISCUSSION

Controle cinétique, controle thermodynamique

Les résultats obtenus avec le réactif **1B** et l'isophorone **4** peuvent s'interpréter de la façon suivante. Dans le THF, à basse température, après un temps de réaction court (expérience 15), on obtient un mélange de produits d'addition 1, 2 **11** et 1, 4 **13**. Après un temps de contact plus long à -78° ou par réchauffement du milieu réactionnel, seul le produit d'addition 1, 4 **13** est caractérisé: ceci signifie que, sous contrôle cinétique, l'addition 1, 2 a lieu, alors que sous contrôle thermodynamique on obtient seulement le produit d'addition 1, 4. Des comportements analogues ont été précédemment observés dans la littérature.⁹⁻¹²

En présence de HMPT (expérience 18), le produit d'addition 1, 4 se forme exclusivement à basse température; alors qu'après réchauffement, on retrouve essentiellement les matières premières (expérience 19). On observe donc, par élévation de la température et sous contrôle thermodynamique, une réaction de rétro-Michaël.¹³

thermodynamique, une réaction de rétro-Michaël.¹³ Avec la méthyl-10 $\Delta^{1(9)}$ -octalone-2 6, l'addition 1, 2 a également lieu, sous contrôle cinétique, dans le THF à basse température (expériences 20, 21). A température plus élevée, tant dans le THF (expérience 22) que dans le THF-HMPT (expérience 24), on observe une décomposition de l'alcoolate allylique issu de l'addition au carbonyle, conduisant aux matières premières, et, dans le cas de l'expérience 24, également à une α -énone isomère résultant de l'énolisation de 6. La rétrocondensation observée dans ce cas, à des précédents dans Refs. 14 et 15.

Le fait que nous n'observions pas d'addition conjuguée est certainement imputable à des effets stériques (vide infra).

A partir du réactif 1A, nous n'avons jamais observé de produit d'addition 1, 2, même après un très court temps de réaction à basse température dans le THF: l'addition 1, 4 donc vraisemblablement lieu, dans ce solvant, sous contrôle cinétique, pour toutes les α -énones étudiées sauf 6. Ce comportement est particulier: à notre connaissance l'addition conjuguée sous contrôle cinétique dans le THF n'a été observée qu'avec les anions dérivés du phénylchloracétonitrile, de phénylchloracétates et de phosphonates.¹⁶ Avec la méthyl-10 $\Delta^{1(9)}$ -octalone-26, on retrouve les matières premières inchangées: cette absence de réaction au niveau de la double liaison C=C peut être attribuée à l'encombrement stérique. On sait en effet que si le vinylcuprate de lithium s'additionne au carbone C₅ de la nor-19 testostérone **16a**, il ne réagit pas avec la cholestèn-4 one-3 **16b**:^{17a} l'introduction d'un méthyle en position 10 inhibe l'addition conjuguée.^{17b}



Dans le THF-HMPT, la réaction prend un cours différent selon l' α -énone: l'énolate résultant de l'addition conjuguée de 1A à la cyclohexèn-2-one 3 est stable quelles que soient les conditions. Par contre lorsque la double liaison C=C est gem disubstituée, l'énolate est en équilibre avec les réactifs 1A, 4 ou 5 (expériences 27 et 28); la position de l'équilibre est d'autant plus déplacée vers les réactifs que l' α -énone de départ porte des substituants (4 ou 5) ou que la température est plus élevée (expériences 6, 7 et 10, 11). Cette réaction, de rétro-Michaël n'a donc lieu que lorsque l'énolate est encombré stériquement.¹³⁶

Influence de la nature du reactif carbanionique sur le cours de la réaction

Des études précédentes réalisées au laboratoire¹⁶ ont montré que certains carbanions volumineux à charge délocalisée doivent donner préférentiellement les produits d'addition conjuguée aux α -énones dans des conditions où le cation lithium est suffisamment solvaté pour ne pas participer à l'acte réactionnel: le comportement de **1A** et de **1B** vis-à-vis de **3** ou **4** dans le THF-HMPT à basse température est en accord avec cette approche.

Cependant, l'attaque du carbonyle est favorisée lorsque le cation Li⁺ peut interagir avec ce groupe fonctionnel.¹⁶ Le réactif **1B** tout comme le lithien du phénylacétonitrile PhCHCN/Li⁺ **1C**⁹ conduit, en effet, dans le THF au produit d'addition 1, 2. Tel n'est pas le cas de réactions effectuées avec **1A**: on peut concevoir que la chélation du lithium par les deux oxygènes de la fonction acétal de **1A** diminue considérablement la force de cette interaction si bien que l'attaque du carbonyle n'a pas lieu. L'augmentation de la taille de **1A** par rapport à **1B** peut contribuer également à défavoriser l'addition au carbonyle.

A l'appui de ces considérations, on note que si la méthyl-10 $\Delta^{1(9)}$ -octalone-2 6 ne réagit pas dans le THF avec 1A, l'addition 1, 2 de 1B sur 6 a lieu dans ce même solvant à -78° . Cependant, aucun de ces deux réactifs relativement volumineux, ne conduit au produit d'addition 1, 4 (vide infra) alors que 1C donne ce type de réaction.⁵

De plus, lors de la réaction de **1B** et de **6**, on caractérise, à côté des matières premières dans le THF-HMPT à 0°, la cétone déconjuguée **14** (expérience 24). Il n'a jamais été possible de déceler de produits résultant de l'énolisation de **6** lors des réactions mettant en jeu **1A**. Ceci implique que **1B** soit plus basique que **1A** en présence de HMPT: le lithium resterait vraisemblablement chélaté par le réactif, même après addition du cosolvant. Par ailleurs, il n'a jamais été observé de réaction de rétro-Michaël à partir de l'énolate 17c, résultant de l'addition conjuguée de 1B à l'isophorone 4,^{9, 15} alors que ce processus se manifeste avec 17a et 17b.



Cette différence de comportement peut être attribuée à un phénomène de décompression stérique provoquant la décomposition de 17a et de 17b dans des conditions où l'interaction oxygène de l'énolate-lithium est suffisamment faible, ce qui est le cas en présence de HMPT. Dans le THF, la stabilisation apportée par la mise en paire d'ions de l'énolate 17 ne rend pas possible la réaction de rétro-Michaël.

CONCLUSION

Si l'addition conjuguée du lithien dérivé de l'éther de cyanhydrine 1A à des α -énones $\beta\beta$ -disubstituées telles que l'isophorone 4 et la $\Delta^{1(9)}$ -octalone-2 5 a lieu avec de bons rendements dans le THF, il n'en est pas de même dans le THF-HMPT. Dans ce mélange de solvants, on observe un réaction de rétro-Michaël, dûe à la décompression stérique. L'addition conjuguée-alkylation, qui permet la synthèse d'alkyl-2 benzoyl-3 cyclanones dans le THF-HMPT ne peut pas être envisagée avec de bons rendements dans tous les cas.

Par ailleurs, la réaction de l'anion **1B** avec l'isophorone **4** suit un cours comparable à celle de **1A** dans le THF-HMPT. Dans le THF pur, à basse température et sous contrôle cinétique, le produit résultant de l'addition 1, 2 se forme, tout comme avec la méthyl-10 $\Delta^{1(9)}$ octalone-2 **6**. Cette différence de comportement est essentiellement attribuée à la possibilité de chélation du cation Li⁺ par le réactif **1A**.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de ¹H RMN ont été effectués, dans CDCl₃ (étalon interne TMS), sur des appareils Varian T 60, Brüker WP 90 ou Cameca 250. Les spectres IR ont été réalisés sur des appareils Hitachi EPI G7 ou Perkin-Elmer 157. Les spectres de masse ont été enregistrés sur AEIMS 30.

Le THF anhydre est obtenu par distillation sur hydrure d'aluminium-lithium sous courant d'azote. La cyclohexèn-2 one 3 (Fluka). l'isophorone 4 (Merck) sont commerciales. La $\Delta^{1(9)}$ octalone-2, 5 ainsi que la méthyl-10 $\Delta^{1(9)}$ octalone-2 6 ont été synthétisées selon Refs. 19, 20. L'a-méthoxyphénylacétonitrile a été préparé selon Refs. 19. L'éthoxy-l'éthoxyphénylacétonitrile²² ne peut être distillé; il a été purifié par traitements en milieu basique, puis par 'isulfite de sodium. Liquide brun: IR (film): pas de ν_{C1} = 3040, 3070; $\nu_{CH sat}$ = 2980, 2950, 2900; ν_{C-C} = 1490; $\nu_{acétal}$ = 1150–1030 cm⁻¹. 'H RMN 250 MHz (2 diastéréoisomères) 1.20 et 1.24 (t et t, 3H) CH₃, 1.40 et 1.46 (d et d, 3H) CH₃; 3.46–3.78 (m, 2H) CH₂ système ABX₃; 4.9 et 5.08 (q et q, 1H) H; 5.38 et 5.52 (s et s, 1H) H; 7.36–7.5 (m, 5H) C6H₅.

Mode opératoire général des additions de 1A et 1B aux α -énones

Les réactions sont effectuées sous atmosphère d'argon. Dans un tricol, muni d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre, d'un chandelier comportant une entrée d'azote et une entrée fermée par un bouchon jupe, et contenant 5×10^{-3} mole d'amidure lithié de diisopropylamine, dissous dans 5 ml de THF, on ajoute à -78° (ou à -65°) 5×10^{-3} moles d'éther de cyanhydrine en solution dans 1 ml de THF (ou 4.4 ml de HMPT). Après un temps de contact de 30 min (ou 5 min en présence de HMPT), l'a-énone diluée dans 1 ml de THF, est ajoutée lentement. La réaction évolue pendant un temps t à basse température, et le cas échéant, à 0°. L'hydrolyse s'effectue à l'aide d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Après extraction à l'éther, la phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure d'ammonium, puis de chlorure de sodium, et séchée sur sulfate de magnésium. Le produit brut de la réaction est analysé par RMN et IR.

Régénération de la fonction cétone

Méthode 1. Le produit brut de la réaction est agité pendant 10 min avec une solution contenant 3 ml d'éthanol et 1 ml d'acide sulfurique à 5%. Les produits volatils sont évaporés sous pression réduite. On extrait à l'éther et lave avec une solution saturée de chlorure de sodium. A la solution éthérée, on ajoute 20 ml de solution aqueuse de soude à 5% et on agite encore pendent 10 min. La phase organique est séparée puis lavée avec une solution saturée de chlorure d'ammonium puis de chlorure de sodium. La phase aqueuse est lavée à l'éther, et les fractions rassemblées sont jointes à la phase organique avant lavage. On sèche sur sulfate de magnésium.

Méthode 2. Le mélange est constitué d'acide sulfurique à 5%, d'acide acétique à 10%, et de THF (1 ml/6 ml/3 ml). L'agitation est maintenue pendant 3 h à température ambiante. La phase organique est extraite à l'éther et lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium. La deuximème étape est identique à celle utilisée pour la méthode 1.

Additions de 1A

Adduit 7a: caractérisé sur le produit brut de la réaction, IR: $\nu_{C=0} = 1710 \text{ cm}^{-1}$ ¹H RMN: 7.47 (s, 5H) C₆H₅; 5.08–4.55 (m, 1H) CH OEt; 3.78-3.40 (m, 2H) CH₂CH₃; 2.65-1.08 (m. 15 H).

Benzoyl-3 cyclohexanone 9a: obtenu à partir de 7a (méthode 1), rdt 95%, purification par CPV (OV 225-15%; 2 m; température de colonne 220°; temps de rétention 16 min), huile. IR, RMN 60 MHz en accord avec Refs. 3, 24. RMN 250 MHz: 7.97-7.91 et 7.6–7.44 (m, 5H) C₆H₅; 3.84 (m, 1H) H_{α}; 2.7 (d de d, 1H) H_{2a}; 2.48 (d de d, 1H) H_{2e} ; 2.46–2.37 (m, 2H) H_6 et H'_6 ; 2.16–2.04 (m, 2H) H_5 et H'_5 ; 1.92–1.8 (m, 2H) H_4 et H'_4 ; avec ${}^{3}J_{H_2-H_0} = 10.5$ Hz; ${}^{3}J_{H_{2a}-H_{a}} = 4 \text{ Hz}; {}^{2}J_{H_{2a}-H_{2e}} = 14 \text{ Hz}.$

Adduit 7b: caractèrisé au sein du mélange brut, IR: ν_{CeO} = 1705 cm⁻¹; ¹H RMN: 7.49 (M, 5H) C₆H₅; 5.18-4.71 (m, 1H) CHOEt; 3.8-3.47 (m, 2H) CH2CH3; 2.98-0.92 (m, 21H).

Benzoyl-3 triméthyl-3,5,5 cyclohexanone 9b: obtenu à partir de 7b (méthode 2), rdt = 90%, solide blanc, $P_F = 68^{\circ}$ (hexane/éther), m/e = 244. Analyse élémentaire, IR, RMN à 60 MHz en accord avec Ref. 3. ¹H RMN 250 MHz: 7.83-7.77 et 7.49-7.33 (m, 5H) C₆H₅; 3.14 (d, 1H) H cyclique; 2.59 (d, 1H) H cyclique; 2.13 (d, 1H) H cyclique; 1.91 (d, 1H) H cyclique; 2.17 (s, 2H) H cycliques; 1.52 (s, 3H) CH₃; 1.06 (s, 3H) CH₃; 0.75 (s, 3H) CH₃ $J_{gem ax eq} = 14.5 Hz.$

Adduit 8: le produit brut révèle la présence de 2 stéréoisomères. Par cristallisations fractionnées dans l'éthanol, il est possible d'isoler l'un des deux. $P_F = 160^{\circ}$. m/e = 355. IR (nujol): $\nu_{C=0} = 1710 \text{ cm}^{-1}$. ¹H RMN-250 MHz: 7.43 (m, 5H) C₆H₃; 4.87 (q, 1H) CH₃-C-H; 3.45-3.71 (m, 2H) OCH₂ CH₃ système ABX; 2.85-0.7 (m, 21H) avec 1.29 (d, 3H) CH₃-C-H; 1.02 (t, 3H) OCH₂ CH₃ ${}^{3}J_{AX} = {}^{3}J_{BX} = 7$ Hz; ${}^{4}J_{CH_{2,4}} \sim 5.2$ Hz. Pour le deuxième stéréoisomère, le spectre est déduit de celui du mélange; il se distingue essentiellement par le déplacement de CH3-C-H à 4.54 ppm.

Benzoyl-9 octalone-2 10: obtenu à partir de 8 (méthode 2). Solide blanc recristallisé dans l'éthanol. $P_F = 94^\circ$, m/e = 256. Analyse élémentaire, IR, RMN en accord avec Ref. 3. La stéréochimie cis de jonction de cycles a été attribuée par RMN ¹³C et RX.²⁵

Additions de 1B

Adduit 11: l'alcool allylique 11 se caractérise au sein du mélange brut par la présence en RMN du proton, de 2 singulets élargis à 5.77 et 5.93 ppm, attribuables au proton vinylique de chaque diastéréoisomère, ainsi que par l'absorption $\nu_{OH} = 3460 \text{ cm}^{-1}$ en IR.

Adduit 13: solide blanc recristallisé dans l'hexane additionné d'un peu d'éther. P_F = 125.6°; calc. C, 75.79; H, 8.07; N, 4.91; trouvé C, 75.62; M, 8.07; N, 4.87%; masse calculée 285. m/e 285. IR (nujol): $\nu_{C-O} \simeq 1710 \text{ cm}^{-1}$; ¹H RMN-250 MHz (CDCl₃): 7.40 (s, 5H) C6H5; 3.37 (s, 3H) OCH3; 2.75 (d, 1H) H2; 2.32 (d, 1H) H4; 2.30 (d, 1H) H₆; 2.13 (d, 1H) H'₆; 2.00 (d, 1H) H'₂; 1.55 (d, 1H) H'₄; 1.13 (s, 3H) CH₃; 1.02 (s, 6H) CH₃ $^2J_{H_2H'_2} = ^2J_{H_2H'_4} =$ ${}^{2}J_{H_{6}-h_{6}'} = 14$ Hz.

Adduit 12: du mélange des deux diastéréoisomères, il est possible d'en isoler un, par cristallisations fractionnées dans l'hexane/éther. $P_F = 173.5^{\circ}$. IR (Nujol): $\nu_{OH} = 3460 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{CN} = 1000 \text{ cm}^{-1}$ 2240 cm⁻¹. 'H RMN, 60 MHz: 7.4 (s, 5H) C₆H₅; 5.58 (s, 1H) H vinylique; 3.36 (s, 3H) OCH₃; 2.90–0.72 (m, 15H) H cycliques dont 0.92 (s, 3H) CH₃. Le spectre ¹H RMN du second stéréoisomère se déduit du mélange, et se distingue du premier par: 5.38 (s, 1H) H vinylique; 3.33 (s, 3H) OCH₃; 0.72 (s, 3H) CH₃.

Méthyl-10 $\Delta^{B(9)}$ octalone-2 14: l'échantillon de référence a été préparé suivant Ref. 26. IR et RMN concordent.

Addition conjuguée-alkylation

Après avoir ajouté la cyclohexèn-2 one 3 (voir méthode générale) à l'anion la formé dans le THF-HMPT, le mélange réactionnel est maintenu à -65° pendant 30 min. On introduit alors 3 équiv. d'iodure de méthyle. L'agitation est maintenue pendant 2 hr, toujours à -65°. L'hydrolyse est effectuée avec une solution de chlorure d'ammonium. Les lavages ont lieu comme précédemment.

Benzoyl-3 méthyl-2 cyclohexanone 15: isolé par CCM, (silice; éluants: éther/hexane 75/25). Rdt = 30%. $R_F = 0.7$; Huile; $C_{14}H_{16}O_2$; m/e 216; IR (film): $\nu_{C=0} \approx 1710$, 1670 cm⁻¹. ¹H RMN-90 MHz (CDCl3): 8.02-7.38 (m, 5H) C6H5; 3.68-3.39 (m, 1H) H3a; 2.99 (q de d, 1H) H_{2a}; 2.6–1.68 (m, 6H) H cycliques, 0.98 (d, 3H) $CH_3^{-3}J_{CH_3-H_{2a}} = 6$ Hz; ${}^{-3}J_{H_{2a}-H_{3a}} = 11$ Hz.

RÉFÉRENCES

- ¹G. Stork et L. Maldonado, J. Am. Chem. Soc. 93, 5286 (1971); 96, 5272 (1974).
- ²A. Casares et L. Maldonado, Synth. Comm. 6, 11 (1976).
- ³S. Hunig et G. Wehner, Chem. Ber. 112, 2062 (1979); 113, 302 et 324 (1980).
- N. Seuron, L. Wartski et J. Seyden-Penne, Tetrahedron Letters 22, 2175 (1981).
- ⁵M. C. Roux-Schmitt, N. Seuron et J. Seyden-Penne, Synthesis 494 (1983).
- ⁶J d'Angelo, Tetrahedron 32, 2979 (1976).
- ^{7a} J. Luchetti et A. Krief, Tetrahedron Letters 22, 1623 (1981); ^bR. Burstinghaus et D. Seebach, Chem. Ber. 110, 841 (1977); ^cM. R. Binns et R. K. Haynes, J. Org. Chem. 46, 3790 (1981); ^dJ. A. Noguez et L. A. Maldonado, Synth. Comm. 6, 39 (1976); ^eE. Hatzigrigoriou, M-C. Roux-Schmitt, L. Wartski, J. Seyden-Penne et C. Merienne, Tetrahedron, sous presse.
- ⁸L. M. Jackman et S. Sternhell, Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry. Pergamon Press, Oxford, 1969.
- p. 288. ⁹⁶R. Sauvetre et J. Seyden-Penne, Tetrahedron Letters 3949 (1976); ^bM. C. Roux-Schmitt, R. Sauvetre et J. Seyden-Penne. Tetrahedron 34, 2135 (1978); 'M. C. Roux-Schmitt, L. Wartski et J. Seyden-Penne, Synth. Comm. 11, 85 (1981). ¹⁰A. G. Schultz et Y. K. Yee, J. Org. Chem. 41, 4044 (1976).
- ¹¹P. C. Ostrowski et V. V. Kane, Tetrahedron Letters 3549 (1977).
- ¹²J. Luchetti et A. Krief, Tetrahedron Letters 2697 (1978); A. Krief, Tetrahedron 36, 2531 (1980); N. Y. Wang, S. S. Su et L. Y. Tsai, Tetrahedron Letters 1121 (1979).
- ^{13a}S. Patai et Z. Rapport, In The Chemistry of Alkenes (Edited by S. Patai), p. 469. Interscience, New York (1964); ^bS. Martin, Tetrahedron 36, 419 (1980).
- ¹⁴E. Juaristi et E. L. Eliel, Tetrahedron Letters 543 (1977).
- ¹⁵M. C. Roux-Schmitt, L. Wartski et J. Seyden-Penne, Tetrahedron 37, 1927 (1981).
- ¹⁶A. Loupy, J. M. Lefour, B. Deschamps et J. Seyden-Penne, Nouveau J. Chimie 4, 121 (1980) et réfs citées.

- ^{17a}P. Yates et F. M. Vinnik, Canad. J. Chem. 59, 1641 (1981); ^bJ. A. Marshall. W. I. Fanta et M. Roebke, J. Org. Chem. 31, 1016 (1966).
- ¹⁸M. C. Roux-Schmitt, L. Wartski et J. Seyden-Penne, J. Chem. Res. (S) 346 (1980); (M) 4141 (1980).
- ¹⁹S. Hunig, E. Lucke et W. Brenninger, Org. Synth. 41, 65 (1961). R. L. Augustine et J. A. Caputo, Org. Synth. 45, 80 (1965).
- ²⁰R. A. Moss et D. J. Smudin, J. Org. Chem. 41, 611 (1976).
- ²¹D. M. Bailey, C. G. Grazia. D. Wood et J. Siggins, J. Med. Chem. 17, 702 (1974).
- ²²H. J. Sims, H. B. Parseghian et P. L. de Benneville, J. Org. Chem. 23, 724 (1958). ²³L. J. Bellamy, The Infrared Spectra of Complex Molecules, 2nd
- Edn, p. 266. Wiley, New York (1958).
- ²⁴M. Charpentier, J. Begue, D. Bonnet et C. Pardo, *Tetrahedron* 31, 2505 (1975).
- ²⁵N. Seuron, M. Ourevitch, J. Guilhem et J. Seyden-Penne, Bull. Soc. Chim France, soumis à publication.
- ²⁶H. O. House, B. M. Trost, R. W. Magin, R. G. Carlson, R. W. Franck et G. H. Rasmusson, J. Org. Chem. 30, 2513 (1965); R. A. Moss et E. Y. Chen, J. Org. Chem. 46, 1466 (1981).