

SYNTHESE DE MOLECULES ENCOMBREES

RECHERCHE DES CONDITIONS OPTIMALES DE CONDENSATION DES COMPOSES ORGANOLITHIENS CAGE SUR DIFFERENTS SUBSTRATS ORGANIQUES

GÉRARD MOLLE, SYLVETTE BRIAND, PIERRE BAUER et JACQUES-EMILE DUBOIS*
Institut de Topologie et de Dynamique des Systèmes de l'Université Paris VII associé CMRS LA34,
1 rue Guy de la Brosse, 75005 Paris, France

(Received in France 10 October 1983)

Résumé—La réactivité des organolithiens à structure-cage vis-à-vis de trois cétones non énolisables (hexaméthyl acétone, adamantanone et benzophénone) a été testée dans différents milieux.

L'utilisation de solvants mixtes (pentane-éther ou pentane-THF) est nécessaire pour que ces réactions de condensation aient lieu, mais provoque la formation de produits secondaires d'attaque sur le solvant. L'alkylation du groupe "structure-cage", en augmentant le caractère lipophile de la molécule, permet de solubiliser ces organolithiens dans les hydrocarbures et de mener les condensations dans ces milieux.

Les réactions de condensations avec l'hexaméthylacétone, l'adamantanone et la benzophénone conduisent respectivement à des rendements en alcool de 72, 95 et 60% avec le triméthyl-3,5,7 adamantyl-1 lithium dans le pentane alors qu'ils ne sont que de 40, 42 et 47% pour l'adamantyl-1 lithium dans les solvants mixtes. Les rendements optima en produit de condensation peuvent être obtenus selon les cas par la réaction de Grignard (Two-step Reaction) ou par la synthèse de Barbier (One-step Alternative Grignard Reaction). Le choix entre ces deux protocoles expérimentaux dépend essentiellement de la nature de la cage dans le dérivé halogéné.

Abstract—The reactivity of bridgehead organo-lithium compounds with three nonenolizable ketones (hexamethylacetone, adamantanone and benzophenone) has been examined in various media. The condensations require use of mixed solvents (pentane-ether or pentane-THF), but secondary products are formed by solvent-attack. The alkylation of the bridgehead structure, by increasing the lipophilicity of the molecule, makes it possible to solubilise organolithium compounds in hydrocarbons and to perform condensations therein.

Condensations with hexamethylacetone, adamantanone and benzophenone lead to alcohols in yields of 72, 95 and 60%, respectively, with 3,5,7-trimethyl-1-adamantyl-lithium in pentane, but only 40, 42 and 47% for 1-adamantyl-lithium in mixed solvents. The best yields of condensation product are obtained either by the Grignard reaction (two-step reaction) or by the Barbier synthesis (one-step alternative Grignard reaction). The choice between these two methods depends essentially on the nature of the cage-radical in the halide.

L'adamantane et ses dérivés présentent un spectre d'applications pharmacologiques exceptionnellement large. Bien que ces propriétés ne soient pas clairement expliquées, elles sont généralement attribuées à deux facteurs: (i) le caractère lipophile très marqué du groupe adamantyle qui permet aux drogues comportant ce groupe un meilleur transfert à travers les parois biologiques; (ii) la résistance élevée à la dégradation métabolique des composés contenant cette structure qui prolonge l'activité pharmacologique du médicament. Il est cependant vraisemblable que la géométrie même de la cage adamantane joue un rôle dans ce type de comportement.

Curieusement, très peu de travaux ont été consacrés aux homologues de l'adamantane, peut-être en raison des difficultés rencontrées pour introduire ces structures sur des molécules biologiquement actives. En effet, les méthodes d'alkylation par les voies classiques des organométalliques échouent la plupart du temps car les composés organomagnésiens et organolithiens ne pouvaient être obtenus.

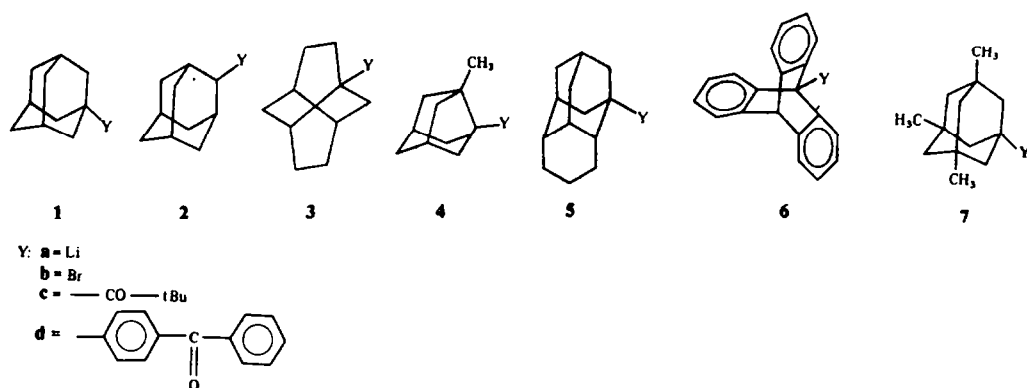
Grâce à la mise au point de modes opératoires particuliers, nous avons récemment pu obtenir avec d'excellents rendements aussi bien les organomagnésiens¹ que les organolithiens^{2,3} de composés à structure cage homologues de l'adamantane.

Malheureusement la réactivité des organomagnésiens est rapidement limitée par l'encombrement stérique de ce type de structure. Ainsi, le bromure d'adamantyl-1 magnésium réagit avec l'adamantanone pour donner un complexe stable qui ne conduit pas au produit attendu et restitue à l'hydrolyse la cétone et l'hydrocarbure.

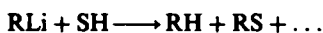
Dans ce mémoire, nous présentons nos résultats concernant l'étude de comportement des organolithiens à "structure cage" vis-à-vis de différents substrats organiques dont trois cétones non énolisables et d'encombrement stérique croissant. Cette étude a pour objet de tester la réactivité de ces organométalliques, de rechercher les conditions optimales de leur condensation sur différents substrats et de cerner les limites de ce type de réaction.

RESULTATS

La quasi-totalité des organolithiens cage que nous présentons ici comme l'adamantyl-1 lithium, **1a**, l'adamantyl-2 lithium, **2a**, le twistyl-1 lithium, **3a**, le (méthyl-7) noradamantyl-3 lithium, **4a**, le diamantyl-1 lithium, **5a**, ont été synthétisés dans le pentane à + 35°C ou dans l'éther éthylique à -45°. Seul, le triptycyl-1 lithium, **6a**, a été obtenu au reflux dans l'éther.

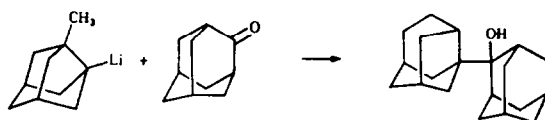


La plupart de ces lithiens synthétisés dans le pentane sont très peu solubles dans ce milieu.⁴ La solubilité est de l'ordre de $12 \cdot 10^{-3} \text{ ml}^{-1}$ pour 3a et 4a et inférieure à $2 \cdot 10^{-3} \text{ ml}^{-1}$ pour 1a,⁵ 2a et 5a. C'est sans doute la raison pour laquelle les rendements des réactions de condensation de ces lithiens sur des cétones comme l'adamantanone A, la benzophénone B et l'hexaméthylacétone C sont faibles ou nuls lorsque ces condensations ont lieu dans le pentane. Malheureusement, ces réactions ne peuvent être menées à température ambiante dans des solvants oxygénés tels que l'éther éthylique ou le THF car la synthèse du lithien est impossible dans les solvants étherés qui le détruisent au fur et à mesure de sa formation. Pour remédier à cette situation, nous avons pensé utiliser des solutions pentaniques de lithiens et des solutions étherées du substrat organique choisi afin que la condensation ait lieu en milieu mixte (pentane-éther, pentane-THF), tout en espérant que cette réaction soit plus rapide que la réaction de destruction de l'organolithien:



Les résultats sont présentés dans le Tableau 1.

Avec l'adamantanone les rendements optima d'alcools tertiaires sont supérieurs à 75% pour 2a, 3a, 4a et 5a et atteignent même 93% pour 3a et 4a dans le milieu pentane-THF (5/1). Cependant, dans le cas de 4a on constate que le groupe méthyl-noradamantyle s'est réarrangé dans l'alcool obtenu, en radical protodamantyle au cours de la réaction. Il est probable que c'est au cours du transfert mono-électronique entre le lithien et la cétone, que ce réarrangement a lieu; le radical protoadamantyle étant réputé être plus stable que le radical méthyl-noradamantyle.



Avec la benzophénone, à l'exception de 4a et 5a, les rendements optima sont supérieurs à 45%.

Pour l'hexaméthylacétone, la réaction de condensation devient sensible à l'encombrement stérique, mais avec 2a et 3a les rendements atteignent malgré tout 65%.

Tableau 1. Rendements^a des alcools de condensation et des produits secondaires obtenus dans la réaction $\text{RLi} + \text{>C=O}$

		1a	2a	3a	4a	5a	6a
	b	34	75	85	88	57	
	c	42	85	93	93	78	80 ^d
	b	47(15)	69(6)	48(49 ^e)	0(81,5 ^e)	0(37)	
	c	30(34)	45(23)	16(78)	0(95)	0(10)	90 ^d
	b	30(0)	45(0)	65(0)	0(0) ^f	4(0)	
	c	40(15)	65(12)	41(17)	0(0) ^f	0(0)	0 ^d

Les nombres entre () représentent, pour C le rendement en cétone de fragmentation et, pour B, le rendement en cétone de substitution en para sur le noyau aromatique.

^aRendements calculés par rapport à l'organolithien; ^bMélange pentane-éther 5/1; ^cMélange pentane-THF 5/1; ^dEt₂O à + 35°C; ^eDans le pentane seul, on obtient 45% pour 3a et 81% pour 4a; ^fDans ce cas, on note la présence de nombreux produits de décomposition.

Tableau 2. Evolution des rendements relatifs en produit d'addition 1-6 lors des condensations entre la benzophénone et différents organolithiens dans les solvants mixtes

		1a	2a	3a	4a	5a	7a
% addition 1-2	a	47	69	48	0	0	60
	b	30	43	16	0	0	18
	a	15	6	49	81,5	37	25
% addition 1-6	b	34	23	78	95	10	35
	a	24,2	8	49,5	100	100	29,4
	b	53,1	35	83	100	100	66

a) Dans le mélange pentane-éther 5/1; b) Dans le mélange pentane-THF 5/1; c) Z = % produits addition 1-6% produits addition 1-6 + % produits addition 1.2.

De tous ces organolithiens, 6a est le seul à être synthétisé au reflux de l'éther où il présente une étonnante stabilité. Ainsi, les condensations sur l'adamantanone et la benzophénone sont réalisées dans ce solvant et conduisent respectivement à des rendements de 80 et 90%. La réaction avec l'hexaméthylacétone n'a pas lieu.

Lors des condensations des ces différents lithiens sur B. et C dans des solvants mixtes, on constate, parmi les produits obtenus, la présence des cétones de substitution 1d, 2d, 3d, 4d et 5d et des cétones de fragmentation 1e, 2e et 3e (Tableau 1).

L'étude des rendements de ces différents produits montre que le caractère plus basique du mélange pentane-THF est à l'origine: (1) de la fragmentation des alcools obtenus avec l'hexaméthylacétone puisque dans le milieu pentane-éther cette fragmentation n'a pas lieu; (2) de la formation plus importante de produits de substitution sur le noyau aromatique dans le cas de la benzophénone,⁶ sauf avec 5a où la réaction de destruction de l'organolithien devient plus rapide que la réaction de condensation.

En effet, dans les condensations avec la benzophénone, l'alcool tertiaire qui correspond au produit d'addition 1-2 peut être largement concurrencé par le produit d'addition 1-6 conduisant à une cétone substituée en para par le radical cage.

Dans les mêmes conditions de température et de solvant, l'examen du tableau récapitulatif 2 montre que le rapport Z

$$Z = \frac{\% \text{ produits addition 1-6}}{\% \text{ produits addition 1-6} + \% \text{ produits addition 1-2}}$$

augmente quelque soit le milieu dans la série 2, 1, 7, 3, 4, et 5 comme semble croître l'encombrement stérique dans l'alcool tertiaire attendu.

Le composé 5, qui donne le même rapport que 4, conduit par contre à un redement global produit 1-

2 + prod. 1-6 très inférieur puisque dans les milieux pentane-éther et pentane-THF il passe respectivement de 81 et 95% pour 4 à 37 et 10% pour 5.

L'utilisation des mélanges pentane-éther ou pentane-THF lors des réactions de condensation sur les cétones permet aussi à des réactions secondaires d'attaque du lithien sur le solvant oxygéné de se développer.

A titre d'exemple, dans un mélange pentane-THF 5/1, 1a est totalement détruit en 15 min, alors que dans le mélange pentane-éther l'attaque est très faible dans le même laps de temps (Tableau 3).

Ces réactions d'attaque sur les solvants oxygénés ne perturbent pas généralement les réactions de condensation beaucoup plus rapides sauf lorsque la réaction de condensation est ralentie par empêchement stérique. Dans ce cas, la réaction d'attaque sur le solvant oxygéné devient prépondérante et l'hydrocarbure résultant peut être obtenu presque quantitativement (96% de diamantane lors de la condensation de 5a sur l'hexaméthylacétone).

Néanmoins, bien que la vitesse de la réaction de condensation soit nettement plus grande que celle de la réaction de destruction, l'attaque de l'organométallique par les solvants mixtes persiste. C'est pourquoi nous avons tenté de travailler dans l'éther à basse température (-45°). A cette température les organolithiens sont préparés dans ce solvant et directement condensés sur l'adamantanone. Les résultats figurent au Tableau 4. A l'exception de 1a non réactif à des températures inférieures à 0°, les résultats obtenus pour les autres lithiens sont peu différents dans ces conditions de ceux obtenus dans les solvants mixtes à +20°.

Afin d'optimiser les méthodes de condensation, nous avons donc comparé les rendements optima obtenus dans cet article avec ceux de la réaction de Barbier⁷ (One-step Alternative Grignard Reaction) qui consiste à faire réagir directement le dérivé halogéné sur la cétone en présence de lithium. Le Tableau 5 présente les résultats obtenus avec l'adamantanone.

DISCUSSION

Recherche des conditions optimales de synthèse

Pour la réaction de Grignard, si les rendements en alcool de condensation pour 2b, 3b, 4b et 7b ne sont que légèrement différents dans les solvants mixtes à 20° et dans l'éther à -45°, par contre pour 1b et 5b on observe une diminution sensible des rendements à basse température.

L'examen du Tableau 5 montre cependant que cette baisse de rendement peut être largement compensée pour 1b en choisissant la synthèse de Barbier, contrairement à 5b où les rendements selon les deux

Tableau 3. Comportement de 1a (0,16 M) dans des solvants mixtes à 25°

t en min	0	5	11	15	30	60	71	120	173	180	240	300	390
1a% ^a	71			68,5	67		64,5		56,7				27,5
1a% ^b	70	29,3	7,8	0									
1a% ^c	71		67		62	56		51		40	27		5

^a Mélange pentane-éther 5/1; ^b Mélange pentane-THF 5/1; ^c Mélange pentane-éther 1/1.

Tableau 4. Rendements^a des réactions de condensation des lithiens cage sur l'adamantanone dans l'éther à -45° et dans des solvants mixtes à 20°

RLi	1a	2a	3a	4a	5a
% alcool -45°	0	90	90	88	60
% alcool +20°	42 ^b	85 ^b	93 ^b	93 ^b	78 ^b

^aTous les rendements sont exprimés par rapport au lithien; ^bDans le mélange pentane-THF.

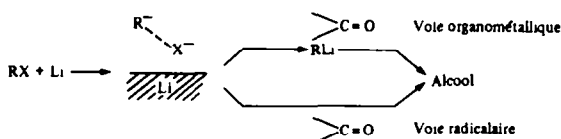
Tableau 5. Comparaison des rendements^a en alcool de condensation avec l'adamantanone entre réaction de Grignard et synthèse de Barbier

		1b	2b	3b	4b	5b	7b
<u>Grignard</u>	+ 20° solvant mixte	34	72	84	85	60	81
	— 45° éther	0	72	72	71	31	74
	— 25° éther	71	81	84	72	28	<i>d</i>
<u>Barbier</u>	— 45° éther	71	85	66	20	34 ^c	<i>d</i>

^aRendements calculés par rapport à l'halogénure de départ; ^bPentane seul; ^c42% à -65°C; ^dEssais non effectués.

réactions sont très proches à -45°. Or, dans un article récent, 7b nous avons montré:

(1) Que cette réaction de Barbier pouvait avoir lieu selon deux voies, l'une radicalaire, ne nécessitant pas la formation de l'organométallique, et l'autre passant par la création in situ de celui-ci;



(2) Que la compétition entre ces deux voies dépendait entre autre de la stabilité du radical $R^\cdot$ généré à la surface du métal après un transfert monoélectronique entre ce métal et le dérivé halogéné (RX).

Si le radical $R^\cdot$ est suffisamment stable, cas des composés 5b et 1b, la voie radicalaire est la voie unique; par contre, au fur et à mesure que la stabilité du radical diminue, ce qui est le cas dans la série des composés 2b, 3b et 4b, la voie radicalaire disparaît progressivement au profit de la voie organométallique.

Ainsi, à l'exception de 5b qui se comporte d'une façon particulière, quand la synthèse de Barbier a lieu principalement par la voie radicalaire, les rendements en alcool de condensation sont meilleurs. Par contre, lorsque la voie organométallique est prédominante, il est préférable d'utiliser pour la synthèse de ces alcools tertiaires la réaction classique de Grignard. Enfin, quand les rendements des réactions de Barbier et de Grignard sont égaux, il est évident que la synthèse de Barbier, qui a lieu en une seule étape et ne nécessite

donc pas la synthèse ou le dosage de l'organométallique, doit être choisie puisque dans ce cas le protocole expérimental est plus simple.

En d'autres termes, pour 1b, 2b et 3b, c'est la synthèse de Barbier qui doit être choisie, pour 4b, 5b et 7b, par contre, il est plus judicieux de synthétiser dans un premier temps l'organométallique pour le faire réagir ensuite sur le substrat réactif dans un solvant mixte à +20°.

Rôle de l'alkylation sur les carbones apicaux

Ce type de condensation ne peut être généralisé sans prendre en compte les problèmes de solubilité de ces lithiens à structure cage. En effet, l'utilisation de solvants mixtes (pentane-éther et pentane-THF) provoque la destruction du lithien avec formation de l'hydrocarbure RH. Pour limiter cette réaction parasite, source de diminutions notables de rendements en produits de condensation, nous avons cherché à accroître la solubilité des organolithiens dans les hydrocarbures en augmentant le caractère lipophile de la cage par la substitution des hydrogènes tertiaires apicaux par des groupes méthyles. C'est ainsi que nous avons synthétisé pour la première fois³ le triméthyl-3,5,7 adamantyl-1 lithium, 7a, dans le pentane au reflux. Comme nous l'avons prévu, l'apport de trois groupes méthyles sur la cage adamantane améliore considérablement la solubilité de ce lithien dans les hydrocarbures: elle passe de 0,002 à 0,2 Ml^{-1} dans le pentane. Les réactions de condensation de 7a ont été tentées dans ce solvant sur différents substrats organiques tels que les cétones A, B et C mais aussi sur les esters méthylé (D) ou éthylé (E) de l'acide adamantyl-1 carboxylique et sur le carbonate d'éthyle (F). Les résultats figurement au Tableau 6.

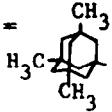
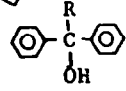
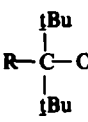
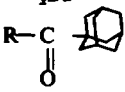
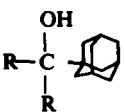
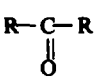
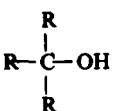
Les rendements d'alcool de condensation obtenus dans le pentane à 25° à partir de 7a sur les trois cétones A, B, C (95%, 60% et 72%) sont très largement supérieurs à ceux obtenus par condensation de 1a sur ces mêmes cétones (42%, 47% et 40%), dans les solvants mixtes.

En faisant réagir un léger excès d'ester méthylé D sur 7a, la cétone dissymétrique, adamantyl-1 (triméthyl-3,5,7) adamantyle-1 cétone, est obtenue avec un excellent rendement (86%). L'analyse C.P.V. des produits de la réaction met en évidence la présence de la cétone symétrique, di(triméthyl-3,5,7) adamantyl-1 cétone (8%). La détection de cette cétone peut s'expliquer soit par la formation dans le milieu de l'alcool tertiaire: le di(triméthyl-3,5,7 adamantyl-1) adamantyl-1 carbinol qui, trop fragile, se fragmenterait pendant l'analyse C.P.V. en perdant le groupe adamantyle, soit par la fragmentation dans le milieu de l'alcoolate formé.

Pour trancher entre ces deux hypothèses, nous avons tenté une condensation sur l'ester éthylé E mais, cette fois, en présence d'un excès de lithien (2,7/1). Dans ces conditions, nous avons effectivement obtenu l'alcool tertiaire désiré. Cet alcool qui se décompose très facilement en CPV, a néanmoins pu être isolé par CPL et caractérisé par ses spectres IR, RMN et de masse, ainsi que par son analyse élémentaire. Il est obtenu avec un rendement de 40%, confirmant ainsi la première hypothèse.

Enfin, lorsque le carbonate d'éthyle F est condensé sur 7a en défaut, la di(triméthyl-3,5,7) adamantyl-1 cétone est obtenue avec un rendement de 69%, et

Tableau 6. Rendement des condensations entre 7a et différents dérivés carbonylés dans le pentane

SUBSTRAT	(7a) (substrat)	PRODUITS: R = 	Rdt ^a
A	0.8		95
B	0.8		60 ^b
C	0.8		72
D	0.8		86 ^c
E	1.35		40
F	1.7		69
F	3.8		50 ^d

^aRendements par rapport au lithien quand le substrat est en excès et inversement; ^b15% de cétone de substitution sont également retrouvés; ^cOn note la présence de 8% de cétone symétrique R-CO-R; ^d27% de R-COOEt sont présents.

l'ester éthylique de l'acide triméthyl-3,5,7 adamantyl-1 carboxylique avec un rendement de 27%. Mais lorsque le lithien est en net excès (3,8/1), on synthétise avec un rendement de 50% l'alcool tertiaire le plus encombré que nous ayons obtenu: le tris (triméthyl-3,5,7 adamantyl-1) carbinol qui a été caractérisé par ses spectres de masse, IR, RMN et par analyse élémentaire.

Ainsi, l'addition de trois groupes méthyle à l'adamantane augmente considérablement la solubilité de l'organolithien dans le pentane par l'accroissement du caractère lipophile de la molécule et, de ce fait, les condensations dans ce milieu conduisent avec 7a à des rendements très supérieurs à ceux obtenus avec 1a dans les solvants mixtes. L'extension de ces condensations entre 7a et d'autres substrats organiques comme les esters montre l'étonnante réactivité de ce composé et l'intérêt de mener ces réactions dans le pentane. Tous ces résultats confirment que c'est la solubilité du lithien dans le pentane qui limite le rendement des réactions de condensation et non le caractère polaire du solvant comme on pourrait le penser.

CONCLUSION

Au cours de ce travail, nous avons montré que la plupart des organolithiens cage étaient très réactifs

vis-à-vis de cétones ou autres substrats organiques. Malgré l'insolubilité de certains de ces composés, l'utilisation de solvants mixtes pour les réactions de condensation conduit à d'excellents résultats. De plus, nous avons montré que c'est l'insolubilité dans les hydrocarbures et non la polarité du solvant qui conditionne la réaction de condensation puisque celle-ci peut avoir lieu dans le pentane avec d'excellents rendements quand le lithien utilisé est plusieurs fois alkylé, donc soluble. En outre, l'alkylation des structures cage, tout en améliorant la solubilité, présente un autre intérêt: l'augmentation du caractère lipophile de la molécule. Ce fait peut donc présenter un caractère positif dans le cadre de la synthèse de molécules biologiquement actives.

Selon la nature de la cage, on peut optimiser les rendements par le choix entre réaction de Grignard et synthèse de Barbier; cette dernière se montrant plus avantageuse quand la voie radicalaire est prioritaire.

PARTIE EXPERIMENTALE

Généralités

Les points de fusion ont été déterminés avec un appareil automatique Mettler FP5. Les spectres infra-rouge ont été effectués avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer 225 alors que les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil JEOL C 60 HL (le TMS étant pris comme référence). Les

spectres de masse ont été obtenus avec un spectromètre JEOL JMS 200 connecté à un chromatographe JEOL GAS 20 K GLO et à un ordinateur JEOL Mass Data System.

Les analyses CPV ont été effectuées sur des colonnes Carbowax 20 M ou SE 30 branchées sur un chromatographe Intermat IGC 12 DFL relié à un intégrateur calculeur LTT ICAP 10. La chromatographie en phase liquide a été réalisée sur des colonnes en verre remplies d'alumine neutre (grade II) Merck et en utilisant de l'éther de pétrole (30–60°), du CCl_4 et de l'éther éthylique comme éluants.

Réactifs

Le lithium utilisé contient 2% de sodium et se présente soit sous forme de poudre (produit commercial: ALFA), soit sous forme de fils préparé selon une méthode décrite dans un papier précédent.³ Le diéthyléther est séché sur CaCl_2 puis distillé sous argon sur potasse et conservé à l'abri de la lumière sur du sodium en fil.

Le THF (Baker), le pentane (pour spectromètre UV Merck) sont conservés également sous argon et sur sodium filé.

La préparation des dérivés halogénés a déjà été décrite dans un article précédent.³

Les cétones sont commerciales (Aldrich) et le carbonate d'éthyle (Prolabo) est distillé avant utilisation.

Les esters éthylés ou méthylés de l'acide adamantyl-1 carboxylique sont préparés comme suit:

Dans un monocol de 500 ml on introduit 18 g de AdCOOH sec et 200 ml de méthanol ou éthanol anhydre. Puis sont ajoutés 1,5 ml de mélange H_2SO_4 95% + BF_3 5% et la solution est portée 5 hr au reflux. La solution est ensuite étendue à l'eau et extraite 3 fois au CCl_4 . Après neutralisation de la phase organique et séchage sur Na_2SO_4 , l'évaporation conduit quantitativement à l'ester attendu.

Synthèse des organolithiens

(a) Dans le pentane. Dans un tricol de Morton muni d'un condenseur à carboglace et d'un agitateur d'Hershberg, 25 ml de pentane et 280 m·atome·g de fil de lithium finement coupé (à 2% de sodium) sont ajoutés sous argon en présence de débris de verre. La solution est agitée vigoureusement pendant 20 mn au reflux du pentane. Puis, est ajoutée lentement 20 m·moles de dérivé halogéné (RCl) dans 75 ml de pentane, tout en maintenant une violente agitation et sous léger débit d'argon. La présence des débris de verre, sous forte agitation, permet dans un premier temps de décaper la surface du métal tout en générant du sable de lithium et dans un deuxième temps, d'éliminer le chlorure de lithium adsorbé à la surface du métal. Après disparition du RCl, un échantillon est deutérolysé et analysé par CPV afin de déterminer par spectrométrie de masse le titre en lithien.

(c) Dans l'éther diéthylique. Un tricol de 125 ml muni d'un agitateur d'Hershberg et contenant 15 g de débris de verre est refroidi à -50° sous fort débit d'argon. Une fois cette température atteinte, le débit d'argon est diminué et 24 m·atome·g de poudre de lithium et 10 ml d'éther éthylique anhydre sont introduits. Après 10 min d'agitation très vigoureuse, 4 m·mol d'halogénure (RBr) dissous dans 10 ml d'éther sec sont ajoutés goutte à goutte en 30 min. L'agitation vigoureuse est maintenue tout le temps de l'addition. Un prélèvement deutérolysé, effectué 15 min après la fin d'addition, est analysé en CPV et spectrométrie de masse afin de déterminer le rendement en lithien.

Condensations lithiennes avec l'hexaméthylacétone, benzo-phénone et adamantanone

A l'aide d'une pipette rincée à l'argon, 10 ml de lithien préalablement dosé par spectrométrie de masse sont placés dans des flacons Sovirel de 25 ml remplis d'argon, à bouchon vissé et contenant un petit barreau magnétique.

Sous agitation magnétique, la quantité de cétone nécessaire (25% en excès par rapport au lithien), diluée dans 2 ml d'éther ou de THF,⁸ est injectée rapidement à l'aide d'une seringue. L'hydrolyse totale est effectuée à 15 mn⁹ et après

extraction au CCl_4 , lavages à l'eau jusqu'à neutralité, séchage sur sulfate de sodium et concentration du milieu à l'évaporateur rotatif, les pourcentages des différents constituants sont déterminés par C.P.V.

Condensations entre triméthyl-3,5,7 adamantyl-1 lithium et carbonate d'éthyle (CO_3Et_2), adamantyl-1 carboxylate de méthyle (AdCOOMe) et adamantyl-1 carboxylate d'éthyle (AdCOOEt)

On opère de la même façon que précédemment mais puisque le triméthyl-3-5,7 adamantyl-1 lithium est soluble dans le pentane, celui-ci est centrifugé avant d'être réparti dans différents flacons et les esters sont ajoutés à l'état pur.

Purification des produits obtenus

Tous les alcools et cétones de condensation ont été purifiés par C.P.L., le rapport substrat-alumine (Merck II–III granulométrie 0,063–0,200 mm) variant de 1/50 à 1/100.

L'élution est commencée à l'éther de pétrole, puis poursuivie avec des mélanges éther de pétrole/ CCl_4 , ou CCl_4 pur et enfin avec des mélanges CCl_4 /éther éthylique.

Quand la pureté déterminée par C.P.V. est inférieure à 97%, les cristaux obtenus sont recristallisés dans du méthanol.

Caractéristiques des produits obtenus

Pour simplifier les données analytiques, on symbolisera l'adamantane par Ad, le twistane par Tw, le triptycène par Tr, le diamantane par DA et le triméthyl-3,5,7 adamantane par R.

(Adamantyl-1)-2 adamantanol-2: $F = 215^\circ$ (Litt¹⁰ 214°); IR (CCl_4) 3625 (OH); RMN (CDCl_3) δ 1,4 (s, 1H) 1,75 (s, 12H) 1,9 (s, 10H) 2–2,5 (massif, 5H); masse (75 eV) m/e (intensité relative) 268 (2, M– H_2O), 151 (29, AdOH^+), 150 (100, AdO^+), 135 (12, Ad^+). Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}$) C,H.

(Adamantyl-1) di-tert-butyl carbinol: $F = 105\text{--}105,5^\circ$; IR (CCl_4) 3622 (OH); RMN (CDCl_3) δ 1,33 (s, 18H) 1,69 (massif, 6H) 2–2,3 (massif, 10H); masse (10 eV) m/e 221 (2, M–tBu), 135 (100, Ad^+), 87 (17, tBu CHOH^+), 57 (23, tBu $^+$). Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}$) C,H.

(Adamantyl-1) diphenyl carbinol: $F = 123^\circ$ (Litt¹¹ $127\text{--}128^\circ$); IR (CCl_4) 3617 (OH); RMN (CCl_4) δ 1,3 à 2,5 (m, 15H) 2,65 (s, 1H) 7,2 à 7,65 (m, 10H arom.) masse (10 eV) m/e 183 (100, $\phi\text{COH}\phi$) 135 (44, Ad^+) 105 (32, ϕCO^+) Anal. ($\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}$) C,H.

(Adamantyl-2)-2 adamantanol-2: $F = 210\text{--}212^\circ$ (Litt¹² $209\text{--}211^\circ$); IR (CCl_4) 3622 (OH); RMN (CCl_4) δ 1,2 (s, 1H) 1,35 à 1,65 (m, 29H); masse (15 eV) m/e 268 (11, M– H_2O) 151 (100, AdOH^+), 150 (77, AdO^+), 135 (6,8, Ad^+) Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}$) C,H.

(Adamantyl-2) diphenyl carbinol: $F = 144\text{--}145^\circ$; IR (CCl_4) 3617 (OH); RMN (CCl_4) δ 1,35 à 2,4 (m, 15H) 2,65 (s, 1H) 7,1 à 7,65 (m, 10H arom.) masse (75 eV) m/e 300 (3, M– H_2O) 183 (100, $\phi\text{COH}\phi$) 105 (37, ϕCO^+) Anal. ($\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}$) C,H.

(Adamantyl-2) di-tert-butyl carbinol: $F = 48,5^\circ$; IR (CCl_4) 3620 (OH); RMN (CCl_4) δ 1,2 (s, 6H) 1,25 (s, 1H) 1,65 à 2,6 (massif, 15H); masse (15 eV) m/e 221 (6, M–tBu) 163 (11, AdCO^+) 143 (12, tBu COHtBu) 135 (100, Ad^+) 87 (56, tBu CHOH) 57 (88, tBu $^+$) Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}$) C,H.

(Twistyl-1)-2 adamantanol-2: $F = 160^\circ$; IR (CCl_4) 3620 (OH); RMN (CCl_4) δ 1,0 (s, 1, OH), 1,2–2,4 (m, 29H); masse (20 eV) m/e 268 (10, M– H_2O), 151 (36, AdOH^+), 150 (100, AdO^+) 135 (13, Tw $^+$). Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}$) C,H.

Diphenyl twistyl-1 carbinol: deliquescent; IR (CCl_4) 3618 (OH); RMN (CCl_4) δ 1,0 à 2,4 (massif, 16H) 7 à 7,8 (m, 10H arom.); masse (20 eV) m/e 300 (3, M– H_2O) 183 (100, $\phi\text{COH}\phi$) 105 (38, ϕCO^+). Anal. ($\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}$) C,H.

Di-tert-butyl twistyl-1 carbinol: $F = 96^\circ$; IR (CCl_4) 3620 (OH); RMN (CCl_4) δ 1,25 (s, 18H) 1,3 à 2,5 (massif, 16H); masse (20 eV) m/e 221 (62, M–tBu) 143 (72, tBu COHtBu)

135 (100, Tw^+) 87 (77, tBuCHOH) 57 (68, tBu^+) Anal. ($\text{C}_{15}\text{H}_{34}\text{O}$) C, H.

(Protoadamantyl-1)-2 adamantanol-2: $F = 108-110^\circ$; IR (KBr) 3622, 3648 (OH); RMN (CCl_4) δ 1,2-1,5 (s, 5H avec OH à 1,43), 1,6 (s, 12H), 2,24 (s, 10H), 2,44 (s, 3H); masse (20 eV) m/e 268 (30, $\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) 135(7) 93(100) Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}$) C, H.

(Méthyl-7 noradamantyl-3)-4 benzophénone: huile; IR (CCl_4) 1675 (CO); RMN (CCl_4) δ 0,91 (s, 3H) 1,70 (massif, 10H) 2,25 (s, 4H) 7,2 à 8,2 (m, 9H arom.); masse (75 eV) m/e 316 (72, M) 105(100, ϕCO^+) Anal. ($\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}$) C, H.

(Diamantyl-1)-2 adamantanol-2: $F = 179^\circ$; IR (CCl_4) 3620 (OH); RMN (CDCl_3) δ 1,4 (s, 1, OH) 1,7 (s, 24H) 2,1-2,6 (massif 9H); masse (75 eV) m/e 320 (53, $\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) 187 (100, DA^+) Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}$) C, H.

(Triptycyl-1)-2 adamantanol-2: $F > 300^\circ$; IR (KBr) 3620 (OH); RMN (CDCl_3) δ 1,7-2,2 (m, 9H) 2,9 (s, 1H) 3,0-3,55 (m, 5H) 5,2 (s, 1H) 6,9-8,55 (m, 12H arom.); masse (75 eV) m/e 404 (44, M) 386 (45, $\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) 282 (20, Tr^+ COH) 281 (25, TrCO^+) 253 (100, Tr^+) 151 (40, AdOH^+) Anal. ($\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}$) C, H.

(Triptycyl-1) diphenyl carbinol: $F = 265^\circ$ (Litt¹³ 277-278°); IR (KBr) 3575 (OH); RMN (CDCl_3) δ 3,60 (s, 1H) 5,45 (s, 1H aliph.) 6,6-7,6 (m, 17H) 7,85-8,1 (m, 5H); masse (75 eV) m/e 436 (54, M) 418 (27, $\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) 330 (20, $\text{Tr}\phi^+$) 253 (80, Tr^+) 183 (50, $\phi\text{COH}\phi$) 105 (100, $\phi-\text{CO}^+$).

(Triméthyl-3,5,7 adamantyl-1)-2 adamantanol-2: $F = 184^\circ$; IR (CCl_4) 3622 (OH); RMN (CCl_4) δ 0,85 (s, 9H) 1,1 (s, 6H) 1,15 (s, 1H) 1,45 (s, 6H) 1,5 à 2,5 (massif, 15H); masse (20 eV) m/e 310 (4, $\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) 177 (20, R^+) 151 (28, AdOH^+) 150 (100, AdO) Anal. ($\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}$) C, H.

Adamantyl-1 di-(triméthyl-3,5,7 adamantyl-1) carbinol: $F = 199^\circ$; IR (CCl_4) 3620 (OH); RMN (CCl_4) δ 0,85 (s, 18H) 1,02 (s, 12H) 1,3 (s, 1H) 1,7 (massif, 12H) 2,02 (massif, 12H) 2,25 à 2,7 (massif, 3H); masse (20 eV) m/e 384 (2, $\text{M}-\text{Ad}$) 341 (14, $\text{M}-\text{R}$) 177 (100, R^+) Anal. ($\text{C}_{37}\text{H}_{58}\text{O}$) C, H.

Tris-(triméthyl-3,5,7 adamantyl-1) carbinol: $F = 206-207^\circ$; IR (KBr) 3588 (OH); RMN (CCl_4) δ 0,85 (s, 27H) 1,0 (s, 18H) 1,4 à 2,4 (massif, 19H); masse (75 eV) m/e 383 (11, $\text{M}-\text{R}$) 177 (100, R^+) Anal. ($\text{C}_{40}\text{H}_{64}\text{O}$) C, H.

Adamantyl-1 (triméthyl-3,5,7 adamantyl-1) cétone: $F = 138^\circ$; IR (CCl_4) 1674 (CO); RMN (CCl_4) δ 0,9 (s, 9H) 1,12 (s, 6H) 1,57 (s, 6H) 1,77 (s, 6H) 2,03 (s, 9H); masse (75 eV) m/e 340 (4, M) 177 (100, R^+) 135 (29, Ad^+) Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}$) C, H.

Bis-(triméthyl-3,5,7 adamantyl-1) cétone: $F = 154^\circ$; IR (CCl_4) 1676 (CO); RMN (CCl_4) δ 0,9 (s, 18H) 1,1 (s, 12H) 1,52 (s, 12H); masse (75 eV) m/e 382 (8, m) 177 (100, R^+) Anal. ($\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}$) C, H.

Di-tert-butyl(triméthyl-3,5,7 adamantyl-1) carbinol:

$F = 113^\circ$; IR (CCl_4) 3620 (OH); RMN (CCl_4) δ 0,8 (s, 9H) 1,0 (s, 6H) 1,3 (s, 1H) 1,35 (s, 18H) 1,7 (s, 6H); masse (20 eV) m/e 263 (6, $\text{M}-\text{tBu}$) 177 (76, R^+) 143 (31, tBuCOHtBu) 87 (74, tBuCHOH) 85 (15, tBuCO) 57 (100, tBu^+) Anal. ($\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}$) C, H.

Diphenyl (triméthyl-3,5,7 adamantyl-1) carbinol: $F = 127-127,5^\circ$; IR (CCl_4) 3617 (OH); RMN (CCl_4) δ 0,8 (s, 9H) 1,05 (s, 6H) 1,45 (s, 6H) 2,1 (s, 1H) 7,25 à 7,75 (10H arom.); masse (20 eV) m/e 183 (100, $\phi\text{COH}\phi$) 177 (59, R^+) Anal. ($\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}$) C, H.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ¹G. Molle, P. Bauer et J. E. Dubois, *J. Org. Chem.*, 1982, **47**, 4120.
- ²G. Molle, J. E. Dubois et P. Bauer, *Synth. Commun.*, 1978, **8**, 39; *Ibid. Tetrahedron Lett.*, 1978, **34**, 3177.
- ³G. Molle, P. Bauer et J. E. Dubois, *J. Org. Chem.*, sous presse.
- ⁴Après centrifugation du milieu réactionnel, un prélèvement est effectué, deutérolysé puis analysé en spectrométrie de masse et CPV pour déterminer la solubilité de chaque lithien.
- ⁵Pour cet organolithien, une extraction solide-liquide dans le pentane ne montre après deux heures de reflux aucune trace d'adamantane deutéré après deutérolyse de la phase pentanique. Par contre, une deutérolyse effectuée cette fois sur le solide occupant la cartouche met en évidence la présence d'adamantane deutéré à 100% à l'exclusion de tout autre produit.
- ⁶Des produits d'addition 1.6 ont déjà été décrits dans la littérature lors de l'attaque du bromure de *t*-butyl magnésium sur des benzophénones substituées (T. Holm and I. Crossland, *Acta. Chem. Scand.*, 1971, **25**, 59).
- ⁷P. Bauer et G. Molle, *Tetrahedron Lett.*, 1978, 4853. ^{7b} G. Molle et P. Bauer, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 3481.
- ⁸A l'exception du triméthyl-3,5,7 adamantyl-1 lithium qui est totalement soluble dans le pentane aux concentrations utilisées. Dans ce cas, la cétone est ajoutée sans solvant.
- ⁹Dans le cas de l'adamantyl-1 lithium où la cinétique de transformation du complexe est beaucoup plus lente, l'hydrolyse est portée à une heure en présence de THF et à deux heures avec l'éther.
- ¹⁰J. H. Wieringa, J. Strating et H. Wynberg, *Synth. Commun.*, 1972, **2**, 191.
- ¹¹H. Stetter et E. Ruascher, *Ber.*, 1960, **93**, 1161.
- ¹²J. H. Wieringa, H. Wynberg et J. Strating, *Tetrahedron Lett.*, 1972, 2071.
- ¹³G. Wittig et W. Tochtermann, *Liebigs Ann. Chem.*, 1962, **660**, 23.