

ORSAY  
N°  
1879

541

Phy

CH

# THESE

présentée

A L'UNIVERSITE DE PARIS-SUD  
CENTRE D'ORSAY

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

par

Francois MERCIER.

Sujet de la thèse : Contribution à l'étude du mécanisme des  
réactions de condensation des dérivés métallés propargyliques  
hétérosubstitués avec les électrophiles.

Soutenue le : 23 Juin 1977 devant la commission d'examen

M	M. VILKAS	Président
M	A. GAUDEMER	} Examineurs
M	P. MARONI	
M	W. CHODKIEWICZ	
M	R. EPSZTEIN	

# THESE

présentée

A L'UNIVERSITE DE PARIS-SUD  
CENTRE D'ORSAY

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

par

Francois MERCIER.

ST4/4198

Sujet de la thèse : Contribution à l'étude du mécanisme des  
réactions de condensation des dérivés métallés propargyliques  
hétérosubstitués avec les électrophiles.

Soutenue le : 23 Juin 1977 devant la commission d'examen

M	M. VILKAS	Président
M	A. GAUDEMER	} Examineurs
M	P. MARONI	
M	W. CHODKIEWICZ	
M	R. EPSZTEIN	

*Qu'il me soit permis de dédier plus  
particulièrement ce travail à Monsieur R. EPSZTEIN, en  
témoignage de ma profonde et sincère reconnaissance.*

Ce travail a été réalisé au sein de l'équipe animée par Monsieur R. EPSZTEIN, Maître de Recherche au C.N.R.S., à l'Institut National de Recherche Chimique Appliquée à Vert-le-Petit, et a été terminé dans le Laboratoire de Chimie Organique Biologique de l'Université de Paris XI à Orsay.

Je tiens en premier lieu à remercier la Direction de l'IRCHA qui m'a donné les moyens de mener à bien ce travail.

Que Monsieur le Professeur M. VILKAS trouve ici tous mes remerciements pour nous avoir accueillis dans son laboratoire.

Ma profonde gratitude va à Monsieur R. EPSZTEIN qui a bien voulu diriger mes recherches et m'a fait bénéficier quotidiennement de son expérience et de ses encouragements.

J'exprime aussi ma plus vive reconnaissance à Messieurs les Professeurs P. MARONI et A. GAUDEMER qui ont bien voulu faire partie de mon jury de thèse.

Je voudrais aussi remercier Monsieur W. CHODKIEWICZ, Directeur de Recherche au C.N.R.S., pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail et pour les encouragements qu'il m'a prodigués.

Je tiens à remercier également mes collègues de laboratoire, en particulier Monsieur S. HOLLAND, Chargé de Recherche au C.N.R.S., et Madame N. LE GOFF pour leur concours précieux.

Je remercie aussi Madame J. SETTON et Monsieur G. KERDONCUF qui ont contribué à la réalisation matérielle de cette thèse.

Enfin, je veux également exprimer ma reconnaissance à Mesdames LERENARD, MANKOWSKI et DHERS pour leur aide dans l'analyse par chromatographie en phase vapeur, RMN et infra-rouge des mélanges étudiés.

Ce travail a été réalisé au sein de l'équipe animée par Monsieur R. EPSZTEIN, Maître de Recherche au C.N.R.S., à l'Institut National de Recherche Chimique Appliquée à Vert-le-Petit, et a été terminé dans le Laboratoire de Chimie Organique Biologique de l'Université de Paris XI à Orsay.

Je tiens en premier lieu à remercier la Direction de l'IRCHA qui m'a donné les moyens de mener à bien ce travail.

Que Monsieur le Professeur M. VILKAS trouve ici tous mes remerciements pour nous avoir accueillis dans son laboratoire.

Ma profonde gratitude va à Monsieur R. EPSZTEIN qui a bien voulu diriger mes recherches et m'a fait bénéficier quotidiennement de son expérience et de ses encouragements.

J'exprime aussi ma plus vive reconnaissance à Messieurs les Professeurs P. MARONI et A. GAUDEMER qui ont bien voulu faire partie de mon jury de thèse.

Je voudrais aussi remercier Monsieur W. CHODKIEWICZ, Directeur de Recherche au C.N.R.S., pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail et pour les encouragements qu'il m'a prodigués.

Je tiens à remercier également mes collègues de laboratoire, en particulier Monsieur S. HOLLAND, Chargé de Recherche au C.N.R.S., et Madame N. LE GOFF pour leur concours précieux.

Je remercie aussi Madame J. SETTON et Monsieur G. KERDONCUF qui ont contribué à la réalisation matérielle de cette thèse.

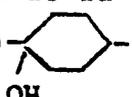
Enfin, je veux également exprimer ma reconnaissance à Mesdames LERENARD, MANKOWSKI et DHERS pour leur aide dans l'analyse par chromatographie en phase vapeur, RMN et infra-rouge des mélanges étudiés.

## Table des matières

INTRODUCTION GENERALE . . . . .	1
<b>PREMIERE PARTIE</b>	
<b>Addition des dérivés lithiés des éthers propargyliques sur les composés carbonylés.</b>	
- Introduction . . . . .	5
- Chapitre I-1 : Influence du temps de contact des réactifs et de la température	15
- Chapitre I-2 : Effet du solvant . . . . .	20
- Chapitre I-3 : Influence de la nature des substituants R' et R'' du composé carbonylé. - régiosélectivité . . . . . - stéréochimie . . . . .	29 31
- Chapitre I-4 : Influence des substituants R et R <sup>1</sup> sur la réactivité du lithien des éthers RC≡CCH <sub>2</sub> OR <sup>1</sup> avec le benzaldéhyde. - influence du substituant R de l'acétylène . . . . . - influence du substituant R <sup>1</sup> de la fonction éther . . . . .	37 41
- Conclusion . . . . .	43
<b>DEUXIEME PARTIE</b>	
<b>Addition du dérivé zincique des éthers et thioéther sur les composés carbonylés.</b>	
- Introduction . . . . .	46
- Chapitre II-1 : Influence du temps de réaction, de la température, du solvant et de la concentration sur la stéréosélectivité du zincique des éthers propargyliques avec le benzaldéhyde. . . . .	50
- Chapitre II-2 : Structure du dérivé zincique des éthers propargyliques. - Influence de l'iodure de zinc sur la réactivité du lithien - Etude RMN et infra-rouge du zincique . . . . .	52 53
- Chapitre II-3 : Influence des substituants du carbonyle sur la stéréosélectivité de l'addition du zincique . . . . .	59
- Chapitre II-4 : Influence des restes R et R <sup>1</sup> des éthers R-C≡CCH <sub>2</sub> OR <sup>1</sup> . . . . .	65

- Chapitre II-5 :	
Influence de la structure de l'espèce carbanionique sur la stéréochimie.	
- Stéréochimie de l'addition du dérivé zincique du thioéther $\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2\text{SMe}$ sur les carbonyles . . . . .	69
- Stéréochimie de l'addition du dérivé zincique de quelques composés propargyliques $\text{R-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{Y}$ sur la t-butyl-4 cyclohexanone . . . . .	71
- Addition du lithien de l'éther $\text{PhC}\equiv\text{C-CH}_2\text{OMe}$ sur la t-butyl-4 cyclohexanone . . . . .	73
- Conclusion . . . . .	75

TROISIEME PARTIE

- Chapitre III-1 :	
Identification des alcools alléniques et de leurs dérivés : furannes et éthers dihydrofuranniques . . . . .	78
- Chapitre III-2 :	
Détermination des configurations des éthers alcools $\text{R-C}\equiv\text{C-CH(OR}^1\text{)C(OH)R'R''}$ . . . . .	81
- Chapitre III-3 :	
Détermination de la configuration des alcools $\text{R-C}\equiv\text{C-CH(OR}^1\text{)-}$  $\text{-t-Bu}$ . . . . .	91

QUATRIEME PARTIE

- Chapitre IV-1 :	
Réactivité du zincique des éthers $\text{R-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OR}^1$ vis-à-vis de quelques agents électrophiles autres que les carbonyles.	
- Protolyse . . . . .	96
- Halogénures d'alkyles . . . . .	97
- Aldimines . . . . .	98
- Chapitre IV-2 :	
Synthèse d'amino-alcools acétyléniques . . . . .	99

CONCLUSION GENERALE . . . . .	103
-------------------------------	-----

PARTIE EXPERIMENTALE . . . . .	105
--------------------------------	-----

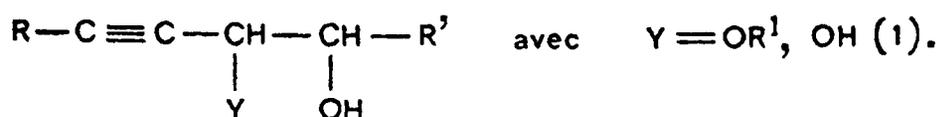
BIBLIOGRAPHIE . . . . .	121
-------------------------	-----

REFERENCES DES PRODUITS . . . . .	127
-----------------------------------	-----

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DU MECANISME DES REACTIONS  
DE CONDENSATION DES DERIVES METALLES PROPARGYLIQUES  
HETEROSUBSTITUES AVEC LES ELECTROPHILES.**

INTRODUCTION GENERALE

Il y a quelques années, nous avons mis au point une méthode générale de synthèse des éthers alcools et glycols acétyléniques,



Cette méthode (fig. 1) consiste à métaller un éther propargylique  $R-C \equiv C-CH_2OR^1$  par  $n-BuLi$  dans le tétrahydrofurane (THF) vers  $-78^\circ C$  et à transformer le dérivé lithié ainsi obtenu en un dérivé zincique en ajoutant à la solution de l'iodure de zinc. L'addition d'un aldéhyde ( $R''=H$ ) conduit dans ces conditions aux éthers alcools acétyléniques érythro ( $I_e$ ) et thréo ( $I_t$ ) avec une stéréosélectivité  $I_e - I_t / I_e + I_t$  voisine de 0,60.

Rappelons que si l'on ajoute l'aldéhyde directement au dérivé lithié, on obtient un mélange des alcools alléniques II et acétyléniques  $I_e$  et  $I_t$  avec, pour ces derniers, une stéréosélectivité moindre.

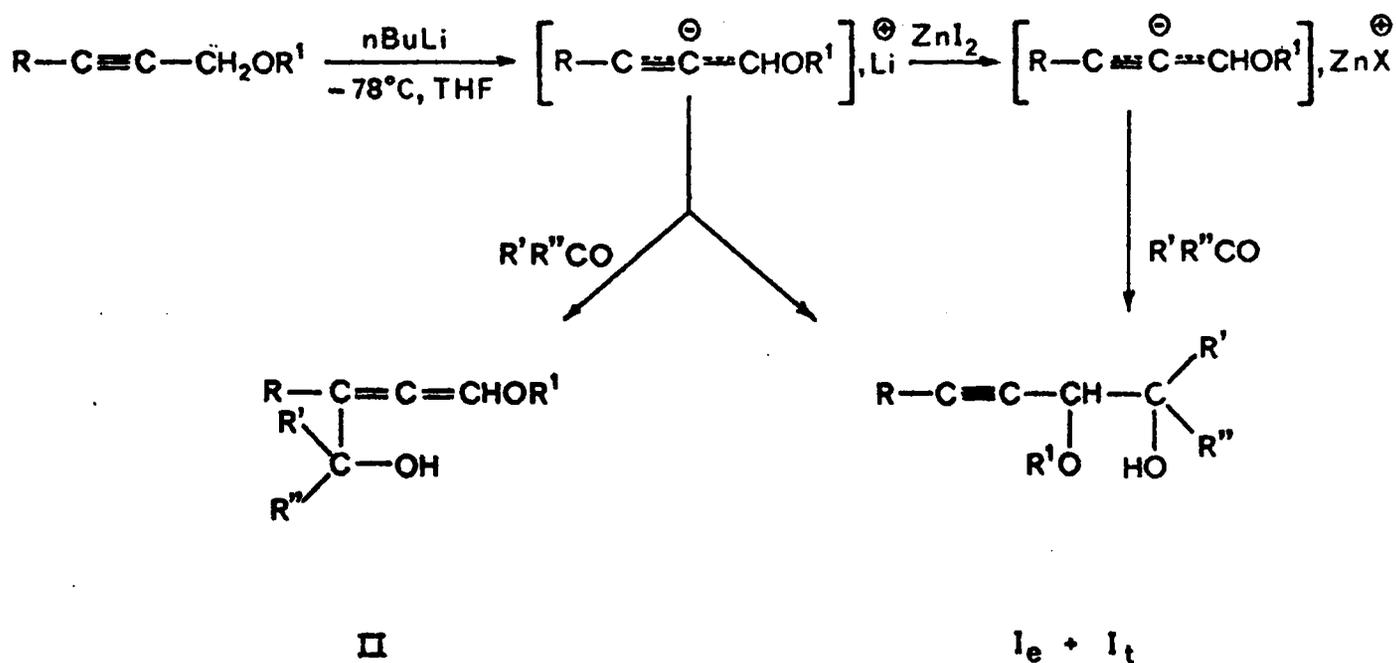
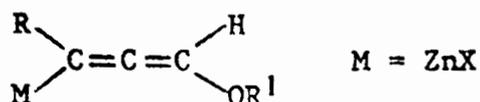


Figure 1.

Nous avons alors, pour comprendre ces résultats, assimilé cette réaction à celle qui met en jeu les organométalliques dérivés des halogénures propargyliques  $R-C\equiv C-\overset{Br}{\underset{|}{C}}-R^1$  et admis comme d'autres auteurs (2,3) que seul intervient le mécanisme  $SE'_2$ .

Dans ces conditions, la régiospécificité observée avec le zinc suppose que seule réagit la forme allénique



de l'organométallique. Le même mécanisme permet également d'expliquer la prédominance de l'isomère érythro dans le mélange. Ainsi CHODKIEWICZ et coll. (4), pour rendre compte de l'induction asymétrique dans la réaction de condensation de l'organomagnésien allénique  $MeCH=C=CH-MgX$  sur divers composés carbonylés, ont proposé un processus (fig. 2) qui fait intervenir un état

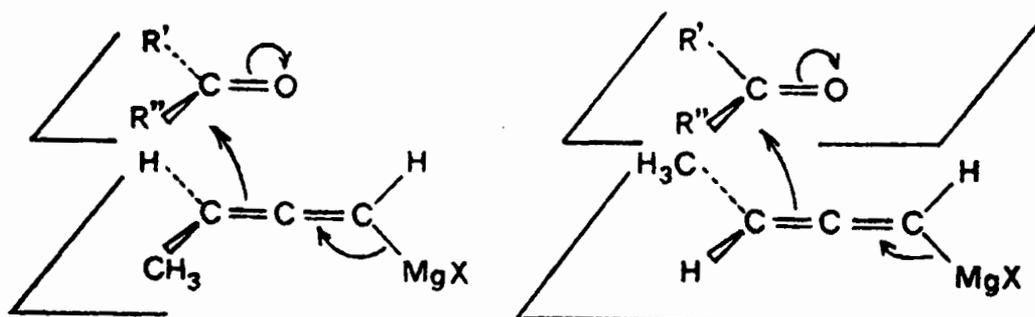


Figure 2.

intermédiaire stabilisé par le recouvrement des orbitales  $\pi$  du système allénique et du carbonyle. La stéréosélectivité résulte alors de la taille relative des restes  $R'$  et  $R''$ .

Pendant, l'extension de notre réaction aux céto 17 stéroïdes (5) nous a permis de montrer que, dans ce cas, la condensation est pratiquement stéréospécifique. Ce résultat s'interprète difficilement à l'aide du schéma précédent car la différence d'encombrement des deux côtés du carbonyle, si l'on considère la face  $\alpha$  du stéroïde par laquelle arrive l'organométallique, ne paraît pas considérable (fig. 3).

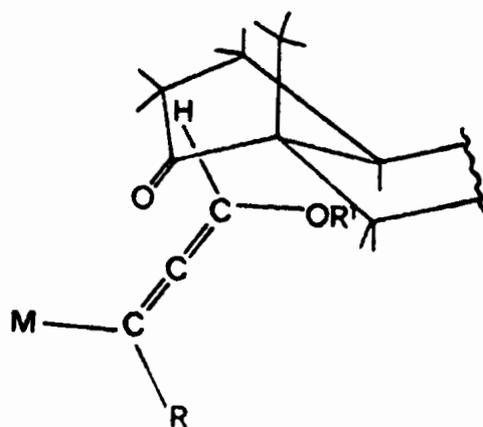


Figure 3.

Il convenait alors de réexaminer, dans notre cas, la validité du mécanisme envisagé.

Avec le dérivé lithié, la formation des alcools I et II par le seul mécanisme  $SE'_2$  suppose que, dans ce cas, l'organométallique ( $M = Li$ ) réagit également sous la forme propargylique  $R-C\equiv C-\underset{\underset{M}{|}}{CH}-OR^1$ .

Il va de soi, cependant, qu'une comparaison entre nos résultats et ceux obtenus à partir des organométalliques dérivés des halogénures propargyliques est limitée par plusieurs facteurs.

Ainsi, il est connu que le cation joue un rôle important sur la nature des liaisons carbone métal, donc sur la réactivité de l'organométallique. Il semblait donc difficile d'établir des comparaisons entre un dérivé lithié et les dérivés de Mg, Zn, Cd, Al ou B.

Par ailleurs, les dérivés métallés des halogénures  $R-C\equiv C-\overset{\overset{X}{|}}{CH}-R^1$  avec R et  $R^1 \neq H$  ont été peu étudiés. Or, la nature des substituants détermine en grande partie la structure de l'organométallique intermédiaire et, par conséquent, la nature des produits de leur réaction avec les carbonyles (6).

De plus, dans notre cas, la présence, en position propargylique, du groupement éther à la place d'un reste saturé devait entraîner des modifications sur la stéréochimie ainsi que sur la régiosélectivité dans le cas du lithien. Or, il existait également peu de données dans la littérature sur la réactivité des dérivés métallés de composés propargyliques hétéro-substitués. MANTIONE a étudié le comportement des lithiens des éthers propargyliques  $R-C\equiv C-CH_2OR^1$  vis-à-vis des halogénures d'alkyle ou des agents de protolyse (7) mais non vis-à-vis des dérivés carbonylés.

Nous pouvons alors être tentés de comparer nos résultats avec ceux, plus nombreux, obtenus à partir d'organolithiens allyliques fonctionnels  $R-CH=CH-CH_2Y$ . On doit cependant tenir compte ici de la symétrie du système allylique comparée au système propargyl-allénylique. En effet, si l'on considère l'anion allyle (fig. 4) libéré du contre ion, les carbones  $\alpha$  et  $\gamma$  portent une charge identique et sont dans le même état d'hybridation.

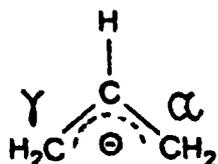


Figure 4.

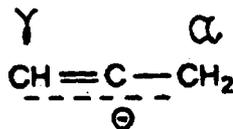


Figure 5.

Dans l'anion du propyne (fig.5) l'état d'hybridation des carbones  $\alpha$  et  $\gamma$  est différent et celui qui a le caractère s le plus prononcé, le carbone  $\gamma$ , porte par conséquent la plus grande partie de la charge. Ceci limite donc encore une fois les comparaisons.

Aussi, dans le but de compléter nos résultats et de contribuer à une meilleure connaissance des mécanismes mis en jeu dans ce type de réaction, il nous a semblé intéressant, compte tenu des remarques précédentes, d'étudier plus en détail la réactivité des dérivés lithiés et zinciques des éthers propargyliques.

Il apparaît également que les problèmes de stéréosélectivité et de régiosélectivité rencontrés ici rejoignent des préoccupations plus générales liées à la réactivité des carbanions ambidents ou à charge délocalisée. L'étude simultanée, dans le cas du dérivé lithié, de ces deux problèmes pouvait apporter des renseignements nouveaux dans la mesure où un lien peut être établi entre la régio- et la stéréosélectivité.

Précisons pour terminer qu'à travers cette étude nous nous proposons également d'atteindre deux autres objectifs :

Le premier était de chercher à orienter sélectivement la réaction, dans le cas du lithien, vers la formation de l'alcool allénique.

Le second était d'étendre ou développer ce type de condensation à d'autres composés propargyliques : amines, thioéthers, et d'étudier leur réactivité vis-à-vis d'autres électrophiles : agents de protolyse, halogénures d'alkyles, aldimines etc...

Ce travail comprendra cinq parties.

Dans la première, nous étudierons la régiosélectivité et la stéréosélectivité de l'addition des dérivés lithiés des éthers propargyliques sur les composés carbonyles.

Dans la seconde partie, nous essaierons de déterminer la nature des facteurs susceptibles d'influencer la stéréochimie de la réaction de condensation des zinciques sur les carbonyles.

Dans une troisième partie, nous présenterons les méthodes qui nous ont permis de déterminer la structure et la configuration relative des différents composés préparés au cours de ce travail.

Dans la quatrième partie seront étudiées les possibilités d'étendre la condensation des zinciques des éthers propargyliques avec d'autres agents électrophiles. Nous y décrirons également les résultats obtenus à partir des organozinciques dérivés d'amines propargyliques.

Le dernier chapitre sera consacré à la partie expérimentale et à la description des produits obtenus.

PREMIERE PARTIE

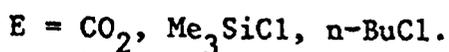
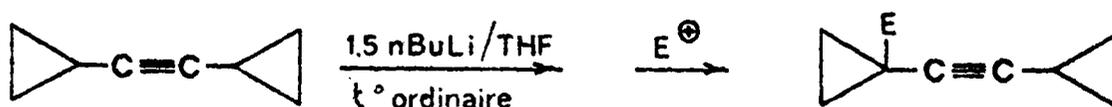
Addition des dérivés lithiés des éthers propargyliques  
sur les composés carbonylés.

INTRODUCTION

Quand nous avons abordé cette étude, la réactivité des dérivés propargyliques du lithium vis-à-vis des agents électrophiles, en particulier des halogénures d'alkyles ou des agents de protolyse, avait déjà fait l'objet de quelques travaux.

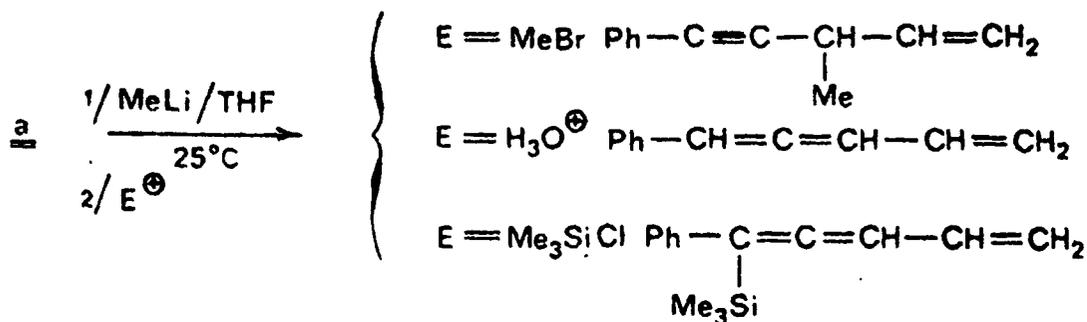
Ceux-ci concernent principalement des composés hydrocarbonés en position propargylique.

Ainsi le dicyclopropylacétylène (8) conduit uniquement aux dérivés



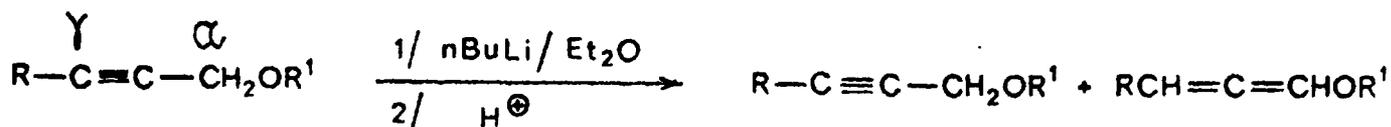
acétyléniques quelle que soit la nature de l'agent électrophile.

Ph-C≡C-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> a (9b) et Et-C≡C-CH<sub>2</sub>-Me b (9c) donnent suivant le cas l'isomère acétylénique ou allénique :

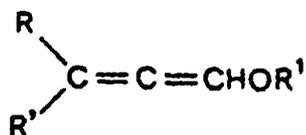




La réactivité des carbanions lithiés des éthers propargyliques a été étudiée en milieu étheré par MANTIONE et LEROUX (11) ainsi que par COREY (12). Avec les agents de protonation, ces auteurs récupèrent un mélange d'éthers propargylique et allénique :

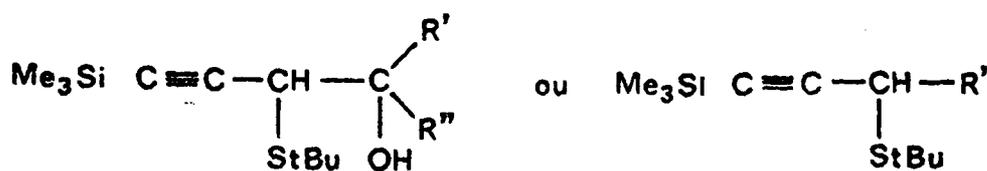


Avec les halogénures d'alkyle R'X ils obtiennent presque uniquement le composé alkylé en  $\gamma$  :

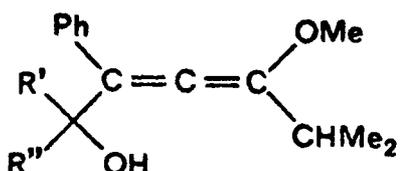


MANTIONE a également condensé, avec différents composés carbonylés, R'R''CO et agents d'alkylation R'X (13), le dérivé lithié du thioéther  $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CCH}_2\text{StBu}$ .

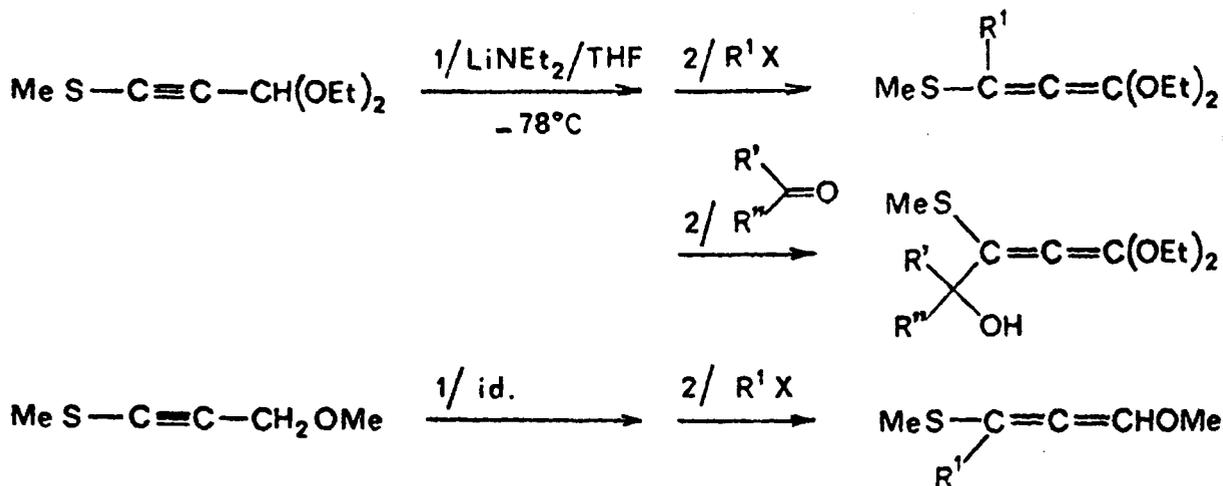
Il a isolé, dans tous les cas, l'isomère acétylénique :



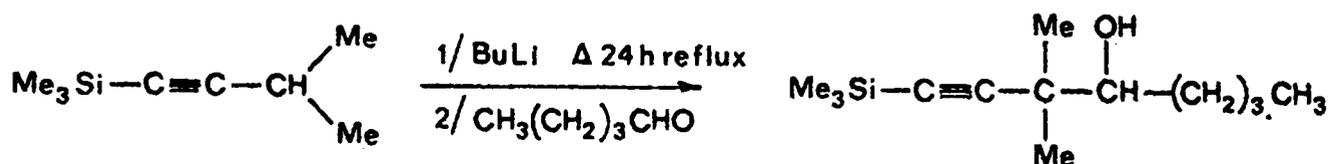
Par contre, l'addition de l'éther secondaire  $\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{OMe})-\text{CHMe}_2$  sur les carbonyles conduit aux seuls alcools alléniques (14) :



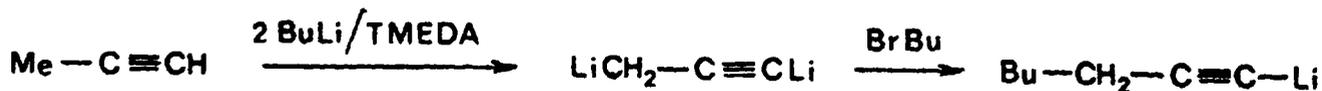
Depuis le début de notre étude quelques résultats nouveaux sont à signaler. Ainsi, le carbanion du méthylthio-1 diéthoxy-3,3 propyne (15a) ou du méthylthio-1 méthoxy-3 propyne (15b) donne uniquement le composé



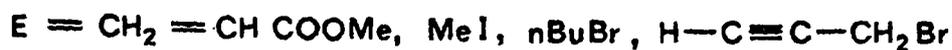
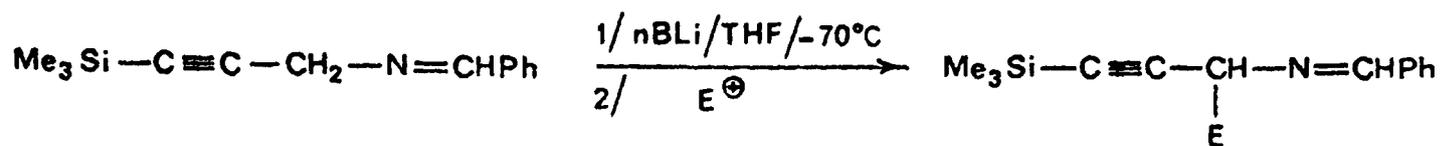
allénique. Celui dérivé du triméthyl-silyl-1 méthyl-3 butyne conduit, avec le valéraldéhyde, à l'alcool homo-propargylique (16).



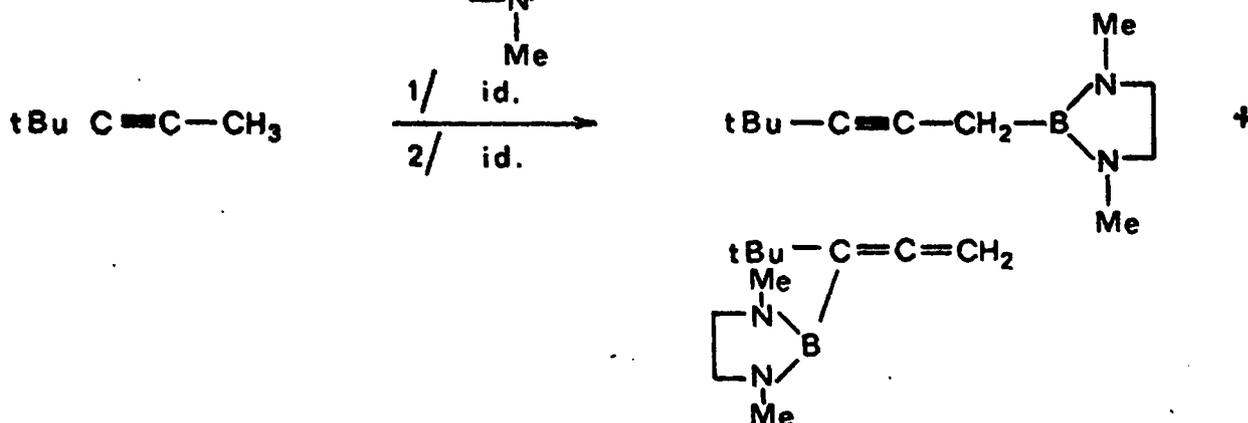
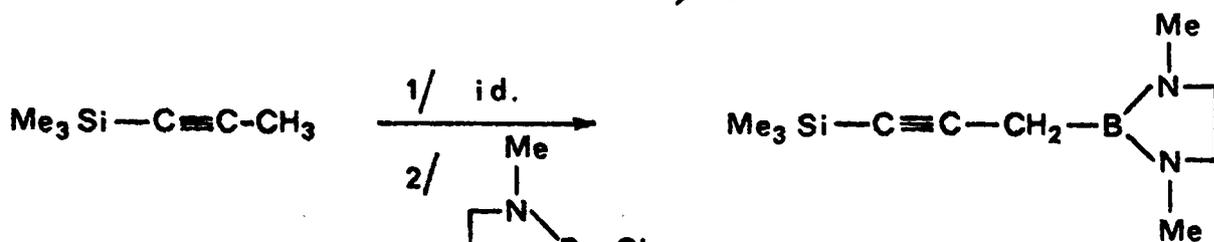
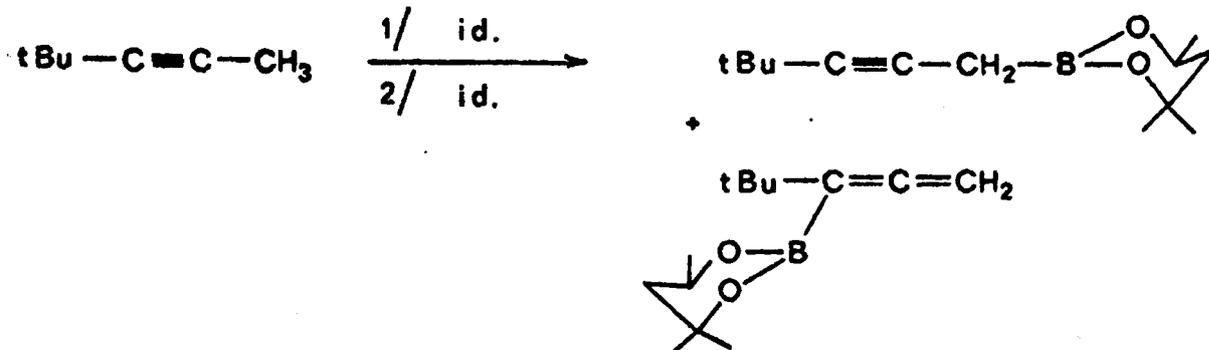
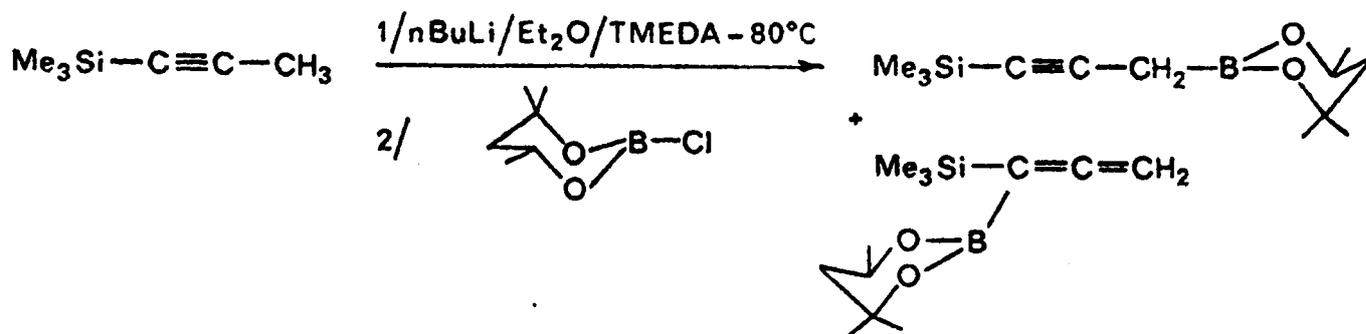
On peut aussi citer dans ce domaine la régiospécificité de la réaction du dilithiopropyne avec le bromure de butyle (17)



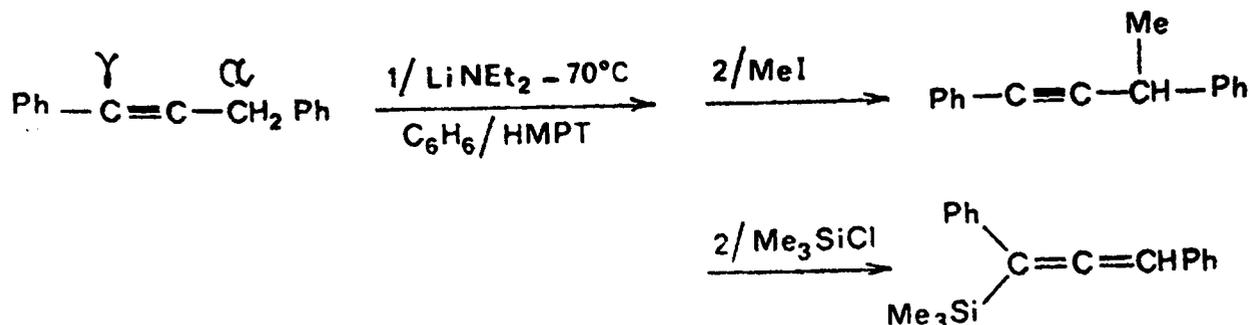
et celle du carbanion dérivé de l'aldimine propargylique avec l'acrylate de méthyle, ou divers halogénures (18) :



Les dérivés lithiés du triméthylsilylpropyne et du diméthyl-2,2-pentyne-3 ont été condensés avec des dérivés halogénés du bore (19). Ils conduisent en général au mélange des organoboranes acétyléniques et alléniques.



Mentionnons pour terminer l'alkylation du diphényl-1,3 propyne

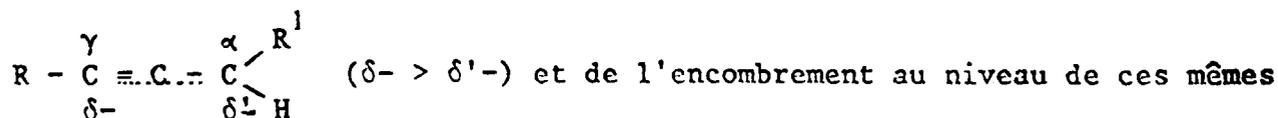


qui réagit en position  $\alpha$  avec MeI et en  $\gamma$  avec  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (20).

Ces travaux, dont l'intérêt synthétique nous semble évident, concernent donc principalement des composés n'ayant pas d'hétérosubstituant en position propargylique. En ce qui concerne les autres, leur réactivité vis-à-vis des composés carbonylés a été très peu étudiée si l'on excepte l'exemple du thioéther propargylique. Dans ce dernier cas, nous avons vu que le problème de la régiosélectivité ne se pose pas, seul est obtenu le composé acétylénique. Quant à l'aspect stéréochimique, il n'a encore jamais été abordé. Il existait donc peu de données qui permettaient d'expliquer ou de prévoir les résultats que nous avons obtenus lors de la condensation des éthers propargyliques lithiés avec les carbonyles.

Ce type de réaction a, par contre, été beaucoup plus étudié avec les dérivés métallés (Mg, Zn, Cd, Al, B, Sn, etc...) qui s'obtiennent à partir des halogénures propargyliques et allyliques. Les travaux dans ce domaine ont montré l'influence de la nature du bromure de départ, ainsi que celle du métal (21,22) sur la structure de l'organométallique intermédiaire et la nature des produits de la réaction.

Dans ce domaine, PREVOST et coll. (2) en particulier ont développé une théorie selon laquelle la proportion des organométalliques alléniques et propargyliques susceptibles de se former doit être fonction de la différence de densité de charge entre les carbones  $\alpha$  et  $\gamma$  de l'ion mésomère



atomes.

Les résultats obtenus à partir des halogénures dans lesquels R et  $\text{R}^1 \neq \text{H}$  sont cependant peu nombreux. Citons la condensation du zincique

dérivé de  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH(Me)-Br}$  avec les carbonyles (22) et  $\text{B(OR)}_3$  (23) qui conduit aux composés acétyléniques, et avec  $\text{CO}_2$  (24) qui donne un mélange des acides alléniques et acétyléniques. Une étude par infra-rouge de ce dérivé zincique a, par ailleurs, mis en évidence la seule forme allénique (23). Quelques études RMN de ce type de composé, dans les solvants basiques, montrent en fait qu'il s'agit vraisemblablement d'un mélange en équilibre rapide des deux organométalliques isomères (fig.I-1).

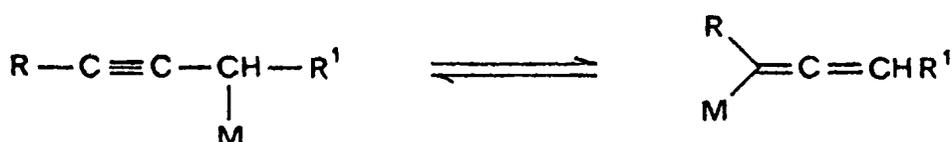


Figure I-1.

Ceci est admis par exemple pour le magnésien dérivé du bromo-2 pentyne-3 (25) et a été montré sans ambiguïté par ROBERTS pour les magnésiens allyliques (26).

Il est donc raisonnable de supposer qu'il en est de même avec les lithiens propargyliques. Il existe par contre peu de données qui permettent, dans notre cas, de prévoir l'influence d'un reste éther sur la position et la nature de cet équilibre. On peut envisager par exemple une répulsion entre la charge portée par le carbone propargylique et les électrons p de l'oxygène qui déplaceraient l'équilibre vers la forme allénique (27), mais également une stabilisation de la forme propargylique par complexation du cation  $\text{Li}^+$  avec l'oxygène ou encore par effet inductif du reste éther.

En ce qui concerne maintenant le mécanisme de la réaction des organométalliques dérivés des halogénures propargyliques avec des composés carbonylés, plusieurs hypothèses ont été envisagées. L'ensemble de celles-ci appliquées au cas des éthers propargyliques sont résumées dans la figure I-2 suivante.

On a couramment supposé que l'isomère acétylénique I résulte d'un transfert à partir de l'organométallique allénique A, soit par un mécanisme cyclique  $\text{SE}'_1$  (22), soit, comme cela est le plus souvent admis depuis les travaux de FELKIN sur les magnésiens allyliques (28), par un mécanisme  $\text{SE}'_2$ . La stéréochimie de la formation des alcools I dérivés des bromures secondaires  $\text{H-C}\equiv\text{C-CH(R)-Br}$  [R = Me (29),  $\text{nC}_3\text{H}_7$  (30)] et  $\text{CH}_2=\text{CH-CH(Me)Br}$  (31) peut également s'expliquer, comme nous l'avons vu précédemment, par le mécanisme  $\text{SE}'_2$ .

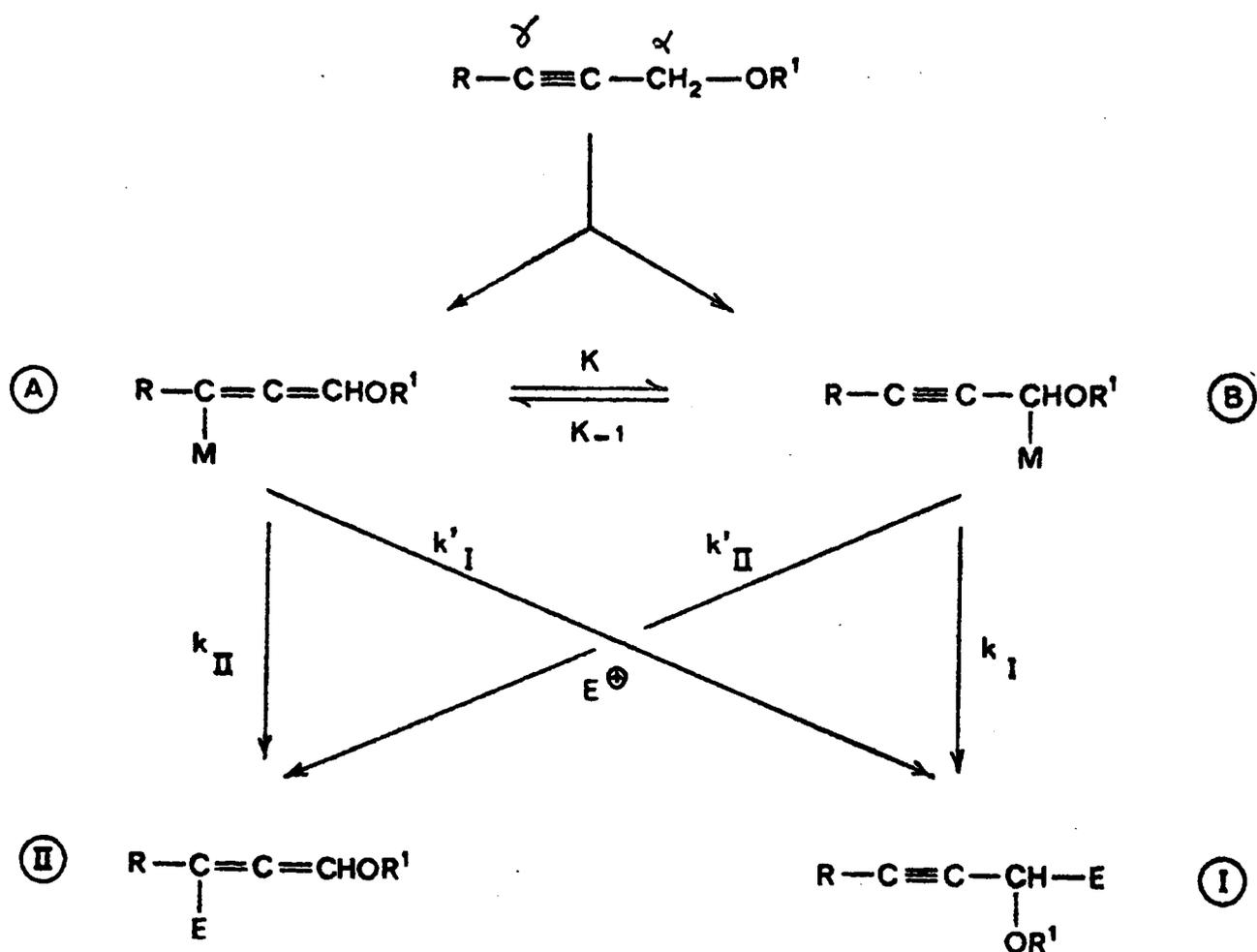


Figure I-2.

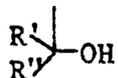
La présence de l'isomère allénique II mis en évidence dans de nombreuses réactions peut résulter :

- soit d'une réaction avec transfert de l'OM propargylique B (SE'<sub>2</sub>)
- soit d'une réaction avec rétention de structure de l'OM allénique A (SE<sub>2</sub>).

La première hypothèse a été rejetée sur la base de données spectroscopiques, en particulier pour les réactions qui mettent en jeu les dérivés organométalliques issus de H-C $\equiv$ C-CH-Br (32) ou du bromure de crotyle (33) et qui sont de structure purement <sup>Me</sup> linéaire.

La seconde hypothèse est, quant à elle, très controversée, tout au moins avec les dérivés pour lesquels M = Mg, Zn, Al, B, Sn. Pour les dérivés lithiés allyliques, elle paraît être mieux admise. GLAZE, par exemple, (34) a montré à partir de données de RMN et UV que le néopentylallyllithium dans un solvant hydrocarboné est, à la précision de ces techniques, entièrement de structure primaire R-CH=CH-CH<sub>2</sub>Li et que cette forme n'est pas en équilibre avec l'isomère R- $\underset{\text{Li}}{\text{CH}}-\text{HC}=\text{CH}_2$ .

Or l'addition d'une cétone sur ce composé conduit, à côté de l'alcool ramifié  $R-CH-CH=CH_2$  qui résulte d'une  $SE'_2$ , à des quantités



notables d'alcool linéaire  $R-CH=CH-CH_2-C \begin{array}{l} \nearrow R' \\ \searrow R'' \\ | \\ OH \end{array}$ . L'éventualité d'un mécanisme avec rétention de structure de l'organométallique allénique A ne peut donc pas être entièrement rejetée. Si celui-ci est opérant, les résultats montrent qu'il est affecté par un certain nombre de facteurs tels que la nature du milieu, du carbanion, du métal et de l'agent électrophile (35-36). Il semble donc difficile, pour expliquer nos résultats avec le lithien, d'établir des analogies avec ceux de la littérature. En série propargylique les réactions étudiées concernent principalement l'addition sur les composés carbonylés de dérivés métallés par d'autres cations que  $Li^+$ . En série allylique les résultats avec les organolithiens sont plus abondants, surtout depuis peu. Mais, du fait d'une plus grande symétrie du système allylique comparé au système propargyl-allénylique (37), on doit supposer que l'influence des facteurs qui jouent sur le déroulement de la réaction peut être différente.

Ces résultats permettent cependant d'avancer un certain nombre d'hypothèses sur la marche de la réaction de condensation du dérivé lithié des éthers propargyliques  $R-C\equiv C-CH_2OR^1$  avec les composés carbonylés  $R'R''CO$ .

On peut tout d'abord envisager que la métallation conduit au seul dérivé propargylique (ou allénique). Celui-ci réagirait avec le carbonyle :

- en partie par transposition suivant un mécanisme  $SE'_2$
- en partie par rétention suivant un processus  $SE_2$ .

Étant donné le caractère ionique prononcé des liaisons C-Li (38,39), on peut aussi supposer que l'organolithien est constitué par un mélange des deux isomères A et B en équilibre. Chacun conduirait par un seul mécanisme  $SE'_2$  (ou  $SE_2$ ) soit à l'alcool de rétention, soit à l'alcool transposé.

Enfin il n'est pas interdit de supposer que les alcools I et II résultent d'une combinaison de ces divers mécanismes. Afin de choisir parmi toutes ces possibilités, il convient donc de pouvoir répondre aux deux problèmes qui se posent :

- celui de la structure du dérivé métallé
- celui du mécanisme  $SE'_2$  ou  $SE_2$  de la réaction de substitution avec les carbonyles.

Pour notre part, nous avons voulu, pour tenter de répondre à ces questions, étudier simultanément la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la réaction d'addition des dérivés lithiés des éthers  $R-C\equiv C-CH_2OR^I$  sur les carbonyles en fonction d'un certain nombre de facteurs susceptibles d'affecter son déroulement.

Nous nous sommes donc proposé dans cette première partie de notre travail d'étudier successivement l'influence :

- des grandeurs physiques : temps et température
  - du solvant
  - de la nature des restes  $R'$  et  $R''$  du carbonyle
  - enfin celle des substituants  $R$  et  $R^I$  de l'éther propargylique.
-

CHAPITRE I - 1

Influence du temps de contact des réactifs et de la température.

Avant d'aborder l'étude des facteurs susceptibles d'orienter le cours de la réaction, il était nécessaire de savoir si les produits analysés après hydrolyse ne résultaient pas d'une équilibration lente des formes A et B de l'organolithien (fig. I.2) ou (et) d'une équilibration au stade des alcoolates.

Pour cela nous avons étudié l'influence du temps de contact des réactifs et de la température sur les rapports I/II et  $I_e - I_t / I_e + I_t$  qui caractérisent respectivement la régiosélectivité et la stéréosélectivité.

Ceci devait nous permettre, par ailleurs, de déterminer, pour la suite de notre travail, les meilleures conditions expérimentales.

Pour ces études, nous avons choisi la condensation de l'éther  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OMe}$  avec le benzaldéhyde, principalement pour la simplicité d'analyse par RMN et CPV des produits bruts de réaction (cf. partie expérimentale).

Cette réaction (fig. I.3) conduit, dans les conditions usuelles

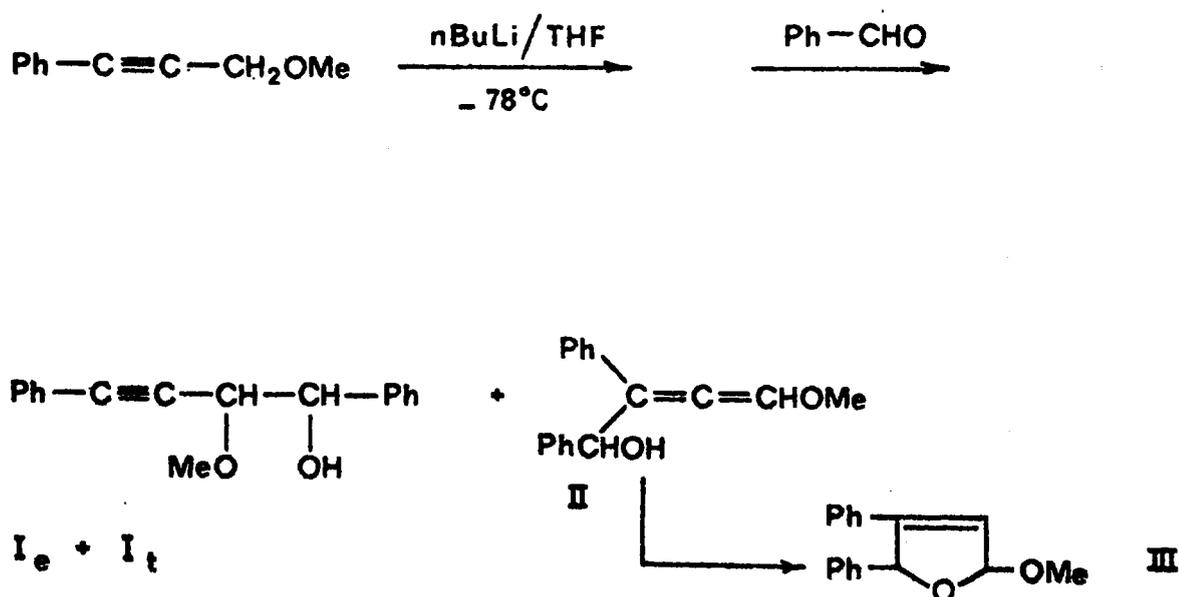


Figure I-3.

au mélange des alcools acétyléniques érythro ( $I_e$ ) et thréo ( $I_t$ ) à côté de l'éther dihydrofurannique (III). Celui-ci résulte, comme nous le verrons plus loin (chapitre III-1), de la cyclisation de l'alcool allénique (II). Aussi, pour simplifier l'exposé des résultats, nous désignerons toujours l'alcool allénique comme produit brut de la réaction. Notons également que nous n'avons pas abordé le problème de la stéréochimie des composés II ou III. Les deux diastéréoisomères qui composent également ces mélanges sont difficilement distinguables autant par RMN que par CPV. Les constantes physiques des divers produits nouveaux préparés ici sont rassemblées dans la partie expérimentale.

Influence du temps de contact entre le butyllithium et  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OMe}$

Pour voir si l'existence d'un équilibre entre les formes allénique A et propargylique B (fig.I.2) de l'organolithien n'influencerait pas le cours de la réaction, nous avons essayé de mettre en évidence un effet du temps de contact entre le butyllithium et l'éther propargylique.

Dans ce but, nous avons prélevé à intervalles variables une portion de la solution du dérivé lithié de l'éther  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OMe}$  dans le THF à  $-78^\circ\text{C}$  et l'avons ajouté à un excès de benzaldéhyde maintenu à cette température. Nous avons pris comme origine de temps ( $t_0$ ) la fin de l'addition du n-BuLi sur l'éther, effectuée en 10 mn. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau I.1.

Tableau I.1.

Influence du temps de contact entre n-BuLi et  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OMe}$ .

essai	* $t_{\text{mn}}$	II %	$I_e$ %	$I_t$ %	I/II	$\frac{I_e - I_t}{I_e + I_t}$	** a %	Rdt %
1	10	22	54	24	3,50	0,38	25	50
2	30	24	52	24	3,20	0,36	8	60
3	50	22	52	26	3,50	0,34	-	65
4	70	19	55	26	4,20	0,36	-	55

solvant : THF  $T^\circ\text{C} = -78$

\*  $t_0$  fin de l'addition du BuLi en 10 mn

\*\* éther de départ.

Ils montrent que les rapports  $I/II$  et  $I_e - I_t / I_e + I_t$  ne varient pas à la précision des mesures près. Par conséquent, dans l'hypothèse où les deux espèces A et B existent en équilibre, on peut en déduire que l'établissement de cet équilibre est rapide dans l'échelle de temps étudiée. On constate également, à partir des rendements calculés, d'une part que la métallation n'est complète que pour un temps de contact supérieur à 30 mn, d'autre part que la réaction conduit en proportions non négligeables à des produits secondaires que nous n'avons pas identifiés. Ceux-ci apparaissent sous forme de résines en fin de distillation.

Ces produits secondaires, comme nous le voyons en comparant les essais 1 à 4, ne résultent qu'en partie de l'instabilité du carbanion dans ces conditions. En effet, pour un temps de contact identique à l'essai 3, le rendement obtenu par la méthode du zincique est plus élevé (80%) (tableau II.6 essai 7). On peut donc admettre que c'est lors de l'addition du benzaldéhyde que les réactions secondaires ont lieu. Pour expliquer celles-ci on peut, parmi les hypothèses envisageables, évoquer une activation du carbanion par assistance électrophile de l'oxygène du carbonyle sur le lithium.

Notons pour terminer que la formation des produits secondaires en proportion variable affecte peu la valeur des deux rapports. Ceux-ci sont indépendants du rendement de la réaction.

#### Influence du temps de contact entre l'organolithien et le benzaldéhyde.

Cette étude devait nous renseigner sur la vitesse de la réaction et sur la nature cinétique ou thermodynamique du mélange de produits. Nous avons donc hydrolysé après un temps variable divers échantillons d'une même solution du dérivé lithié après addition de benzaldéhyde. Les résultats des essais rapportés dans le tableau I.2 permettent de constater que les rapport  $I/II$  et  $I_e - I_t / I_e + I_t$  ne varient pratiquement pas dans ces conditions. On peut aussi remarquer que la réaction est rapide tout au moins avec le benzaldéhyde puisque dans l'essai 1 on ne décèle plus, après 15 mn de contact, les produits d'hydrolyse du dérivé lithié.

Il a été également vérifié, en reproduisant séparément les essais 3 et 4, qu'après un temps relativement long, les alcoolates peuvent conduire aussi à des produits secondaires, sans modification significative du rapport des produits dans le mélange. Enfin, pour exclure l'éventualité d'une équilibration rapide au niveau des alcoolates, qui pourrait conduire

aux produits thermodynamiques, un mélange des alcools  $I_e$  et  $I_t$ , dans un rapport différent de celui obtenu, a été remis dans les conditions de la réaction. Après 5 h de contact à température ordinaire, ce mélange a été récupéré après hydrolyse en proportion inchangée (voir partie expérimentale). Il semble donc établi que, dans nos conditions, les produits obtenus sont les produits cinétiques.

Tableau I.2.

Influence du temps de contact entre l'organolithien de l'éther  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OMe}$  et  $\text{PhCHO}$ .

essai	* $t_{\text{mn}}$	II %	$I_e$ %	$I_t$ %	I/II	$\frac{I_e - I_t}{I_e + I_t}$	** Rdt %
1	15	26	48	26	2,8	0,30	***
2	60	25	51	24	3,0	0,36	-
3	210	22	52	26	3,5	0,34	66
4	1200	23	50	27	3,3	0,30	52

solvant : THF  $T^\circ\text{C} = -78$

\*  $t_0$  fin de l'addition rapide de  $\text{PhCHO}$

\*\* sur les essais faits individuellement

\*\*\* réaction complète; pas de produits d'hydrolyse du lithien.

Influence de la température.

Dans la mesure où l'organolithien existe à l'équilibre sous les deux formes allénique et propargylique, nous pouvions espérer, en faisant varier la température de la réaction, changer la valeur relative des constantes d'équilibre  $K$  et de vitesses  $k$  (fig. I.2) et modifier la sélectivité.

Nous avons constaté que le carbanion de l'éther  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OMe}$  devenait très instable à des températures supérieures à  $-70^\circ\text{C}$ , plus spécialement dans le THF, et qu'à température plus basse la métallation

est rendue plus difficile. Nous avons donc choisi d'effectuer cette étude dans l'éther et avec le composé  $C_5H_{11}-C\equiv C-CH_2OEt$  dont le lithien est plus stable. Les résultats rapportés dans le tableau I.3 montrent que, pour une variation de  $40^\circ C$ , il n'est pas possible de déceler une modification significative de la valeur du rapport I/II. Seul varie, dans ces conditions, le rendement de la réaction du fait que la métallation de  $C_5H_{11}C\equiv C-CH_2OEt$  est lente dans l'éther à  $-70^\circ C$ . Signalons, pour terminer, que l'instabilité des dérivés lithiés des éthers propargyliques à température plus élevée nous a fait abandonner jusqu'à nouvel ordre leur étude par résonance magnétique du proton ou du  $^{13}C$  qui aurait pu nous renseigner sur la nature des espèces présentes en solution.

Tableau I.3.

Influence de la température sur la métallation et la condensation de  $C_5H_{11}-C\equiv C-CH_2OEt$  avec  $PhCHO$ .

essai	T°C	II %	I %	I/II	Rdt %
1	- 70	70	30	0,43	10
2	- 55	70	30	0,43	25
3	- 40	70	30	0,43	55
4	- 30	70	30	0,43	50

solvant :  $Et_2O$

En conclusion, l'étude des facteurs temps et température a permis de montrer que la réaction n'est pas réversible. La proportion des alcools  $I_e$ ,  $I_t$  et II dans le mélange brut de la réaction dépend donc uniquement de la valeur relative des constantes de vitesse. Celle-ci, par ailleurs, ne semble pas varier avec la température.

Ces résultats ont, en outre, permis de déterminer les conditions standard dans lesquelles nous avons effectué la suite de notre étude. Celles-ci sont précisées dans la partie expérimentale.

CHAPITRE I - 2

EFFET DU SOLVANT

La nature du solvant joue un rôle important sur la structure et la réactivité des organométalliques. Il a été montré par exemple pour les réactions de substitution électrophile sur un carbone saturé (40) que les mécanismes  $SE_c$  et  $SE_i$  sont plus fréquents en milieu peu polaire tandis qu'en milieu polaire ce sont les mécanismes  $SE_2$  qui prédominent (fig.I.4).

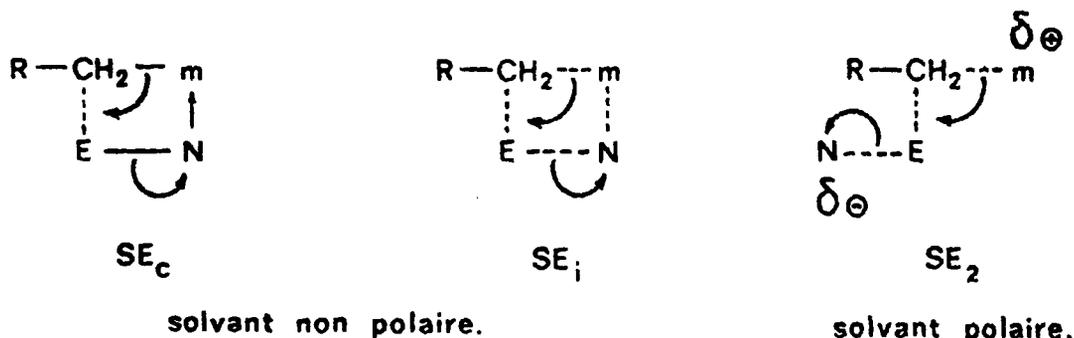


fig. I.4.

A partir du zincique dérivé du bromo-3 butyne-1 (fig. I.5) il a été observé que la proportion d'alcool allénique qui résulte d'une rétention de structure de l'organométallique augmente avec la basicité du solvant (32).

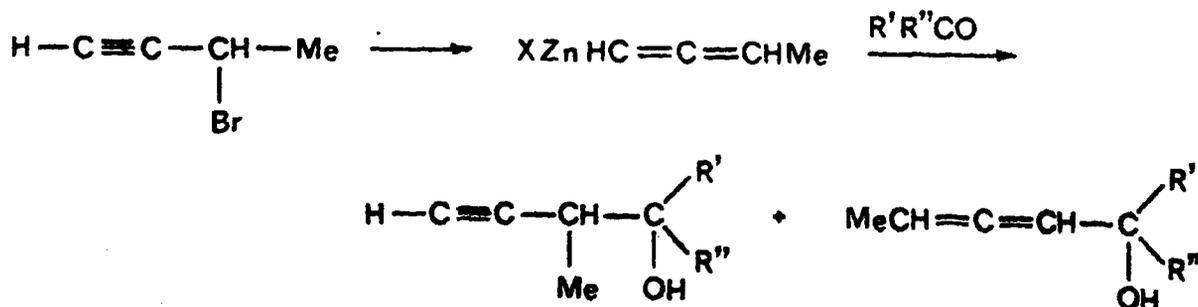


fig. I.5.

Mais comme l'énergie de solvatation dépend de la densité de charge des ions, les effets de solvant sur les réactions dans lesquelles interviennent les organométalliques ambidents de structure propargylique ou allylique pour les cations des groupes II B, III et IV sont en général faibles (41). Par contre, pour les organométalliques alcalins (42,43) ou alcalino-terreux (44) le solvant joue un plus grand rôle sur la nature des paires d'ions et par conséquent sur la réactivité des espèces qui peuvent exister. Ainsi, l'étude par RMN de dérivés lithiés allyliques (45) montre (fig. I.6) l'existence dans le THF d'un mélange à l'équilibre d'une forme II a à charge délocalisée entre

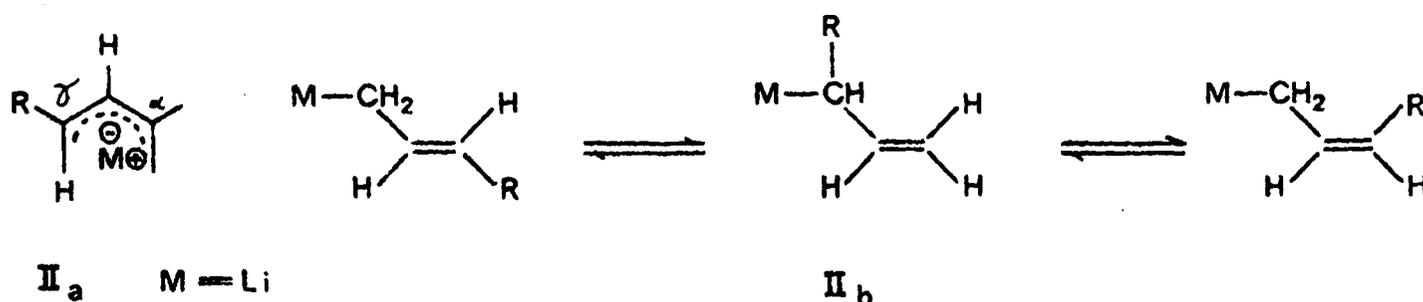


fig. I.6.

les carbonnes  $\alpha$ ,  $\gamma$  et le métal, accompagnée, en faible proportion, des formes II b à charge localisée. Dans un hydrocarbure seules existent les formes à charge localisée tandis que dans l'éther il y aurait un équilibre intermédiaire. Une étude semblable par RMN et UV a mis en évidence l'influence du solvant sur la structure du néopentylallyllithium III (34,46) (fig.I.7).

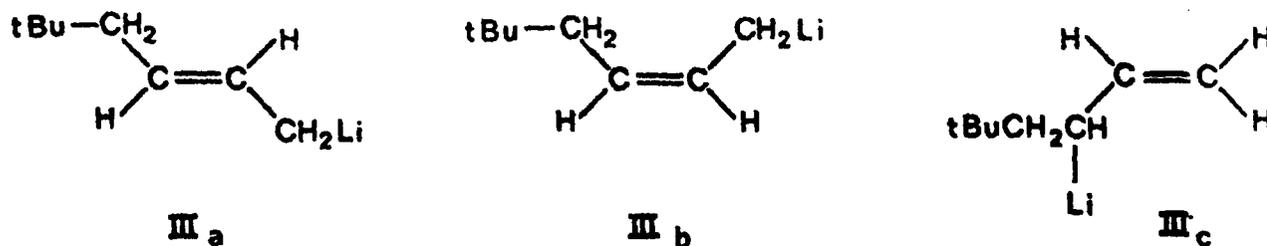


fig. I.7.

Dans un hydrocarbure, celui-ci est un mélange statique des isomères E et Z (III a et III b) de l'organolithien linéaire qui existeraient en tant qu'espèces à charge partiellement délocalisée.

Dans le THF ou dans d'autres bases de Lewis, la délocalisation de la charge serait plus importante, les deux isomères III a et III b sont en équilibre, sans doute par l'intermédiaire III c de l'organolithien ramifié.

L'étude de la réactivité du néopentylallyllithium III vis-à-vis de divers électrophiles a aussi été examinée en fonction de la nature du milieu. Dans un hydrocarbure (35), il conduit avec les agents de protolyse (E = H) ou les halogénures d'alkyles (E = R) pratiquement aux seuls dérivés linéaires E et Z IV a et IV b  $t\text{Bu}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{E}$  (IV a + IV b). Il intervient donc dans ces conditions un mécanisme  $\text{SE}_2$ . Avec les carbonyles (35) et les époxydes (47) il conduit au mélange des isomères IVa et IVb et à l'isomère ramifié IV c  $t\text{Bu}-\text{CH}_2-\underset{\text{E}}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}_2$  (IV c). Les mécanismes  $\text{SE}_2$  et  $\text{SE}'_2$  seraient donc opérants, mais rien n'exclut une équilibration préalable entre les espèces III a, III b et III c sous l'action de l'électrophile. Dans un solvant basique (48) l'isomère IV c devient prépondérant.

En série propargylique, les résultats sont moins nombreux. Citons qu'au niveau du carbanion lithié du dicyclopropylacétylène (8 b) il y a inversion de configuration dans le THF (fig. I.8) tandis que dans le benzène celle-ci ne se fait pas.

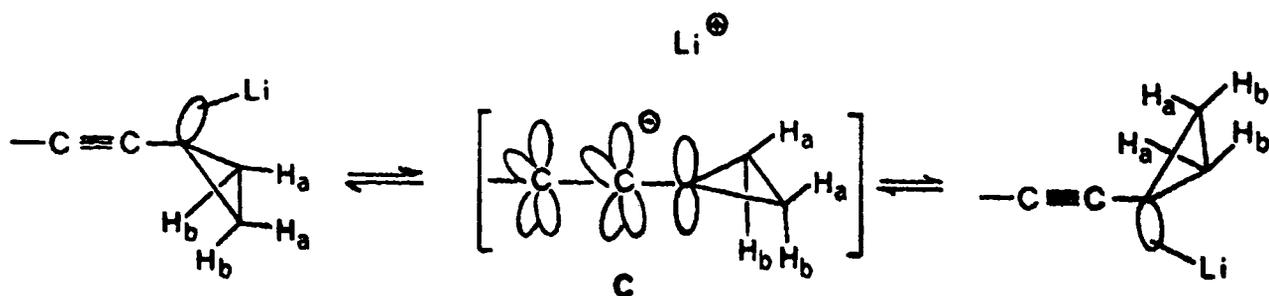


fig. I.8.

Il apparaît donc, à partir des résultats précédents, qu'un changement de solvant peut, dans notre cas, modifier la nature et la stabilité des associations R-Li (fig. I.2). Il doit être également possible de changer la nature des complexes transitoires susceptibles de se former entre le dérivé lithié et le carbonyle. Dans la mesure où la charge et l'encombrement sur les deux sites  $\alpha$  et  $\gamma$  diffèrent, l'effet dû à un changement de milieu pourra alors être différent sur la réactivité des deux espèces A et B. Nous pourrions par conséquent supposer que la condensation du dérivé lithié de l'éther Ph-C $\equiv$ C-CH<sub>2</sub>OMe sur le Ph-CHO dans divers solvants permettrait de faire varier la sélectivité de la réaction. Ceci pouvait donc avoir un intérêt sur le plan synthétique. Inversement, l'étude de l'évolution des rapports I/II et  $I_e - I_t / I_e + I_t$  qui dépendent, comme nous l'avons vu, uniquement des constantes de vitesse K et k (fig. I.2) pouvait nous apporter des renseignements sur la nature de l'équilibre entre les espèces A et B ainsi que sur les mécanismes mis en jeu, par comparaison avec les données de la littérature.

Les résultats des essais réalisés successivement dans l'hexane avec ou sans TMEDA, dans l'éther et le THF avec ou sans TMEDA sont rapportés dans le tableau I.4.

Tableau I.4.

Influence du solvant sur la condensation de l'éther  
Ph-C $\equiv$ C-CH<sub>2</sub>OMe avec Ph-CHO.

Essai	Solvant (a)	II %	I <sub>e</sub> %	I <sub>t</sub> %	$\frac{I}{II}$	$\frac{I_e - I_t}{I_e + I_t}$	Rdt %
1	THF + TMEDA (b)	16	57	27	5,2	0,36	60
2	THF	22	52	26	3,5	0,33	66
3	Et <sub>2</sub> O	63	24	13	0,57	0,30	60
4	Hexane + TMEDA (b)	50	29	21	1,0	0,16	45
5	Hexane (c)	75	13	12	0,33	0,04	15

(a) dont 10 cc d'hexane

(b) 1 équivalent

(c) temps de métallation 3 h.

Ces essais ont permis d'observer que, dans l'hexane (essai 5) la métallation est lente. On récupère, après 3 h de contact, encore de l'éther de départ. Notons que dans ce solvant, avec ou sans TMEDA (essais 4 et 5), la solution de l'organolithien n'est pas homogène à  $-78^{\circ}\text{C}$ . Pour essayer d'améliorer les rendements, nous avons alors prolongé le temps de contact entre les réactifs (métallation et condensation) ou élevé la température ( $-40^{\circ}\text{C}$ ). Mais, probablement du fait de l'instabilité du carbanion et des réactions secondaires qui deviennent prépondérantes à température plus élevée, les rendements sont peu modifiés. Nous avons alors vérifié, sur plusieurs opérations, que les résultats dans les essais 4 et 5 sont reproductibles.

Par ailleurs, il a été constaté que la coloration de la solution devient plus intense de l'essai 5 à l'essai 1. Celle-ci a évolué du jaune pâle (essais 4 et 5) au rouge brique (essai 3), enfin au rouge sombre (essais 1 et 2). Ceci révèle une évolution dans la nature des paires d'ions présentes au fur et à mesure que la basicité du milieu augmente (49,50). Cette évolution se traduit également par une modification de la régiosélectivité et de la stéréosélectivité comme on peut le constater dans le tableau. Dans le THF, avec ou sans TMEDA, la proportion d'alcool allénique diminue par rapport à l'essai dans l'éther, moins solvatant vis-à-vis du cation lithium, et bien entendu dans l'hexane, solvant moins basique.

Dans l'hexane, avec ou sans TMEDA, c'est-à-dire en milieu peu polaire, la stéréosélectivité est négligeable, tandis qu'en milieu basique (essais 1 à 3) elle est voisine de 0,33.

Signalons enfin que plusieurs tentatives de condensation en présence d'un équivalent de HMPT ont échoué. Dans ce cas, on ne récupère que des produits secondaires. Comme nous ne connaissons pas la constante de l'équilibre dans ces différents milieux, ni les vitesses relatives des réactions, il est difficile de choisir parmi toutes les possibilités envisagées dans la figure I.2 celle qui rend compte des résultats précédents. On peut cependant supposer, en accord avec les données de la littérature (34,43,51) que, dans un hydrocarbure :

- le dérivé lithié existe à l'état de paires d'ions intimes à charge localisée sous la forme d'une seule espèce;
- et que l'alcool est obtenu principalement dans ces conditions avec rétention de la structure de l'organométallique.

Ceci impliquerait, puisque c'est l'alcool II qui prédomine (essai 5), que l'organolithien est de structure allénique. On devrait alors observer pour l'alcool acétylénique, s'il résultait du mécanisme  $\text{SE}'_2$ , une stéréosélectivité proche de celle obtenue avec le zincique correspondant qui, comme nous le

verrons, est de structure allénique. Or ce n'est pas le cas puisque la valeur du rapport  $I_e - I_t / I_e + I_t$  est très faible ici, tandis qu'avec le zincique elle est de 0,60 (chapitre II.3). On peut donc supposer : soit que le mécanisme  $SE'_2$  n'est plus stéréosélectif en milieu peu polaire, soit que le dérivé lithié n'est pas allénique mais propargylique.

Cette dernière hypothèse supposerait que la réaction avec transposition ( $SE'_2$ ) qui conduit à l'alcool allénique est plus rapide que celle avec rétention ( $SE_2$ ) qui donne l'alcool acétylénique minoritaire, ce qui est en général observé pour ce type de réaction (3,52).

La possibilité d'un mécanisme  $SE_2$ , à partir de la forme propargylique B, pourrait, en outre, expliquer l'absence de stéréosélectivité dans les essais 4 et 5. En effet, il a été observé avec des organomagnésiens saturés qui ne peuvent pas réagir en  $SE'$  que le mécanisme de substitution électrophile avec les aldéhydes n'est pas stéréosélectif (31,53).

Nous avons, pour notre part, constaté que la condensation du dérivé lithié de l'éther benzylique avec le benzaldéhyde donne dans le THF un mélange

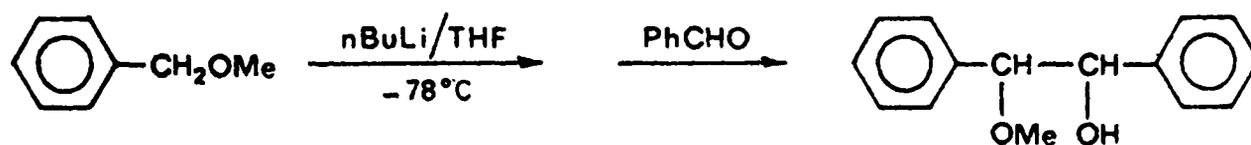


Figure I-9.

érythro + thréo

d'éthers alcools érythro et thréo en proportion égale (fig. I.9).

Il est connu par ailleurs que, dans un solvant basique comme le THF, avec ou sans TMEDA, les espèces métallées RLi existent principalement sous forme de paires d'ions séparées par le solvant, à côté de paires d'ions de contact (42,49,54). Dans ces milieux, le cation  $Li^+$  qui peut accepter 4 doublets d'électrons p est fortement solvaté, la polarisation du carbanion  $R^-$  s'affaiblit : la charge peut alors se délocaliser sur le système insaturé (55,56). Il est, par exemple, admis que dans le THF l'allyllithium possède une structure à charge délocalisée (57) (fig.I-10). Celle-ci a pu être vérifiée récemment par le calcul INDO (58).

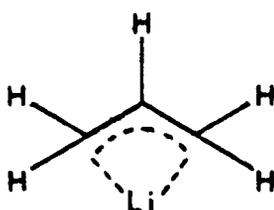


Figure I-10.

Cependant, une symétrie telle que celle du carbanion allylique n'existe plus dans le monoanion du propyne  $\text{H}-\overset{\ominus}{\text{C}}=\overset{\ominus}{\text{C}}-\text{CH}_2$  et encore moins, a fortiori, dans celui d'un éther propargylique  $\text{R}-\overset{\ominus}{\text{C}}=\overset{\ominus}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{OR}^1$ . Il est donc difficile d'envisager pour ce dernier l'existence d'une espèce telle que celle représentée sur la figure I.10. Il est toutefois possible de penser, comme cela a pu être observé avec un certain nombre de dérivés lithiés  $\alpha\beta$  insaturés (46,38), que l'organolithien existe dans ces milieux (essais 1 et 2) à l'état de paires d'ions à charge partiellement délocalisée sous les formes isomères A et B (fig.I.2). De plus, il est raisonnable de supposer, comme cela est admis pour la plupart des organomagnésiens propargyliques, que les formes A et B sont en équilibre.

Dans ces conditions, la formation des alcools alléniques II et acétyléniques I peut s'expliquer par le seul mécanisme  $\text{SE}'_2$  à partir de ces deux espèces métallées. La prépondérance de l'alcool acétylénique traduit alors :

- soit, dans l'hypothèse où les vitesses d'équilibration  $K_1$  et  $K_{-1}$  sont du même ordre de grandeur que  $k'_I$  et  $k'_{II}$ , un déplacement de l'équilibre vers la forme A favorisée par la présence du reste phénylé (56,59),

- soit, dans l'hypothèse plus probable d'une équilibration rapide entre A et B, une plus grande réactivité de A ( $k'_I > k'_{II}$ ).

Par ailleurs, la stéréosélectivité en faveur de l'alcool érythro ( $I_e$ ) laisse également prévoir, en accord avec notre hypothèse de travail, l'existence à partir de A du mécanisme  $\text{SE}'_2$ . La stéréosélectivité reste toutefois moins grande que celle obtenue à partir du zincique de cet éther. Ceci peut donc traduire :

- soit la participation du mécanisme  $\text{SE}_2$  dans la mesure où l'hypothèse avancée précédemment est exacte,

- soit l'influence d'autres facteurs que ceux purement stériques sur le déroulement stéréochimique de la réaction tel que le prévoit le mécanisme  $\text{SE}'_2$ .

Dans l'éther, la réactivité des dérivés lithiés est souvent différente de celle dans le THF (48). Celle-ci s'explique par une moins bonne solvation du cation  $\text{Li}^+$  dans l'éther. Cette différence de comportement se retrouve dans nos résultats quand on compare la régiosélectivité des essais 2 et 3. Leur interprétation est cependant difficile.

On peut supposer, étant donné la quantité élevée d'alcool allénique obtenu, que la polarisation de la liaison entre le carbanion propargylique et le cation  $\text{Li}^+$  est encore importante dans l'éther et que la charge reste localisée en grande partie sur ce site. En d'autres termes, l'équilibre

$\text{A} \xrightleftharpoons[\text{K}_{-1}]{\text{K}_1} \text{B}$  serait déplacé vers la forme B. Mais, dans la mesure où nous

envisageons la possibilité d'un mécanisme  $\text{SE}_2$  à partir de B, on devrait observer pour le rapport  $\text{I}_e - \text{I}_t / \text{I}_e + \text{I}_t$  une valeur proche de celle obtenue dans les essais 4 et 5 et non pas voisine de celles des essais 1 et 2. Ceci conduit donc à supposer :

- soit que le mécanisme  $\text{SE}_2$  intervient très peu dans l'éther,
- soit que les mécanismes  $\text{SE}_2$  ou  $\text{SE}'_2$  ne donnent pas la même stéréosélectivité suivant la nature du milieu. Dans ce cas, cela confirmerait que les facteurs stériques ne sont pas les seuls à jouer un rôle sur le déroulement stéréochimique de la réaction.

En définitive, les résultats de la condensation du dérivé lithié de l'éther  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OMe}$  sur le benzaldéhyde dans ces différents milieux ont permis de mettre en évidence l'importance du rôle du solvant sur la nature des produits de la réaction. On a pu observer dans les milieux peu ou non basiques que l'alcool allénique prédomine. On a également constaté dans les milieux non polaires une stéréosélectivité pratiquement nulle.

De plus, il apparaît qu'il n'existe pas de relation univoque entre la valeur des deux rapports qui caractérisent la régiosélectivité et la stéréosélectivité. Il est donc difficile de tirer des conclusions définitives sur le plan du mécanisme de la réaction. Il faudrait pour cela connaître la valeur relative des différentes constantes de vitesse. Nous pouvons simplement supposer que dans le THF les deux formes A et B de l'organolithien sont en équilibre rapide et réagissent principalement par un mécanisme  $\text{SE}'_2$ . Dans un solvant non basique seule existerait la forme propargylique B, laquelle réagirait en partie par un mécanisme  $\text{SE}'_2$  et par un mécanisme  $\text{SE}_2$ . Ce dernier conduirait avec le benzaldéhyde aux mélanges des alcools  $\text{I}_e$  et  $\text{I}_t$  avec absence de stéréosélectivité.

Notons enfin, du point de vue synthétique, que la condensation dans l'éther peut constituer un moyen pour atteindre des composés furannique et dihydrofurannique.

CHAPITRE I - 3.

INFLUENCE DE LA NATURE DES SUBSTITUANTS R' ET R'' DU COMPOSE CARBONYLE.

Il est connu que le type de carbanion ambident étudié ici conduit préférentiellement au dérivé propargylique ou allénique selon la nature de l'agent électrophile (8-20,60,62).

A partir du dérivé lithié des éthers propargyliques  $R-C\equiv C-CH_2OR^1$  MANTIONE et LEROUX (11,13b), puis COREY (12) récupèrent, après hydrolyse, un mélange d'éther allénique  $RCH=C=CHOR^1$  et acétylénique  $R-C\equiv C-CH_2OR^1$ . Par action d'un halogénure d'alkyle  $R'X$  sur un dérivé lithié, MANTIONE obtient l'isomère allénique  $RR'C=C=CHOR^1$  pratiquement seul. Nous avons vu précédemment que l'éther  $PhC\equiv CCH_2OMe$  conduit avec le benzaldéhyde au mélange des alcools alléniques II et acétyléniques I.

Devant la disparité de ces résultats, il est difficile de reconnaître le rôle joué respectivement par la nature du carbanion et celle de l'agent électrophile sur la régiosélectivité.

Si l'on se réfère aux résultats de la littérature, en série allylique non hétérosubstituée (21,63,64), on peut admettre que pour un même dérivé organométallique c'est la taille des substituants du carbonyle qui détermine le site de la réaction. En général, l'addition sur un carbonyle  $R'R''CO$  s'effectue par le site portant le substituant R (fig. I. 6) pour conduire à l'alcool  $R'R''C(OH)-CHR-CH=CH_2$ . Quand les restes R' et R'' du carbonyle deviennent volumineux, la proportion de l'autre alcool  $R'R''C(OH)-CH_2CH=CHR$  augmente.

En série propargylique, il a été mis en évidence, notamment dans le cas des organométalliques alléniques ( $M \neq Li$ ) issus du bromure de propargyle, que l'encombrement du carbonyle favorise la formation d'alcool allénique (36, 65). De plus, cet alcool tend également à devenir plus abondant quand l'électrophilie du carbonyle diminue (36). Il apparaît donc qu'interviennent aussi les facteurs électriques liés à la nature des substituants du carbonyle.

Avec les organolithiens propargyliques, l'étude systématique de la régiosélectivité et de la stéréosélectivité en fonction de la nature des substituants du carbonyle n'avait pas été faite. Or une telle étude était susceptible de nous renseigner sur les facteurs qui contrôlent le déroulement de la réaction.

Sur le plan du mécanisme, cette étude pouvait, par ailleurs, apporter des précisions sur l'équilibre entre les deux formes A et B de l'organolithien et sur les mécanismes mis en jeu. En effet, nous pouvons supposer, dans la mesure où seul intervient le mécanisme  $SE'_2$  à partir des formes A et B (fig.I.2) et à condition que l'équilibration soit lente vis-à-vis de la substitution, qu'un changement de composé carbonylé ne doit pas modifier grandement le rapport I/II. Celui-ci reflétera alors la proportion des espèces A et B à l'équilibre.

Il est cependant plus raisonnable de supposer, en accord avec les résultats du chapitre précédent, que l'équilibration dans le THF est rapide devant les vitesses  $k'_I$  et  $k'_{II}$ . Dans ces conditions, l'évolution du rapport I/II traduira celle du rapport des vitesses  $k'_I/k'_{II}$  qui pourra dépendre des facteurs électriques ou (et) stériques des substituants R' et R". Toujours dans l'hypothèse où seul intervient le mécanisme  $SE'_2$  tel qu'il est envisagé sur la figure 2, le rapport  $I_e - I_t / I_e + I_t$  devrait quant à lui dépendre de la différence de taille des restes R' et R".

Si, par contre, le mécanisme  $SE'_2$  n'est pas le seul à intervenir dans la formation des alcools  $I_e$ ,  $I_t$  et II, il deviendra plus difficile d'établir des relations entre ces divers paramètres et la valeur des rapports I/II et  $I_e - I_t / I_e + I_t$ .

Afin de chercher à vérifier ces différentes hypothèses, on a donc étudié simultanément la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la réaction du dérivé lithié de l'éther Ph-C≡C-CH<sub>2</sub>OMe vis-à-vis de divers composés carbonylés. A partir des résultats rapportés dans le tableau I.5 plusieurs constatations peuvent être faites aussi bien en ce qui concerne la régiosélectivité que la stéréosélectivité.

### Régiosélectivité.

On remarque que celle-ci varie énormément avec la nature du composé carbonylé. On obtient de 16% à 65% d'alcool allénique quand on passe de la benzophénone (essai 1) à la pinacolone (essai 6). Ce résultat semble en accord avec une équilibration rapide entre les espèces A et B dans la mesure où seul intervient un mécanisme  $SE'_2$ .

Par ailleurs, on observe que si la proportion d'alcool allénique augmente avec la taille des restes R' et R" quand le carbonyle est successivement PhCHO, tBuCHO, MePhCO et Me<sub>2</sub>BuCO, elle redevient très faible avec la benzophénone d'encombrement voisin de la pinacolone. Par contre, avec la cyclohexanone et la pinacolone qui ont des volumes différents, la valeur du rapport I/II est la même.

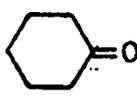
Il est donc difficile ici d'établir une relation entre l'encombrement du carbonyle et la régiosélectivité comme cela a été souvent observé dans d'autres réactions de ce type (21,36,63,65).

Si maintenant, au lieu de considérer les facteurs stériques, on classe d'un côté les aldéhydes (essais 2 et 3) et, d'un autre côté les méthyles cétones correspondantes (essais 4 et 6), on observe que la proportion d'alcool allénique est plus élevée avec les cétones qu'avec les aldéhydes. C'est cependant, comme on l'a vu ci-dessus, avec la benzophénone que l'alcool allénique est le moins abondant.

Ce dernier résultat conduit à penser que la présence d'un reste phényle favorise la formation d'alcool propargylique.

Tableau I.5.

Influence du carbonyle sur la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la condensation du lithien de l'éther  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OMe}$ .

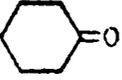
essai	carbonyle	II %	$I_e$ %	$I_t$ %	$\frac{I}{II}$	$\frac{I_e - I_t}{I_e + I_t}$	Rdt %	$\frac{*I_e - I_t}{I_e + I_t}$
1	$\text{Ph}_2\text{CO}$	16	-	-	5,2	-	70	-
2	$\text{PhCHO}$	22	52	26	3,5	0,33	66	0,60
3	$\text{tBuCHO}$	30	60	10	2,3	0,70	70	0,84
4	$\text{PhMeCO}$	40	45	15	1,5	0,50	65	-0,66
5		65	-	-	0,54	-	73	-
6	MetBuCO	65	11	24	0,54	-0,37	70	0,28

Solvant : THF.

\* à partir du dérivé zincique cf. tableau II.6.

Or un phényle peut se distinguer d'un reste saturé, entre autres, par un effet inductif de signe opposé. Si l'on classe alors les dérivés carbonylés par polarité décroissante en considérant les effets inductifs donateurs  $\sigma^*$  (68a) des substituants  $R'$  et  $R''$ , on constate (tableau I.6) que

Tableau I.6.

	MetBuCO		tBuCHO	PhMeCO	PhCHO	Ph <sub>2</sub> CO
% II	65	65	30	40	22	16
$\Sigma\sigma^*$ (a)	-0,30	-0,26	+0,20	+0,60	+1,10	+1,20
$q_c^{(b)}$ total	-	0,338	<sup>(c)</sup> 0,274	0,324	0,258	-

(a) réf. 68a. (b) complexé par Li<sup>+</sup> (93) (c) iPrCHO.

la proportion d'alcool allénique diminue, sauf avec l'acétophénone. Il apparaît donc que les facteurs électriques liés à la nature des substituants du carbonyle l'emportent sur les facteurs stériques dans l'orientation de la substitution.

Pendant que nous développons ce travail, quelques résultats obtenus à partir d'organolithiens allyliques sont venus confirmer l'importance des facteurs électriques sur la régiosélectivité de leur réaction vis-à-vis des carbonyles. On peut remarquer à ce propos que, dans ces exemples, le rôle des facteurs stériques se trouve atténué par la présence d'un hétérosubstituant sur le système carbanionique comme c'est le cas avec le gem-dichloroallyl-lithium (69) ou le sulfure de phosphore (70). Un autre exemple de l'importance des facteurs électriques est donné par la comparaison d'aldéhydes aromatiques différemment substitués en para (71) dont l'encombrement varie peu, par conséquent, au niveau du site réactionnel.

### Stéréochimie.

Les résultats du tableau I.5 montrent que l'on obtient préférentiellement l'isomère érythro dans les essais 2, 3 et 4 tandis que c'est l'isomère thréo qui prédomine dans l'essai 6. On remarque également que la stéréosélectivité est plus importante avec l'acétophénone qu'avec le benzaldéhyde. Enfin, si

on compare les résultats stéréochimiques de ce tableau avec ceux du tableau II.6 obtenus à partir du dérivé zincique correspondant, on constate pour le dérivé lithié :

- que la stéréosélectivité est plus faible avec les aldéhydes (essais 2 et 3),
- et qu'avec les cétones (essais 4 et 6) il y a inversion de la stéréochimie.

Il apparaît donc, à l'examen de ces résultats, que notre hypothèse de travail, qui supposait que seul intervient dans la formation des alcools  $I_e$  et  $I_t$  le mécanisme  $SE'_2$  tel qu'il est représenté sur la figure 2, s'applique difficilement ici. En effet, on devait s'attendre à ce que la proportion de chaque diastéréoisomère dépende de la taille relative des restes  $R'$  et  $R''$  du carbonyle. Ceci semble vérifié si l'on ne considère que les essais 2 et 3, mais ne l'est plus avec l'acétophénone (essai 4) puisque la stéréosélectivité est plus importante qu'avec le benzaldéhyde (essai 2) alors que la différence d'encombrement entre  $R'$  et  $R''$  est moindre dans le premier cas que dans le second.

De même avec la pinacolone (essai 6), on devrait obtenir, à la place de l'isomère thréo, de préférence l'isomère érythro puisque le tertio-butyle est plus encombrant que le méthyle.

On pouvait alors se demander si, dans le cas de l'acétophénone et de la pinacolone, les résultats obtenus n'étaient pas dus à une réversibilité de la réaction, au stade des alcoolates lithiés, qui conduirait au diastéréoisomère le plus stable thermodynamiquement. Il a été en effet constaté, en série allylique (72), que l'encombrement du carbonyle pouvait favoriser une telle réversibilité. Afin de vérifier ce point, nous avons remis dans les conditions de la réaction un mélange d'éther alcool acétylénique  $Ph-C\equiv C-CH(OMe)C(OH)MeBu$  dans lequel le rapport  $I_e - I_t / I_e + I_t = 0,60$  diffère de celui obtenu dans l'essai 6. Au bout de 6 h de contact à température ordinaire, on récupère, après hydrolyse, le mélange en proportion inchangée. Ceci confirme dans notre cas que les cétones, même encombrées, conduisent comme les aldéhydes aux produits cinétiques. Il faut donc rechercher ailleurs une explication aux résultats précédents.

Il est peu probable que des effets de répulsion d'ordre électrique entre les restes méthoxy,  $R'$  et  $R''$ , interviennent de façon notable surtout si l'on considère l'essai avec la pinacolone qui ne comporte que des substitués saturés.

Ajoutons qu'il est également difficile à l'aide de notre hypothèse de travail d'expliquer l'influence importante du cation sur la stéréochimie. Nous pouvons en effet concevoir qu'en passant du lithium au zinc, la stéréosélectivité puisse augmenter comme c'est le cas ici avec les aldéhydes et comme cela a été observé par ailleurs quand le métal devient moins électropositif (31,73). Par contre, il est plus difficile d'admettre que la stéréochimie s'inverse avec l'acétophénone et la pinacolone comme on l'a vu précédemment.

En définitive, à moins de supposer que le mécanisme  $SE'_2$  n'est pas le seul à intervenir dans la formation des alcools acétyléniques  $I_e$  et  $I_t$ , il apparaît à l'examen des résultats précédents que l'on ne peut pas expliquer la stéréochimie de la réaction dans le cas du dérivé lithié à partir de l'hypothèse de travail. On est donc amené à envisager :

- soit l'intervention d'un second mécanisme qui serait en concurrence avec le mécanisme  $SE'_2$  déjà proposé,
- soit un mécanisme tout différent.

Dans le chapitre précédent, on a déjà supposé que la formation de l'alcool acétylénique pouvait résulter en partie d'un mécanisme  $SE_2$  à partir de la forme B de l'organolithien. Si c'était le cas, il faudrait, pour rendre compte de l'inversion de stéréochimie avec la pinacolone, que ce mécanisme conduise préférentiellement au diastéréoisomère thréo et devienne prépondérant. Rien ne permet de vérifier ce dernier point, c'est-à-dire  $k_I > k'_I$  (fig.I.2). Quant au premier point, il nous ramène au problème de la stéréochimie des substitutions électrophiles sur un carbanion de structure  $sp^3$ . Or on a déjà vu que les résultats sont peu nombreux avec les organométalliques saturés (31b,53).

Bien qu'il ne s'agisse pas ici, à proprement parler, d'induction asymétrique, puisque les deux atomes de carbones asymétriques sont reliés par la liaison nouvellement formée, des considérations analogues à celles exposées par CRAM (75) et CORNFORTH (76) et illustrées sur la figure I.11 permettraient d'expliquer comment la réaction peut conduire préférentiellement à l'isomère thréo.

Etant donné la présence du reste éther et de la triple liaison, on peut supposer ici que les modèles cycliques et dipolaires sont les plus probables.

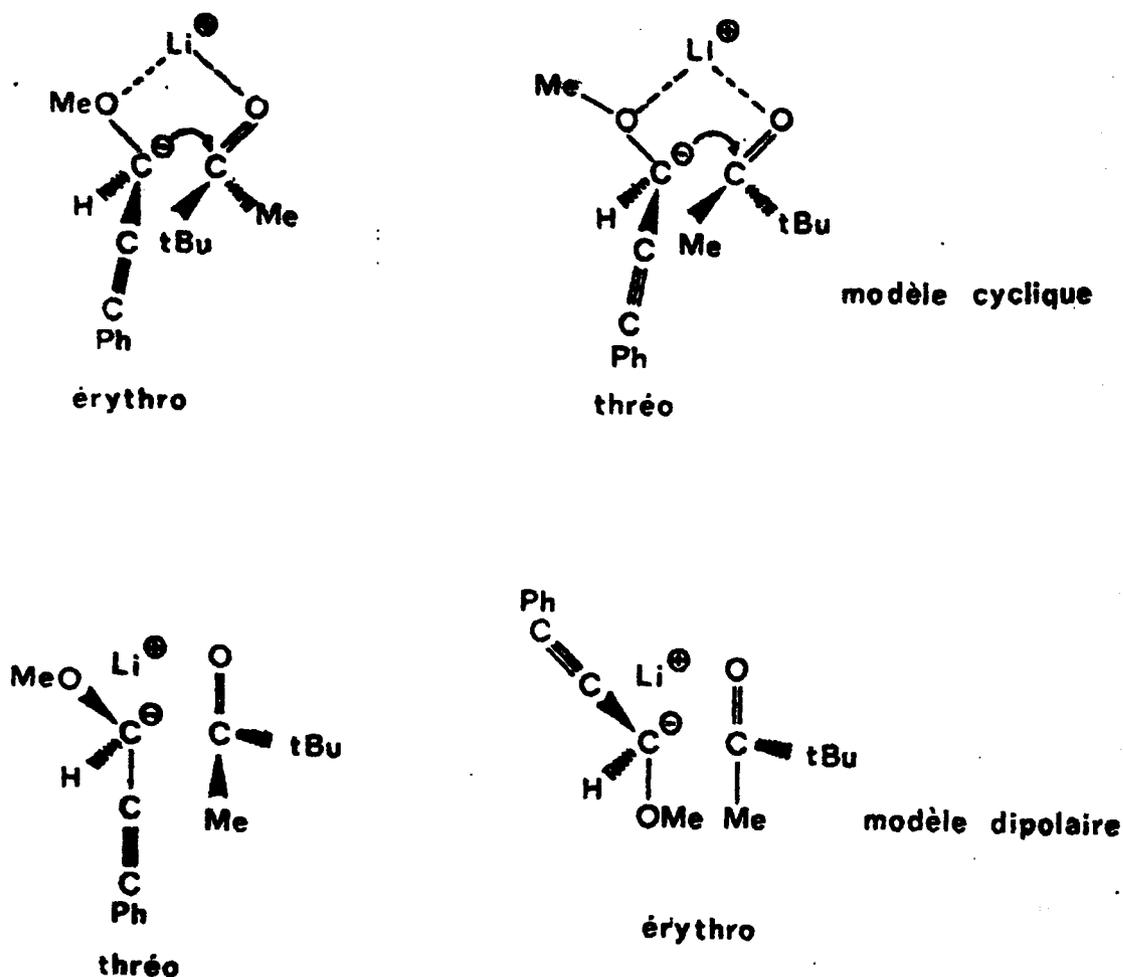


Fig. I.11.

Dans le modèle cyclique, l'état de transition stériquement favorisé est celui qui conduit à l'isomère thréo. Dans le modèle dipolaire, suivant que l'on considère la polarité de la triple liaison ou du reste éther, l'état de transition favorisé conduit respectivement à l'isomère thréo ou érythro. On conçoit dans ces conditions que les résultats stéréochimiques soient complexes à interpréter dans la mesure où il peut y avoir compétition entre ces modèles.

En définitive, il s'avère que la régiosélectivité de la réaction de condensation du lithien de l'éther  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OMe}$  avec divers composés carbonyles  $\text{R}'\text{R}''\text{CO}$  est contrôlée principalement par les facteurs électriques liés à la nature des restes  $\text{R}'$  et  $\text{R}''$  et non par leur encombrement.

Quant à la stéréosélectivité, elle ne peut être rationalisée simplement à l'aide de l'hypothèse de travail. Celle-ci ne prenait en considération que l'existence du mécanisme  $SE'_2$  et l'influence de l'encombrement relatif des restes R' et R". Si ce mécanisme intervient, il pourrait être concurrencé par l'existence d'un mécanisme  $SE_2$  qui offre une explication aux résultats stéréochimiques obtenus ici.

---

CHAPITRE I - 4.

INFLUENCE DES RESTES R ET R<sup>1</sup> SUR LA REACTIVITE DU  
LITHIEN DES ETHERS R-C≡C-CH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup> AVEC LE PhCHO.

En général, les réactions de substitution électrophile sur les dérivés organométalliques allyliques ou propargyl-allényliques sont contrôlées aussi bien par les facteurs électroniques que stériques liés aux substituants de l'espèce carbanionique.

Avec les réactifs nucléophiles ambivalents de type allylique, quand les paramètres électriques des substituants situés sur les centres  $\alpha$  et  $\gamma$  (fig.I.12) ont des effets négligeables (R et R<sup>1</sup> saturés) ou voisins (R = R<sup>1</sup>), l'addition d'un composé carbonylé sur l'un ou l'autre site est essentiellement contrôlée par les facteurs stériques.

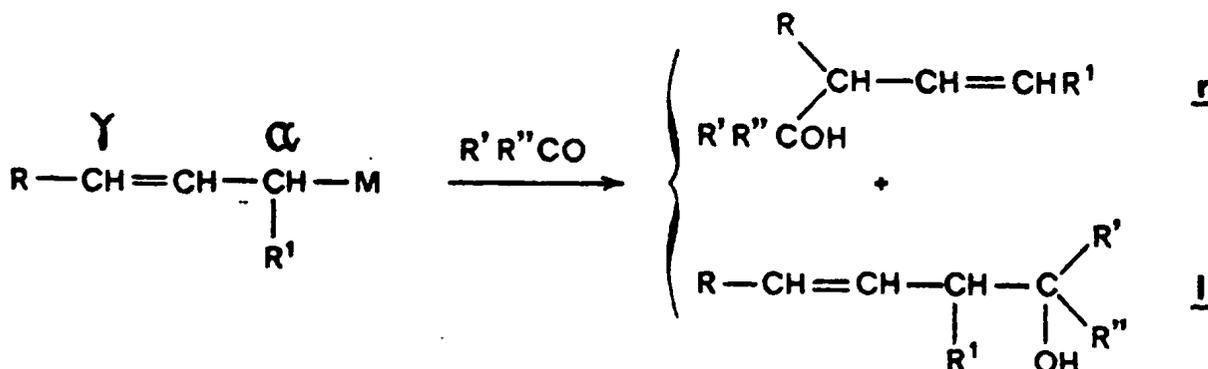


Figure I.12.

Ainsi les dérivés métallés dans lesquels R<sup>1</sup> = H et R = alkyle ou phényle réagissent avec les carbonyles peu encombrés (21) principalement par un mécanisme SE'<sub>2</sub> (M ≠ Li) pour donner l'alcool ramifié I. La proportion de celui-ci diminue soit avec l'encombrement de R, soit avec celui des restes R' et R'' du carbonyle.

Ceci est différent si le réactif nucléophile porte, sur un des sites, un hétérosubstituant (77). Dans ce cas, il y a compétition entre les facteurs stériques et électriques. On admet que ces derniers influencent la répartition

de la charge sur le système insaturé. On peut envisager, dans le cas des éthers propargyliques  $R-C\equiv C-CH_2OR^1$ , une compétition entre les effets électroniques des restes alcoxy et R de l'acétylène et leurs effets stériques. Il était par conséquent intéressant de voir quel est, parmi ces facteurs, celui qui a la plus grande importance sur le déroulement de la réaction. Ceci pouvait avoir un intérêt du point de vue synthétique, dans la mesure où, en modifiant la nature du reste  $R^1$  de la fonction éther, il est possible d'accroître dans le mélange la proportion d'alcool allénique, donc celle du dérivé furannique qui en résulte.

Sur le plan du mécanisme nous pouvions aussi obtenir par cette étude quelques renseignements nouveaux nous permettant de vérifier les hypothèses avancées jusqu'ici. Les résultats du chapitre précédent nous ont, en effet, conduits à supposer que la régiosélectivité pouvait être fonction de la polarité du carbonyle. Si cela est exact, il est logique de s'attendre à ce que le rapport I/II dépende aussi de la densité de charge relative portée par les deux carbones  $\alpha$  et  $\gamma$ . Nous devrions alors observer, pour un même composé carbonylé, une relation entre la valeur du rapport I/II et les effets électriques du reste R.

Sur le plan de la stéréosélectivité, on doit s'attendre, si l'alcool acétylénique I résulte uniquement du mécanisme  $SE'_2$  proposé au départ, à ce que la stéréosélectivité augmente avec la taille du reste  $R^1$ . Par contre si, comme nous l'avons supposé, un mécanisme  $SE_2$  intervient, la valeur du rapport  $I_e - I_t / I_e + I_t$  dépendra du degré de participation de ce mécanisme et par conséquent de la nature du substituant R de l'acétylène.

#### Influence du substituant R de l'acétylène.

Pour vérifier ces hypothèses, on a, en premier lieu, condensé différents éthers méthylique propargyliques  $R-C\equiv C-CH_2OMe$  avec le benzaldéhyde. Les valeurs des rapports I/II et  $I_e - I_t / I_e + I_t$  des essais pour lesquels R = Ph, Me,  $nC_5H_{11}$ , tBu et  $Me_3Si$  sont reportées dans le tableau I.7.

Signalons tout d'abord que les éthers dans lesquels R est un reste alkylé (essais 2, 3 et 4) donnent moins de produits secondaires que ceux dans lesquels R = Ph ou  $Me_3Si$  (essais 1 et 5). Dans le cas où R =  $Me_3Si$ , on obtient, à côté des alcools I et II, un autre produit dans une proportion voisine de 20%. Le spectre de RMN du mélange brut (voir partie expérimentale) permet de supposer qu'il s'agit de l'éther d'énol (a)  $Me_3Si-C\equiv C-\underset{MeO}{\underset{|}{C}}=CHPh$ . Du fait de son manque de stabilité, nous n'avons pas pu l'isoler à l'état pur. Néanmoins, pour essayer de confirmer sa structure, nous avons effectué la coupure alcaline

du reste silylé sur un mélange contenant 90% de ce produit. On obtient alors un dérivé dont le spectre RMN satisfait à la structure de l'éther d'énol H-C≡C-C(OMe)=CHPh attendu (voir partie expérimentale).

Nous n'avons pas, pour le moment, cherché à expliquer la formation de ce composé puisque là n'était pas notre but. Nous avons cependant observé que la proportion de celui-ci dans le mélange augmente avec le temps de métallation et est indépendante du temps de réaction avec le benzaldéhyde (tableau I.8).

Tableau I.7.

Influence du substituant R de l'acétylène sur la condensation des éthers R-C≡C-CH<sub>2</sub>OMe avec PhCHO.

essai	R	II %	I <sub>e</sub> %	I <sub>t</sub> %	$\frac{I}{II}$	$\frac{I_e - I_t}{I_e + I_t}$	Rdt %
1	Ph	22	52	26	3,5	0,33	66
2	Me	41	41	18	1,4	0,39	70
3	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	37	42	21	1,7	0,33	70
4	t-Bu	20	49	31	4,0	0,22	75
5	Me <sub>3</sub> Si (a)	43	30	27	1,3	0,06	65

(a) temps de métallation : 20 mn.

Tableau I.8.

Influence du temps de métallation et de condensation de l'éther Me<sub>3</sub>SiC≡C-CH<sub>2</sub>OMe avec PhCHO.

essai	t mn tBuLi	t mn PhCHO	$\frac{I_e - I_t}{I_e + I_t}$	$\frac{I}{II}$	a %	Rdt %*
1	20	180	0,06	1,3	0	65
2	20	15	0,0	1,7	0	67
3	30	30	0,0	1,1	7	62
4	60	180	0,08	1,6	19	60
5	90	180	0,08	1,5	30	50

Solvant : THF. \* I + II + a

On remarque, par ailleurs, que la valeur des rapports  $I/II$  et  $I_e - I_t / I_e + I_t$ , qui n'est pas toujours parfaitement reproductible ici, reste indépendante de la quantité d'éther d'énol formé. Celui-ci ne se forme donc pas aux dépens d'un des alcoolates. Par contre, il semble que la formation du composé a est liée à la présence du reste méthoxy. En effet, avec les éthers  $Me_3Si-C\equiv C-CH_2OtBu$  et  $Me_3Si-C\equiv C-CH_2OTHP$ , on n'a pas pu observer la formation de dérivé analogue. Notons aussi que dans l'éther le composé a ne se forme pas, même à partir de l'éther méthylique.

En définitive, comme pour un temps de métallation inférieur ou égal à 20 minutes, cet éther d'énol n'est pas décelable par RMN et que tout le produit de départ s'est métallé, on a effectué pour l'essai 5 (tableau I-7) la métallation dans ces conditions.

Si l'on examine maintenant dans le tableau I-7 les valeurs du rapport  $I/II$ , on constate qu'en remplaçant sur la fonction acétylénique  $R = Ph$  (essai 1) par un reste alkyle (essais 2 à 5), la proportion d'alcool allénique passe de 20% à 40%, sauf pour  $R = tBu$  (essai 4).

De plus, il semble en première approximation que les facteurs électriques l'emportent ici sur les facteurs stériques. En effet, pour interpréter ces résultats en fonction de l'encombrement de  $R$ , il faudrait supposer que la taille des restes phényle et triméthylsilyl est voisine respectivement de celle d'un  $tBu$  et d'un  $Me$ . Or, on peut supposer dans l'espèce A que le phényle est conjugué avec la double liaison allénique. Dans ces conditions les contraintes stériques vis-à-vis du carbonyle qui arrive dans l'axe de l'orbitale  $\pi$  liante du carbanion  $sp^2$  sont moindres qu'avec un reste  $tBu$ . Quant au groupement  $Me_3Si$  CHARTON (78) a calculé à partir des rayons de VAN DER WAALS que son encombrement est plus important que celui du  $tBu$  et a fortiori du  $Me$ . Par contre, si nous considérons les facteurs électroniques, il apparaît que le phényle qui est un reste attracteur (68) peut augmenter la densité de charge sur le carbone  $\gamma$  et défavoriser la formation d'alcool allénique si nous admettons toujours le mécanisme  $SE'_2$ . Un reste  $R = alkyle$  est au contraire donneur. Il facilite l'apparition d'une charge en  $\alpha$  du reste éther, donc la formation de l'espèce B, et par conséquent celle de l'alcool allénique  $II$  par le mécanisme  $SE'_2$ . C'est en effet ce que l'on peut observer à partir des résultats du tableau I.7, sauf avec l'essai 4 ( $R = tBu$ ). On peut toutefois tenir compte pour le reste  $tBu$  de la gêne stérique qu'il induit au niveau du carbone  $\gamma$ . Cet effet, dans ce cas, l'emporterait sur l'effet inductif.

CHAPITRE I - 4.

INFLUENCE DES RESTES R ET R<sup>1</sup> SUR LA REACTIVITE DU  
LITHIEN DES ETHERS R-C≡C-CH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup> AVEC LE PhCHO.

En général, les réactions de substitution électrophile sur les dérivés organométalliques allyliques ou propargyl-allényliques sont contrôlées aussi bien par les facteurs électroniques que stériques liés aux substituants de l'espèce carbanionique.

Avec les réactifs nucléophiles ambidents de type allylique, quand les paramètres électriques des substituants situés sur les centres α et γ (fig.I.12) ont des effets négligeables (R et R<sup>1</sup> saturés) ou voisins (R = R<sup>1</sup>), l'addition d'un composé carbonylé sur l'un ou l'autre site est essentiellement contrôlée par les facteurs stériques.

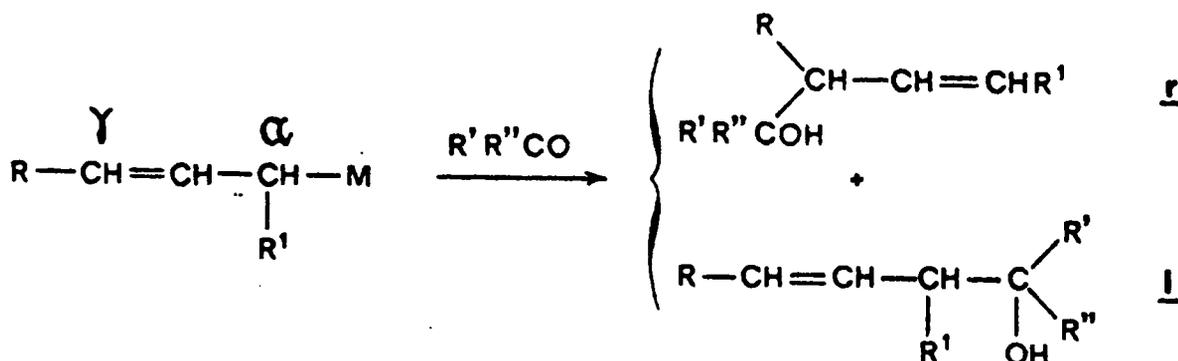


Figure I.12.

Ainsi les dérivés métallés dans lesquels R<sup>1</sup> = H et R = alkyle ou phényle réagissent avec les carbonyles peu encombrés (21) principalement par un mécanisme SE'<sub>2</sub> (M ≠ Li) pour donner l'alcool ramifié r. La proportion de celui-ci diminue soit avec l'encombrement de R, soit avec celui des restes R' et R'' du carbonyle.

Ceci est différent si le réactif nucléophile porte, sur un des sites, un hétérosubstituant (77). Dans ce cas, il y a compétition entre les facteurs stériques et électriques. On admet que ces derniers influencent la répartition

de la charge sur le système insaturé. On peut envisager, dans le cas des éthers propargyliques  $R-C\equiv C-CH_2OR^1$ , une compétition entre les effets électroniques des restes alcoxy et R de l'acétylène et leurs effets stériques. Il'était par conséquent intéressant de voir quel est, parmi ces facteurs, celui qui a la plus grande importance sur le déroulement de la réaction. Ceci pouvait avoir un intérêt du point de vue synthétique, dans la mesure où, en modifiant la nature du reste  $R^1$  de la fonction éther, il est possible d'accroître dans le mélange la proportion d'alcool allénique, donc celle du dérivé furannique qui en résulte.

Sur le plan du mécanisme nous pouvions aussi obtenir par cette étude quelques renseignements nouveaux nous permettant de vérifier les hypothèses avancées jusqu'ici. Les résultats du chapitre précédent nous ont, en effet, conduits à supposer que la régiosélectivité pouvait être fonction de la polarité du carbonyle. Si cela est exact, il est logique de s'attendre à ce que le rapport I/II dépende aussi de la densité de charge relative portée par les deux carbonés  $\alpha$  et  $\gamma$ . Nous devrions alors observer, pour un même composé carbonylé, une relation entre la valeur du rapport I/II et les effets électriques du reste R.

Sur le plan de la stéréosélectivité, on doit s'attendre, si l'alcool acétylénique I résulte uniquement du mécanisme  $SE_2$  proposé au départ, à ce que la stéréosélectivité augmente avec la taille du reste  $R^1$ . Par contre si, comme nous l'avons supposé, un mécanisme  $SE_2$  intervient, la valeur du rapport  $I_e - I_t / I_e + I_t$  dépendra du degré de participation de ce mécanisme et par conséquent de la nature du substituant R de l'acétylène.

#### Influence du substituant R de l'acétylène.

Pour vérifier ces hypothèses, on a, en premier lieu, condensé différents éthers méthyliques propargyliques  $R-C\equiv C-CH_2OMe$  avec le benzaldéhyde. Les valeurs des rapports I/II et  $I_e - I_t / I_e + I_t$  des essais pour lesquels  $R = Ph, Me, nC_5H_{11}, tBu$  et  $Me_3Si$  sont reportées dans le tableau I.7.

Signalons tout d'abord que les éthers dans lesquels R est un reste alkylé (essais 2, 3 et 4) donnent moins de produits secondaires que ceux dans lesquels  $R = Ph$  ou  $Me_3Si$  (essais 1 et 5). Dans le cas où  $R = Me_3Si$ , on obtient, à côté des alcools I et II, un autre produit dans une proportion voisine de 20%. Le spectre de RMN du mélange brut (voir partie expérimentale) permet de supposer qu'il s'agit de l'éther d'énol (a)  $Me_3Si-C\equiv C-\underset{MeO}{C}=CHPh$ . Du fait de son manque de stabilité, nous n'avons pas pu l'isoler à l'état pur. Néanmoins, pour essayer de confirmer sa structure, nous avons effectué la coupure alcaline



On remarque, par ailleurs, que la valeur des rapports I/II et  $I_e - I_t / I_e + I_t$ , qui n'est pas toujours parfaitement reproductible ici, reste indépendante de la quantité d'éther d'énol formé. Celui-ci ne se forme donc pas aux dépens d'un des alcoolates. Par contre, il semble que la formation du composé a est liée à la présence du reste méthoxy. En effet, avec les éthers  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OtBu}$  et  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OTHP}$ , on n'a pas pu observer la formation de dérivé analogue. Notons aussi que dans l'éther le composé a ne se forme pas, même à partir de l'éther méthylique.

En définitive, comme pour un temps de métallation inférieur ou égal à 20 minutes, cet éther d'énol n'est pas décelable par RMN et que tout le produit de départ s'est métallé, on a effectué pour l'essai 5 (tableau I-7) la métallation dans ces conditions.

Si l'on examine maintenant dans le tableau I-7 les valeurs du rapport I/II, on constate qu'en remplaçant sur la fonction acétylénique  $R = \text{Ph}$  (essai 1) par un reste alkyle (essais 2 à 5), la proportion d'alcool allénique passe de 20% à 40%, sauf pour  $R = \text{tBu}$  (essai 4).

De plus, il semble en première approximation que les facteurs électriques l'emportent ici sur les facteurs stériques. En effet, pour interpréter ces résultats en fonction de l'encombrement de R, il faudrait supposer que la taille des restes phényle et triméthylsilyl est voisine respectivement de celle d'un tBu et d'un Me. Or, on peut supposer dans l'espèce A que le phényle est conjugué avec la double liaison allénique. Dans ces conditions les contraintes stériques vis-à-vis du carbonyle qui arrive dans l'axe de l'orbitale  $\pi$  liante du carbanion  $\text{sp}^2$  sont moindres qu'avec un reste tBu. Quant au groupement  $\text{Me}_3\text{Si}$  CHARTON (78) a calculé à partir des rayons de VAN DER WAALS que son encombrement est plus important que celui du tBu et a fortiori du Me. Par contre, si nous considérons les facteurs électroniques, il apparaît que le phényle qui est un reste attracteur (68) peut augmenter la densité de charge sur le carbone  $\gamma$  et défavoriser la formation d'alcool allénique si nous admettons toujours le mécanisme  $\text{SE}'_2$ . Un reste  $R = \text{alkyle}$  est au contraire donneur. Il facilite l'apparition d'une charge en  $\alpha$  du reste éther, donc la formation de l'espèce B, et par conséquent celle de l'alcool allénique II par le mécanisme  $\text{SE}'_2$ . C'est en effet ce que l'on peut observer à partir des résultats du tableau I.7, sauf avec l'essai 4 ( $R = \text{tBu}$ ). On peut toutefois tenir compte pour le reste tBu de la gêne stérique qu'il induit au niveau du carbone  $\gamma$ . Cet effet, dans ce cas, l'emporterait sur l'effet inductif.

Mais si cette explication est valable, on aurait dû, avec  $R = \text{Me}_3\text{Si}$ , constater aussi une diminution de la proportion de l'isomère allénique, ce qui n'est pas le cas. Ce résultat est d'autant plus surprenant qu'on aurait pu s'attendre à ce qu'un reste  $\text{Me}_3\text{Si}$ , comme le phényle, stabilise aussi le carbanion sous la forme allénique A par recouvrement des orbitales  $p^\pi$   $d^\pi$  entre l'atome de silicium et le carbanion, comme cela a déjà été postulé par ailleurs (79). On doit donc admettre que cette possibilité ne joue pas un grand rôle ici et que l'effet inductif donneur du reste  $\text{Me}_3\text{Si}$  (68b) l'emporte sur son encombrement.

Afin de confirmer l'influence particulière de ce groupement sur la répartition des produits de la réaction, on a effectué la même réaction à partir de l'éther  $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OtBu}$ . Si l'on compare alors la régiosélectivité (I/II = 2,3) avec celle obtenue à partir de l'éther  $\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{OtBu}$  (I/II = 3,3) (tableau I-9 essai 3), on constate, également dans ce cas, que la présence du reste silylé favorise, contrairement au phényle, la formation de l'alcool allénique II.

Si l'on observe maintenant la valeur du rapport  $I_e - I_t / I_e + I_t$ , il est intéressant de constater qu'il varie aussi avec la nature du reste R. Pour les essais 1 à 3 dans lesquels  $R = \text{Ph}$ ,  $\text{Me}$  et  $n\text{C}_5\text{H}_{11}$ , la stéréosélectivité reste sensiblement constante, tandis que, dans l'essai 4 ( $R = \text{tBu}$ ), elle diminue et devient négligeable dans l'essai 5 avec  $R = \text{Me}_3\text{Si}$ .

En envisageant seulement comme hypothèse le mécanisme  $\text{SE}'_2$  proposé au départ, on ne voit pas quelle peut être l'influence du substituant R de l'acétylène sur la stabilité relative des deux états de transition diastéréoisomères, puisqu'il est situé loin du site réactionnel (fig. 2).

On est donc encore une fois amené à supposer qu'il existe un autre état intermédiaire conduisant à l'alcool acétylénique avec une stéréochimie différente de celle prévue par le mécanisme précédent. On conçoit, dans ces conditions, suivant la nature de R, que l'un ou l'autre de ces mécanismes soit favorisé et que l'évolution du rapport  $I_e - I_t / I_e + I_t$  ne corresponde plus seulement aux variations des facteurs électriques et stériques des restes  $R'$ ,  $R''$  et  $R^1$ .

Pour ce mécanisme on peut, comme précédemment, envisager un processus  $\text{SE}_2$  à partir de la forme B de l'organolithien. La participation de ce processus dans les essais 4 et 5 se trouverait favorisée par l'effet inductif donneur des restes  $\text{tBu}$  et  $\text{Me}_3\text{Si}$  qui tend à stabiliser le carbanion sous la forme propargylique B.

Il semble cependant que cette hypothèse est trop simpliste car on devrait observer dans ce cas une relation entre l'augmentation de la proportion de l'alcool allénique et la baisse de stéréosélectivité. Or ceci est loin d'être vérifié dans tous les essais effectués jusqu'ici.

Influence du substituant R<sup>1</sup> de la fonction éther.

Si, comme on vient de le voir, la nature du reste R influence la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la réaction, le substituant R<sup>1</sup> de la fonction éther devrait quant à lui influencer principalement la stéréosélectivité. Celui-ci est, en effet, proche du site réactionnel lors de la formation des alcools I. Il peut donc, par son encombrement, affecter la stabilité relative des deux états de transition diastéréoisomères tels qu'ils sont prévus dans le mécanisme SE'<sub>2</sub>.

La valeur du rapport I/II, par contre, ne devrait pas beaucoup varier dans la mesure où, comme on l'a vu, ce sont principalement les facteurs électriques qui gouvernent la régiosélectivité; or l'effet inductif d'une fonction éther est peu affecté par la nature de R<sup>1</sup> (68b).

Afin de voir si ces hypothèses sont vérifiées, nous avons condensé les dérivés lithiés des éthers Ph-C≡C-CH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup> dans lesquels R<sup>1</sup> = Me, Et, tBu et THP avec le benzaldéhyde.

Les résultats rassemblés dans le tableau I.9 mettent en évidence, d'une part que la régiosélectivité est peu affectée par la nature de l'éther et, d'autre part, que la stéréosélectivité augmente avec la taille croissante de R<sup>1</sup>. Il apparaît par conséquent que les hypothèses précédentes sont confirmées.

Tableau I.9.

Influence du reste R<sup>1</sup> sur la condensation des éthers  
Ph-C≡C-CH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup> avec PhCHO.

essai	R <sup>1</sup>	II %	I <sub>e</sub> %	I <sub>t</sub> %	$\frac{I}{II}$	$\frac{I_e - I_t}{I_e + I_t}$	Rdt %
1	Me	22	52	26	3,5	0,33	66
2	Et	26	49	25	2,8	0,33	70
3	t-Bu	23	59	18	3,3	0,52	55
4	THP *	20	60	20	4,0	0,50	65

\* tétrahydropyrannyle

DEUXIEME PARTIE

ADDITION DU DERIVE ZINCIQUE DES ETHERS ET THIOETHER SUR LES COMPOSES CARBONYLES.

En définitive, on a mis en évidence dans ce chapitre que la régiosélectivité de la réaction de condensation des éthers propargyliques  $R-C\equiv C-CH_2OR^1$  est principalement affectée par les facteurs électriques liés à la nature du reste R de l'acétylène. Ceci peut s'expliquer dans la mesure où c'est la densité de charge relative portée par les sites  $\alpha$  et  $\gamma$  du carbanion qui contrôle le sens de la substitution.

On a vu, par ailleurs, que la stéréosélectivité, vis-à-vis du benzaldéhyde, augmente avec l'encombrement du reste  $R^1$  de l'éther conformément au mécanisme  $SE'_2$  proposé précédemment. Mais il est apparu que la stéréosélectivité dépend aussi de la nature du reste R fixé à la triple liaison, ce qui ne peut pas s'expliquer par l'intervention du seul mécanisme  $SE'_2$ . On a donc, encore une fois, émis l'hypothèse que le processus  $SE'_2$  à partir de la forme B de l'organolithien, participe à la formation des alcools acétyléniques.

---

## CONCLUSION

L'étude d'un certain nombre de paramètres sur la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la réaction de condensation du dérivé lithié des éthers propargyliques  $R-C\equiv C-CH_2OR^1$  avec les carbonyles  $R'R''CO$  a permis de mettre en évidence que les résultats sont tributaires de nombreux facteurs qui, de ce fait, rendent difficile leur rationalisation. Il est apparu, malgré tout, que les facteurs stériques ne sont pas, dans la majorité des essais réalisés ici, le trait dominant qui oriente la régiosélectivité ni, dans une moindre mesure, la stéréosélectivité. Les rapports  $I/II$  et  $I_e - I_t / I_e + I_t$  dépendent en grande partie de la nature du milieu et, par conséquent, de la nature des espèces solvatées dont il est difficile d'atteindre une parfaite connaissance sans, au moins, une étude spectroscopique approfondie. Or, celle-ci pose dans notre cas des problèmes délicats de mise en oeuvre. On a pu aussi constater que les facteurs électroniques liés à la nature des substituants du carbonyle et du reste R de l'acétylène jouent un rôle déterminant sur la régiosélectivité : la proportion d'alcool allénique tend en effet à augmenter quand la polarité du carbonyle augmente ou quand on remplace un reste R électro-attracteur par un reste électro-donneur. Il semblerait, dans ces conditions, que la régiosélectivité dépend essentiellement de la répartition de la charge au niveau de l'anion et de celle portée par le carbonyle. Ceci nous conduit alors à penser qu'un essai de rationalisation pourrait être tenté si nous arrivions à connaître quantitativement la charge partielle portée par les sites  $\alpha$  et  $\gamma$  du carbanion.

On pourrait, en effet, en application de la théorie simplifiée des perturbations selon PEARSON (80), supposer que nous avons affaire, en grande partie, à une réaction sous contrôle de charge. Cette hypothèse nous est suggérée par le fait que la régiosélectivité à partir de l'éther  $Ph-C\equiv C-CH_2OMe$ , qui est en relation avec la polarité du carbonyle, l'est également avec la charge nette portée par le carbone du carbonyle, comme nous pouvons le constater dans le tableau I.6.

Par contre, il n'existe aucun lien entre la valeur du rapport  $I/II$  et l'énergie de l'orbitale la plus basse vacante du carbonyle. Une approche théorique de ce problème semble cependant encore difficile à résoudre dans notre cas car il est évident que nous n'avons pas à faire, dans le THF, à des ions libres mais à des espèces plus ou moins lâches. Quelques essais d'interpré-

tation par cette approche sont à signaler, en particulier avec des organolithiens allyliques, à partir de calculs (82-84), ou à partir de la théorie des perturbations (63,69-71,85).

Sur le plan du mécanisme, les résultats précédents semblent pouvoir s'expliquer par une équilibration rapide entre les formes A et B de l'organolithien.

Par ailleurs, il est difficile d'admettre ici, tout au moins pour la formation des alcools  $I_e$  et  $I_t$ , l'existence du seul mécanisme  $SE'_2$  envisagé comme hypothèse de travail. Les résultats stéréochimiques ne peuvent en effet s'interpréter uniquement à l'aide des facteurs stériques liés à la taille des restes  $R'$  et  $R''$  du carbonyle, ou  $R^1$  de l'éther. Nous avons alors envisagé, à partir de la forme B du lithien, la participation d'un processus  $SE_2$  qui offre plus de possibilités quant au déroulement stéréochimique de la réaction. L'existence de ce mécanisme peut, par conséquent, expliquer la complexité des résultats et l'absence de relation entre les deux rapports  $I/II$  et  $I_e - I_t / I_e + I_t$ .

---

DEUXIEME PARTIE

ADDITION DU DERIVE ZINCIQUE DES ETHERS ET THIOETHER SUR LES COMPOSES CARBONYLES.

INTRODUCTION

La réactivité exceptionnelle des dérivés zinciques de type allylique ou propargylique vis-à-vis des composés carbonylés comparée à celle de leurs homologues saturés a déjà été signalée par de nombreux auteurs. Ces réactions concernent, pour la plupart, les dérivés d'halogénures α-β insaturés (3,21b, 31b, 66,86).

La condensation du dérivé zincique des éthers et amines propargyliques sur les carbonyles (fig.II.1) que nous avons décrite dans notre premier mémoire (1), était, à notre connaissance, un des premiers exemples qui met en jeu un dérivé non alcalin qui possède en position propargyliques un hétérosubstituant. Rappelons que le remplacement du lithium par le zinc, dans cette réaction, permet d'obtenir presque exclusivement l'alcool acétylénique I avec une stéréosélectivité  $I_e - I_t / I_e + I_t$  voisine de 0,60 pour R''= H.

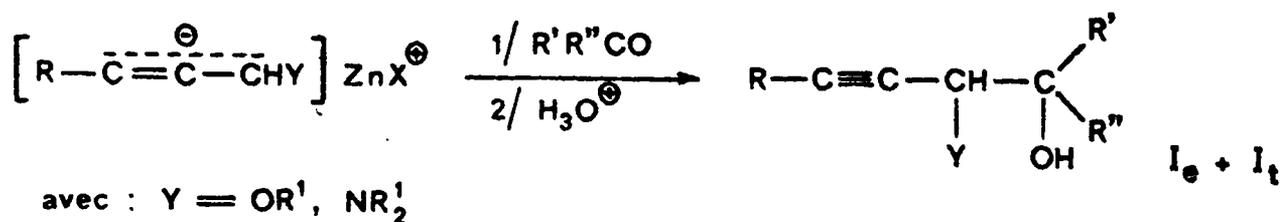


Figure II.1.

Dans un domaine voisin, nous pouvons signaler la réaction des phosphonamides allyliques (87) qui donne davantage d'alcool a (fig. II.2) quand le lithium est remplacé par le magnésium.

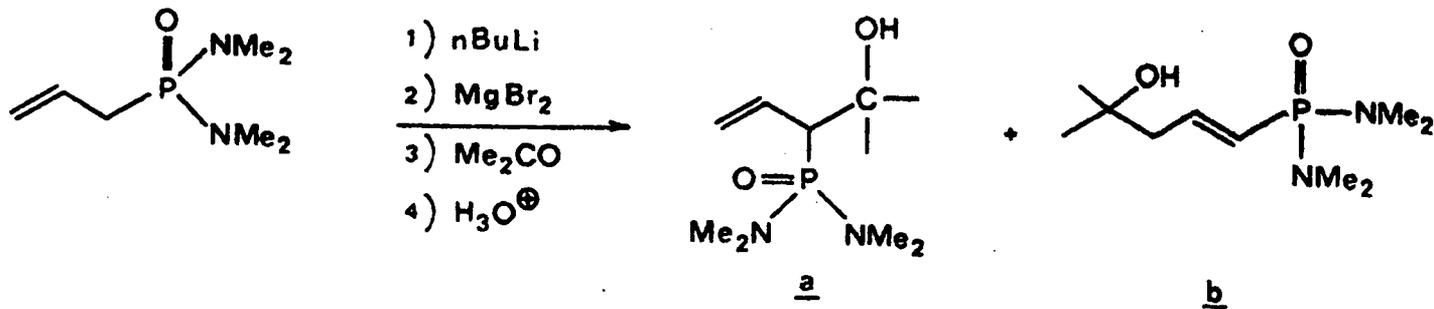
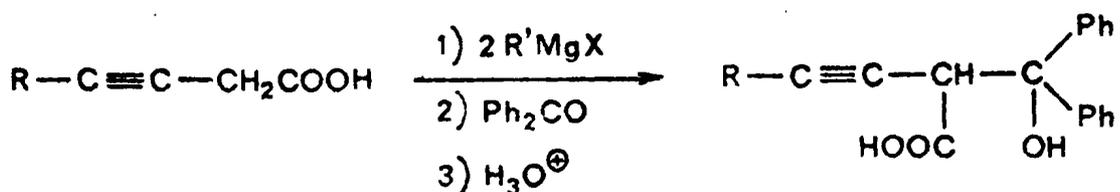


Figure II.2.

Rappelons également, dans un domaine un peu différent, puisque ce réactif ne porte pas en fait d'hétérosubstituant sur le carbone propargylique, l'extension de la réaction d'IVANOFF(88) aux acides propargyliques :



Celle-ci conduit, par l'intermédiaire du carboxylate magnésien, aux hydroxy-acides acétyléniques.

Pendant que ce travail se poursuivait, EVANS (89) a obtenu régio-sélectivement les alcools a (fig. II.3) à partir d'éthers allyliques par action du chlorure de zinc sur le dérivé lithié.

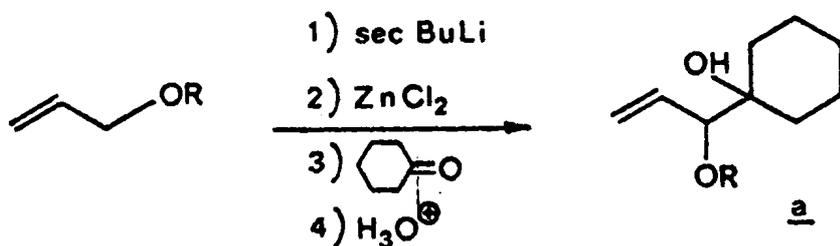
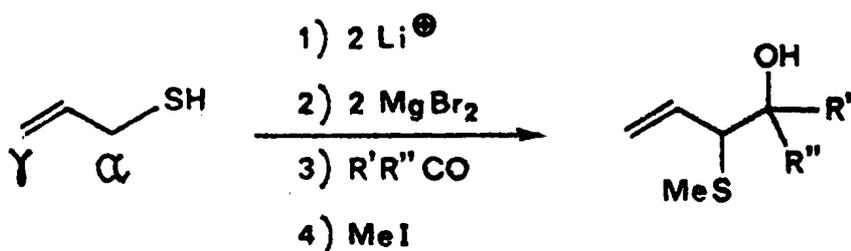


Figure II.3.

Notons également un résultat obtenu à partir d'un thiol allylique (90) :



Tandis que le lithien donne surtout l'addition en γ, le magnésien conduit exclusivement à l'addition en α.

A ces résultats on pourrait ajouter ceux obtenus à partir des cuprates de sulfones (91) ou de thioéthers (92) allyliques.

Il nous a alors semblé intéressant de chercher à étendre notre réaction à d'autres composés propargyliques tels que les thioéthers  $R-C\equiv C-CH_2SR^1$  ou à les compléter dans le cas des amines  $R-C\equiv C-CH_2NR_2^1$ . Nous avons également voulu généraliser cette méthode vis-à-vis de la substitution d'agents électrophiles tels que les halogénures d'alkyles et les aldimines. Ceci fera l'objet de la quatrième partie de ce travail.

Auparavant, sur un plan théorique, nous espérons qu'une étude détaillée de la stéréochimie de cette réaction vis-à-vis des composés carbonylés pourrait contribuer à une meilleure connaissance de son mécanisme.

En effet, comme nous l'avons vu précédemment, si la formation prédominante de l'isomère érythro avec les aldéhydes peut s'expliquer à l'aide de l'hypothèse proposée par CHODKIEWICZ et coll. (4) (fig. 2), il est plus difficile de rendre compte avec ce schéma de la quasi-stéréospécificité de la réaction avec les céto-17-stéroïdes (5).

Notons qu'à côté des travaux de CHODKIEWICZ, il existe un nombre limité d'études approfondies sur la stéréochimie de l'addition des organométalliques allyliques ou propargyliques sur les carbonyles. Signalons dans ce domaine les travaux de FELKIN et coll. (3,31b) à partir des magnésiens allyliques et ceux d'ABENHAIM (31a) avec les homologues du zinc et du cadmium sur l'addition de quelques aldéhydes. D'après ces auteurs, la stéréochimie, qui est affectée par la taille du substituant de l'aldéhyde, s'interprète mieux par un mécanisme  $SE'_2$  que par un mécanisme  $SE_2$  ou  $SE'_1$ . Il apparaît de plus, si l'on compare ces derniers résultats à ceux en série propargylique, que la stéréosélectivité dépend de la nature du dérivé métallé. Il a ainsi été mis en évidence par MOREAU et GAUDEMAR (53) que la stéréosélectivité vis-à-vis d'une même aldimine diminue quand l'organométallique est successivement propargylique, allylique et saturé. Il a également été observé dans ce domaine un effet dû à la nature du cation : la stéréosélectivité tend à augmenter avec un métal moins électropositif (4,31,73). Plus récemment, quelques travaux sur les dérivés du bore (66b), de l'étain (31c,52) ou sur les magnésiens vinylacétyléniques (60) sont venus compléter ces quelques résultats stéréochimiques.

Dans notre réaction, la présence d'un reste éther peut, de la même façon qu'un reste saturé, affecter la stabilité relative des deux états intermédiaires diastéréoisomères (fig. 2) par son effet stérique. A celui-ci doit venir s'ajouter un effet électronique. De plus, comme nous l'avons vu dans le cas des dérivés lithiés, si la nature de l'espèce carbanionique peut influencer

la stéréochimie, il est aussi possible de prévoir qu'il en est de même avec le zincique. Il convenait par conséquent de réexaminer dans notre cas la validité du mécanisme proposé comme hypothèse de travail et de voir s'il n'intervenait pas d'autres facteurs que ceux envisagés jusqu'ici, susceptibles de rendre compte du déroulement stéréochimique de la réaction de condensation des dérivés zinciques des éthers propargyliques sur les carbonyles.

Afin de voir ce qu'il en est, nous nous sommes proposés, dans cette deuxième partie, de chercher à déterminer en premier lieu la structure du dérivé zincique. Ensuite nous avons voulu dégager le rôle joué par la nature des restes R' et R'' du composé carbonylé ainsi que celui des restes R et R<sup>1</sup> du dérivé zincique sur le déroulement de la réaction. Dans le dernier chapitre nous avons étudié l'influence d'un reste thioéther en position propargylique, enfin la stéréochimie du zincique des éthers et thioéthers propargyliques vis-à-vis de la t-butyl-4 cyclohexanone.

---

CHAPITRE II - 1.

INFLUENCE DU TEMPS DE REACTION, DE LA TEMPERATURE,  
DU SOLVANT ET DE LA CONCENTRATION SUR LA STEREOSELECTIVITE  
DU ZINCIQUE DES ETHERS PROPARGYLIQUES AVEC LE BENZALDEHYDE.

Il a déjà été montré, dans le cas des céto-17 stéroïdes (5), que la réaction n'est pas réversible au stade des alcoolates de zinc. Nous avons tenu à voir si le contrôle cinétique du processus réactionnel est général. Dans ce but, nous avons en premier lieu hydrolysé, après des temps de contact variables, une solution du dérivé zincique de l'éther Ph-C≡C-CH<sub>2</sub>OMe et de benzaldéhyde dans le THF.

Les résultats rapportés dans le tableau II.1 montrent que le rapport  $I_e - I_t / I_e + I_t$  demeure inchangé.

Tableau II.1.

Influence du temps de contact entre l'organozincique de l'éther Ph-C≡C-CH<sub>2</sub>OMe et PhCHO.

essai	1	2	3	4
* <sub>t</sub> mn	5	60	180	960
$\frac{I_e - I_t}{I_e + I_t}$	0,58	0,56	0,60	0,60

Solvant : THF.      T°C = - 78      Concentration N/4

\*<sub>t</sub><sub>0</sub> fin de l'addition rapide de PhCHO.

On a pu aussi constater dans l'essai 1 que la réaction est complète après 5 mn de contact à  $-78^{\circ}\text{C}$ ; on ne détecte pas le produit d'hydrolyse du dérivé zincique.

Nous avons ensuite remis dans les conditions de la réaction un mélange des alcools  $\text{Me}_3\text{Si}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{OMe})\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$  qui résulte de la condensation du lithien de l'éther propargylique correspondant et dans lequel le rapport  $I_e - I_t / I_e + I_t = 0,06$ . Après 18 heures de contact à température ordinaire, nous récupérons le mélange inchangé.

Nous avons ensuite étudié l'influence de la température sur la stéréosélectivité des réactions de condensation du dérivé zincique des éthers  $\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OMe}$  et  $\text{Me}_3\text{Si}-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{OtBu}$  sur le benzaldéhyde (tableau II.2).

Tableau II.2.

Influence de la température sur la condensation du zincique des éthers propargyliques avec  $\text{PhCHO}$ .

essai	Produits obtenus *	$\frac{I_e - I_t}{I_e + I_t}$	
		$-78^{\circ}\text{C}$	$20^{\circ}\text{C}$
1	$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{OMe})\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$	0,56	0,48
2	$\text{Me}_3\text{Si}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{OtBu})\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$	0,46	0,36

\* temps de contact : 1 h. Solvant : THF.

Les résultats des essais 1 et 2 (tableau II.2) effectués respectivement à  $-78^{\circ}\text{C}$  et  $20^{\circ}\text{C}$  mettent en évidence une faible diminution de la stéréosélectivité quand la température s'élève de près de  $100^{\circ}\text{C}$ . Remarquons ici que les dérivés zinciques sont beaucoup plus stables que leurs homologues lithiés. Après avoir conservé le zincique de l'éther  $\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OMe}$  15 jours à l'abri de l'air et de la lumière, celui-ci réagit encore avec le benzaldéhyde avec un rendement voisin de 50%.

Ajoutons par ailleurs que des essais réalisés en présence de TMEDA (2 équivalents) ou dans l'éther donnent sensiblement les mêmes résultats que dans le THF. Notons enfin que le rapport  $I_e - I_t / I_e + I_t$  ne varie pas quand pour l'essai 3 (tableau II.1) la concentration de la solution du zincique passe de N/4 à N/8.

CHAPITRE II - 2.

STRUCTURE DU DERIVE ZINCIQUE DES ETHERS PROPARGYLIQUES.

Influence de l'iodure de zinc sur la réactivité du lithien.

Avant d'entreprendre l'étude stéréochimique de la réaction, il était intéressant de voir, en premier lieu, comment réagit l'iodure de zinc sur l'organolithien.

Dans ce but on fait varier les proportions molaires de  $ZnI_2$  par rapport à l'organolithien lors de la condensation de l'éther  $Ph-C\equiv C-CH_2OMe$  avec le benzaldéhyde et on observe l'évolution de la régiosélectivité et de la stéréosélectivité.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau II-3.

Tableau II.3.

Influence de la quantité de sel de zinc sur la condensation du lithien avec PhCHO.

essai	$\frac{\text{mole } ZnI_2}{\text{mole } Li^+}$	II %	$I_e$ %	$I_t$ %	$\frac{I}{II}$	$\frac{I_e - I_t}{I_e + I_t}$	Rdt %
1	0	22	52	26	3,5	0,33	66
2	0,25	8	72	20	11,5	0,57	70
3	0,50	trace	80	20	-	0,60	70
4	0,80	0	80	20	-	0,60	78
5	1,00	0	80	20	-	0,60	85

Ceux-ci mettent en évidence que le taux de l'isomère allénique II formé diminue quand la quantité de  $ZnI_2$  augmente et qu'il s'annule pour 1/2 mole de  $ZnI_2$  par mole de lithien.

Nous remarquons, d'autre part, qu'en présence d'un défaut de  $ZnI_2$  la composition du mélange reflète (à la précision des mesures près) la réactivité propre de chacun des organométalliques présents, si l'on suppose qu'il se forme

l'organozincique symétrique R-Zn-R. En effet, pour 0,25 mole de ZnI<sub>2</sub> par mole de R-Li (essai 2), on doit avoir dans ces conditions 1/2 mole de R-Li et 1/2 mole de R<sub>2</sub>Zn. Connaissant la proportion centésimale des isomères I<sub>e</sub>, I<sub>t</sub> et II pour l'organolithien seul (essai 1) et pour l'organozincique seul (essai 5), on doit obtenir théoriquement pour le mélange des deux organométalliques respectivement :

$$\% I_e = \frac{\% I_e^{Li} + \% I_e^{Zn}}{2} = \frac{52 + 80}{2} = 66$$

$$\% I_t = \frac{\% I_t^{Li} + \% I_t^{Zn}}{2} = \frac{26 + 20}{2} = 23$$

$$\% II = \frac{\% II^{Li}}{2} = \frac{22}{2} = 11$$

On observe alors une bonne concordance entre ces valeurs calculées et celles obtenues dans l'essai 2. Il semble donc que tout se passe comme si c'était l'organozincique symétrique qui réagit. Il est cependant possible que celui-ci existe sous une forme plus complexe. En effet, étant donné la faible solubilité dans le THF de l'iodure de lithium qui doit se former, il est surprenant de constater que celui-ci ne précipite pas. Il doit donc être engagé d'une façon ou d'une autre dans un complexe.

Notons enfin qu'un excès de ZnI<sub>2</sub> ne modifie pas la stéréosélectivité de la réaction. Le rendement tend cependant à s'améliorer quand la proportion de ZnI<sub>2</sub> croît.

#### Etude RMN et infra-rouge du zincique.

Pour interpréter les résultats stéréochimiques de la réaction avec le dérivé zincique des éthers et en tirer des conséquences sur le plan du mécanisme, il était bon, entre autres, de connaître la structure du composé métallé.

Plusieurs dérivés propargyliques des principaux métaux : magnésium (2,22,25), zinc (2), aluminium (2) ont déjà été analysés par RMN ou infra-rouge. Dans notre cas, nous pouvions nous demander si le zincique possède seulement la structure allénique C (fig.II.4) comme le magnésien issu du bromo-3-butyne-1



Figure II.4.

CHAPITRE II - 2.

STRUCTURE DU DERIVE ZINCIQUE DES ETHERS PROPARGYLIQUES.

Influence de l'iodure de zinc sur la réactivité du lithien.

Avant d'entreprendre l'étude stéréochimique de la réaction, il était intéressant de voir, en premier lieu, comment réagit l'iodure de zinc sur l'organolithien.

Dans ce but on fait varier les proportions molaires de  $ZnI_2$  par rapport à l'organolithien lors de la condensation de l'éther  $Ph-C\equiv C-CH_2OMe$  avec le benzaldéhyde et on observe l'évolution de la régiosélectivité et de la stéréosélectivité.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau II-3.

Tableau II.3.

Influence de la quantité de sel de zinc sur la condensation du lithien avec  $PhCHO$ .

essai	$\frac{\text{mole } ZnI_2}{\text{mole } Li^+}$	II %	$I_e$ %	$I_t$ %	$\frac{I}{II}$	$\frac{I_e - I_t}{I_e + I_t}$	Rdt %
1	0	22	52	26	3,5	0,33	66
2	0,25	8	72	20	11,5	0,57	70
3	0,50	trace	80	20	-	0,60	70
4	0,80	0	80	20	-	0,60	78
5	1,00	0	80	20	-	0,60	85

Ceux-ci mettent en évidence que le taux de l'isomère allénique II formé diminue quand la quantité de  $ZnI_2$  augmente et qu'il s'annule pour 1/2 mole de  $ZnI_2$  par mole de lithien.

Nous remarquons, d'autre part, qu'en présence d'un défaut de  $ZnI_2$  la composition du mélange reflète (à la précision des mesures près) la réactivité propre de chacun des organométalliques présents, si l'on suppose qu'il se forme

l'organozincique symétrique R-Zn-R. En effet, pour 0,25 mole de ZnI<sub>2</sub> par mole de R-Li (essai 2), on doit avoir dans ces conditions 1/2 mole de R-Li et 1/2 mole de R<sub>2</sub>Zn. Connaissant la proportion centésimale des isomères I<sub>e</sub>, I<sub>t</sub> et II pour l'organolithien seul (essai 1) et pour l'organozincique seul (essai 5), on doit obtenir théoriquement pour le mélange des deux organométalliques respectivement :

$$\% I_e = \frac{\% I_e^{Li} + \% I_e^{Zn}}{2} = \frac{52 + 80}{2} = 66$$

$$\% I_t = \frac{\% I_t^{Li} + \% I_t^{Zn}}{2} = \frac{26 + 20}{2} = 23$$

$$\% II = \frac{\% II^{Li}}{2} = \frac{22}{2} = 11$$

On observe alors une bonne concordance entre ces valeurs calculées et celles obtenues dans l'essai 2. Il semble donc que tout se passe comme si c'était l'organozincique symétrique qui réagit. Il est cependant possible que celui-ci existe sous une forme plus complexe. En effet, étant donné la faible solubilité dans le THF de l'iodure de lithium qui doit se former, il est surprenant de constater que celui-ci ne précipite pas. Il doit donc être engagé d'une façon ou d'une autre dans un complexe.

Notons enfin qu'un excès de ZnI<sub>2</sub> ne modifie pas la stéréosélectivité de la réaction. Le rendement tend cependant à s'améliorer quand la proportion de ZnI<sub>2</sub> croît.

#### Etude RMN et infra-rouge du zincique.

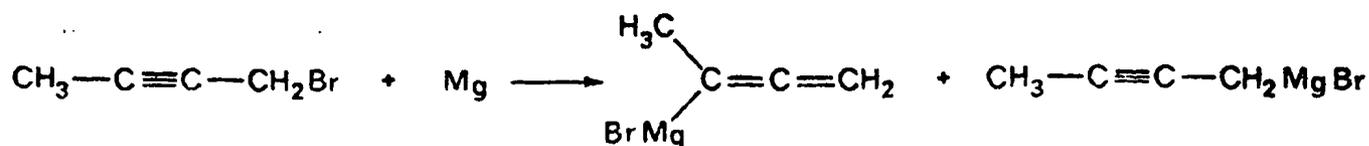
Pour interpréter les résultats stéréochimiques de la réaction avec le dérivé zincique des éthers et en tirer des conséquences sur le plan du mécanisme, il était bon, entre autres, de connaître la structure du composé métallé.

Plusieurs dérivés propargyliques des principaux métaux : magnésium (2,22,25), zinc (2), aluminium (2) ont déjà été analysés par RMN ou infra-rouge. Dans notre cas, nous pouvions nous demander si le zincique possède seulement la structure allénique C (fig.II.4) comme le magnésien issu du bromo-3-butyne-1



Figure II.4.

(24) ou propargylique D, ou encore s'il s'agit d'un mélange de ces deux formes, comme c'est le cas pour le magnésien qui dérive du bromo-1 butyne-2 (2).



Pour essayer de répondre à ces questions, nous avons entrepris une étude par RMN et infra-rouge du dérivé zincique des éthers  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OMe}$  et  $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{C-CH}_2\text{OtBu}$ . Une telle étude doit être facilitée par le fait que ces dérivés contrairement aux lithiens, sont stables à température ordinaire.

Les spectres RMN ont été effectués dans le THF à 35°C (température de la sonde), sur une solution à peu près molaire. Celle-ci a été obtenue par évaporation partielle du solvant sous vide.

Pour l'étude infra-rouge, le reste du solvant est évaporé jusqu'à l'obtention d'une huile épaisse. La mise entre lames I-K a été faite en boîte à gants.

Etude du zincique de l'éther  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OMe}$ . RMN.

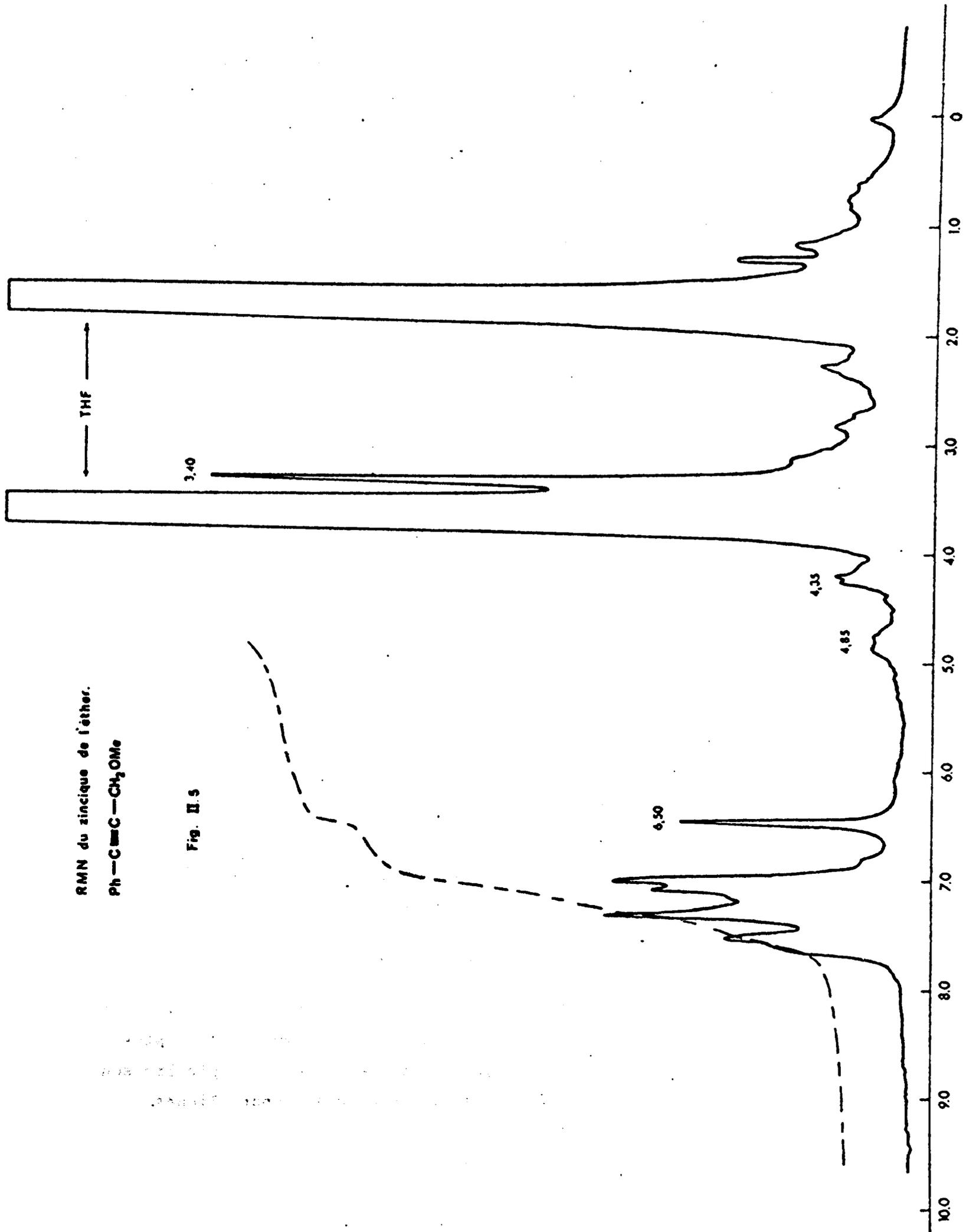
Sur la figure II.5 est reproduit le spectre du dérivé zincique de l'éther  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OMe}$ . Les principales données de RMN du dérivé zincique, de l'éther acétylénique de départ et de son isomère allénique sont résumées dans le tableau II.4.

Tableau II.4.

Composés	RMN $\delta$ ppm				IR $\nu$ $\text{cm}^{-1}$
	H <sup>1</sup>	OMe	Ph	H <sup>2</sup>	
(a) $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH}_2^1\text{OMe}$	4,28 (s)	3,40 (s)	7,30		$\left\{ \begin{array}{l} 2190 \\ 2230 \end{array} \right.$
(a) $\text{Ph-H}^2\text{C}=\text{C}=\text{CH}^1\text{OMe}$	6,80 (d)	3,38 (s)	7,32	7,10 (d)	
				$J^1\text{H}^2 = 6,0 \text{ Hz}$	1935
(b) $\text{Ph}-\underset{\text{XZn}}{\text{C}}=\text{C}=\text{CH}^1\text{OMe}$	6,50 (s)	3,40 (s)	7-7,50		1895

(a)  $\text{CDCl}_3$  (b) THF

On observe tout d'abord sur la figure II.5, en plus du THF, le singulet vers 3,40 ppm d'un méthoxy et un massif vers 7 ppm pour le noyau phényle. On voit ensuite un singulet vers 6,50 ppm que l'on attribue, par



RMN du zincique de l'éther.

Ph—C≡C—CH<sub>2</sub>OMe

Fig. II.5

comparaison avec le spectre de l'éther allénique, au proton  $H^1$  de la structure C. Ce signal correspond à 0,7-0,8 proton, si l'on prend comme référence les cinq protons du phényle. En plus de ces signaux, on remarque deux autres petits massifs mal résolus vers 4,85 ppm et 4,35 ppm. Ce dernier, d'environ 0,15 proton, pourrait être attribué à l'hydrogène  $H^1$  de la structure propargylique D, mais plus vraisemblablement à des produits secondaires. En effet, nous verrons un peu plus loin que par infra-rouge il n'est pas possible de déceler la présence de D qui devrait être visible s'il représentait 15% du mélange.

#### Infra-rouge.

La comparaison du spectre infra-rouge de l'organométallique avec ceux de l'éther propargylique  $PhC\equiv C-CH_2OMe$  de départ et de l'éther allénique  $PhCH=C=CHOMe$  permet de mettre en évidence (tableau II.4) la présence d'une bande vers  $1895\text{ cm}^{-1}$  caractéristique de la vibration asymétrique du système allénique. Dans l'éther allénique, celle-ci est située à  $1935\text{ cm}^{-1}$ . L'abaissement de  $40\text{ cm}^{-1}$  de la fréquence est dû au caractère ionique de la liaison carbone-métal (2). Dans la région des fréquences de vibration caractéristiques des triples liaisons di-substituées, il n'y a pas d'absorption décelable. Dans l'éther de départ, la triple liaison apparaît sous la forme de deux bandes à  $2190\text{ cm}^{-1}$  et  $2230\text{ cm}^{-1}$ . Nous observons également dans le spectre de l'organo-zincique la présence d'une absorption vers  $1935\text{ cm}^{-1}$  identique par conséquent à la bande allénique du produit d'hydrolyse de ce dérivé. Malgré toutes les précautions qui ont pu être prises et la reproduction des essais, celle-ci est toujours apparue. Elle résulte sans doute d'une protection insuffisante du produit entre lames. Par RMN nous n'avons pas décelé ce composé.

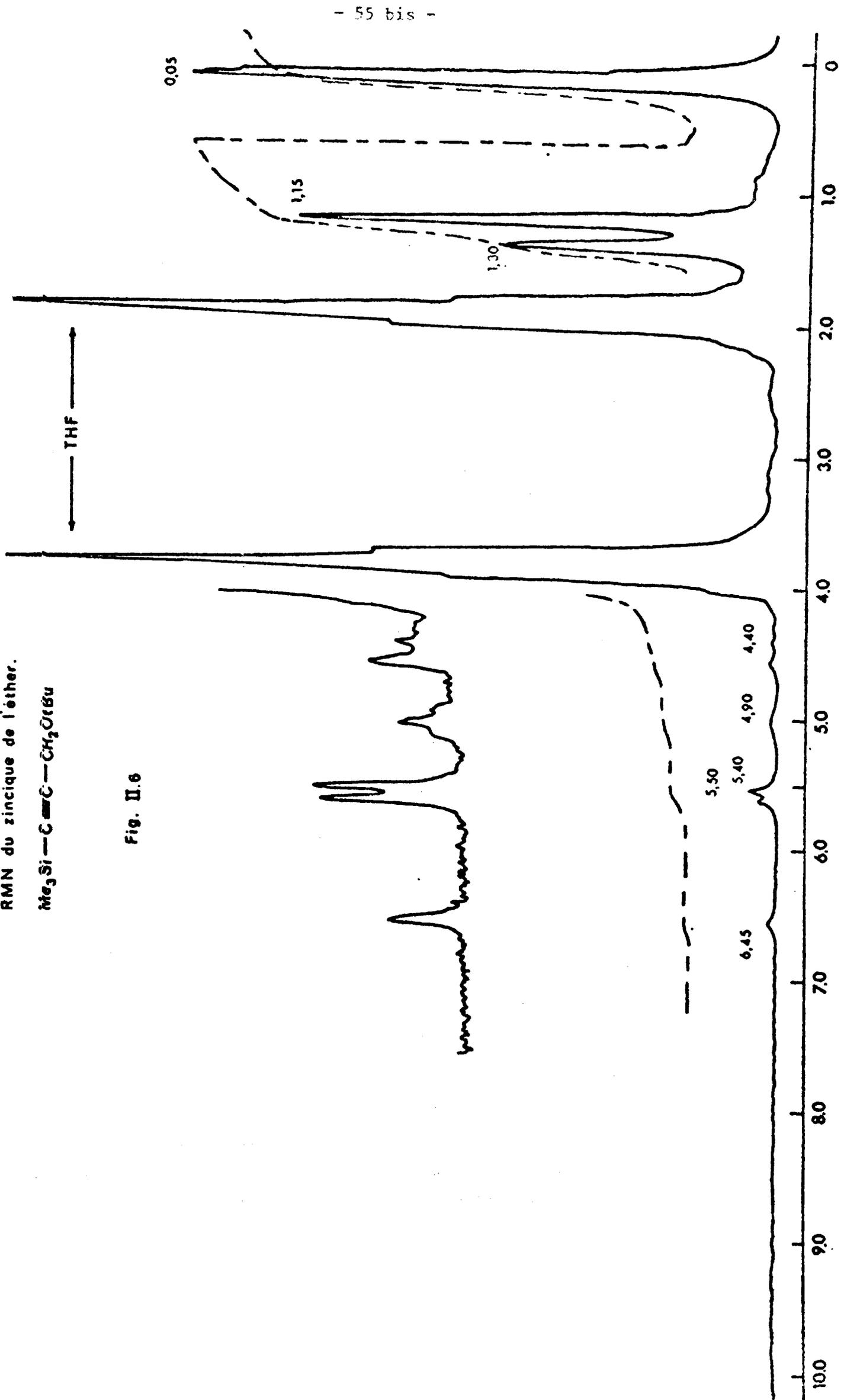
Malgré cela, il semble possible de conclure, à partir de l'ensemble de ces données, que l'organozincique de l'éther  $Ph-C\equiv C-CH_2OMe$  existe essentiellement sinon exclusivement sous la forme allénique.

#### Etude du zincique de l'éther $Me_3Si-C\equiv C-CH_2OtBu$ : RMN.

Nous avons ensuite étendu notre étude au dérivé zincique de l'éther  $Me_3Si-C\equiv C-CH_2O-tBu$ . Ce choix tient compte du fait que les signaux des restes  $tBu$  et  $Me_3Si$  sont bien résolus en RMN et que par infra-rouge la triple liaison absorbe beaucoup plus fortement que dans les autres éthers propargyliques utilisés ici. Ceci pouvait permettre de déceler la forme propargylique D éventuellement présente dans le mélange même en faible quantité.

RMN du zincique de l'éther.  
 $\text{Me}_3\text{Si}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OEt}$

Fig. II.6



Le spectre RMN reproduit sur la figure II.6 apparaît tout de suite plus complexe que celui de l'exemple précédent. Il existe, en effet, plusieurs signaux entre 4 ppm et 7 ppm. Les plus importants sont : deux pics à 5,40 ppm et 5,50 ppm (en tout 0,4 H). On distingue ensuite un singulet à 6,45 ppm, un triplet à 4,90 ppm et un massif vers 4,40 ppm. Le tout représente environ 1 proton. Plus intéressants sont, vers 1,15 ppm et 1,30 ppm, deux larges singulets (9H en tout) attribuables au reste tBu et un massif dû au reste silylé vers 0,05 ppm ( $\approx$  9H). Pour les intégrations nous avons pris ces signaux comme référence; aussi la précision des mesures est mauvaise.

Tableau II.5.

Composés	RMN $\delta$ ppm	infra-rouge $\nu$ $\text{cm}^{-1}$
$\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2^1\text{O}-\text{t-Bu}$	4,08(s)=H <sup>1</sup> 1,20(s)=t-Bu 0,11(s)=Me <sub>3</sub> Si (b)	2175
$\text{Me}_3\text{SiCH}^2=\text{C}=\text{CH}^1\text{O}-\text{t-Bu}$ (11a)	6,29(d)=H <sup>1</sup> 5,60(d)=H <sup>2</sup> (JH <sup>1</sup> H <sup>2</sup> 6,4Hz) 1,26(s)=t-Bu 0,16(s)=Me <sub>3</sub> Si (a)	1940
Dérivé zincique	6,45(s), 5,50(s), 5,40(s),	1900
	4,90(t), 4,40(m)	2140
	1,30(s), 1,15(s)=t-Bu	2175
	0,05(m)=Me <sub>3</sub> Si (b)	

(a)  $\text{CDCl}_3$

(b) THF.

Sa complexité rend difficile son interprétation si l'on admet qu'on a à faire aux structures C et D de l'organo-métallique. La présence de deux pics pour le reste t-Bu et d'un massif pour Me<sub>3</sub>Si pourrait s'expliquer, en accord avec les données infra-rouge, par l'existence dans le mélange de ces deux formes. Il est cependant difficile de reconnaître le signal du proton H<sup>1</sup> des formes C et D de l'organozincique. En effet les signaux à 5,50 ppm et 5,40 ppm

correspondraient à un déplacement de 0,8 à 0,9 ppm vers les champs forts par rapport au proton  $H^1$  de l'éther allénique non métallé (tableau II.5). Rappelons que dans l'organozincique de l'éther  $Ph-C\equiv C-CH_2OMe$  l'abaissement n'est que de 0,3 ppm. De plus on explique mal la présence de ces deux singulets. On pourrait concevoir, dans la mesure où l'on a affaire à l'organo-zincique symétrique  $R^*-Zn-R^*$  qui comporte deux centres d'asymétrie alléniques, que ces deux signaux correspondent aux deux diastéréoisomères. Mais, si c'était le cas, la même observation aurait dû être faite dans l'exemple précédent. L'attribution d'un signal au proton  $H^1$  de la forme propargylique D est tout aussi aléatoire. Précisons que la présence de produits secondaires en quantité notable semble exclue parce que l'on obtient après addition d'une solution de benzaldéhyde dans le THF presque exclusivement l'éther alcool 32. Mentionnons de plus la bonne reproductibilité des essais.

#### Infra-rouge.

Le spectre infra-rouge de ce composé met en évidence une vibration du système allénique vers  $1900\text{ cm}^{-1}$  et une vibration du système acétylénique vers  $2175\text{ cm}^{-1}$ . On observe de plus deux épaulements de faible intensité vers  $2105$  et  $2140\text{ cm}^{-1}$ . La bande à  $2175\text{ cm}^{-1}$  peut, comme dans l'exemple précédent, être attribuée au produit d'hydrolyse du zincique qui, dans ce cas, n'est autre que l'éther de départ (chapitre IV-1). Quant aux bandes à  $2105\text{ cm}^{-1}$  et  $2140\text{ cm}^{-1}$ , elles pourraient être attribuées à l'isomère D. Nous avons pu, en effet, observer sur le spectre infra-rouge du zincique de l'éther  $Me_3Si-C\equiv C-CH_2OTHP$  une absorption beaucoup plus nette vers  $2140\text{ cm}^{-1}$  avec un épaulement vers  $2110\text{ cm}^{-1}$ , à côté de la vibration  $\nu_{C\equiv C}$  de l'éther de départ ( $2180\text{ cm}^{-1}$ ). Dans ce dernier exemple, le système allénique de C absorbe à  $1875\text{ cm}^{-1}$  et  $1905\text{ cm}^{-1}$ . Nous ne parlerons pas du spectre RMN de ce composé qui est encore plus complexe, à cause du reste pyrannylé.

En définitive, dans le THF, la structure de l'organozincique des éthers  $R-C\equiv C-CH_2OR^1$  varie avec la nature des restes R et  $R^1$ . Pour l'éther  $Me_3Si-C\equiv C-CH_2O-tBu$ , bien qu'il n'ait pas été possible de mettre clairement en évidence par RMN les deux formes C et D, il semble raisonnable d'admettre leur existence à partir des données infra-rouge. Pour l'éther  $Ph-C\equiv C-CH_2OMe$  c'est la structure allénique C qui existe essentiellement. Cependant, étant donné la nature ionique de la liaison C-Zn, on ne peut exclure une équilibration rapide avec la forme D qui serait beaucoup moins abondante. On serait d'autant plus enclin à formuler cette hypothèse que l'étude RMN de la structure d'un certain nombre de dérivés métallés allyliques, en particulier de magnésiens (26,33,94)

et même de zinciques (95), a permis de montrer que ceux-ci existent en équilibre rapide sous les deux formes isomères comme par exemple avec le dicrotyl-zinc (fig.II.7).

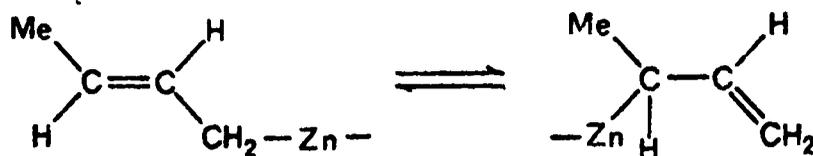


Figure II.7.

La même conclusion a été tirée à partir des spectres des magnésiens dérivés du bromo-2 pentyne-3 Me-C≡C-CH(Me)-Br et du bromo-1 phényl-3 propyne-2 Ph-C≡C-CH<sub>2</sub>Br (25).

Une étude RMN plus approfondie, à température variable et au besoin complétée par celle du <sup>13</sup>C, permettrait peut-être de résoudre d'une façon plus satisfaisante le problème de la structure du dérivé zincique.

---



La stéréochimie de la réaction a été déterminée par RMN et CPV (voir partie expérimentale). L'identification des diastéréoisomères, qui a posé, dans un certain nombre de cas, un problème, fera l'objet de la troisième partie de ce travail.

Par souci de clarté, nous avons préféré appeler érythro et thréo les diastéréoisomères représentés en perspective dans la fig. II-8 en considérant la taille relative des restes R' et R'', R' étant plus gros que R'' (68a). Cette dénomination est, en fait, en accord avec la règle de CAHN, INGOLD et PRELOG (96), à l'exception des composés 19, 20 et 22 (tableau II-6).

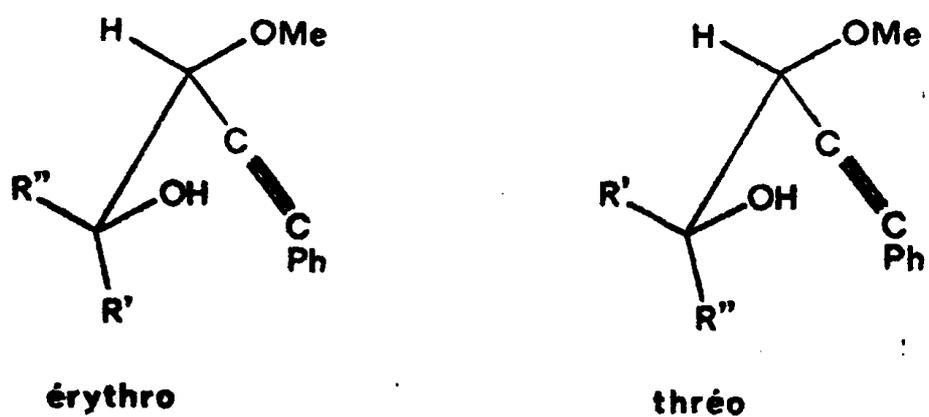


Figure II.8.

Dans le tableau II-6 on voit qu'avec les aldéhydes le diastéréoisomère prépondérant est toujours l'érythro. Le pourcentage de celui-ci varie de 73% pour le p-nitrobenzaldéhyde à 92% pour l'aldéhyde pivalique. On remarque également, dans le cas des aldéhydes saturés, que la proportion d'éther alcool érythro augmente quand la taille de R' croît. Dans la série des aldéhydes aromatiques, on note une très légère diminution de la stéréosélectivité quand il y a en para un reste Cl ou NO<sub>2</sub> fortement électro-attracteur. Enfin, dans le cas d'un aldéhyde éthylénique ou acétylénique, on observe une proportion plus élevée de l'isomère érythro qu'avec les autres aldéhydes.

Dans la série des méthylcétones saturées, l'isomère prépondérant est lui aussi érythro et sa proportion augmente avec la taille de R' comme en série aldéhydique. Par contre, avec les cétones qui possèdent en  $\alpha$  un groupement insaturé, c'est l'isomère thréo qui est majoritaire, sauf dans le cas de la phényl-t-butylcétone.

Signalons enfin qu'avec cet éther il n'a jamais été possible de déceler la présence d'alcool allénique II.

Nous avons vu dans le chapitre précédent que l'organozincique de l'éther  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OMe}$  existe principalement sinon exclusivement sous la forme allénique C (fig. II-4). Il n'est donc pas interdit d'admettre que les alcools acétyléniques ( $I_e + I_t$ ) résultent du mécanisme  $\text{SE}'_2$  proposé plus haut.

On devrait, dans ces conditions, s'attendre à obtenir toujours préférentiellement l'isomère érythro tel que nous l'avons défini, son abondance étant uniquement fonction de la taille relative des restes  $R'$  et  $R''$ . C'est en effet ce que l'on peut constater, pour un certain nombre d'exemples. En particulier, le pourcentage élevé de ce dérivé obtenu avec tous les aldéhydes rend compte du fait que le proton a un volume beaucoup plus faible que n'importe quel autre substituant. De même, la moindre différence d'encombrement du  $t\text{-Bu}$  vis-à-vis du  $\text{Me}$  que vis-à-vis du proton (composés 15 et 3) se traduit par une baisse de stéréosélectivité avec la pinacolone comparée à l'aldéhyde pivalique.

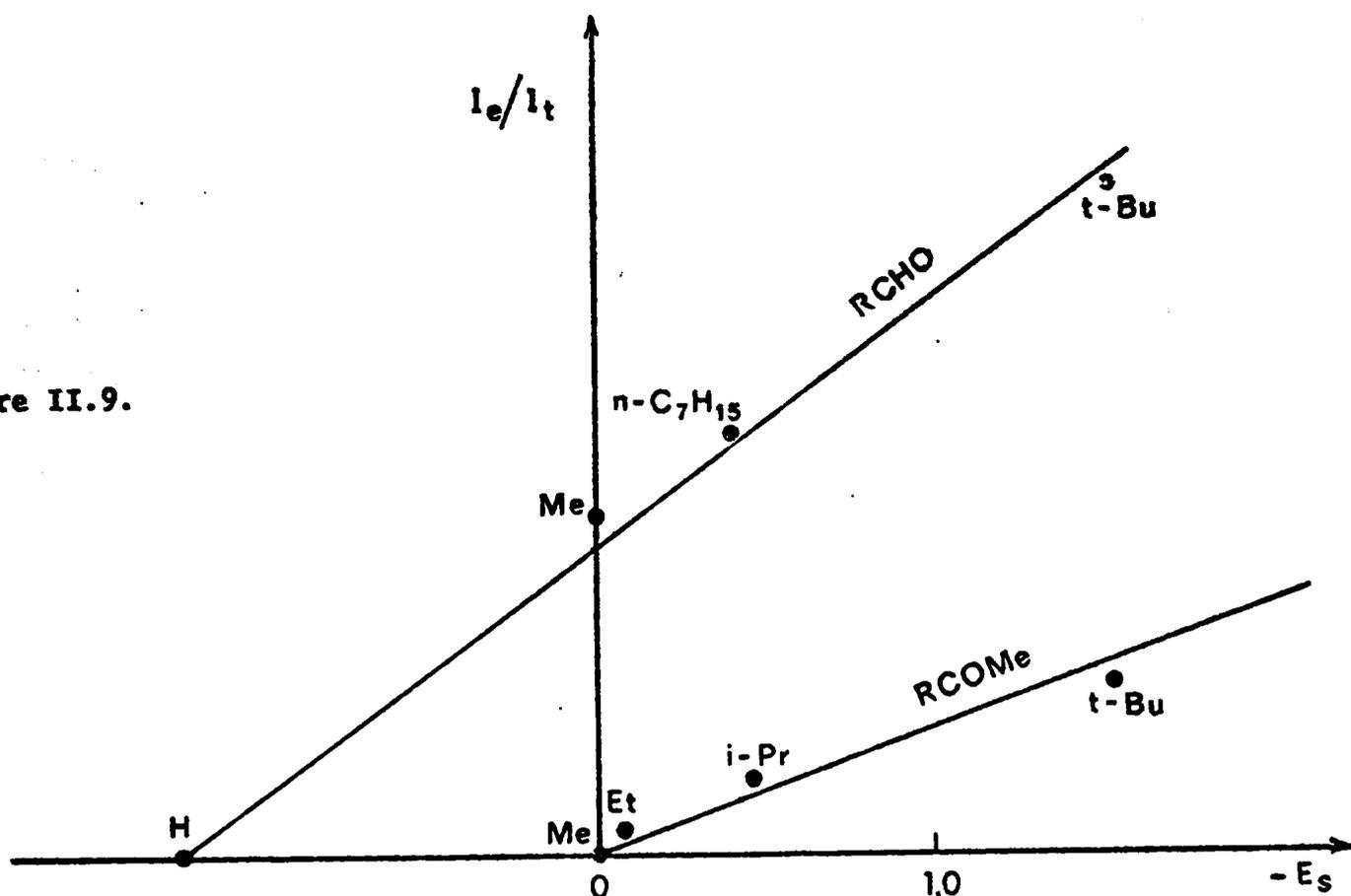
Si l'on considère maintenant l'ensemble des résultats en série saturée ( $R'' = \text{H}$  ou  $\text{Me}$ ), il apparaît que la relation taille de  $R'$ - stéréosélectivité n'est plus seulement qualitative, mais également quantitative. En effet, comme on le voit sur la figure II-9, où sont représentés en échelle logarithmique les rapports  $I_e/I_t$  en fonction des constantes stériques  $E_S$  de TAFT, on peut relier linéairement cette dernière grandeur à la différence d'énergie libre d'activation  $\Delta E_G^\ddagger = -RT \log I_e/I_t$  (68).

Bien que les valeurs calculées ici soient approximatives étant donné l'imprécision des mesures et le nombre restreint de points, elles permettent de mettre en relief la prédominance des facteurs purement géométriques.

Il n'en est pas de même avec les composés carbonylés non saturés. On doit alors envisager pour ces derniers, soit un autre mécanisme, soit l'intervention d'autres facteurs, d'ordre électrique par exemple. Notons cependant que la faible variation de stéréosélectivité observée avec les aldéhydes aromatiques  $p$ -substitués semble exclure un effet important des facteurs électroniques.

Dans la série des cétones phénylées (16 à 20), on pourrait considérer, comme cela a déjà été fait (4,97), que le phényle se comporte parfois comme un groupement petit, même vis-à-vis du méthyle. Ceci est concevable en particulier si l'on suppose que, dans l'état intermédiaire, le noyau aromatique est conjugué avec le carbonyle, donc coplanaire avec celui-ci. Dans ces conditions, ses exigences stériques vis-à-vis du nucléophile qui arrive perpendiculairement à ce plan sont minimales.

Figure II.9.



Une éclipse du reste éther avec le phényle devient alors plus favorable qu'avec le méthyle. Par ailleurs, dans cette série où l'isomère prépondérant est toujours celui représenté en perspective sur la figure II-10, on devrait s'attendre à obtenir une proportion d'isomère thréo plus élevée avec la

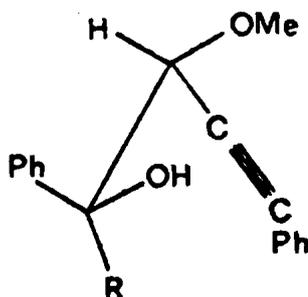


Figure II.10.

pivalophénone (19) qu'avec l'acétophénone (17) puisque le t-Bu est beaucoup plus gros que le méthyle. Or, c'est le contraire que l'on observe. Cette baisse de stéréosélectivité peut toutefois s'expliquer par la gêne stérique entre un proton en ortho du noyau aromatique et les méthyles du groupe t-butyle. Ceci apparaît clairement à l'examen d'un modèle moléculaire où l'on voit que le phényle ne peut plus être coplanaire avec le carbonyle.

Par conséquent, l'encombrement du noyau redevient plus important, ce qui compense largement l'augmentation de taille du reste t-Bu comparé au Me. Le même argument a déjà été invoqué pour rendre compte de la stéréochimie observée lors de réaction d'addition ou de réduction (98-100) dans la série des alkylphénylcétones. En définitive, si l'on tient compte de l'orientation du phényle par rapport au plan du carbonyle, il apparaît que le résultat obtenu avec les cétones phénylées est aussi en accord avec le mécanisme envisagé.

On peut admettre la même explication pour un reste éthylénique habituellement considéré comme plus grand qu'un Me (68), d'où la formation prépondérante de l'isomère thréo avec les vinylcétones également. La plus faible stéréosélectivité observée ici, bien que ce reste soit plus petit qu'un phényle, peut se justifier par la plus faible énergie de résonance de ces derniers composés comparés aux phénylcétones.

Mais, si cette hypothèse permet de rendre compte des résultats qui concernent les cétones phénylées et éthyléniques, elle explique plus difficilement ceux obtenus avec les aldéhydes correspondants. En effet, d'une part, si le phényle est moins encombrant que le méthyle dans l'état intermédiaire, on doit s'attendre avec PhCHO (7) à une stéréosélectivité moins marquée qu'avec MeCHO (1); d'autre part, compte tenu des valeurs obtenues avec PhCOCH<sub>3</sub> (17), on devrait observer, toujours pour PhCHO, une stéréosélectivité négligeable, tout comme cela a été constaté lors de la condensation des magnésiens "alléniques" sur ces mêmes composés carbonylés (4). Or, ce n'est pas le cas ici puisque l'on constate pratiquement la même stéréochimie pour PhCHO et MeCHO. Ceci impliquerait donc que, dans l'état intermédiaire, le phényle est aussi gros que le méthyle, c'est-à-dire qu'il peut tourner librement, ce qui est incompatible avec les hypothèses précédentes.

Il faut donc considérer qu'interviennent, dans le déroulement stéréochimique de la réaction, d'autres facteurs que ceux purement stériques.

Il est également difficile d'interpréter les résultats obtenus avec un aldéhyde acétylénique (11) pour lequel la stéréosélectivité est très importante bien qu'il soit admis qu'une triple liaison a de faibles exigences stériques, et avec une alcynyl méthyl cétone où la triple liaison apparaît plus volumineuse que le méthyle. Or, pour le groupe acétylénique, on ne peut plus concevoir, comme avec le reste éthylénique, ou le noyau benzénique, une orientation qui le rend plus ou moins encombrant. Il faut donc encore une fois faire appel à d'autres facteurs. Or, si l'on examine les résultats obtenus avec les divers composés carbonylés acétyléniques (11, 12 et 13), on voit que l'isomère majoritaire est toujours celui représenté en perspective sur

la figure II-11, et ceci que R soit H, Me ou Ph. Pour expliquer ce fait,

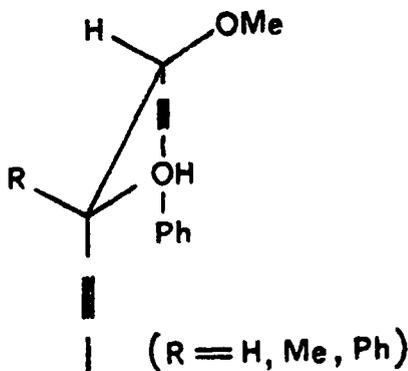


Figure II.11.

on peut, à moins de considérer que le reste acétylénique a un encombrement proche de celui du t-Bu, invoquer une répulsion d'ordre électrostatique entre les groupements polaires acétylénique et éther. Cette répulsion, dans le cas de l'aldéhyde, s'ajouterait à l'effet stérique et expliquerait la stéréosélectivité élevée observée. Pour étayer cette hypothèse, il conviendrait entre autres, d'étudier l'influence d'un autre reste que MeO.

### Conclusions

Des résultats et de la discussion qui précèdent, il ressort que l'hypothèse de travail envisagée au départ peut expliquer, en partie, la stéréochimie de la condensation des dérivés zinciques sur les composés carbonylés. C'est le cas, notamment, des composés carbonylés saturés pour lesquels il existe une bonne relation entre la taille des restes R' et R'' et la proportion de chaque diastéréoisomère.

Mais il a été également mis en évidence que les seules considérations stériques ne suffisent plus quand il s'agit d'interpréter les résultats obtenus avec les composés carbonylés qui possèdent en  $\alpha$  un reste insaturé. Dans ce cas, on doit prendre en considération d'autres facteurs susceptibles d'influencer le déroulement stéréochimique de la réaction, tels que l'orientation du noyau benzénique ou de la double liaison ainsi que l'effet polaire de la triple liaison.

Cependant, étant données les difficultés qui subsistent pour expliquer les résultats obtenus avec les céto-17 stéroïdes ainsi qu'avec les aldéhydes aromatiques, on ne peut exclure un autre mécanisme, ou l'intervention d'autres facteurs.

CHAPITRE II - 4.

INFLUENCE DES RESTES R ET R<sup>1</sup> DES ETHERS R-C≡C-CH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>.

On a pu vérifier dans le chapitre précédent que la stéréosélectivité de la réaction d'addition du dérivé zincique de l'éther PhC≡C-CH<sub>2</sub>OMe sur les carbonyles satisfait, si on prend quelques précautions avec les carbonyles α-insaturés, à l'hypothèse formulée par CHODKIEWICZ et ses collaborateurs.

Cette hypothèse suppose que l'organométallique existe uniquement sous la forme allénique C, laquelle réagit par un mécanisme SE'<sub>2</sub>. Or l'interprétation des données de RMN et d'infra-rouge suggère que les formes C et D peuvent exister en équilibre (fig. II.4) dans un solvant tel que le THF. Il est aussi apparu que la structure de l'organozincique varie avec les restes R et R<sup>1</sup>. Il était donc intéressant de voir quelle était l'influence de ces substituants sur le déroulement de la réaction.

Influence du substituant R de l'acétylène.

Nous avons, en premier lieu, fait varier dans les éthers R-C≡C-CH<sub>2</sub>OMe la nature du substituant R et observé comment évoluait la stéréosélectivité de la réaction vis-à-vis du benzaldéhyde.

Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau II.7.

Tableau II.7.

Stéréochimie de l'addition du zincique des éthers R-C≡C-CH<sub>2</sub>OMe sur le benzaldéhyde.

essai	N°	R	I <sub>e</sub> %	$\frac{I_e - I_t}{I_e + I_t}$	Rdt %
1	<u>7</u>	Ph	80	0,60	78
2	<u>23</u>	Me	90	0,80	70
3	<u>24</u>	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	88	0,76	70
4	<u>25</u>	t-Bu	80	0,60	80
5	<u>26</u>	Me <sub>3</sub> Si	75	0,50	80 <sup>(a)</sup>

(a) dont 7 à 10 % d'alcool allénique.

Ces résultats montrent que, contrairement à ce qui se passe avec les dérivés lithiés correspondants (tableau I.7), la stéréosélectivité varie peu quand R est successivement Ph, t-Bu et Me<sub>3</sub>Si. Par contre, quand R = Me ou n-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, elle devient plus élevée, ce qui s'explique difficilement. En effet, la seule différence appréciable entre ces deux derniers substituants et les précédents réside dans le fait qu'ils sont moins encombrants. Or il est difficile d'imaginer, en relation avec le mécanisme SE'<sub>2</sub> proposé (figure 2), quelle influence peut avoir la taille de R sur la stéréochimie.

Ces résultats soulèvent donc, sur le plan du mécanisme SE'<sub>2</sub> envisagé, un problème auquel il nous est pour le moment difficile de répondre.

Nous avons par ailleurs constaté, avec l'éther Me<sub>3</sub>Si-C≡CCH<sub>2</sub>OMe (essai 5), que la réaction conduit dans ce cas, en proportion non négligeable, à l'alcool allénique II (7 à 10%). Pour expliquer ce résultat, il serait possible d'envisager, en relation avec la structure de l'organozincique des éthers Me<sub>3</sub>Si-C≡C-CH<sub>2</sub>Ot-Bu et Me<sub>3</sub>SiC≡CCH<sub>2</sub>OTHP qui semblent être constitués par un mélange des deux formes C et D, une participation du mécanisme SE'<sub>2</sub> à partir de D. Il est néanmoins surprenant de constater que ces deux derniers composés ne donnent pas d'alcool allénique en quantité décelable avec le benzaldéhyde (tableau II.9, essais 3 et 4). Rappelons que le lithien de l'éther Me<sub>3</sub>SiC≡CCH<sub>2</sub>OMe conduit en quantité plus abondante que prévu à l'isomère allénique. Il n'est donc pas interdit de penser, pour des raisons difficiles à discerner, que la forme propargylique des éthers silylés est plus réactive quand R<sup>1</sup> = Me.

Signalons qu'à partir du zincique de l'éther CH<sub>3</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>OTHP il a été aussi observé la formation de l'isomère allénique (101).

#### Influence du substituant R<sup>1</sup>.

On a ensuite étudié comment varie la stéréosélectivité de la réaction d'addition du dérivé zincique des éthers Ph-C≡C-CH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup> sur le benzaldéhyde en fonction du reste R<sup>1</sup> de l'éther.

L'ensemble des valeurs rassemblées dans le tableau II.8 met en évidence une diminution de la valeur du rapport  $I_e - I_t / I_e + I_t$  quand R<sup>1</sup> est successivement Me, Et, t-Bu, Me<sub>3</sub>Si et THP, c'est-à-dire quand l'encombrement de l'éther augmente. Ce résultat est surprenant si nous considérons l'interprétation avancée jusqu'ici pour expliquer la stéréochimie du mécanisme SE'<sub>2</sub>. La stéréosélectivité devrait au contraire augmenter avec la taille croissante du reste R<sup>1</sup>.

Tableau II.8.

Influence de R<sup>1</sup> des éthers Ph-C≡C-CH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup> sur la stéréosélectivité du zincique vis-à-vis du PhCHO.

essai	N°	R <sup>1</sup>	I <sub>e</sub> %	$\frac{I_e - I_t}{I_e + I_t}$	Rdt %
1	<u>7</u>	Me	80	0,60	78
2	<u>27</u>	Et	76	0,52	80
3	<u>28</u>	t-Bu	74	0,48	88
4	<u>29</u>	Me <sub>3</sub> Si	71	0,42	60
5	<u>30</u>	(a) THP	65	0,30	75

(a) tétrahydropyrannyle.

Il nous faut donc reconsidérer nos hypothèses ou envisager, pour ce mécanisme, l'influence d'autres facteurs que ceux d'ordre purement stérique.

Avant de faire d'autres hypothèses, nous avons tenu à vérifier que cette observation est encore valable dans une autre série d'éthers propargyliques et également vis-à-vis d'autres composés carbonylés.

Dans ce but, nous avons en premier lieu opposé le benzaldéhyde aux éthers silylés Me<sub>3</sub>Si-C≡C-CH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup> dans lesquels R<sup>1</sup> = Me, Ph, t-Bu et THP. Les valeurs du rapport  $\frac{I_e - I_t}{I_e + I_t}$  consignées dans le tableau II.9 confirment d'une façon évidente que la stéréosélectivité diminue quand on remplace le méthyle (essai 1) par un reste tétrahydropyrannylé (essai 4).

Tableau II.9.

Influence de R<sup>1</sup> des éthers Me<sub>3</sub>Si-C≡C-CH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup> sur la stéréosélectivité du zincique vis-à-vis du PhCHO.

essai	N°	R <sup>1</sup>	I <sub>e</sub> %	$\frac{I_e - I_t}{I_e + I_t}$	Rdt %
1	<u>26</u>	Me	75	0,50	80 (a)
2	<u>31</u>	Ph	77	0,54	93
3	<u>32</u>	t-Bu	73	0,46	90
4	<u>33</u>	THP	64	0,28	65

(a) dont 7 à 10 % d'alcool allénique.

Cela est moins net ici pour  $R^1 = t\text{-Bu}$  ou  $\text{Ph}$  (essais 2 et 3). Néanmoins ces deux derniers essais montrent que la stéréosélectivité n'augmente pas avec la taille du reste éther.

Nous avons ensuite comparé la stéréochimie de l'addition des éthers méthyliques et tétrahydropyrannylés des composés  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OR}^1$  et  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OR}^1$  sur d'autres carbonyles. Les résultats de ces essais qui sont rassemblés dans le tableau II.10 montrent qu'avec les carbonyles saturés la stéréosélectivité augmente quand la taille du reste  $R^1$  croît ou quand la différence d'encombrement entre  $R'$  et  $R''$  augmente. Le mécanisme  $\text{SE}'_2$  est donc vérifié. Par contre, avec l'acétophénone tout comme avec le benzaldéhyde, la stéréosélectivité diminue. On aurait pu, comme dans le chapitre précédent, évoquer l'encombrement variable du noyau phénylé suivant son orientation par rapport au plan du carbonyle. Si ce facteur intervient, il ne permet pas ici d'interpréter les résultats obtenus. Avec l'acétophénone, il faut supposer que le noyau phényle devient de plus en plus encombrant quand  $R^1$  est un méthyle puis un tétrahydropyrannyle, alors que c'est le contraire avec le benzaldéhyde.

Tableau II.10.

Stéréochimie du zincique des éthers  $\text{R-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OR}^1$  vis-à-vis de quelques composés carbonylés.

R	$R^1$	N°	t-BuMeCO $I_e$ %	N°	t-BuCHO $I_e$ %	N°	PhCOMe $I_e$ %	N°	PhCHO $I_e$ %
Ph	( Me	<u>15</u>	65	<u>3</u>	92	<u>17</u>	19	<u>7</u>	80
	( THP	<u>34</u>	76	<u>37</u>	95	<u>38</u>	22	<u>30</u>	65
	(								
$\text{Me}_3\text{Si}$	( Me	<u>35</u>	70	-	-	<u>39</u>	23	<u>26</u>	80
	( THP	<u>36</u>	77	-	-	<u>40</u>	34	<u>33</u>	64
	(								

En définitive les résultats obtenus dans ce chapitre ont mis en évidence qu'avec les carbonyles saturés acycliques, il est facile de prévoir, à l'aide du mécanisme  $\text{SE}'_2$  envisagé, les variations de la stéréochimie si on tient compte de la taille respective des restes  $R^1$ ,  $R'$  et  $R''$ . Avec les carbonyles aromatiques, ce mécanisme reste valable qualitativement mais il ne permet pas d'expliquer la baisse de stéréosélectivité quand  $R^1$  est plus encombrant. Il semble donc qu'interviennent d'autres facteurs que ceux purement stériques ou d'autres états de transitions que ceux envisagés sur la figure 2.

CHAPITRE II - 5.

INFLUENCE DE LA STRUCTURE DE L'ESPECE CARBANIONIQUE SUR LA STEREOCHIMIE.

A - Stéréochimie de l'addition du dérivé zincique du thioéther

Ph-C≡C-CH<sub>2</sub>SMe sur les carbonyles.

Parmi les facteurs susceptibles d'influencer la stéréochimie et par comparaison avec les résultats obtenus à partir du dérivé lithié, on a invoqué l'influence de la nature de l'espèce carbanionique.

On a supposé jusqu'à présent que le carbanion réagit sous la forme allénique dans l'état d'hybridation sp<sup>2</sup>. On peut cependant se demander, étant donné le caractère ambident de ce carbanion et le caractère ionique de la liaison C-Zn si, dans certaines conditions, il ne réagit pas également sous la forme propargylique, donc dans l'état d'hybridation sp<sup>3</sup>.

Dans ce cas, on pourrait comprendre que la stéréosélectivité vis-à-vis du benzaldéhyde diminue puisque l'on passe d'un carbanion de structure plane (sp<sup>2</sup>) à un carbanion de structure pyramidale (sp<sup>3</sup>).

Il a en effet été suggéré, en relation avec la théorie des perturbations (80,102), que les anions pyramidaux (sp<sup>3</sup>) tels que a (103) et b (104), fig. II.12, sont des réactifs "durs", c'est-à-dire à charge localisée.

L'addition nucléophile de ces réactifs sur les carbonyles est plutôt contrôlée

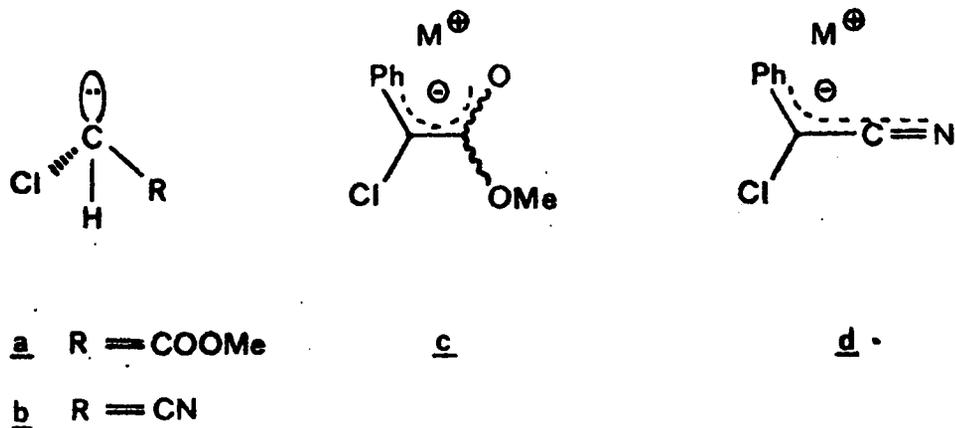


Figure II.12.

par des interactions de charge (106). Ceci se traduit sur le plan de la stéréochimie par une absence de stéréosélectivité qui s'interprète par un état de transition précoce peu sensible aux interactions stériques.

Par contre, les anions plans ( $sp^2$ ) tels que c et d (105), fig.II.12, sont des espèces "molles" à charge délocalisée qui induisent des réactions sous contrôle orbitalaire (106). Celles-ci donnent lieu à des états de transition beaucoup moins lâches dans lesquels les contraintes stériques et électroniques peuvent se manifester davantage et provoquer une stéréosélectivité importante.

L'extension de ces considérations à notre cas suppose, pour expliquer les résultats stéréochimiques obtenus quand le reste  $R^1$  varie, que la nature de celui-ci peut affecter la structure de l'espèce carbanionique.

Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons cherché, en premier lieu, à faire varier la structure du carbanion propargylique sans trop changer les contraintes stériques à ce niveau.

Dans ce but, nous avons étendu notre réaction au thioéther propargylique  $Ph-C\equiv C-CH_2SMe$ . Il est connu, en effet, que l'atome de soufre d'un tel composé stabilise beaucoup mieux qu'un oxygène par des effets stéréoélectroniques une charge négative sur le carbone voisin (107-108). Ceci peut expliquer par exemple que les dérivés lithiés de thioéthers allyliques (109-110) conduisent en grande partie, sinon exclusivement, aux produits d'addition en  $\alpha$  de l'atome de soufre. Pour la même raison, le lithien du thioéther propargylique  $Me_3Si-C\equiv C-CH_2St-Bu$  réagit avec les carbonyles presque uniquement en  $\alpha$  du soufre (139), alors que l'éther oxygéné correspondant  $Me_3SiC\equiv C-CH_2Ot-Bu$  réagit également en  $\gamma$  comme on l'a vu précédemment.

Nous pouvons alors supposer que, si le carbanion d'un éther peut réagir en partie sous la forme  $sp^3$ , toutes choses égales par ailleurs, cette possibilité sera accrue avec un thioéther. Dans ces conditions nous devons observer, en accord avec les hypothèses précédentes, une diminution de la stéréosélectivité de la réaction.

C'est en effet ce que l'on constate puisque, dans le mélange des alcools  $Ph-C\equiv C-CH(SMe)CH(OH)Ph$  (41) et  $Ph-C\equiv C-CH(SMe)CH(OH)-C\equiv C-Ph$  (42) obtenus par addition du zincique du thioéther respectivement sur le benzaldéhyde et le phénylpropionaldéhyde, la stéréosélectivité est respectivement de 0,26 et 0,40 alors qu'avec l'éther méthoxylé correspondant (tableau II.6, 7 et 11) elle est de 0,60 et 0,80.

Il apparaît donc que le substituant porté par le carbone propargylique influence également par sa nature la stéréochimie de la réaction. Cette influence semblerait due à une variation dans la structure de l'espèce carbanionique, provoquée par les propriétés électroniques de ce substituant. Cette hypothèse appliquée au cas des éthers  $R-C\equiv C-CH_2OR^1$  (tableau II.10) permettrait de comprendre pourquoi, avec le dérivé zincique, la stéréosélectivité vis-à-vis du benzaldéhyde ou de l'acétophénone diminue quand on passe de l'éther méthylique à l'éther tétrahydropyrannylé. En effet on pourrait envisager, pour ce dernier, une stabilisation de la forme propargylique D de l'organozincique par complexation intramoléculaire de l'atome métallique avec un doublet de l'oxygène du cycle, comme cela est représenté sur la figure II.13.

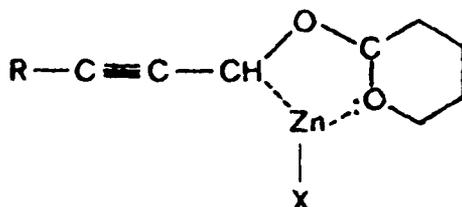


Figure II.13.

Une telle possibilité a déjà été envisagée avec des lithiens  $\alpha,\beta$  insaturés pour rendre compte de l'addition privilégiée sur le carbone  $\alpha$  (111). Cette hypothèse cependant ne permettrait pas d'expliquer l'augmentation de stéréosélectivité avec les carbonyles saturés, à moins de supposer que la réactivité de cet intermédiaire varie avec la nature du carbonyle. On a trop peu de résultats ici qui permettent de vérifier ce point, on doit donc rester prudent sur la validité de cette hypothèse.

B - Stéréochimie de l'addition du dérivé zincique de quelques composés propargyliques  $R-C\equiv C-CH_2Y$  sur la t-butyl-4 cyclohexanone.

Afin de chercher à confirmer l'interprétation précédente, nous avons étendu la réaction des dérivés zinciques des composés  $R-C\equiv C-CH_2Y$  dans lesquels  $R = Ph$  ou  $Me_3Si$  et  $Y = OMe, SMe$  et  $OTHP$ , à la t-butyl-4-cyclohexanone.

Il a été en effet constaté que la stéréochimie de l'addition des énolates métalliques (112)  $R-\overset{\ominus}{C}H-C(Ot-Bu)-O$  et des carbanions dérivés des

chloroacétates  $R-CHCl-COOR^1$  (103) sur cette cétone dépend, en plus des facteurs stériques, de la structure plane ou pyramidale de l'entité réagissante (114).

par des interactions de charge (106). Ceci se traduit sur le plan de la stéréochimie par une absence de stéréosélectivité qui s'interprète par un état de transition précoce peu sensible aux interactions stériques.

Par contre, les anions plans ( $sp^2$ ) tels que  $\underline{c}$  et  $\underline{d}$  (105), fig.II.12, sont des espèces "molles" à charge délocalisée qui induisent des réactions sous contrôle orbitalaire (106). Celles-ci donnent lieu à des états de transition beaucoup moins lâches dans lesquels les contraintes stériques et électroniques peuvent se manifester davantage et provoquer une stéréosélectivité importante.

L'extension de ces considérations à notre cas suppose, pour expliquer les résultats stéréochimiques obtenus quand le reste  $R^1$  varie, que la nature de celui-ci peut affecter la structure de l'espèce carbanionique.

Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons cherché, en premier lieu, à faire varier la structure du carbanion propargylique sans trop changer les contraintes stériques à ce niveau.

Dans ce but, nous avons étendu notre réaction au thioéther propargylique  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{SMe}$ . Il est connu, en effet, que l'atome de soufre d'un tel composé stabilise beaucoup mieux qu'un oxygène par des effets stéréoélectroniques une charge négative sur le carbone voisin (107-108). Ceci peut expliquer par exemple que les dérivés lithiés de thioéthers allyliques (109-110) conduisent en grande partie, sinon exclusivement, aux produits d'addition en  $\alpha$  de l'atome de soufre. Pour la même raison, le lithien du thioéther propargylique  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{St-Bu}$  réagit avec les carbonyles presque uniquement en  $\alpha$  du soufre (139), alors que l'éther oxygéné correspondant  $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{C-CH}_2\text{Ot-Bu}$  réagit également en  $\gamma$  comme on l'a vu précédemment.

Nous pouvions alors supposer que, si le carbanion d'un éther peut réagir en partie sous la forme  $sp^3$ , toutes choses égales par ailleurs, cette possibilité sera accrue avec un thioéther. Dans ces conditions nous devions observer, en accord avec les hypothèses précédentes, une diminution de la stéréosélectivité de la réaction.

C'est en effet ce que l'on constate puisque, dans le mélange des alcools  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH(SMe)CH(OH)Ph}$  (41) et  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH(SMe)CH(OH)-C}\equiv\text{C-Ph}$  (42) obtenus par addition du zincique du thioéther respectivement sur le benzaldéhyde et le phénylpropionaldéhyde, la stéréosélectivité est respectivement de 0,26 et 0,40 alors qu'avec l'éther méthoxylé correspondant (tableau II.6, 7 et 11) elle est de 0,60 et 0,80.

Il apparaît donc que le substituant porté par le carbone propargylique influence également par sa nature la stéréochimie de la réaction. Cette influence semblerait due à une variation dans la structure de l'espèce carbanionique, provoquée par les propriétés électroniques de ce substituant. Cette hypothèse appliquée au cas des éthers  $R-C\equiv C-CH_2OR^1$  (tableau II.10) permettrait de comprendre pourquoi, avec le dérivé zincique, la stéréosélectivité vis-à-vis du benzaldéhyde ou de l'acétophénone diminue quand on passe de l'éther méthylique à l'éther tétrahydropyrannylé. En effet on pourrait envisager, pour ce dernier, une stabilisation de la forme propargylique D de l'organozincique par complexation intramoléculaire de l'atome métallique avec un doublet de l'oxygène du cycle, comme cela est représenté sur la figure II.13.

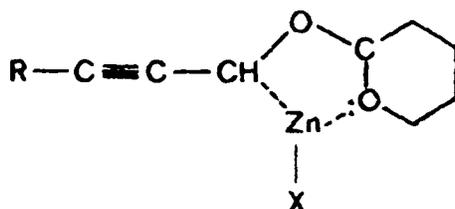


Figure II.13.

Une telle possibilité a déjà été envisagée avec des lithiens  $\alpha, \beta$  insaturés pour rendre compte de l'addition privilégiée sur le carbone  $\alpha$  (111). Cette hypothèse cependant ne permettrait pas d'expliquer l'augmentation de stéréosélectivité avec les carbonyles saturés, à moins de supposer que la réactivité de cet intermédiaire varie avec la nature du carbonyle. On a trop peu de résultats ici qui permettent de vérifier ce point, on doit donc rester prudent sur la validité de cette hypothèse.

B - Stéréochimie de l'addition du dérivé zincique de quelques composés propargyliques  $R-C\equiv C-CH_2Y$  sur la t-butyl-4 cyclohexanone.

Afin de chercher à confirmer l'interprétation précédente, nous avons étendu la réaction des dérivés zinciques des composés  $R-C\equiv C-CH_2Y$  dans lesquels  $R = Ph$  ou  $Me_3Si$  et  $Y = OMe, SMe$  et  $OTHP$ , à la t-butyl-4-cyclohexanone.

Il a été en effet constaté que la stéréochimie de l'addition des énolates métalliques (112)  $R-CH-C(=O)-Ot-Bu$  et des carbanions dérivés des chloroacétates  $R-CHCl-COOR'$  (103) sur cette cétone dépend, en plus des facteurs stériques, de la structure plane ou pyramidale de l'entité réagissante (114).

Les anions pyramidaux ( $sp^3$ ), s'ils ne sont pas trop volumineux, attaquent le carbonyle préférentiellement par la face axiale, tandis que les entités planes ( $sp^2$ ) qui donnent lieu à des contraintes stériques plus importantes s'additionnent préférentiellement par la face équatoriale.

Nous pouvons donc nous attendre, dans la mesure où la structure du carbanion peut être influencée par le reste Y, à ce que le taux d'attaque équatoriale diminue quand la probabilité d'avoir un anion de structure  $sp^3$  augmente. On peut constater à partir des résultats des essais 1, 2 et 3 rapportés dans le tableau II.11 que l'attaque par la face équatoriale prédomine; elle est un peu plus faible avec le thioéther (essai 3) qu'avec l'éther méthoxylé correspondant (essai 1). Ce résultat semble donc vérifier les interprétations émises précédemment dans la mesure où, avec un thioéther, la structure  $sp^3$  du carbanion est favorisée. Notons en passant que l'attaque équatoriale prédominante peut indiquer une participation majoritaire de la forme plane du carbanion. Précisons également que ce résultat est opposé à ceux obtenus avec des organomagnésiens allyliques (3) non hétérosstitués et pour lesquels l'attaque axiale est prépondérante.

Tableau II.11.

Stéréochimie de l'addition des composés  $R-C\equiv C-CH_2Y$   
sur la t-butyl-4 cyclohexanone..

essai	N°	R	Y	OH %		Rdt %
				ax. (a)	éq. (a)	
1 (b)	<u>43</u>	Ph	OMe	75	25	83
2 (b)	<u>44</u>	Ph	OTHP	75	25	90
3 (b)	<u>45</u>	Ph	SMe	68	32	76
4 (b)	<u>46</u>	Me <sub>3</sub> Si	OTHP	68	32	78
5 (c)	<u>43</u>	Ph	OMe	40	60	80

(a) ax. = axial      eq. = équatorial

(b) organozincique

(c) organolithien (dont 65% d'alcool allénique).

On peut aussi remarquer qu'avec l'éther tétrahydropyrannylé (essai 2) la stéréosélectivité est inchangée par rapport à celle de l'éther méthylé. Or, dans la mesure où l'encombrement du nucléophile favorise l'attaque

équatoriale (114), on pourrait s'attendre à ce que celle-ci soit plus importante dans cet essai. Il est donc possible que l'effet dû à la plus grande taille du reste tétrahydropyrannylé soit compensé par une participation plus importante, dans l'état de transition, du carbanion d'hybridation  $sp^3$ , comme cela a déjà été supposé plus haut.

Une interprétation semblable peut être avancée avec l'éther  $\text{Me}_3\text{Si}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OTHP}$  (essai 4) pour expliquer l'augmentation de la proportion d'attaque axiale. Dans ce cas, en effet, la stabilisation de la charge sur le carbone propargylique peut être accrue par l'effet inductif donneur du reste  $\text{Me}_3\text{Si}$ .

Il semble donc, en définitive, que des variations dans la stéréosélectivité de la réaction de condensation des dérivés zinciques, qui ne pouvaient s'interpréter dans l'hypothèse du mécanisme  $\text{SE}'_2$  à partir de facteurs purement stériques (effet de  $\text{R}^1$  en particulier), trouvent ici une explication. Celle-ci fait intervenir les facteurs électroniques liés aux substituants portés par l'espèce carbanionique.

Notons enfin, dans un autre domaine, que les résultats obtenus avec le thioéther montrent l'intérêt synthétique de cette méthode pour obtenir avec de bons rendements et régiospécifiquement des hydroxy-thioéthers  $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{SR}^1)-\text{C}(\text{OH})\text{R}^1\text{R}''$ .

#### C - Réactivité du lithien de l'éther $\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OMe}$ sur la t-butyl-4 cyclohexanone.

Il était enfin intéressant, dans le cadre de notre étude, de connaître la stéréochimie de la réaction d'un lithien vis-à-vis de la t-butyl-4 cyclohexanone. Pour cela on a fait réagir sur cette cétone le dérivé lithié de l'éther  $\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OMe}$ .

On constate, dans ce cas (tableau II.11, essai 5), qu'à côté de l'alcool allénique II obtenu en proportion de 65% comme avec la cyclohexanone (tableau I.5, essai 5), il se forme le mélange des alcools acétyléniques I dans lequel l'alcool qui résulte d'une attaque axiale prédomine. La stéréochimie avec le lithien est donc inversée par rapport à celle du zincique. En ce qui concerne la formation des deux isomères de l'alcool allénique, il n'a pas été possible de savoir lequel est majoritaire.

Notons que la variation de stéréosélectivité observée ici vis-à-vis de la t-butyl-4 cyclohexanone, quand on passe du zinc au lithium, est en accord avec d'autres résultats parus récemment dans la littérature (115).

Pour expliquer cette variation, il a été tenu compte, toujours en relation avec la théorie HSAB (80), de la dureté du carbanion qui augmente avec celle du contre ion quand on passe du zinc au lithium (106 a). Le résultat précédent semble donc traduire, en accord avec les hypothèses développées plus haut, une participation plus importante de la forme pyramidale du carbanion avec le lithien qu'avec le zincique.

Ce résultat est également à rapprocher de ceux obtenus dans le chapitre I.3 avec la pinacolone et l'acétophénone. Pour ceux-ci, rappelons-le, nous avons invoqué la participation d'un mécanisme  $SE_2$  à partir de la forme propargylique du carbanion pour expliquer l'inversion de stéréochimie quand le métal est le zinc ou le lithium.

---

## CONCLUSION

En définitive, il ressort des résultats obtenus dans cette seconde partie que l'hypothèse d'un mécanisme  $SE'_2$  tel qu'il a été envisagé sur la figure 2 à partir de la forme allénique de l'organozincique permet de prévoir qualitativement la stéréochimie de l'addition des éthers et thioéthers sur les carbonyles. Il suffit, en général, de prendre en considération l'encombrement relatif des restes  $R'$  et  $R''$  du carbonyle. On a observé à ce propos qu'avec les aldéhydes ou cétones aromatiques il fallait tenir compte du fait que l'encombrement du noyau varie avec son orientation par rapport au plan du carbonyle. Avec les carbonyles  $\alpha$ -acétyléniques, il faut par ailleurs faire intervenir la répulsion entre le reste éther et la triple liaison.

Si on essaie maintenant de rationaliser l'ensemble des résultats quantitatifs, il s'avère que ce mécanisme ne suffit plus. Il est par exemple difficile d'expliquer la baisse de stéréosélectivité avec le benzaldéhyde quand la taille du reste  $R^1$  de la fonction éther augmente ou quand on passe de l'éther méthylrique au thioéther correspondant. Il est également difficile de rendre compte des variations de stéréosélectivité avec la t-butyl-4 cyclohexanone.

Nous avons alors émis l'hypothèse que la forme propargylique  $R-C\equiv C-\overset{\ominus}{C}H-\overset{\oplus}{Zn}X$  de l'organozincique peut participer à la réaction.

Cette hypothèse est suggérée par les faits suivants :

- D'une part la liaison carbone zinc possède un caractère ionique non négligeable, ce qui permet d'envisager une délocalisation de la charge sur le système propargyl-allénylique.

- D'autre part, les formes allénique et propargylique de l'organozincique dérivé des éthers  $Me_3Si-C\equiv C-CH_2OR^1$  apparaissent en infra-rouge.

- Enfin, la présence d'un reste thioéther à la place d'un éther en position propargylique, susceptible de stabiliser la charge sur la carbone situé en  $\alpha$ , entraîne une diminution de la stéréosélectivité et un taux d'attaque axiale sur la t-butyl-4 cyclohexanone plus grand.

La participation de la forme propargylique de l'organo-zincique serait également favorisée dans le cas des éthers par l'effet stabilisant des restes  $R$  et  $R^1$ . Elle dépendrait aussi de la nature du carbonyle puisque les résultats diffèrent suivant qu'il s'agit d'un carbonyle saturé ou d'un carbonyle  $\alpha$  insaturé.

On rejoint là les conclusions déjà tirées des résultats obtenus à partir du dérivé lithié des éthers propargyliques (cf. première partie) pour lesquels on a aussi envisagé la participation d'un mécanisme  $SE_2$  à partir de la forme propargylique de l'organométallique. Notons pour finir que l'influence de ce mécanisme sur le déroulement de la réaction semble moins grande dans le cas des zinciques que dans celui des lithiens.

---

TROISIEME PARTIE

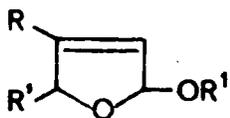
- IDENTIFICATION DES ALCOOLS ALLENIQUES ET DE LEURS DERIVES :  
FURANNES ET ETHERS DIHYDROFURANNIQUES.
- DETERMINATION DE LA CONFIGURATION DES ALCOOLS  $\beta$ -ACETYLENIQUES  
 $R-C\equiv C-CH(Y)C(OH)R'R''$   $Y = OR^1, OH, SR^1$ .

CHAPITRE III -1.

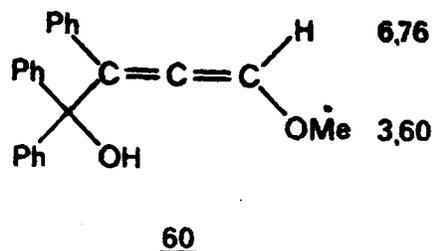
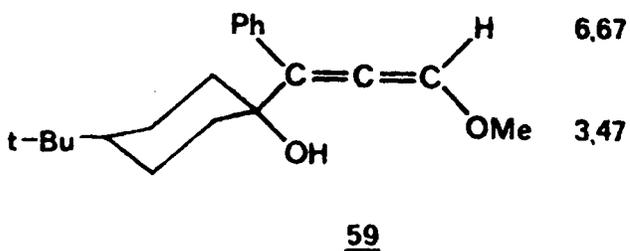
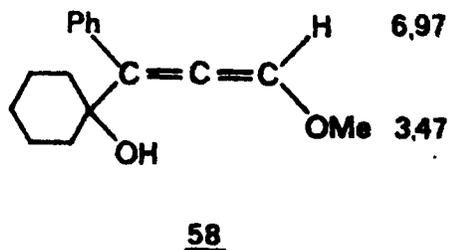
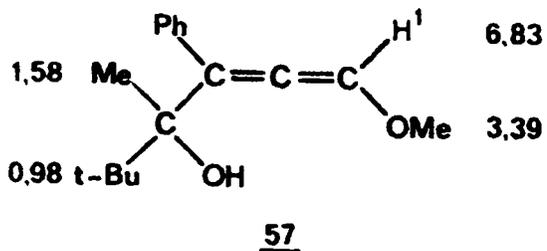
IDENTIFICATION DES ALCOOLS ALLENIQUES ET DE LEURS  
DERIVES : FURANNES ET ETHERS DIHYDROFURANNIQUES.

Dans aucune des réactions d'addition d'un lithien sur un aldéhyde il ne nous a été possible de mettre en évidence l'alcool allénique II qui doit se former à côté de l'alcool I (figure 1).

Comme nous l'avons signalé dans notre première étude (1) on observe en fait par RMN, dans le mélange réactionnel brut, l'éther dihydrofurannique qui résulte de la cyclisation de l'alcoolate ou de l'alcool allénique correspondant.



Avec les cétones, par contre, nous avons réussi à éviter la cyclisation en effectuant l'hydrolyse vers  $-20^{\circ}\text{C}$  avec de l'eau et en évitant, au cours de la chasse du solvant, un chauffage prolongé. Dans ces conditions les alcools alléniques II suivants ont pu être caractérisés par RMN. La valeur du déplacement chimique des protons est précisée.



On a pu vérifier que ces alcools se transforment avec le temps ou plus rapidement par chauffage ou encore par catalyse acide en éthers dihydrofuranniques (tableau III.1).

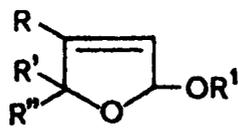


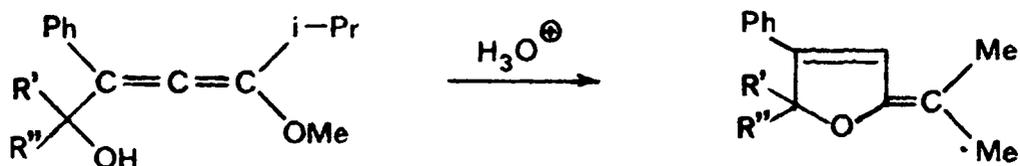
Tableau III.1.

Caractéristiques RMN de quelques éthers dihydrofuranniques.

N°		** H <sup>1</sup>	** H <sup>3</sup>	OMe	R'	R''	
<u>52</u>	<u>a</u> *	R' = Me	5,68	5,68	3,37	1,72	0,82
	<u>b</u> *	R'' = t-Bu	5,64	5,64	3,39	1,67	0,87
<u>53</u>	<u>a</u>	R' = Me	6,12	5,91	3,51	1,92	-
	<u>b</u>	R'' = Ph	5,81	6,04	3,40	1,83	-
<u>54</u>		5,68	5,77	3,52	-	-	
<u>55</u>	t-Bu-	5,60	5,71	3,41	-	-	
<u>56</u>	R' = R'' = Ph	6,17	5,94	3,32	-	-	

\* a majoritaire      b minoritaire      \*\* H<sup>1</sup> ou H<sup>3</sup>?

Ceci tend à montrer que ce composé se forme au stade de l'alcool et non de l'alcoolate comme nous l'avions d'abord supposé (1). Un résultat analogue a été décrit par MANTIONE (14) dans le cas des alcools alléniques disubstitués



Signalons encore que ces éthers dihydrofuranniques sont plus ou moins stables, selon la nature des restes R, R<sup>1</sup>, R' et R'', et que, dans aucun cas, nous n'avons réussi à les isoler purs. Dans les composés où R'' = H, ils évoluent

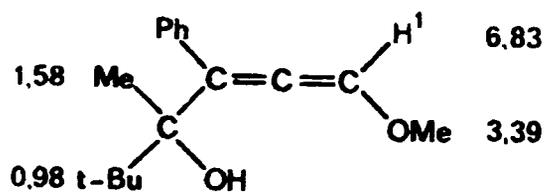
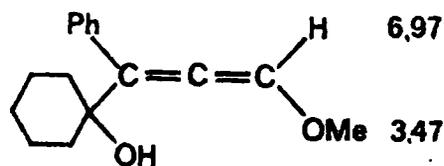
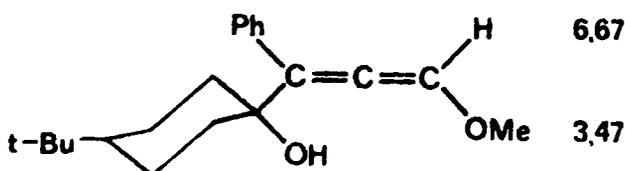
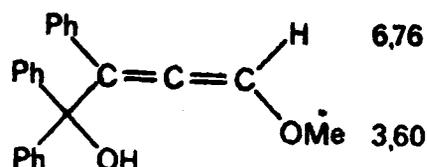
CHAPITRE III -1.IDENTIFICATION DES ALCOOLS ALLENIQUES ET DE LEURS  
DERIVES : FURANNES ET ETHERS DIHYDROFURANNIQUES.

Dans aucune des réactions d'addition d'un lithien sur un aldéhyde il ne nous a été possible de mettre en évidence l'alcool allénique II qui doit se former à côté de l'alcool I (figure 1).

Comme nous l'avons signalé dans notre première étude (1) on observe en fait par RMN, dans le mélange réactionnel brut, l'éther dihydrofurannique qui résulte de la cyclisation de l'alcoolate ou de l'alcool allénique correspondant.



Avec les cétones, par contre, nous avons réussi à éviter la cyclisation en effectuant l'hydrolyse vers  $-20^{\circ}\text{C}$  avec de l'eau et en évitant, au cours de la chasse du solvant, un chauffage prolongé. Dans ces conditions les alcools alléniques II suivants ont pu être caractérisés par RMN. La valeur du déplacement chimique des protons est précisée.

57585960

On a pu vérifier que ces alcools se transforment avec le temps ou plus rapidement par chauffage ou encore par catalyse acide en éthers dihydrofuranniques (tableau III.1).

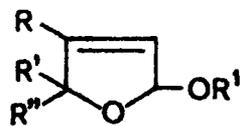


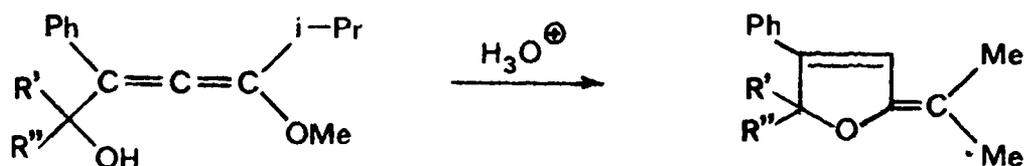
Tableau III.1.

Caractéristiques RMN de quelques éthers dihydrofuranniques.

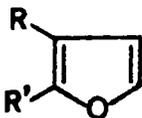
N°		** H <sup>1</sup>	** H <sup>3</sup>	OMe	R'	R''	
<u>52</u>	<u>a</u> *	R' = Me	5,68	5,68	3,37	1,72	0,82
	<u>b</u> *	R'' = t-Bu	5,64	5,64	3,39	1,67	0,87
<u>53</u>	<u>a</u>	R' = Me	6,12	5,91	3,51	1,92	-
	<u>b</u>	R'' = Ph	5,81	6,04	3,40	1,83	-
<u>54</u>		5,68	5,77	3,52	-	-	
<u>55</u>		5,60	5,71	3,41	-	-	
<u>56</u>	R' = R'' = Ph	6,17	5,94	3,32	-	-	

\* a majoritaire      b minoritaire      \*\* H<sup>1</sup> ou H<sup>3</sup>?

Ceci tend à montrer que ce composé se forme au stade de l'alcool et non de l'alcoolate comme nous l'avions d'abord supposé (1). Un résultat analogue a été décrit par MANTIONE (14) dans le cas des alcools alléniques disubstitués



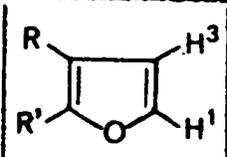
Signalons encore que ces éthers dihydrofuranniques sont plus ou moins stables, selon la nature des restes R, R', R' et R'', et que, dans aucun cas, nous n'avons réussi à les isoler purs. Dans les composés où R'' = H, ils évoluent

vers la formation de furannes  par chauffage ou par catalyse acide.

Ces furannes peuvent être en général séparés du mélange réactionnel par chromatographie ou par distillation.

Nous avons pu ainsi isoler et caractériser quelques nouveaux composés de cette série qui sont décrits dans le tableau III.2.

Tableau III.2.

N°		Eb°/mmHg	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Caractéristiques RMN δ ppm			
				H <sup>1</sup>	H <sup>3</sup>	R	R'
<u>49</u>	R = Me <sub>3</sub> Si R' = Ph	64/0,10	1,5455	7,46	6,45	0,24	-
<u>50</u>	R = t-Bu R' = Ph	53/0,10	1,5375	7,30	6,40	1,20	-
<u>51</u>	R = Ph R' = t-Bu	121/14	1,5275	7,23	6,19	-	1,21

Les autres furannes obtenus ici sont connus : R = Me, R' = Ph (101);  
R = R' = Ph (116) et R = n-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, R' = Ph (1).

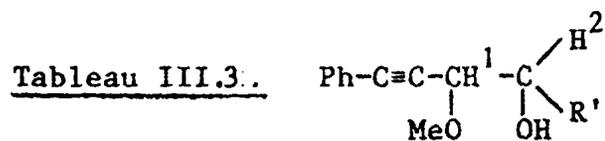
CHAPITRE III - 2.

DETERMINATION DES CONFIGURATIONS DES ETHERS ALCOOLS



Les études précédentes nous ont conduits à la synthèse de toute une gamme d'éthers alcools acétyléniques sous la forme de paires de diastéréoisomères qui ont pu, dans un nombre limité de cas, être séparés (voir partie expérimentale). Il importait, naturellement, pour mener à bien ce travail, de disposer d'un moyen commode pour connaître la configuration de ces substances.

Pour les éthers alcools bisecondaires ( $R''=H^2$ ) (fig.1) une voie simple et sûre pour y parvenir consistait à comparer le couplage  $J H^1 H^2$  qui est représentatif de la conformation moyenne au niveau des atomes chiraux. En série secondaire tertiaire une telle possibilité n'existe pas. Il importait alors de dégager de nouveaux critères. Il est certain que nombre d'autres données de RMN sont caractéristiques de la configuration des molécules de ce type. Ainsi, on voit qu'en série bisecondaire (tableau III.3), quelle que soit la nature de  $R'$ , le proton  $H^1$  résonne à champ plus faible pour l'isomère érythro qui est, rappelons-le, toujours majoritaire.



N°	R'	$\delta H^1$ *		$\delta H^2$ *		$J_{H^1 H^2}$ Hz			
		e	t	e	t	CDCl <sub>3</sub>		pyridine	
						e	t	e	t
<u>1</u>	Me	4,13	4,08	3,95	3,88	3,8	4,9	4,5	3,1
<u>2</u>	n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	4,15	4,12			3,9	6,9	4,5	5,7
<u>3</u>	t-Bu	4,31	4,14	3,53	3,68	3,0	5,6	3,8	5,2
<u>4</u>	PhCH <sub>2</sub>	4,11	4,00						
<u>5</u>	Cl <sub>3</sub> C	4,82	4,75	4,38	4,42	1,9	2,6	5,1	6,8
<u>6</u>	p-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4,33	4,19	4,92	4,79	4,4	8,0	4,9	6,8
<u>7</u>	Ph	4,34	4,20	4,95	4,82	4,5	8,2		
<u>8</u>	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4,30	4,12	4,89	4,77	4,2	8,0		
<u>9</u>	p-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4,39	4,19	5,05	4,81	4,4	7,5		
<u>10</u>	PhCH=CH	4,20	3,97	4,41	4,30	4,2	7,8	5,0	6,2
<u>11</u>	PhC≡C	4,44	4,38	4,85	4,82	3,7	6,9		

\* dans CDCl<sub>3</sub>

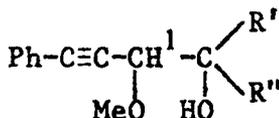
On trouve d'ailleurs d'autres exemples dans la littérature qui semblent être en accord avec cette observation (1,117,118).

En ce qui concerne maintenant la série secondaire tertiaire, s'il s'était avéré qu'ici aussi le pic de  $H^1$  est le plus déplacé vers les champs faibles pour le diastéréoisomère prépondérant, il y aurait de fortes présomptions pour que celui-ci soit également érythro, ce terme étant défini d'après CAHN, INGOLD et PRELOG (96). Or, si l'on regarde le tableau III.4 où sont représentées les valeurs de  $\delta H^1$ , on voit que ce n'est pas le cas puisque, à l'exception de la paire 20 dans laquelle  $R'$  et  $R''$  sont tous deux insaturés, seuls les composés dans lesquels ces restes sont saturés obéissent à cette règle.

Il convenait alors de chercher une autre voie pour identifier ces composés. Nous nous sommes alors proposé d'étudier en premier lieu les dioxolannes des glycols dont ces monoéthers dérivent, pensant que, du fait de la rigidité de l'hétérocycle, l'interprétation des données de RMN pourrait être réalisée sans ambiguïté. Il suffirait ensuite d'effectuer la corrélation avec les éthers alcools, notamment par l'intermédiaire des diéthers correspondants. Des données ainsi acquises on pouvait espérer dégager des règles qui permettraient de lier la configuration de ces éthers alcools à leur spectre de RMN.

C'est ce travail qui sera exposé dans le présent chapitre.

Tableau III.4.



N°	R'	R''	$\delta H^1$		a*
			e	t	
<u>12</u>	Et	Me	4,04	4,02	e
<u>13</u>	i-Pr	Me	4,13	4,13	e
<u>14</u>	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Me	4,06	4,05	e
<u>15</u>	t-Bu †	Me	4,34	4,14	e
<u>16</u>	p-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	4,22	4,15	t
<u>17</u>	Ph	Me	4,28	4,22	t
<u>18</u>	Ph	Et	4,30	4,28	t
<u>19</u>	Ph	t-Bu	4,68	4,64	t
<u>20</u>	Ph	C≡CSiMe <sub>3</sub>	4,30	4,19	e
<u>21</u>	PhCH=CH	Me	4,12	4,08	t
<u>22</u>	Me	C≡CPh	4,17	4,30	e

\* configuration de l'isomère majoritaire.  
 †  $\delta(t\text{-Bu})$  1,07 (e) 1,12 (t)

Composés bisecsecondaires.

Dans les tableaux III.3 et III.8 où sont représentées les constantes de couplage des protons  $H^1$  et  $H^2$  des éthers alcools bisecsecondaires, on voit que dans  $CDCl_3$  cette valeur est toujours la plus faible pour l'isomère majoritaire. Or, il est connu que dans les composés  $R_1-\overset{\overset{\text{X}}{\text{X}}}{\underset{\underset{\text{OH}}{\text{OH}}}{\text{C}}}-\text{CH}^1-\text{CH}^2-\text{R}^2$  dans lesquels il peut y avoir chélation entre le reste X et l'hydroxyle, la valeur  $J_{H^1H^2}$  est plus importante pour la forme thréo (1,117-122). On peut donc attribuer au composé majoritaire la configuration érythro.

Ce résultat est confirmé par le fait que, en accord avec des travaux antérieurs (119), la valeur du couplage pour l'isomère érythro est plus élevée dans la pyridine que dans  $CDCl_3$  alors qu'elle est plus faible pour la forme thréo (tableau III.3)

Ajoutons également que la chromatographie en phase vapeur des mélanges indique, dans tous les cas où une séparation a pu être réalisée, que le temps de rétention de l'isomère érythro est le plus long.

Composés secondaires tertiaires.

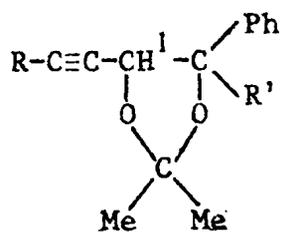
Partant des éthers  $RC\equiv CCH_2OTHP$  ( $R=Ph, Me_3Si$ ) nous avons obtenu, en opposant à leurs dérivés zinciques diverses cétones  $R'R''CO$ , après hydrolyse acide, les paires de glycols de formule

$$RC\equiv CCH-\overset{\overset{R'}{R'}}{\underset{\underset{R''}{OH}}{C}}\overset{\overset{HO}{OH}}{C}$$

A partir de ceux-ci les acétonides correspondants ont été préparés.

Pour des raisons qui apparaîtront par la suite, nous avons jugé bon de diviser l'étude de ces composés en deux paragraphes qui traitent des dioxolannes dérivant des cétones respectivement aromatiques et aliphatiques.

Cas des dioxolannes



On peut prévoir, à l'examen d'un modèle de ces dioxolannes (fig.III.1), que le déplacement chimique du proton propargylique  $H^1$  ainsi que celui du reste R seront différents suivant qu'ils sont situés du même côté du plan de l'hétérocycle que le phényle ou de l'autre côté.

Dans le premier cas, ces substituants devraient se trouver, en moyenne, à l'intérieur du cône d'anisotropie du noyau comme cela a déjà été observé en série tétrahydrofurannique (123). Ceci a été une des raisons de notre choix d'étudier plus spécialement les dioxolannes dans lesquels  $R=Me_3Si$  et H.

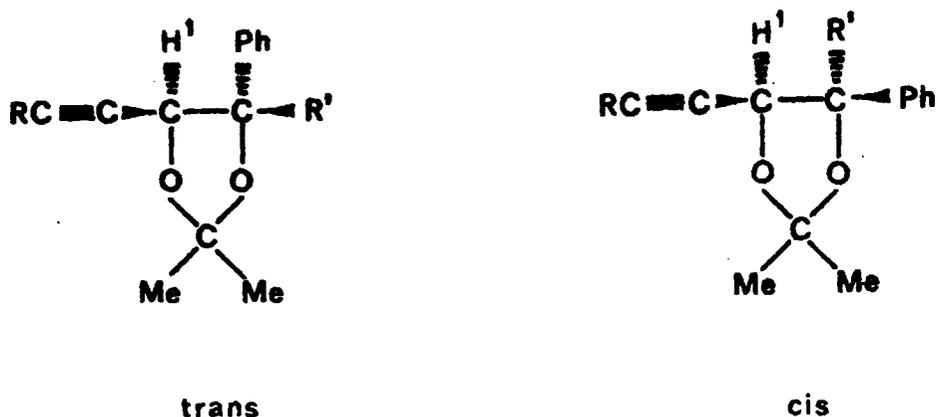


Figure III.1.

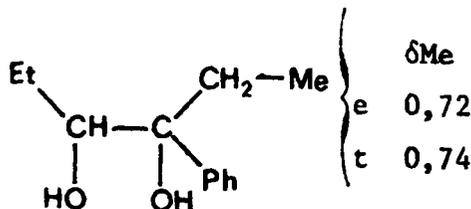
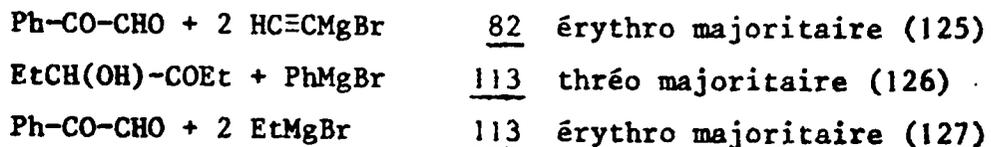
Si l'on regarde les résultats rassemblés dans le tableau III.5, on voit que dans les dioxolanes 90 à 94 et 100 à 104 le proton propargylique résonne à champ plus fort dans l'isomère a. Tandis que le groupe  $\text{Me}_3\text{Si}$  ou l'hydrogène acétylénique est déplacé vers les champs forts, dans l'isomère b, le  $\delta$  du reste  $\text{Me}_3\text{Si}$  peut même atteindre des valeurs négatives.

On peut donc attribuer à l'isomère a la structure trans.

On observe de même, dans le dioxolane 108a (tableau III.7), un blindage du proton propargylique. Celui-ci est donc également trans.

Cet effet d'anisotropie a pu être également constaté sur les dioxolanes bissecondaires 96, 99, 106 dont la configuration est connue (124) (tableau III.6).

Une autre confirmation de la configuration a été obtenue pour les composés 81 et 82 grâce à leur synthèse ou celle de leur dérivé saturé 113, qui a été réalisée en utilisant une voie dont la stéréochimie est connue :



113

En définitive, il apparaît que, dans tous les dioxolanes dérivés des phénylcétones, la configuration de l'isomère majoritaire est trans.

Tableau III.5. R.M.N.

$  \begin{array}{c}  \text{R}' \\    \\  \text{RC}\equiv\text{C}-\text{CH}'-\text{C}-\text{R}'' \\    \quad   \\  \text{HO} \quad \text{HO}  \end{array}  $				$  \begin{array}{c}  \text{RC}\equiv\text{C}-\text{CH}'-\text{C}-\text{R}' \\    \quad   \\  \text{O} \quad \text{O} \\  \quad \quad   \\  \quad \quad \text{C}-\text{CH}_3 \\  \quad \quad   \\  \quad \quad \text{O}  \end{array}  $								
R'	R''	a %	N°	R=Me <sub>3</sub> Si	H <sup>1</sup>	N°	R=H	H <sup>1</sup>	N°	R=Me <sub>3</sub> Si	H <sup>1</sup> **	
Me	Ph	a*	70	0,17	4,47	80	2,42	4,39	90	0,24	2,63	4,66
		b*		0,10	4,40		2,33	4,44		-0,08	2,27	4,86
Et	Ph	a	71	0,18	4,53	81	2,53	4,56	91	0,23	2,64	4,64
		b		0,08	4,50		2,35	4,52		-0,07	2,26	4,84
C≡CH	Ph	a	72	0,12	4,31	82	2,40	4,36	92	0,21	2,64	4,43
		b		0,12	4,52		2,40	4,53		-0,10	2,24	5,18
C≡CSiMe <sub>3</sub>	Ph	a	73	0,11	4,24		-		93	0,22	-	4,38
		b		0,09	4,46		-			-0,08	-	5,14
t-Bu***	Ph	a	74	0,11	4,96	84	2,52	4,99	94	0,25	2,80	5,08
		b		0,05	4,87		2,40	4,95		0,08	2,59	5,17
Me	CH=CH <sub>2</sub>	a	75	0,17	4,12	85	2,54	4,20	95	0,18	2,60	4,55
		b		0,17	4,23		2,54	4,17		0,18	2,57	4,53

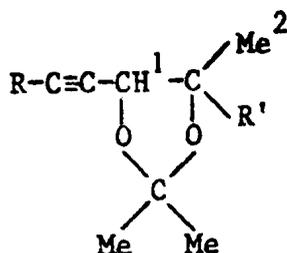
\* a majoritaire, b minoritaire.

\*\* le δ de ce proton est pratiquement indépendant de la nature de R

\*\*\* δ<sub>t-Bu</sub> (acétonide) a : 1,10 b : 0,95 (94)

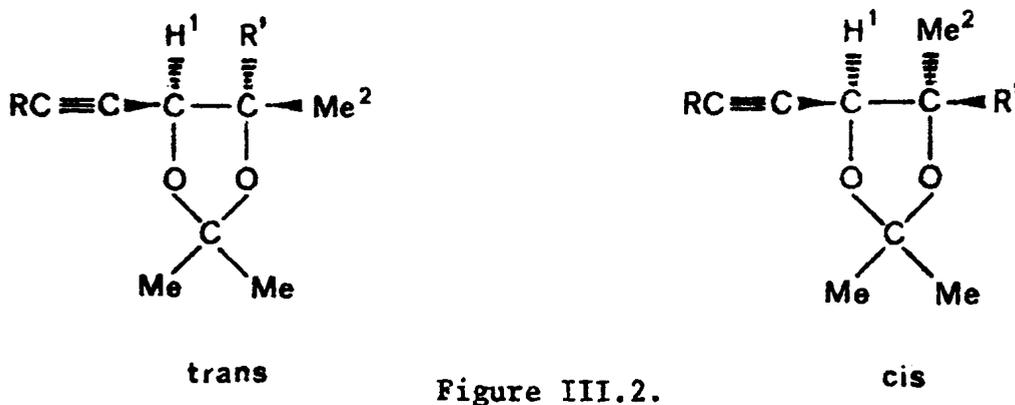
Remarquons ici que si l'effet d'anisotropie du noyau aromatique est particulièrement net, celui d'une double liaison (composé 95) ne permet pas d'identifier les diastéréoisomères éthyléniques.

Cas des dioxolannes.



Nous avons, dans ce cas, différencié les dioxolannes 97, 98, 108 et 109 cis et trans (tableau III.7) par la mise en évidence d'un effet OVERHAUSER intramoléculaire (128,129) sur l'isomère cis (figure III.2).

Ainsi, l'irradiation du Me<sup>2</sup> des acétonides 109a, 97a et 98a dans les mélanges ainsi que de l'isomère 97a pur entraîne une augmentation de l'aire d'intégration du proton propargylique correspondant, respectivement de 40, 40 et 20%. Dans le dioxolanne 108b on observe une augmentation plus faible mais néanmoins encore significative.

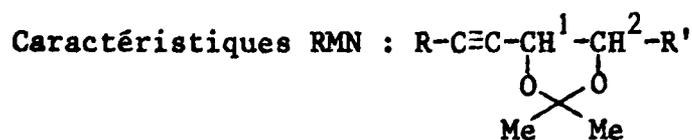


On peut remarquer dans tous ces dioxolannes le déblindage du Me<sup>2</sup> de l'isomère trans provoqué par la triple liaison. Cet effet est encore plus marqué quand il s'exerce sur un reste t-Bu. Ainsi, dans les dioxolannes 107a, 97a et 94a, il est voisin de 0,14 ppm.

Détermination de la configuration des éthers alcools Ph-C≡C-CH(OMe)-C(OH)R'R''

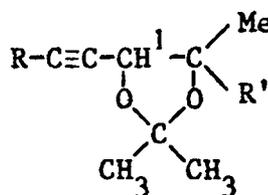
Des résultats précédents qui permettent de connaître la configuration des éthers alcools RC≡C-CH(OTHP)-C(OH)R'R'' (R=Ph, Me<sub>3</sub>Si), on peut, par analogie, déduire dans un certain nombre de cas celle des composés PhC≡C-CH(OMe)-C(OH)R'R''. On peut se baser pour cela sur le fait qu'il n'a jamais été observé, jusqu'à présent, d'inversion de stéréochimie dans l'addition du dérivé zincique de RC≡CCH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup> sur un composé carbonylé lorsque R et R<sup>1</sup> varient. On peut donc admettre que le diastéréoisomère prépondérant possède la même configuration,

Tableau III.6.



N°		R	R'	$\delta$ R	$\delta$ H <sup>1</sup>	$\delta$ H <sup>2</sup>	JH <sup>1</sup> H <sup>2</sup>
<u>96</u>	cis	Me <sub>3</sub> Si	Ph	-0,05	4,90	5,13	6,0
	trans			0,17	4,31	4,93	8,0
<u>99</u>	cis	H	Ph	2,10	4,86	5,06	6,0
	trans			2,48	4,25	4,98	7,7
<u>103</u>	cis	Ph	t-Bu	-	4,85	3,78	5,7
	trans			-	4,61	3,97	7,3
<u>106</u>	cis	Ph	Ph	-	5,16	5,25	6,2
	trans			-	4,61	5,10	8,1

Tableau III.7.



a %	R	R'	glycols			acétonides			diéthers			
			N°	H <sup>1</sup>	Me	N°	H <sup>1</sup>	Me	N°	H <sup>1</sup>	Me	
76	Ph	t-Bu*	<u>87</u>	4,77	1,36	<u>107</u>	4,76	1,38	<u>110</u>	4,28	1,37	cis
				4,67	1,36		4,83	1,41		4,21	1,37	
78	Ph	Ph	<u>88</u>	4,64	1,70	<u>108</u>	4,89	1,74	<u>111</u>	4,28	1,77	trans
				4,44	1,67		5,06	1,72		4,22	1,76	
55	Ph	C≡CPh	<u>89</u>	4,52	1,71	<u>109</u>	4,70	1,73	<u>112</u>	4,42	1,70	cis
				4,69	1,73		5,24	1,80		4,34	1,68	
77	Me <sub>3</sub> Si	t-Bu**	<u>77</u>	4,44	1,24	<u>97</u>	4,60	1,36	-	-	-	cis
				4,32	1,24		4,67	1,37		-	-	
60	Me <sub>3</sub> Si	C≡CPh	<u>78</u>	-	-	<u>98</u>	4,43	1,65	-	-	-	cis
				-	-		4,97	1,70		-	-	

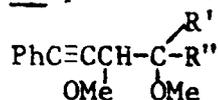
\*  $\delta_{t-Bu}$  acétonide : a 1,19 b 1,05 - diéther : a 1,02 b 1,08

\*\*  $\delta_{t-Bu}$  acétonide : a 1,15 b 1,02.

que l'on parte de l'éther  $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CCH}_2\text{OTHP}$ ,  $\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2\text{OTHP}$  ou  $\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2\text{OMe}$ . Cependant, si cette règle peut être considérée comme valable dans le cas des composés donnant lieu à une stéréochimie élevée (16-19), elle doit être admise avec prudence pour les autres exemples.

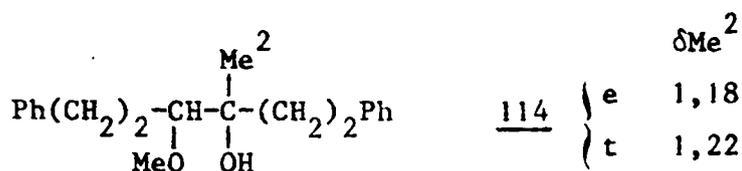
C'est pourquoi nous avons fait appel également aux méthodes chimiques.

Les glycols 87, 88 et 89 ont été reliés aux éthers alcools 15, 17 et 22 par l'intermédiaire des diéthers correspondants : 110, 111 et 112



La RMN des mélanges de ces derniers (tableau III.7) a permis de montrer que l'isomère majoritaire est à chaque fois le même.

Par ailleurs, l'hydrogénation catalytique des composés 14, 21 et 22 qui conduit au même dérivé saturé 114 a permis d'identifier les éthers alcools 14 et 21. On constate alors que l'isomère qui est majoritaire dans les mélanges obtenus à partir de 22 et 14 est minoritaire dans le mélange 21.



De même, l'hydrogénation de l'éther alcool 18 et celle du produit 115 de désilylation  $\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{OMe})-\text{C}(\text{OH})\text{PhC}\equiv\text{CH}$  du composé 20 qui conduit au même dérivé saturé 116 permet de vérifier que l'isomère majoritaire est le même pour les deux mélanges 18 et 20



Il restait encore à déterminer la configuration des composés 12 et 13. Pour des raisons de continuité, il est logique d'admettre que la stéréochimie de la condensation avec les cétones saturées  $\text{MeCOR}'$  doit aller en croissant avec la taille de  $\text{R}'$  c'est-à-dire dans l'ordre  $\text{Et} < \text{i-Pr} < \text{t-Bu}$ . Par conséquent les isomères majoritaires 12 et 13 doivent être également de configuration érythro. A l'appui de ceci vient le fait qu'en CPV ce sont ces derniers qui sont le plus retenus, tout comme en série bisécondaire.

En définitive, il apparaît qu'à une exception près (composé 22), dans les éthers alcools secondaires tertiaires  $\text{PhC}\equiv\text{C}-\overset{\text{H}^1}{\text{CH}}-\overset{\text{R}'}{\underset{\text{R}''}{\text{C}}}$ , le proton  $\text{H}^1$  de l'isomère érythro résonne, comme en série bisécondaire, à champ plus faible (tableau III.4).

Bien que les différences  $\delta H_e^1 - \delta H_t^1$  soient ici, en général plus petites qu'en série bisécondaire, elles conduisent néanmoins à admettre que les conformations les plus stables sont les mêmes dans les deux séries. Ces conformations peuvent d'ailleurs expliquer le déblindage du proton propargylique provoqué dans l'isomère 22t par la triple liaison.

L'ensemble des résultats exposés permettent donc de disposer d'un moyen simple et relativement sûr pour connaître la configuration des éthers alcools secondaires tertiaires de ce type.

Cette méthode nous a ainsi permis d'attribuer la configuration des éthers alcools 35 et 39 (tableau III.9).

#### Configuration des hydroxy-thioéthers 41 et 42.

Les différences de  $\delta$  ou des constantes  $JH^1H^2$  entre les deux diastéréoisomères sont plus faibles pour les hydroxy-thioéthers que pour les éthers alcools (tableau III.8). Elles permettent néanmoins pour l'hydroxy-thioéther 42 d'attribuer sans équivoque la configuration érythro à l'isomère majoritaire. En ce qui concerne les thioéthers 41, les données de RMN des deux formes sont trop proches pour permettre d'identifier les deux diastéréoisomères. Néanmoins, compte tenu de l'ensemble des résultats obtenus dans les autres séries, il semble logique d'admettre la même conclusion que ci-dessus.

Tableau III.8.

Caractéristiques RMN :  $R-C\equiv C-\underset{\substack{| \\ Y}}{CH}-\underset{\substack{| \\ OH}}{CH}-R'$

N°	R	R'	Y	$\delta H^1$		$\delta H^2$		$JH^1H^2$	
				e	t	e	t	e	t
<u>23</u>	Me	Ph	OMe	-		4,78	4,63	4,4	8,0
<u>24</u>	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	Ph	OMe	4,11	3,94	4,80	4,65	4,4	8,1
<u>25</u>	t-Bu	Ph	OMe	4,09	3,90	4,75	4,62	4,0	8,2
<u>26</u>	Me <sub>3</sub> Si	Ph	OMe	4,10	3,90	4,	4,67	4,4	8,4
<u>27</u>	Ph	Ph	OEt	4,40	4,18	4,92	4,82	4,4	8,2
<u>28</u>	Ph	Ph	OtBu	4,43	4,27	4,74	4,67	5,4	7,7
<u>29</u>	Ph	Ph	OSiMe <sub>3</sub>	4,53	4,48	4,81	4,71	6,5	7,1
<u>30</u>	Ph	Ph	OTHP	4,75	4,62	4,95	4,52	3,5	7,8
<u>31</u>	Me <sub>3</sub> Si	Ph	OPh	4,82	4,68	5,02	4,95	4,4	7,9
<u>32</u>	Me <sub>3</sub> Si	Ph	OtBu	4,19	4,02	4,63	4,57	6,0	7,8
<u>41</u>	Ph	Ph	SMe	3,97	3,95	4,70	4,70	7,0	7,0
<u>42</u>	Ph	C≡C-Ph	SMe	4,0	4,0	4,88	4,75	5,4	6,6

Tableau III.9.

Caractéristiques RMN :  $R-C\equiv C-CH(OMe)-C(OH)R'R''$

N°	R	R'	R''	$\delta H^1$		OMe	
				e	t	e	t
<u>35</u>	Me <sub>3</sub> Si	t-Bu	Me	4,08	3,88	3,35	3,41
<u>39</u>	Me <sub>3</sub> Si	Ph	Me	4,02	3,96	3,39	3,62
<u>47</u>	Ph			3,90		3,45	
<u>48</u>	Ph	Ph	Ph	4,80		3,46	

CHAPITRE III - 3.

DETERMINATION DE LA CONFIGURATION DES ALCOOLS R-C≡C-CH(OR<sup>1</sup>)-t-Bu

Afin de déterminer la configuration des alcools acétyléniques R-C≡C-CH(OH)-t-Bu on a cherché à les corrélés aux alcools saturés 121

dont la configuration est connue (3,130). Dans ce but nous avons préparé l'hydroxy-éther tétrahydropyrannylé 46. Ce produit, qui est constitué par le mélange des deux isomères dans les proportions de 68 % et 32 %, a été soumis à la succession des opérations schématisées sur la figure III.3.

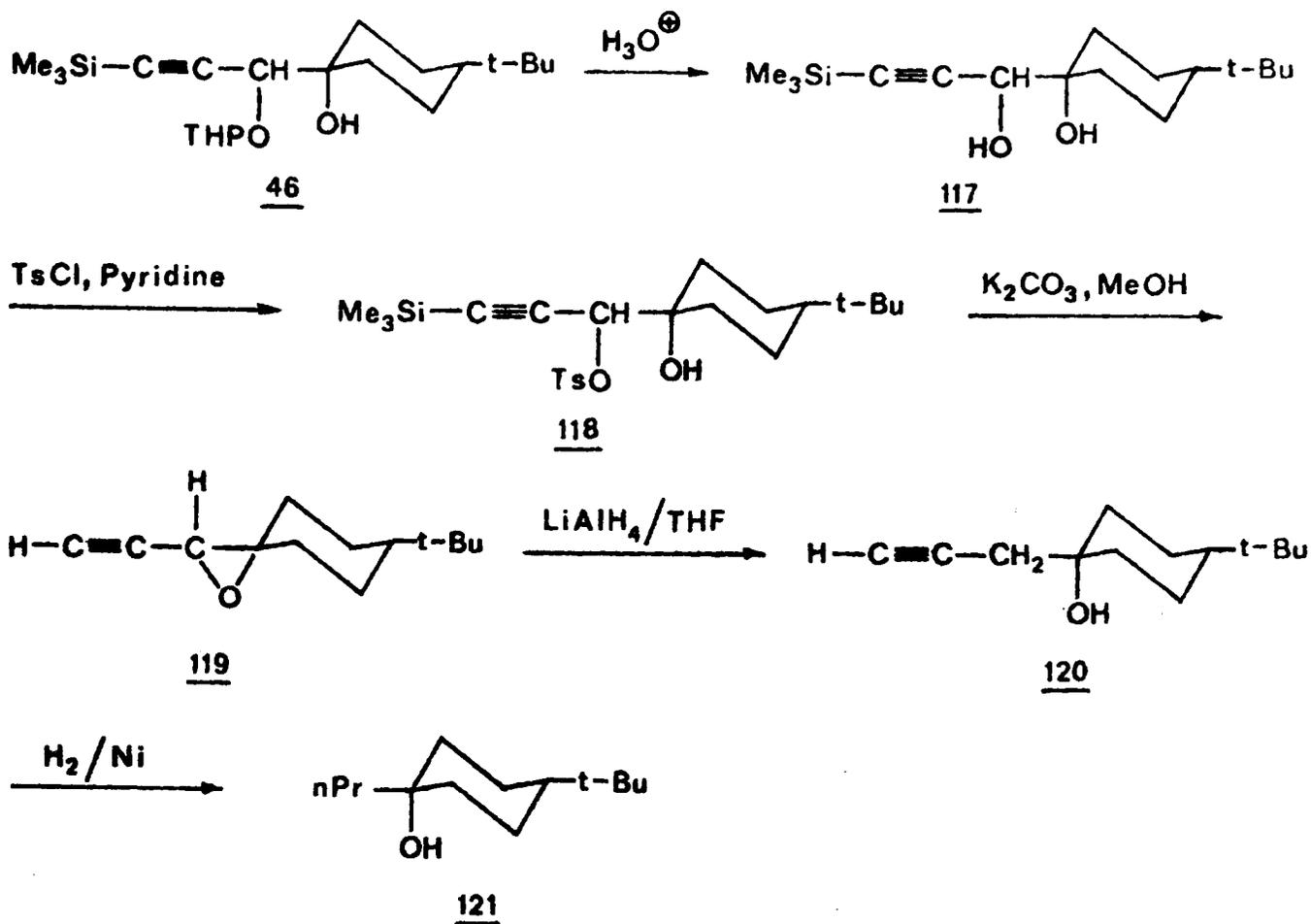


Figure III.3.

On a alors constaté, par CPV sur une colonne DEGS à 10 %, à partir du mélange saturé 121, que l'isomère majoritaire est élué le premier, comme cela a été observé sur le mélange qui résulte de l'addition du bromure de n-propylmagnésium avec la t-terbutyl-4 cyclohexanone (3). Dans ce mélange, la proportion des isomères  $\text{OH}_{\text{eq.}} / \text{OH}_{\text{ax.}} = 0,35$ . Dans notre cas, par conséquent, l'isomère majoritaire possède lui aussi l'hydroxyle en position axiale.

Afin d'exclure l'éventualité d'une modification de la proportion des isomères dans le mélange, on a vérifié après chaque étape, par RMN, que celle-ci ne varie pas à la précision des mesures près.

Signalons en passant, tout comme cela a été observé avec d'autres dérivés de la t-terbutyl-4 cyclohexanone (115) :

- d'une part que le  $\delta$  du proton propargylique  $\text{H}^1$  de l'isomère majoritaire est déplacé vers les champs forts par rapport à celui de l'autre isomère;

- et d'autre part que le signal du reste t-terbutyle de l'isomère majoritaire est déplacé vers les champs faibles par rapport à l'autre isomère (tableau III.10).

La même observation a été faite sur les mélanges des éthers alcools 43, 44 et 45 (tableau III.11), elle semble donc générale et s'observe aussi dans la pyridine. Dans tous ces composés, par conséquent, l'isomère prépondérant possède l'hydroxyle en position axiale.

Tableau III.10.

RMN



Z		benzène			CDCl <sub>3</sub>		
		t-Bu	H <sup>1</sup>	Me <sub>3</sub> Si	t-Bu	H <sup>1</sup>	Me <sub>3</sub> Si
Me <sub>3</sub> Si-C≡C-CH <sup>1</sup> -   THPO	a*	0,80	4,05	0,10	0,87	4,0	0,18
	e*	0,68	4,37	0,14		4,20	
Me <sub>3</sub> Si-C≡C-CH <sup>1</sup> -   HO	a	0,84	4,18	0,17	0,85	4,10	0,18
	e	0,72	4,55	0,20		4,45	
Me <sub>3</sub> Si-C≡C-CH <sup>1</sup> -   O   O	a	0,76	4,33	0,09	0,87	4,38	0,18
	e	0,70	4,55	0,09		4,61	
Me <sub>3</sub> Si-C≡C-CH <sup>1</sup> -   TsO	a	0,78	5,10	-0,02	0,84	4,80	0,03
	e	0,70	5,55	-0,02		5,18	
H <sup>2</sup> -C≡C-CH <sup>1</sup> -   O	a	0,81	2,90	H <sup>2</sup> { 2,04	0,88	3,23	H <sup>2</sup> { 2,34
	e	0,78	3,0	H <sup>2</sup> { 2,06		3,17	
H <sup>2</sup> -C≡C-CH <sup>1</sup> -   2	a	0,86	2,20	H <sup>2</sup> { 1,90	0,88	2,33	H <sup>2</sup> { 2,10
	e	0,73	2,32	H <sup>2</sup> { 1,80		2,45	
n-Pr -	a	0,87	-	-	0,87	-	-
	e	0,82	-	-			

\*a OH axial; \*e OH équatorial.

Tableau III.11.

RMN



N°	Z	benzène			CDCl <sub>3</sub>			
		t-Bu	H <sup>1</sup>		t-Bu	H <sup>1</sup>		
<u>43</u>	$\begin{array}{c} \text{Ph-C}\equiv\text{C-CH}^1 \\   \\ \text{OMe} \end{array}$	a*	0,83	3,90	3,31)	0,91	3,92	3,51)
		e*	0,73	4,33	3,36)	0,91	4,34	3,54)
<u>44</u>	$\begin{array}{c} \text{Ph-C}\equiv\text{C-CH}^1 \\   \\ \text{OTHP} \end{array}$	a	0,82	4,55	-	-	-	-
		e	0,72	4,95	-	-	-	-
<u>45</u>	$\begin{array}{c} \text{Ph-C}\equiv\text{C-CH}^1 \\   \\ \text{SMe} \end{array}$	a	0,82	3,60	2,06)	0,87	3,68	2,30)
		e	0,70	4,05	2,18)	0,87	4,10	2,34)

\* a OH axial; \* e OH équatorial.

QUATRIEME PARTIE

CONDENSATION DES ZINCIQUES DES ETHERS  $R-C\equiv C-CH_2OR^1$

AVEC D'AUTRES AGENTS ELECTROPHILES.

SYNTHESE D'AMINO-ALCOOLS  $R-C\equiv C-CH(NR_2^1)C(OH)R'R''$ .

CHAPITRE IV - 1.

REACTIVITE DU ZINCIQUE DES ETHERS  $R-C\equiv C-CH_2OR^1$  VIS-A-VIS DE  
 QUELQUES AGENTS ELECTROPHILES AUTRES QUE LES CARBONYLES.

Nous avons vu précédemment que la réactivité des sites  $\alpha$  et  $\gamma$  du dérivé lithié des éthers propargyliques varie, entre autres, avec la nature de l'agent électrophile. Ceci est illustré dans le tableau IV.2 où sont représentés les résultats obtenus à partir du lithien de l'éther  $Me_3Si\overset{\gamma}{C}\equiv C-\overset{\alpha}{CH_2}Ot-Bu$ .

Dans la mesure où, à partir du dérivé zincique, nous obtenons, avec les carbonyles, régiospécifiquement la substitution sur le carbone  $\alpha$ , nous pouvons nous demander s'il en est ainsi quelle que soit la nature de l'agent électrophile.

Il nous a également paru intéressant, sur le plan synthétique, de connaître la réactivité du zincique vis-à-vis d'autres électrophiles.

A - PROTOLYSE.

Dans ce but on a, en premier lieu, examiné brièvement la réactivité du zincique de quelques éthers vis-à-vis d'un agent de protolyse : l'acide acétique.

La lecture des résultats rapportés dans le tableau IV-1 amène les remarques suivantes.

Tableau IV.1.

Protolyse du zincique des éthers  $R-C\equiv C-CH_2OR^1$  à  $-78^\circ C$ .

R	$n-C_5H_{11}$	Ph	$Me_3Si$	$Me_3Si$	$Me_3Si$
$R^1$	Me	Me	Me	t-Bu	THP
éther acétylénique %	15	15	100	100	100

- La régiosélectivité de la protolyse est dans tous les exemples étudiés ici meilleure avec le zincique qu'avec le lithien (7,11,12).

- Pour un même reste  $R^1$ , la régiosélectivité varie avec la nature du substituant R de l'acétylène. Ainsi pour  $R = n-C_5H_{11}$  et  $R = Ph$ , on obtient principalement l'éther allénique, tandis que pour  $R = Me_3Si$  on récupère l'éther acétylénique de départ sans trace de son isomère allénique et ceci quel que soit  $R^1$ .

Ces résultats sont difficiles à rationaliser. Nous nous expliquons mal comment la régiosélectivité peut être influencée par la nature du reste R de l'acétylène. Nous pouvons simplement remarquer que les éthers portant un reste  $R = Me_3Si$  se comportent différemment de ceux pour lesquels  $R = Ph$ . Ceci peut être rapproché de la différence de structure de ces zinciques telle qu'elle ressort de l'étude RMN et infra-rouge. Rappelons que dans le cas des composés lithiés, ce sont les éthers silylés  $Me_3Si-C\equiv C-CH_2OR^1$  qui donnent avec les carbonyles plus d'alcool allénique.

#### B - HALOGENURES D'ALKYLES.

Nous avons ensuite abordé brièvement l'étude du comportement d'un zincique vis-à-vis des halogénures d'alkyles. Nous avons pour cela essayé de faire réagir MeI et  $Me_3SiCl$  sur le dérivé zincique de l'éther  $Me_3SiC\equiv C-CH_2Ot-Bu$ . Le choix de ce composé nous a permis en effet de comparer nos résultats avec ceux obtenus par MANTIONE et LEROUX à partir du dérivé lithié. Les résultats qui sont rassemblés dans le tableau IV.2 font apparaître que la réaction à partir du zincique est régiospécifique et qu'elle conduit au composé acétylénique aussi bien avec MeI qu'avec  $Me_3SiCl$ , alors que le lithien donne presque exclusivement l'isomère allénique (11).

Il faut cependant noter, comme cela est prévisible quand on remplace un métal par un autre moins électropositif, que la réactivité du zincique est plus faible que celle du lithien. Ceci est particulièrement net vis-à-vis de  $Me_3SiCl$  pour lequel il nous a fallu, à température ordinaire, accroître le temps de contact jusqu'à 24 h et utiliser deux équivalents d'halogénures afin d'atteindre un rendement de 50% en composé 123. Notons qu'à partir du lithien 90 % et 60 % d'éther allénique substitué sont isolés, après 2 heures de contact, à température ordinaire, avec respectivement MeI et  $Me_3SiCl$  (11); dans les mêmes conditions, nous obtenons seulement un rendement de 70 % et 15 %. Il est enfin intéressant de souligner la possibilité ainsi offerte d'obtenir avec cet éther spécifiquement le composé allénique ou acétylénique suivant que le cation est le lithium ou le zinc.

Tableau IV.2.

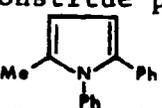
Réactivité des sites  $\alpha$  et  $\gamma$  des dérivés métallés de l'éther  $\text{Me}_3\text{Si}^{\gamma}\text{C}\equiv\text{C}^{\alpha}\text{-CH}_2\text{OtBu}$  vis-à-vis de quelques réactifs électrophiles.

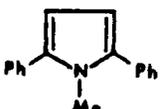
agent' électrophile		Li <sup>+</sup> (a)		ZnX <sup>+</sup> (b)		
		$\alpha\%$	$\gamma\%$	$\alpha$	$\gamma$	N°
H <sub>3</sub> <sup>+</sup> O	(11a)	60	40	100	-	-
MeI	(11a)	5	95	100	-	<u>146</u>
Me <sub>3</sub> SiCl	(11a)	-	100	100	-	<u>123</u>
PhCHO		-	-	100	-	<u>32</u>

Solvant : (a) éther (b) THF.

C - ALDIMINES.

Signalons pour terminer les deux essais que nous avons effectués avec les aldimines comme agents électrophiles.

Dans le premier, nous avons condensé le dérivé zincique de l'éther  $\text{Me-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OMe}$  avec  $\text{PhCH=NPh}$  et obtenu avec un rendement voisin de 70% un mélange constitué par l'aminoéther  $\text{Me-C}\equiv\text{C-CH}(\text{OMe})-\text{CH}(\text{NHPH})-\text{Ph}$  (124) et le pyrrole  (125) qui résulte de la cyclisation de celui-ci.

Le deuxième essai, effectué à partir de l'éther  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OMe}$ , a donné, avec  $\text{Ph-CH=NMe}$ , uniquement le pyrrole  (126).

Ces résultats montrent par conséquent que les dérivés zinciques de ces éthers réagissent également régiospécifiquement avec les aldimines.

CHAPITRE IV - 2.

SYNTHÈSE D'AMINO-ALCOOLS  $R-C\equiv C-CH(NR_2)C(OH)R'R''$

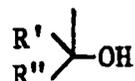
A notre connaissance, il n'y a pas dans la littérature de méthode générale pour préparer des  $\alpha$ -aminoalcools acétyléniques  $R-C\equiv C-CH(N<)C(OH)R'R''$ . Il semble cependant que de tels composés peuvent être intéressants pour plusieurs raisons. Tout d'abord, d'un point de vue synthétique, ils peuvent constituer des intermédiaires pour préparer des époxydes  $R-C\equiv C-CH-C(O)R'R''$  ou des furannes  ( $R'' = H$ ) (131). On peut, par ailleurs, penser qu'ils possèdent, comme d'autres amino-alcools tels que l'éphédrine, des propriétés physiologiques.

Dans un premier travail (1), nous avons signalé la préparation de quelques amino-alcools en particulier avec  $R'' = H$ . Mais, dans ces exemples, les résultats comparés à ceux des éthers alcools correspondants, sont moins satisfaisants sur le plan synthétique. Nous avons donc cherché à améliorer les rendements de la réaction en apportant quelques modifications à la méthode générale utilisée pour la préparation des éthers alcools.

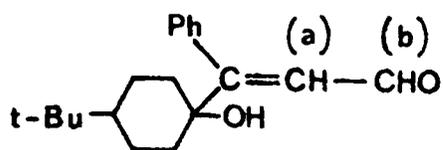
Notre étude (tableau IV.3) a permis de voir que les amines silylées  $Me_3SiC\equiv CCH_2NR'_2$  (essais 1 à 6), fraîchement distillées, peuvent être métallées dans les mêmes conditions que les éthers acétyléniques. Pour les autres amines, le temps de métallation et la température doivent être accrus. Ainsi, dans l'essai 7, la métallation est complète après 2 h à  $-50^\circ C$ ; pour les essais 8 à 11 il faut laisser 2 h à  $-20^\circ C$  et enfin, pour l'essai 12, 20 h à  $-10^\circ C$ . Les autres étapes de la réaction sont essentiellement les mêmes qu'avec les éthers.

Dans ces conditions, les amines peuvent être additionnées à divers composés carbonylés comme cela est indiqué dans le tableau IV.3. Notons qu'avec les composés carbonylés prochiraux le produit est un mélange des deux isomères érythro et thréo, dans lequel le premier prédomine. Avec la tertbutyl-4 cyclohexanone (essai 4), c'est l'isomère dont l'hydroxyle est axial qui est prépondérant. La stéréochimie de ces réactions est donc voisine de celle obtenue avec les éthers.

Notons enfin le comportement particulier de l'amine  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{NMe}_2$  qui, si elle est facilement métallée, réagit avec les carbonyles principalement en  $\delta$  pour conduire aux hydroxy-allèneamines  $\text{Ph-C=C-CHNMe}_2$



Ainsi, à partir de la tertbutyl-4 cyclohexanone, le produit de la réaction a pu être caractérisé, après hydrolyse, sous la forme de l'hydroxyaldéhyde 139.



F pentane : 133°

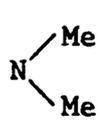
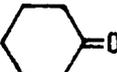
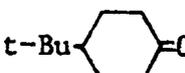
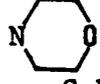
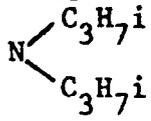
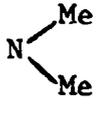
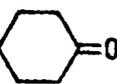
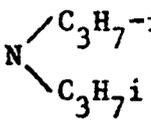
F DNPH : 205°

RMN ( $\text{CCl}_4$ ) 0,88 ppm (s, 9H) = t-Bu  
7,72 ppm (s, 1H) = H<sup>(a)</sup>  
9,72 ppm (s, 1H) = H<sup>(b)</sup>

Nous n'avons pas, pour le moment, d'explication satisfaisante à fournir pour rendre compte de la réactivité anormale de cette amine.

Tableau IV.3.

Conversion des amines R-C≡C-CH<sub>2</sub>Y en amino-2 alkynol-3 R-C≡C-CH(Y)-C(OH)R'R''.

essai	R	Y	carbonyle	N°	amino-2 alkynol-3		
					Rdt %	Eb°/mm	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> (F° C)
1			H <sub>2</sub> CO	<u>127</u>	50	99/17	(43)
2	Me <sub>3</sub> Si			<u>128</u>	73		(42-43)
3			PhCHO	<u>129</u>	79	95/0,1	
4				<u>130</u>	80	93/0,1	1,4720 (96) (a)
5	Me <sub>3</sub> Si		PhCHO	<u>131</u>	82	110/10 <sup>-4(c)</sup>	(123) (b)
6	Me <sub>3</sub> Si		PhCHO	<u>132</u>	80	(1)	
7	Me <sub>3</sub> Si		PhCHO	<u>133</u>	60	114/0,1	1,4960
8			H <sub>2</sub> CO	<u>134</u>	50	63/0,1	1,4630
9			Me <sub>2</sub> CO	<u>135</u>	50	72/0,2	1,4560
10	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>			<u>136</u>	57	98/0,1	1,4795
11			n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> CHO	<u>137</u>	70	108/0,05	1,462
12	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>		PhCHO	<u>138</u>	53	110/10 <sup>-4(c)</sup>	1,5100

(a) OH axial

(b) érythro

(c) température du bain.

Tableau IV.4.

Caractéristiques RMN des amino-alcools  $R-C\equiv C-\overset{1}{\underset{\text{N}}{\text{CH}}}-\overset{2}{\underset{\text{OH}}{\text{CH}}}-R'$

N°	solvant	$\delta$ H-1		$\delta$ H-2		J 1-2 (Hz)		$\delta$ (Me <sub>3</sub> Si)	
		e (a)	t (a)	e	t	e	t	e	t
<u>129</u>	pyridine	3,83	3,48	5,07	4,72	7,2	9,7	0,23	0,18
<u>130</u>	benzène	3,08 <sup>(b)</sup>	3,55 <sup>(c)</sup>						
<u>131</u>	pyridine	4,0	3,81	5,11	4,77	5,9	9,3	0,20	0,14
	CDCl <sub>3</sub>	3,68	3,60	4,85	4,57	4,5	10,0	0,22	0,08
<u>133</u>	pyridine	3,85	3,43	5,01	4,56	7,5	9,3	0,21	0,14
<u>134</u>	CDCl <sub>3</sub>		3,49		3,49				
	pyridine		3,70		3,70				
<u>136</u>	CDCl <sub>3</sub>		3,08						
<u>138</u>	CDCl <sub>3</sub>	3,67	-	4,55	4,36	7,1	9,2		

(a) e : érythro    t : thréo    (b) OH axial    (c) OH équatorial

## CONCLUSIONS

Le travail exposé ici a pour objet l'étude du mécanisme de la réaction des dérivés métallés des composés propargyliques hétérosubstitués  $R-C\equiv C-CH_2Y$  ( $Y = OR^1, NR_2^1, SR^1$ ) avec les aldéhydes et cétones.

Dans une première étude, nous avons noté que la régiosélectivité et la stéréosélectivité des dérivés lithiés et zinciques des éthers propargyliques vis-à-vis des carbonyles pose un certain nombre de problèmes. Il nous a alors semblé intéressant de chercher à éclaircir le mécanisme de cette réaction. Dans ce but nous nous sommes proposé d'étudier l'influence d'un certain nombre de facteurs sur son déroulement.

En ce qui concerne d'abord les dérivés lithiés qui, rappelons-le, conduisent à un mélange d'alcools alléniques  $R-C=C-CHOR^1$  et acétyléniques  $R-C\equiv C-CH(OR^1)C(OH)R'R''$ , nous avons pu constater que les facteurs stériques ne semblent pas jouer un rôle prédominant sur la régiosélectivité. Plus importante semble être l'influence de la solvataion et celle des facteurs électroniques des substituants R de l'acétylène, R' et R'' du carbonyle. Nous avons vu également que la réaction conduit avec les aldéhydes ou l'acétophénone préférentiellement à l'isomère érythro, et avec la pinacolone à l'autre isomère. De plus, si la stéréosélectivité vis-à-vis du benzaldéhyde augmente avec la taille du substituant R<sup>1</sup> de la fonction éther, elle varie également avec la nature du substituant R de l'acétylène.

Avec les dérivés zinciques qui conduisent, dans presque tous les exemples, régiospécifiquement aux alcools acétyléniques, il a été confirmé que la stéréochimie est, en première approximation, fonction de la taille respective des substituants du carbonyle, sauf en ce qui concerne les cétones acétyléniques. Par ailleurs, il est apparu, avec les carbonyles  $\alpha$ -insaturés, que la stéréosélectivité diminue avec la taille croissante du substituant R<sup>1</sup> ou lorsqu'on passe d'un éther au thioéther correspondant. La condensation avec les dérivés zinciques a été également étendue aux amines propargyliques, ouvrant ainsi la voie aux amino-alcools acétyléniques. De plus, nous avons

constaté, avec l'éther  $\text{Me}_3\text{Si}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OtBu}$ , que le dérivé zincique, contrairement au lithien, conduit, avec les halogénures d'alkyle, à l'isomère propargylique.

Enfin, nous avons pu montrer, par l'étude RMN et infra-rouge des dérivés zinciques des éthers  $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OR}^1$ , que la forme allénique existe vraisemblablement en équilibre rapide avec l'isomère acétylénique.

L'ensemble des résultats exposés ici permet de penser que la régiosélectivité est essentiellement contrôlée par la charge nette portée par les carbones  $\alpha$  et  $\gamma$  du carbanion et celle du carbonyle. A titre d'hypothèse de travail il a été proposé, pour rendre compte de la stéréochimie, un mécanisme  $\text{SE}'_2$ . Des observations précédentes, il ressort que celui-ci ne permet pas à lui seul d'expliquer tous les résultats. Nous avons alors proposé l'intervention concurrente d'un mécanisme  $\text{SE}_2$  à partir de la forme propargylique de l'organométallique.

Ajoutons que ce travail a également permis, sur le plan synthétique, de mettre en évidence l'intérêt des dérivés zinciques des éthers amines et thioéther propargyliques. Ces composés nous ont, en effet, conduits à la synthèse de toute une gamme de produits nouveaux difficilement accessibles par ailleurs.

En définitive, bien que cette étude n'ait pas apporté de réponse à toutes les questions qui se posent, elle nous a permis, malgré tout, de contribuer à une meilleure connaissance des facteurs et des mécanismes qui gouvernent les réactions d'addition des dérivés lithiés et zinciques des composés propargyliques  $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{Y}$  ( $\text{Y} = \text{OR}^1, \text{SR}^1, \text{NR}_2^1$ ) sur les carbonyles.

Sur un autre plan, ce travail laisse également entrevoir, compte tenu de la généralité de la méthode, des applications en synthèse. Nous pensons, en particulier, que le fait de remplacer, dans d'autres systèmes carbanioniques ambidents de ce type, le cation par un autre moins électro-positif, permettrait de rendre plus sélective leur réaction. On peut aussi envisager par cette méthode la synthèse de composés jusqu'ici difficilement accessibles. Citons, à titre d'exemple, la possibilité ainsi offerte de préparer des homologues de l'hormone juvénile.

CINQUIEME PARTIE

PARTIE EXPERIMENTALE

METHODES GENERALES.

Les spectres de RMN de routine ont été enregistrés sur un spectromètre PERKIN-ELMER R 12 à 60 MHz. Les déplacements chimiques sont mesurés en ppm par rapport au TMS. Le solvant employé est, sauf indication contraire, le chloroforme deutérié.

Pour l'étude de l'effet OVERHAUSER, les mesures ont été effectuées sur un appareil VARIAN XL 100.

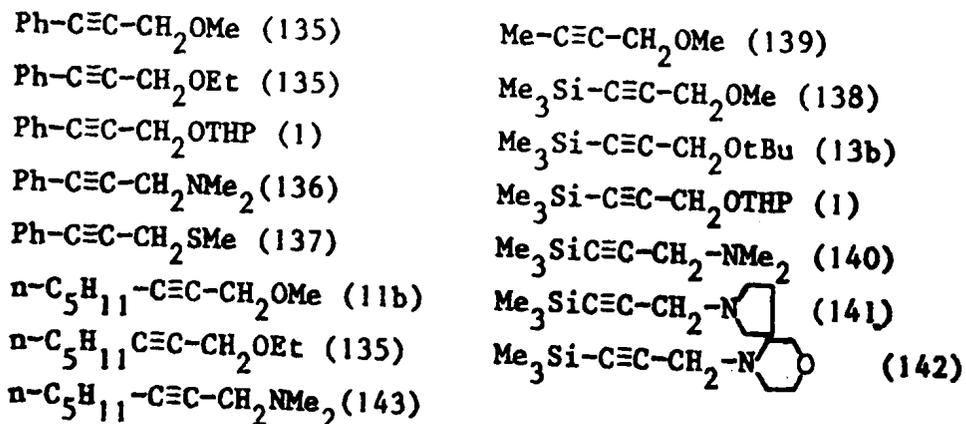
Les chromatographies en phase vapeur (CPV) ont été réalisées sur un appareil AEROGRAPH 1720. Le gaz vecteur est l'hélium; la détection est faite à l'aide d'un catharomètre. La colonne employée, sauf indication spéciale, est une colonne de carbowax FFAP imprégné à 5% sur chromosorb W (diamètre 6mm, longueur 1,50 m). Les dosages sont effectués par calcul de la surface des pics. Les spectres infra-rouge ont été enregistrés sur un appareil PERKIN-ELMER 257 entre lames NaCl.

Les points de fusion ont été déterminés sur une platine REICHERT. Les analyses élémentaires ont été réalisées par le Service Central de Micro-analyse du C.N.R.S. à Thiais. Lorsque les résultats ne diffèrent pas plus de 0,2 des valeurs calculées nous n'indiquons pas les résultats obtenus.

MATIERES PREMIERES.

Les cétones et aldéhydes commerciaux ont été purifiés par distillation ou recristallisation avant leur emploi. Les autres réactifs,  $\text{PhC}\equiv\text{C-CHO}$  (132),  $\text{Ph-C}\equiv\text{CCOMe}$  (133),  $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{C-COPh}$  (134) et  $\text{H-C}\equiv\text{CCOPh}$  (133) ont été obtenus d'après les données de la littérature.

Les éthers, amines et thioéther propargyliques suivants sont connus et ont été préparés également d'après la littérature :



Par contre les composés ci-dessous sont nouveaux :

- Triméthylsilyl-1 di-i-propylamino-3 propyne-1 140

$Eb_{20} = 88^{\circ}C$   $n_D^{20} = 1,4470$  Rdt = 80 %

- Triméthylsilyl-1 phénoxy-3 propyne-1 141

$Eb_{0,2} = 70^{\circ}C$   $n_D^{20} = 1,5080$  Rdt = 61 %

Ils ont été préparés d'après EABORN (144) par action du triméthylchlorosilane sur le dérivé lithié acétylénique correspondant.

- terbutyl-1 méthoxy-3 propyne-1 142

Il a été préparé dans les mêmes conditions par condensation dans l'éther du lithien du terbutylacétylène avec l'éther chlorométhylque.

$Eb_1 = 127^{\circ}C$   $n_D^{20} = 1,4160$  Rdt = 75 %

RMN ( $CDCl_3$ ) 1,22 ppm (s,9H) = t-Bu; 3,34 ppm (s,3H) = OMe  
4,07 ppm (s,2H) = H.

- Phényl-1 terbutoxy-3 propyne-1 143

Il a été préparé d'après MANTIONE (145) à partir du phényl-1-ol-3 propyne-1 (0,5 mole) par barbotage d'isobutylène en présence de quelques gouttes d'acide sulfurique concentré.

F pentane =  $40^{\circ}C$   $Eb_{0,10} = 65^{\circ}C$   $n_D^{20} = 1,5290$  Rdt = 50 %

RMN ( $CDCl_3$ ) 1,29 ppm (s,9H) = t-Bu 4,33 ppm (s,2H) = H

- Phényl-1 triméthylsilyloxy-3-propyne-1 144

La silylation du phényl-1 propyne-1-ol-3 a été effectuée d'après MARTIN (146) par le triméthylchlorosilane dans la pyridine.

$Eb_{0,13} = 61^{\circ}C$   $n_D^{20} = 1,5140$  Rdt = 80 %

- di-isopropylamino-1 octyne-2 149

La condensation de MANNICH (136) à partir de l'heptyne-1 et d'une solution 2N de di-isopropylamine dans le dioxanne est effectuée.

$Eb_{0,1} = 62^{\circ}C$   $n_D^{20} = 1,4530$  Rdt = 89 %

CONDENSATION DES DERIVES LITHIÉS DES ETHERS PROPARGYLIQUES

$R-C\equiv C-CH_2OR^1$  AVEC LES COMPOSES CARBONYLES.

Les condensations décrites ont été généralement faites en suivant le mode opératoire A ci-dessous :

A - Addition du phényl-1 méthoxy-3 propyne-1 sur le benzaldéhyde.

A un mélange refroidi vers  $-80^\circ C$  (bain carboglace, acétone) de 35 ml de THF fraîchement distillé sur sodium et 12,5 ml (0,025 mole) de n-BuLi 2N dans l'hexane, on ajoute goutte à goutte, sous azote, en 10 minutes, 3,65 g (0,025 mole) d'éther de départ, en solution dans 15 ml de THF. La solution homogène prend instantanément une coloration brune intense. 50 minutes après la fin de l'addition on verse, toujours vers  $-80^\circ C$ , goutte à goutte, en 10 minutes, 3,0 g (0,028 mole) de benzaldéhyde en solution dans 10 ml de THF. La coloration devient rouge brique à la fin de l'addition. On laisse alors remonter la température jusqu'à  $0^\circ C$  en 3 heures et on hydrolyse avec 2,5 ml d'acide acétique dans 25 ml d'éther, puis 25 ml d'eau. Après extraction à l'éther, trois lavages à l'eau, puis au moyen d'une solution saturée de  $NaHCO_3$  on sèche sur  $K_2CO_3$ , filtre et chasse le solvant. On obtient 6,4 g de produit brut.

Analyse des mélanges.

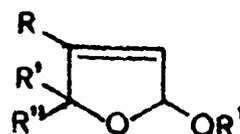
La détermination de la proportion des alcools  $I_e$ ,  $I_t$  et II sur les mélanges réactionnels bruts obtenus après évaporation des produits volatils est effectuée par RMN et par CPV.

R.M.N.

La proportion des alcools  $I_e$ ,  $I_t$  et II est déterminée à partir de l'intégration des différents signaux caractéristiques des alcools  $I_e$ ,  $I_t$  et des composés furanniques ou dihydrofuranniques qui résultent des alcools II (voir chapitre III-1).

On procède pour cela de la façon suivante : au mélange brut on ajoute dans le tube de RMN une trace de  $CF_3COOH$  afin d'obtenir uniquement le furanne ( $R''=H$ ) ou l'éther dihydrofurannique ( $R''\neq H$ ), à côté des alcools acétyléniques érythro ( $I_e$ ) et thréo ( $I_t$ ) et éventuellement de la matière première.

Les alcools  $I_e$  et  $I_t$  ont été identifiés avec les alcools purs obtenus par voie organo-zincique. Les dérivés furanniques ont été identifiés par comparaison avec les composés purs (cf. chapitre III-1). L'attribution des signaux des éthers dihydrofuranniques en série secondaire tertiaire ( $R''\neq H$ ) a été effectuée en comparant le spectre du mélange avant et après traitement par  $CF_3COOH$ . Dans ces conditions, les signaux caractéristiques de l'éther dihydrofurannique apparaissent tandis que ceux de l'alcool II disparaissent.



### C.P.V.

Dans les cas où cette technique donne lieu à une séparation satisfaisante, elle a été également utilisée pour évaluer la proportion des composés du mélange réactionnel brut ( $R'' = H$ ). C'est le cas des composés n° 3, 7, 15, 23, 24, 26, 27, 32, 145, 147.

L'emploi de ces méthodes d'analyse (CPV et(ou) RMN) fournit des résultats reproductibles. De plus les essais ont été doubles dans la majorité des cas; aussi des différences de  $\pm 2\%$  sur la proportion des produits sont significatives. Par contre, la précision absolue des différents résultats est moindre ( $\pm 4\%$ ).

### Influence du temps de métallation.

La réaction est réalisée sur 0,05 mole. On prélève environ 40 ml (0,012 mole) de la solution du lithien et l'ajoute à 1,5 g de benzaldéhyde ( $> 0,012$  mole) vers  $-78^\circ\text{C}$ . On opère ensuite suivant le mode opératoire A.

Les rendements indiqués (tableau I.1) sont ceux en produit distillé calculés par rapport au produit brut pesé après évaporation du solvant.

### Influence du temps de réaction de l'organolithien avec le benzaldéhyde.

Le benzaldéhyde est ajouté pur, rapidement. On prélève 20 ml du mélange réactionnel qui sont versés sur 1 ml d'acide acétique en solution dans 20 ml d'éther à température ordinaire. Le mélange est ensuite traité comme dans A.

Dans l'essai 4 (tableau I.2) reproduit séparément, la solution est maintenue 1 h à  $-78^\circ\text{C}$  avant de laisser revenir à la température ordinaire.

### Influence de la température sur la réactivité de l'éther

$\text{C}_5\text{H}_{11}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OEt}$  vis-à-vis du benzaldéhyde.

Dans les essais du tableau I.3, la température est maintenue tout au long des opérations à la valeur indiquée jusqu'à hydrolyse du mélange réactionnel.

### Essai d'équilibration de la réaction.

a) A partir de 4,5 g (0,018 mole) d'un mélange d'éther alcool  $\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{OMe})\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$  en solution dans 30 ml de THF, obtenu par voie organozincique (voir plus loin), et dans lequel  $I_e - I_t / I_e + I_t = 0,60$ , on ajoute 10 ml (0,020 mole) de  $n\text{-BuLi}$  2N vers  $-78^\circ\text{C}$  et 1,0 g de benzaldéhyde en solution dans 10 ml de THF. Après 30 minutes de contact, on laisse revenir à température ordinaire. Le mélange est hydrolysé 5 h après et traité comme plus haut.

A la distillation on récupère 3,7 g de mélange d'éthers alcools de composition inchangée et 0,2 à 0,3 g de résidus lourds.

b) On procède comme précédemment à partir d'un mélange de 3,0 g (0,012 mole) d'éther alcool  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH(OMe)-C(OH)Met-Bu}$  dans lequel  $I_e - I_t / I_e + I_t = 0,80$ . Ce mélange a été récupéré dans les eaux mères de recristallisation du produit obtenu par voie organo-zincique. On ajoute 6 ml de n-BuLi (0,012 mole) et 0,4 g de Met-BuCO (0,004 mole). On récupère, après distillation, 2,4 g du mélange de départ inchangé. Dans ce cas il n'y a pour ainsi dire pas de produits lourds.

#### Rôle du solvant.

Dans l'essai 1 (tableau I.4) 3,0 g de TMEDA (0,026 mole) sont ajoutés 30 minutes après le butyllithium. On laisse 20 mn en contact avant d'ajouter le benzaldéhyde.

Dans l'essai 4, 3,5 g de TMEDA (0,030 mole) sont ajoutés avant le butyllithium.

Dans ces deux essais, après hydrolyse, on lave la solution étherée par HCl 2N afin d'éliminer le TMEDA.

Dans les essais 3 et 5, on opère suivant la méthode A en remplaçant à chaque fois le THF par l'éther ou le pentane. Dans ce dernier cas, le temps de métallation est de 3 h.

#### Préparation de l'éther monométhyle de l'hydroxybenzoïne 145.

3,0 g (0,025 mole) d'éther  $\text{Ph-CH}_2\text{OMe}$  en solution dans 30 ml de THF sont métallés vers  $-78^\circ\text{C}$  par 13 ml de butyllithium en solution 2N dans l'hexane. Après 10 minutes, on ajoute à la solution qui est devenue noire 3,0 g de benzaldéhyde. Elle devient alors immédiatement jaune. On laisse revenir à température ordinaire, traite le mélange réactionnel au bout de 3 h par 2,5 cc d'acide acétique en solution dans 25 ml d'éther. On opère ensuite comme dans la méthode A.

Après distillation on obtient 1,8 g de produit 145.

$Eb_{0,10} = 107^\circ\text{C}$      $n_D^{20} = 1,5400$     Rdt = 30 %.

Le reste est la matière première qui ne s'est pas métallée.

Le produit est un mélange des deux diastéréoisomères qui se séparent en CPV.    t thréo < t érythro.

Erythro : F pentane =  $100^\circ\text{C}$  ; Littérature  $F_e = 100-2^\circ\text{C}$  (148).

Purification du triméthylsilyl-1 méthoxy-3 phényl-4 buten-3-yne-1 69.

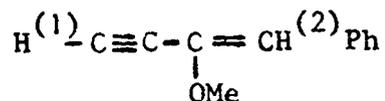
7,0 g d'un mélange contenant 30% d'éther d'énol 69 sont chromatographiés sur 80 g de gel de silice (70-230 mesh MERCK). On recueille, par élution au pentane, dans les premières fractions (75 ml) 1,5 g d'un mélange constitué à 90 % d'éther d'énol, le reste est du furanne et des produits secondaires qui se sont parallèlement formés sur la colonne. La proportion de ces derniers augmente quand on essaie de chromatographier à nouveau le mélange.

Caractéristiques RMN (CCl<sub>4</sub>) :

0,22 ppm (s, 9H) = Me<sub>3</sub>Si ; 3,80 ppm (s, 3H) = MeO ;

5,86 ppm (s, 1H) = H

Coupure alcaline du triméthylsilyl-1 méthoxy-3 phényl-4 buten-3-yne-1 79.



1,3 g d'éther silylé en solution dans 25 ml d'alcool méthylique sont chauffés 1 h au reflux sous agitation avec 1,3 g de carbonate de potassium. On ajoute de l'eau, extrait à l'éther de pétrole, sèche et évapore. On recueille 1,0 g de produit incolore.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) : 3,08 ppm (s, 1H) = H(1) ; 3,83 ppm (s, 3H) = MeO ;

5,85 ppm (s, 1H) = H(2).

Le produit se décompose si l'on essaye de le distiller.

CONDENSATION EN PRESENCE D'IODURE DE ZINC. Méthode B.

On procède pour commencer comme dans la méthode A. Mais après 1 h de contact du composé propargylique avec le n-BuLi, on verse goutte à goutte une solution d'iodure de zinc (0,020 mole) préparée par addition de 5,0 g d'iode, dissous dans 25 ml de THF, à 2,5 g de zinc en poudre contenu dans un ballon protégé de l'humidité ambiante et refroidi par un courant d'eau. Lorsque l'addition est terminée, on laisse 1 h en contact, la solution se décolore peu à peu. Puis on ajoute 3,0 g de benzaldéhyde (0,028 mole) en solution dans 10 ml de THF. On laisse revenir le mélange à température ordinaire pendant la nuit. Puis on procède à nouveau selon la méthode A.

Analyse des mélanges.

Sauf indication contraire, les différents composés préparés dans ce travail par la méthode zincique l'ont été en suivant la méthode B.

A la distillation on récupère 3,7 g de mélange d'éthers alcools de composition inchangée et 0,2 à 0,3 g de résidus lourds.

b) On procède comme précédemment à partir d'un mélange de 3,0 g (0,012 mole) d'éther alcool  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH(OMe)-C(OH)Met-Bu}$  dans lequel  $I_e - I_t / I_e + I_t = 0,80$ . Ce mélange a été récupéré dans les eaux mères de recristallisation du produit obtenu par voie organo-zincique. On ajoute 6 ml de n-BuLi (0,012 mole) et 0,4 g de Met-BuCO (0,004 mole). On récupère, après distillation, 2,4 g du mélange de départ inchangé. Dans ce cas il n'y a pour ainsi dire pas de produits lourds.

#### Rôle du solvant.

Dans l'essai 1 (tableau I.4) 3,0 g de TMEDA (0,026 mole) sont ajoutés 30 minutes après le butyllithium. On laisse 20 mn en contact avant d'ajouter le benzaldéhyde.

Dans l'essai 4, 3,5 g de TMEDA (0,030 mole) sont ajoutés avant le butyllithium.

Dans ces deux essais, après hydrolyse, on lave la solution étherée par HCl 2N afin d'éliminer le TMEDA.

Dans les essais 3 et 5, on opère suivant la méthode A en remplaçant à chaque fois le THF par l'éther ou le pentane. Dans ce dernier cas, le temps de métallation est de 3 h.

#### Préparation de l'éther monométhylrique de l'hydroxybenzoïne 145.

3,0 g (0,025 mole) d'éther  $\text{Ph-CH}_2\text{OMe}$  en solution dans 30 ml de THF sont métallés vers  $-78^\circ\text{C}$  par 13 ml de butyllithium en solution 2N dans l'hexane. Après 10 minutes, on ajoute à la solution qui est devenue noire 3,0 g de benzaldéhyde. Elle devient alors immédiatement jaune. On laisse revenir à température ordinaire, traite le mélange réactionnel au bout de 3 h par 2,5 cc d'acide acétique en solution dans 25 ml d'éther. On opère ensuite comme dans la méthode A.

Après distillation on obtient 1,8 g de produit 145.

$Eb_{0,10} = 107^\circ\text{C}$     $n_D^{20} = 1,5400$    Rdt = 30 %.

Le reste est la matière première qui ne s'est pas métallée.

Le produit est un mélange des deux diastéréoisomères qui se séparent en CPV.   t thréo < t érythro.

Erythro : F pentane =  $100^\circ\text{C}$  ; Littérature  $F_e = 100-2^\circ\text{C}$  (148).

Purification du triméthylsilyl-1 méthoxy-3 phényl-4 buten-3-yne-1 69.

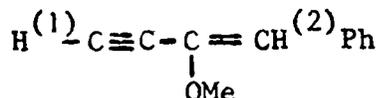
7,0 g d'un mélange contenant 30% d'éther d'énol 69 sont chromatographiés sur 80 g de gel de silice (70-230 mesh MERCK). On recueille, par élution au pentane, dans les premières fractions (75 ml) 1,5 g d'un mélange constitué à 90 % d'éther d'énol, le reste est du furanne et des produits secondaires qui se sont parallèlement formés sur la colonne. La proportion de ces derniers augmente quand on essaie de chromatographier à nouveau le mélange.

Caractéristiques RMN (CCl<sub>4</sub>) :

0,22 ppm (s, 9H) = Me<sub>3</sub>Si ; 3,80 ppm (s, 3H) = MeO ;

5,86 ppm (s, 1H) = H

Coupure alcaline du triméthylsilyl-1 méthoxy-3 phényl-4 buten-3-yne-1 79.



1,3 g d'éther silylé en solution dans 25 ml d'alcool méthylique sont chauffés 1 h au reflux sous agitation avec 1,3 g de carbonate de potassium. On ajoute de l'eau, extrait à l'éther de pétrole, sèche et évapore. On recueille 1,0 g de produit incolore.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) : 3,08 ppm (s, 1H) = H(1) ; 3,83 ppm (s, 3H) = MeO ;

5,85 ppm (s, 1H) = H(2).

Le produit se décompose si l'on essaye de le distiller.

CONDENSATION EN PRESENCE D'IODURE DE ZINC. Méthode B.

On procède pour commencer comme dans la méthode A. Mais après 1 h de contact du composé propargylique avec le n-BuLi, on verse goutte à goutte une solution d'iodure de zinc (0,020 mole) préparée par addition de 5,0 g d'iode, dissous dans 25 ml de THF, à 2,5 g de zinc en poudre contenu dans un ballon protégé de l'humidité ambiante et refroidi par un courant d'eau. Lorsque l'addition est terminée, on laisse 1 h en contact, la solution se décolore peu à peu. Puis on ajoute 3,0 g de benzaldéhyde (0,028 mole) en solution dans 10 ml de THF. On laisse revenir le mélange à température ordinaire pendant la nuit. Puis on procède à nouveau selon la méthode A.

Analyse des mélanges.

Sauf indication contraire, les différents composés préparés dans ce travail par la méthode zincique l'ont été en suivant la méthode B.

Le mélange brut de chaque réaction, après évaporation des produits volatils, a été analysé immédiatement par RMN ainsi que par CPV dans les cas où cette technique donne lieu à une séparation satisfaisante (éthers alcools : 1, 8, 12, 13, 15, 23, 24, 26, 27, 32 et 39).

Le produit est ensuite distillé et de nouveau analysé par RMN (tableaux III.3, III.4, III.8 et III.9).

Les pourcentages relatifs en éther alcool érythro et thréo déterminés sur un minimum de deux essais se sont révélés très proches ou même identiques.

Les constantes de ces différents composés sont consignées dans les tableaux V.1, V.2 et V.3.

Tableau V.1.

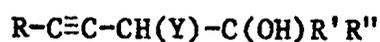


N°	(a) Eb°C/mm Hg	$n_D^{20}$ [F(°C)]	Rdt %	N°	Eb°C/mm Hg	$n_D^{20}$ [F(°C)]	Rdt %
<u>1</u>	80/0,10	1,5460	80	<u>12</u>	78/0,05	1,5305	77
<u>2</u>	125/0,07	1,5155	84	<u>13</u>	83/0,07	1,5285	68
<u>3</u>	94/0,10	1,5260	76	<u>14</u>	140/10 <sup>-4</sup>	1,5675	81
<u>4</u>	100/10 <sup>-4</sup>	1,5810	80	<u>15</u>	94/0,09	[t 74] <sup>(b)</sup>	68
<u>5</u>	120/0,10	[e 91] <sup>(b)</sup>	80	<u>16</u>	110/10 <sup>-4</sup>	1,5770	65
<u>6</u>	120/10 <sup>-4</sup>	1,5880	75	<u>17</u>	110/10 <sup>-4</sup>	[t 43]	90
<u>7</u>	(1)			<u>18</u>	110/10 <sup>-4</sup>	[t 71-73]	70
<u>8</u>	110/10 <sup>-4</sup>	1,5925	86	<u>19</u>	130/10 <sup>-4</sup>	[t 101]	43
<u>9</u>		[e 100-102]	75	<u>20</u>	140/10 <sup>-4</sup>	1,5470	60
<u>10</u>	(1)			<u>21</u>	100/10 <sup>-4</sup>	1,5930	83
<u>11</u>	140/10 <sup>-4</sup>	[e 125-126]	85	<u>22</u>	115/10 <sup>-4</sup>	1,5920	82

(a) Lorsque la distillation est effectuée sous 10<sup>-4</sup> mm Hg, la température indiquée est celle du bain.

(b) e = érythro      t = thréo.

Tableau V.2.



N°	Eb°C/mm Hg	$n_D^{20}$ [F(°C)] <sup>(a)</sup>	Rdt %	N°	Eb°C/mm Hg	$n_D^{20}$ [F(°C)]	Rdt %
<u>23</u>	80/0,09	1,5280	70	<u>36</u>	92/0,10	1,4695	80
<u>24</u>	103/0,07	1,5020	70	<u>37</u>	110/10 <sup>-4</sup>	1,5325	85
<u>25</u>	82/0,08	[e 47]	80	<u>38</u>	135/10 <sup>-4</sup>	1,5760	85
<u>26</u>	84/0,10	1,5080	70	<u>39</u>	84/0,08	1,5065	74
<u>27</u>	120/10 <sup>-4</sup>	1,5750	78	<u>40</u>	90/10 <sup>-4</sup>	1,5105	94
<u>28</u>	120/10 <sup>-4</sup>	1,5635	88	<u>41</u>	110/10 <sup>-4</sup>	1,6140	70
<u>29</u>	130/10 <sup>-4</sup>	1,5500	65	<u>42</u>	120/10 <sup>-4</sup>	[e 72-74]	80
<u>30</u>	135/10 <sup>-4</sup>	[e 127-128]	80	<u>43</u>	110/10 <sup>-4</sup>	1,5330	83
<u>31</u>	140/10 <sup>-4</sup>	1,5465	93	<u>44</u>	150/10 <sup>-4</sup>	1,5270	90
<u>32</u>	102/0,10	1,4920	90	<u>45</u>	110/10 <sup>-4</sup>	(b) { OH <sub>a</sub> 83-84 OH <sub>e</sub> 96	76
<u>33</u>		(1)		<u>46</u>	110/10 <sup>-4</sup>	1,4870	78
<u>34</u>	110/10 <sup>-4</sup>	1,5325	74	<u>47</u>	110/0,08	[50-52]	70
<u>35</u>	104/14	1,4515	80	<u>48</u>	130/10 <sup>-4</sup>	[97-98]	80

(a) e : érythro      (b) OH<sub>a</sub> : axial      OH<sub>e</sub> : équatorial.

Tableau V.3.



N°	Eb°C/mm Hg	$n_D^{20}$	Rdt %	N°	Eb°C/mm Hg	$n_D^{20}$	Rdt %
<u>61</u>	140/10 <sup>-4</sup>	1,5815	79	<u>65</u>	110/10 <sup>-4</sup>	1,5055	77
<u>62</u>	119/0,10	1,5075	88	<u>66</u>	90/0,15	1,4715	86
<u>63</u>	115/10 <sup>-4</sup>		80	<u>67</u>	92/0,10	1,4695	80
<u>64</u>	130/10 <sup>-4</sup>	1,5090	60	<u>68</u>	120/10 <sup>-4</sup>	1,5300	60

Essai d'équilibration du triméthylsilyl-1 méthoxy-3 phényl-4-ol-4 butyne-1 26.

A un mélange de 3,0 g (0,012 mole) d'éther alcool 26 qui résulte de la condensation du lithien et dans lequel  $I_e - I_t / I_e + I_t = 0,06$ , on ajoute 6 ml de butyllithium 2N vers  $-78^\circ\text{C}$ . On laisse 30 minutes et additionne une solution d'iodure de zinc (0,010 mole). Une heure après, on ajoute 1,0 g de benzaldéhyde en solution dans 10 ml de THF, on ramène à la température ordinaire et laisse 18 h. Le lendemain on hydrolyse et traite comme dans B.

On récupère 2,5 g de produit brut dans lequel le rapport  $I_e - I_t / I_e + I_t$  est inchangé.

Condensation du zincique dans l'éther.

Pour cet essai on travaille en solution plus diluée (N/5). De plus on a laissé remonter la température jusqu'à  $-30^\circ\text{C}$  après avoir ajouté  $\text{ZnI}_2$ . Au moment d'additionner le benzaldéhyde le bain est de nouveau ramené vers  $-78^\circ\text{C}$ .

Influence de la température sur la condensation du zincique.

Pour les essais du tableau II<sub>2</sub> à  $-78^\circ\text{C}$  toutes les opérations sont réalisées à cette température, l'hydrolyse comprise.

Pour les essais effectués à  $20^\circ\text{C}$ , lorsque tout l'iodure de zinc est ajouté, on laisse revenir à température ordinaire en 1 h et on ajoute le benzaldéhyde.

Spectres de RMN des dérivés zinciques des éthers  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OMe}$  et  $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{C-CH}_2\text{OtBu}$

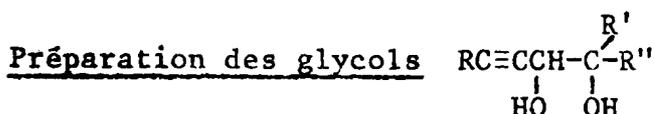
Après 1 h de contact à  $-78^\circ\text{C}$  du dérivé lithié avec l'iodure de zinc, 20 ml de la solution sont transvasés sous azote dans un ballon à deux cols muni d'un robinet à trois voies. Le solvant est évaporé sous vide à température ordinaire en 30 mn. Une partie de la solution résiduelle, qui est homogène, est introduite dans le tube de RMN à l'aide d'une seringue purgée à l'azote. Les spectres sont enregistrés sur un appareil PERKIN-ELMER R 24 A.

Spectres infra-rouge des dérivés zinciques des éthers  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OMe}$ ,  $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{C-CH}_2\text{OtBu}$  et  $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{C-CH}_2\text{OTHP}$ .

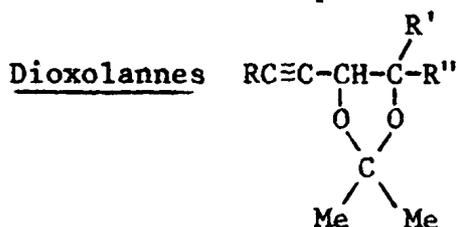
Pour l'étude infra-rouge, le solvant dans le reste de la solution précédente est encore chassé pendant environ 1 h à la pompe jusqu'à obtenir un produit pâteux. Celui-ci est introduit entre deux lames d'IK en boîte à gants. Les lames sont ensuite protégées avec de l'adhésif. Les spectres sont enregistrés sur un appareil PERKIN-ELMER 457 double faisceau à réseaux.

OBTENTION DES FURANNES.

Au distillat de la réaction d'un lithien avec un aldéhyde (environ 0,020 mole), dissous dans 15 ml de CCl<sub>4</sub>, est additionné 0,5 ml d'une solution normale aqueuse de CF<sub>3</sub>COOH. Le mélange est abandonné la nuit à température ordinaire. On reprend dans le pentane, neutralisé par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et concentre. Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (30g) 70-230 mesh MERCK. Le furanne est recueilli par élution au pentane et distillé. L'éther alcool acétylénique est récupéré par élution à l'éther.



Les glycols ont été préparés à partir des éthers propargyliques Me<sub>3</sub>SiC≡CCH<sub>2</sub>OTHP et PhC≡CCH<sub>2</sub>OTHP par l'intermédiaire des éthers alcools correspondants suivant la méthode déjà décrite (1). Les propriétés physiques de ces divers composés sont consignées dans le tableau V.4.



A 5 g de diol dans 25 cc d'acétone est additionné 1 g de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. On laisse 24 h à température ordinaire. On ajoute 5 g de CaCO<sub>3</sub>, agite 3 h, filtre, lave avec NaHCO<sub>3</sub> saturé, sèche et évapore le solvant. On reprend le mélange dans 20 ml d'éther de pétrole que l'on passe sur une colonne de 10 g d'alumine afin d'éliminer, le cas échéant, le glycol restant. On chasse le solvant et distille (tableau V.5).

Les rendements en dioxolannes ne sont pas toujours quantitatifs. Cependant la RMN montre que la proportion des isomères a et b a varié tout au plus de +5% par rapport au mélange de glycols initial.

Glycols et dioxolannes acétyléniques vrais.

5 g de glycol silylé sont chauffés au reflux dans MeOH (30 ml) en présence de 5 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en agitant, pendant 1 h. On évapore, reprend dans l'éther, lave à l'eau, sèche et évapore le solvant. On distille ou recristallise dans CCl<sub>4</sub> (tableau V.4).

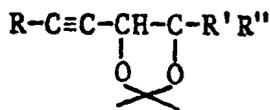
Les dioxolannes ont été préparés comme ci-dessus (tableau V.5).

Tableau V.4.



N°	Eb° C/mm Hg	$^{20}n_D$ [F(°C)]	Rdt %	N°	Eb° C/mm Hg	$^{20}n_D$ [F(°C)]	Rdt %
<u>69</u>	77/0,10	1,5675	-	<u>80</u>	100/0,10	[t 94-6]	70
<u>70</u>	98/0,08	1,5130	92	<u>81</u>	102/0,10	[t 64-7]	70
<u>71</u>	102/0,08	1,5140	95	<u>82</u>	119/0,15		70
<u>72</u>	100/10 <sup>-4</sup>	1,5265	95	<u>83</u>	130/10 <sup>-4</sup>	[e 90]	80
<u>73</u>	100/10 <sup>-4</sup>		93	<u>84</u>	94/0,10	1,5390	70
<u>74</u>	110/10 <sup>-4</sup>	1,5105	87	<u>85</u>	100/14	1,4805	70
<u>75</u>	69/0,05	1,4705	90	<u>86</u>	(147)		
<u>76</u>	117/0,10	1,5010	76	<u>87</u>	115/0,08	[e 81]	68
<u>77</u>	75/0,10	[e 82-3]	95	<u>88</u>	130/10 <sup>-4</sup>	1,5900	85
<u>78</u>	119/0,08	1,5355	85	<u>89</u>	140/10 <sup>-4</sup>	1,5935	90
				<u>117</u>	110/10 <sup>-4</sup>	1,4830	90

Tableau V.5.



N°	Eb° C/mm Hg	$^{20}n_D$	Rdt %	N°	Eb° C/mm Hg	$^{20}n_D$ [F(°C)]	Rdt %
<u>90</u>	79/0,10	1,4925	80	<u>100</u>	75/0,10	1,5070	90
<u>91</u>	80/0,10	1,4910	80	<u>101</u>	70/0,10	1,5090	80
<u>92</u>	102/0,10	1,5045	80	<u>102</u>		[t 90-2]	87
<u>93</u>	113/0,05	1,4980	80	<u>103</u>	86/0,10	[e 54-56]	90
<u>94</u>	90/10 <sup>-4</sup>	1,5020	70	<u>104</u>	86/0,15	1,5130	70
<u>95</u>	101/15	1,4505	95	<u>105</u>	64/15	1,4475	80
<u>96</u>	89/0,10	1,4950	80	<u>106</u>	122/0,07	1,5665	80
<u>97</u>	61/0,10	1,4520	95	<u>107</u>	95/0,05	1,5210	66
<u>98</u>	103/0,08	1,5140	95	<u>108</u>	100/10 <sup>-4</sup>	1,5700	95
<u>99</u>	(147)			<u>109</u>	120/10 <sup>-4</sup>	1,5760	90
				<u>122</u>	100/0,10	[OH <sub>2</sub> = 100-2]	

Ethérification des éthers alcools 15, 17 et 22.

0,01 mole d'éther alcool dans 25 ml de THF est versée goutte à goutte sur 1,5 g de NaH dans 25 ml de THF sous N<sub>2</sub>. On laisse sous agitation pendant 1 h puis ajoute 2 ml de Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en refroidissant au bain d'eau. On laisse la nuit, puis traite par 30 ml de soude 2N glacée et secoue énergiquement pendant 2 h. On reprend dans l'éther, lave à l'eau, sèche et distille.

<u>110</u>	Eb 0,08 = 88°C	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> = 1,5215	Rdt = 90 %
<u>111</u>	Eb 10 <sup>-4</sup> = 100°C	1,5690	85 %
<u>112</u>	Eb 10 <sup>-4</sup> = 120°C	1,5805	95 %

Diéthérification des glycols 87, 88 et 89.

On procède comme ci-dessus pour les composés 88 et 89 avec 2 g de NaH et 4 ml de Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Pour le glycol 87 qui subit dans ces conditions une coupure avec libération de PhC≡CH, on éthérifie d'abord son éther tétrahydropyrannylé comme précédemment. Après hydrolyse acide on distille l'éther alcool 148.

Ph-C≡C-CH(OH)C(OMe)Me-tBu Eb 119°C/0,15 mm; n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,5425 ; Rdt 95 %.

On éthérifie ensuite ce composé comme précédemment.

Hydrogénation des éthers alcools 14, 18, 20, 21 et 22 et des glycols 81 et 82.

On hydrogène 2 g de composé insaturé sur nickel Raney dans 25 ml d'alcool éthylique à température ordinaire jusqu'à l'arrêt de la réaction. On filtre, évapore et distille.

<u>113</u>	Eb 89°C/0,10 mm	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,5275
<u>114</u>	Eb 110°C/10 <sup>-4</sup>	1,5425
<u>116</u>	Eb 100°C/10 <sup>-4</sup>	1,5480

(triméthylsilyl-1 tosyloxy-3 propyne-1 yl-3)-1 t-butyl-4 cyclohexanol-1 118.

A 6,2 g (0,022 mole) de glycol 117 on ajoute 12 ml de pyridine et 7 g de chlorure de tosyloxy. On laisse en contact 2 jours à température ordinaire, à l'abri de l'air et de la lumière. Puis on ajoute de la glace au mélange. On reprend dans l'éther, lave à l'eau et sèche sur MgSO<sub>4</sub>. Après la chasse du solvant, on récupère 7,8 g de produit brut qui cristallise.

éthynyl-2 terbutyl-6 oxa-1 spiro (5,2) octane 119.

7,7 g de tosylate 118, en solution dans 100 ml d'alcool méthylique, sont chauffés 1 h au reflux avec 8 g de carbonate de potassium. On chasse l'alcool méthylique, reprend dans le pentane, lave à l'eau, sèche et récupère après chasse du solvant 3,9 g de produit brut. Celui-ci est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (40g); on récupère, en éluant au chlorure de méthylène, 3,0 g d'époxyde.

(propyne-2) yl-1 t-butyl-4 cyclohexanol-1 120.

1,2 g d'époxyde 119 (0,0062 mole) en solution dans 50 ml de THF sont chauffés 3 h au reflux avec 1,2 g d'hydrure de lithium et d'aluminium. L'excès d'hydrure est décomposé à 0°C par 20 ml d'acétate d'éthyle. On ajoute 40 ml d'éther puis 80 ml d'acide chlorhydrique 2N. On décante, lave à l'eau, puis avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et sèche. Après évaporation du solvant, on récupère 1,2 g de produit brut qui est analysé par CPV et RMN. Après distillation on recueille 0,8 g d'alcool 120 Eb 0,08 = 55°C  $n_D^{20} = 1,5800$   
Rdt 70 %.

Propyl-1-t-butyl-4 cyclohexanol-1 121.

Le mélange constitué de 3 g (0,015 mole) d'alcool acétylénique 120, de 25 ml d'éthanol absolu et de 0,5 g de nickel de Raney est agité à température ambiante et à la pression ordinaire sous atmosphère d'hydrogène. Après absorption de 685 ml de gaz (0,015 mole) on filtre et isole 3 g d'alcool 121 (151). Eb 0,10 = 57°C.

Hydrolyse des dérivés zinciques (tableau IV.1)

On procède comme dans la méthode B, mais après 1 h de contact du lithien avec l'iodure de zinc, on verse à -78°C une solution de 2,5 cc d'acide acétique dilué dans 15 ml d'éther. On traite ensuite comme d'habitude.

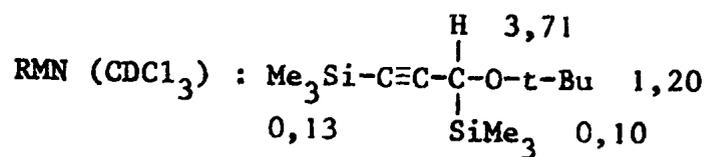
Le produit brut, après évaporation du solvant, est immédiatement analysé par RMN et infra-rouge. Dans ces conditions on ne décèle pas l'aldéhyde qui peut résulter de l'hydrolyse acide de l'éther allénique qui est susceptible de se former.

triméthylsilyl-1 terbutoxy-3 butyne-1 146.

Au zincique de  $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OtBu}$  (0,025 mole) on ajoute à -78°C 4,0 g d'iodure de méthyle (0,028 mole). On laisse 10 h à température ordinaire, ajoute de l'eau et traite comme dans la méthode B. On obtient ainsi 4,5 g de produit brut, qui sont analysés par RMN. L'éther 146 est identifié par comparaison avec le produit pur qui est connu (11a).

bis-triméthylsilyl-1,3 terbutoxy-3 propyne-1 123.

On opère comme précédemment avec 5,4 g de triméthylchlorosilane (0,05 mole) qu'on laisse 24 h à température ordinaire. On récupère dans ces conditions 5,2 g d'un mélange d'éther de départ et d'éther 123, dans la proportion de 45 % et 55 %. La distillation n'a pas permis d'isoler ce dernier pur.

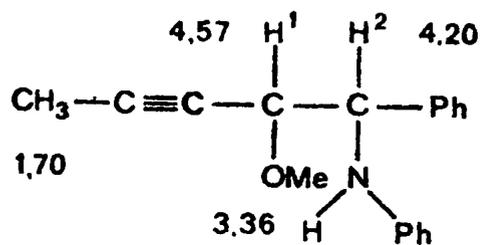


Méthoxy-4 phénylamino-5 phényl-5 propyne-2 124 et méthyl-2 diphényl-1,5 pyrrole 125 (149).

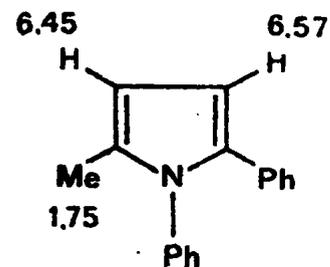
On procède suivant la méthode B.

Mélange 124 + 125 Eb 10<sup>-4</sup> = 120.5°C Rdt = 70 %

RMN :



124



125

Méthyl-1 diphényl-2,5 pyrrole 126.

F benzène = 204°C Rdt = 64 %.

littérature F = 204°C (150).

Préparation des amino-2 alkynol-3 127 à 138.

On procède selon la méthode B en laissant réagir le butyllithium comme indiqué dans le chapitre IV-2. Pour l'hydrolyse on verse le mélange réactionnel sur un mélange de glace et de carbonate de potassium. On extrait à l'éther, lave à l'eau et sèche.

N°	C		H		O		Si		Cl		S	
	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
5	49,09	50,45	3,78	3,83	10,90	10,83			36,23	34,00		
26	67,69	67,28	8,11	8,04			11,31	11,46				
27	81,17	80,96	6,81	6,66	12,02	12,28						
38	78,54	78,94	7,19	7,10	14,27	13,55						
42	78,05	77,19	5,51	5,59	5,47	5,54					10,96	10,83
49	72,17	72,80	7,45	7,54			12,98	12,69				
61	79,97	79,35	6,71	6,89	13,32	13,73						
64	66,61	66,83	8,26	8,00			13,55	13,08				
74	70,29	69,08	9,02	8,74			9,67	9,04				
88	80,92	80,15	6,39	6,80	12,68	13,35						
92	72,44	72,20	7,43	7,15			9,41	9,01				
112	82,86	82,55	6,62	6,58	10,51	10,82						

Analyses

Bibliographie

- (1) F.MERCIER, R.EPSZTEIN et S.HOLAND, Bull.Soc.Chim.,1972,690.
- (2) C.PREVOST, M.GAUDEMAR, L.MIGINIAC, F.BARDONE-GAUDEMAR et M.ANDRAC, Bull.Soc.Chim.,1959,679.
- (3) H.FELKIN et C.FRAJERMAN, Tetrahedron Letters,1970,1045.
- (4) M.SANIERE-KARILA, M.L.CAPMAJ et W.CHODKIEWICZ, Bull.Soc.Chim.,1973,3371.
- (5) H.CHWASTEK, N.LE GOFF, R.EPSZTEIN et M.BARAN-MARSZAK, Tetrahedron,1974,30,603.
- (6) (a) M.ANDRAC, F.GAUDEMAR, M.GAUDEMAR, B.GROSS, L.MIGINIAC, P.MIGINIAC et C.PREVOST, Bull.Soc.Chim.,1963,1385.  
(b) M.GAUDEMAR, Ibid,1963,1475.
- (7) (a) R.MANTIONE et A.ALVES, C.R.Acad.Sci.,C,1969,268,997.
- (8) (a) G.KÖBRICH et D.MERKEL, Chem.Comm.,1970,1452.  
(b) G.KÖBRICH et D.MERKEL, Justus Liebig's Ann.Chem.,1972,761,50.
- (9) (a) J.KLEIN et S.BRENNER, Tetrahedron,1970,26,2345.  
(b) J.Y.BECKER, S.BRENNER et J.KLEIN, Israël J.Chem.,1971,9,177.  
(c) J.KLEIN et J.Y.BECKER, Tetrahedron,1972,28,5385.
- (10) (a) E.J.COREY et H.A.KIRST, Tetrahedron Letters,1968,5041.  
(b) E.J.COREY et D.E.CANE, J.Org.Chem.,1970,35,3405.
- (11) (a) R.MANTIONE et Y.LEROUX, J.Organometal.Chem.,1971,31,5.  
(b) Y.LEROUX et C.ROMAN, Tetrahedron Letters,1973,2585.
- (12) E.J.COREY et S.TERASHIMA, Tetrahedron Letters,1972,1815.
- (13) (a) R.MANTIONE et Y.LEROUX, C.R.Acad.Sci.,C,1971,272,2201.  
(b) R.MANTIONE et Y.LEROUX, Tetrahedron Letters,1971,593.
- (14) R.MANTIONE, Y.LEROUX et H.NORMANT, C.R.Acad.Sci.,C,1970,270,1808.
- (15) (a) R.M.CARLSON et J.L.ISIDOR, Tetrahedron Letters,1973,4819.  
(b) R.M.CARLSON, R.W.JONES et A.S.HATCHER, Ibid,1975,1743.
- (16) P.W.COLLINS, E.Z.DAJANI, M.S.BRUHN, C.H.BROWN, J.R.PALMER et R.PAPPO, Tetrahedron Letters,1975,4217.
- (17) S.BHANU et F.SCHEINMANN, J.Chem.Soc.,Chem.Comm.,1975,817.
- (18) B.W.METCALF et P.CASARA, Tetrahedron Letters,1975,3337.
- (19) A.L'HONORE, J.SOULIE et P.CADIOT, C.R.Acad.Sci.,C,1972,275,229.
- (20) Y.LEROUX et R.MANTIONE, C.R.Acad.Sci.,C,1975,281,313.
- (21) G.COURTOIS et L.MIGINIAC, J.Organometal.Chem.,1974,69,1.
- (22) M.GAUDEMAR, Bull.Soc.Chim.,1962,974.

- (23) E.FAVRE et M.GAUDEMAR, Bull.Soc.Chim.,1968,3724.
- (24) J.PANSARD et M.GAUDEMAR, Bull.Soc.Chim.,1968,3332.
- (25) J.BENAIM, C.R.Acad.Sci.,C,1966,262,937.
- (26) (a) G.M.WHITESIDES, J.E.NORDLANDER et J.D.ROBERTS, Discussions Faraday Soc., 1962,34,185.  
(b) J.E.NORDLANDER et J.D.ROBERTS, J.Amer.Chem.Soc.,1959,81,1769.  
(c) J.E.NORDLANDER, W.G.YOUNG et J.D.ROBERTS, Ibid,1961,83,494.  
(d) G.M.WHITESIDES, J.E.NORDLANDER et J.D.ROBERTS, Ibid,1962,84,2010.
- (27) - J.HUNE, L.G.MAHONE et C.L.LIOTTA, J.Amer.Chem.Soc., 1967,89,5911.  
- J.HUNE et P.D.DALSIN, J.Amer.Chem.Soc., 1972,94,6998.
- (28) H.FELKIN, C.FRAJERMAN et G.ROUSSI, Ann.Chim.Fr.,1971,6,17.
- (29) M.KARIBO, M.L.CAPMAU et W.CHODKIEWICZ, C.R.Acad.Sci.,C,1969,269,342.
- (30) E.FAVRE et M.GAUDEMAR, J.Organometal.Chem.,1975,92,17.
- (31) (a) D.ABENHAIM, E.HENRY-BASCH et P.FREON, Bull.Soc.Chim.,1969,4043.  
(b) H.FELKIN, Y.GAULT et G.ROUSSI, Tetrahedron, 1970,26,3761.  
(c) C.SERVENs et M.PEREYRE, J.Organometal.Chem., 1972,35,C.20.
- (32) J.L.MOREAU et M.GAUDEMAR, Bull.Soc.Chim., 1970,2171.
- (33) R.A.BENKESER, W.B.YOUNG, W.E.BROXTERMAN, D.A.JONES,Jr et S.J.PIASECZYNSKI, J.Amer.Chem.Soc.,1969,91,132.
- (34) W.H.GLAZE, J.E.HANICAK, M.L.MOORE et J.CHAUDHURI, J.Organometal.Chem., 1972,44,39.
- (35) W.H.GLAZE, J.E.HANICAK, D.J.BERRY et D.P.DUNCAN, J.Organometal.Chem., 1972,44,49.
- (36) J.L.MOREAU et M.GAUDEMAR, Bull.Soc.Chim.,1970,2175.
- (37) D.J.CRAM, Journal Progress Chem., 1968,4,45.
- (38) D.J.CRAM, Fundamental of Carbanion Chemistry, vol.4, Organic Chemistry, New York, Academic Press, 1965.
- (39) C.SAURISSEAU et B.PASQUIER, Spectrochim.Acta, 1975,31A,287.
- (40) M.GIELEN et J.NASIELSKI, Rec.Trav.Chim.,1963,82,228.
- (41) - D.A.HUTCHISON, Diss.Abst.,1976,36B,3387.  
- H.SAKURAI, Y.KUDO et H.MIYOSHI, Bull.Chem.Soc.Japan,1976,49,1433.  
- L.MIGINIAC, Bull.Soc.Chim.,1963,1449.  
- E.FAVRE et M.GAUDEMAR, J.Organometal.Chem.,1974,76,297.
- (42) - J.SMID, Angew.Chem.Int.Ed., 1972,11,112.
- (43) M.SCHLOSSER : "Struktur und Reaktivität polarer Organometalle", Ed.Springer Verlag, Heidelberg, 1973.
- (44) C.AGAMI, M.ANDRAC-TAUSSIG et C.PREVOST, C.R.Acad.Sci.,C,1966,262,852.
- (45) M.MORTON, R.D.SANDERSON et R.SAKATA, J.Polymer.Sci.,B,1971,9,61.

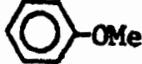
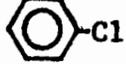
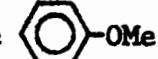
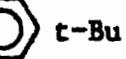
- (46) W.H.GLAZE, J.E.HANICAK, J.CHAUDHURI, M.L.MOORE et D.P.DUNCAN, J.Organometal.Chem., 1973, 51, 13.
- (47) W.H.GLAZE, D.P.DUNCAN et D.J.BERRY, J.Org.Chem., 1977, 42, 694.
- (48) W.H.GLAZE, D.J.BERRY et D.P.DUNCAN, J.Organometal Chem., 1973, 52, 233.
- (49) J.W.BURLEY et R.N.YOUNG, J.Chem.Soc.(B), 1971, 1018.
- (50) G.KÖBRICH et E.WAGNER, Angew.Chem.Int.Ed., 1968, 7, 470.
- (51) R.WAACK, L.D.Mc KEEVER et M.A.DORAN, Chem.Comm., 1969, 117.
- (52) M.LEQUAN et G.GUILLERM, J.Organometal.Chem., 1973, 54, 153.
- (53) J.L.MOREAU et M.GAUDEMAR, C.R.Acad.Sci., C, 1972, 274, 2015.  
J.L.MOREAU et M.GAUDEMAR, Ibid, 1972, 275, 1201.
- (54) J.W.BURLEY et R.N.YOUNG, J.C.S.Perkin II, 1972, 1843.
- (55) M.SHINOHARA, J.SMID et M.SZWARC, J.Amer.Chem.Soc., 1968, 90, 2175.
- (56) F.J.KRONZER et V.R.SANDEL, J.Amer.Chem.Soc., 1972, 94, 5750.
- (57) P.WEST, J.I.PURMORT et S.V.McKINLEY, J.Amer.Chem.Soc., 1968, 90, 797.
- (58) - J.F.SEBASTIAN, J.R.GRUNWELL et B.HSU, J.Organometal.Chem., 1974, 78, C1.  
- A.BONGINI, G.CAINELLI, G.CARDILLO, P.PALMIERI et A.UMANI-RONCHI, J.Organometal.Chem., 1976, 110, 1.
- (59) D.H.HUNTER et D.J.CRAM, J.Amer.Chem.Soc., 1964, 86, 5478.
- (60) J.P.DULCERE, M.L.ROUMESTANT et J.GORE, Tetrahedron Letters, 1972, 4465.
- (61) M.L.ROUMESTANT, J.P.DULCERE et J.GORE, Bull.Soc.Chim., 1974, 1124.
- (62) M.G.WOSKANYAN, A.A.PASHAYAN et Sh.O.BADANYAN, Arm.Khim.Zur, 1974, 26, 623.
- (63) V.RAUTENSTRAUCH, Helv.Chim.Acta, 1974, 57, 496.
- (64) T.E.STANBERRY, M.J.DARMON, H.A.FRY et R.S.LENOX, J.Org.Chem., 1976, 41, 2052.
- (65) M.GAUDEMAR et J.L.MOREAU, Bull.Soc.Chim., 1968, 5037.
- (66) (a) E.FAVRE et M.GAUDEMAR, J.Organometal.Chem., 1974, 76, 297.  
(b) E.FAVRE et M.GAUDEMAR, Ibid, 1975, 92, 17.
- (67) J.L.MOREAU, Bull.Soc.Chim., 1975, 1248.
- (68) (a) R.W.TAFT dans "Steric effects in organic chemistry", M.S.Neuman (Red), Wiley, New York, 1956.  
(b) M.CHARTON, J.Org.Chem., 1964, 29, 1222.
- (69) D.SEIFERTH, G.S.MURPHY et R.A.WOODRUFF, J.Amer.Chem.Soc., 1974, 96, 5011.
- (70) F.MATHEY, Tetrahedron, 1974, 30, 3127.
- (71) F.BARBOT, C.H.CHAN et Ph.MIGINIAC, Tetrahedron Letters, 1976, 2309.
- (72) B.MAUZE et L.MIGINIAC, Bull.Soc.Chim., 1973, 1832.
- (73) J.L.MOREAU et M.GAUDEMAR, Bull.Soc.Chim., 1975, 1211.
- (74) O.EISENSTEIN, J.M.LEFOUR et C.MINOT, Tetrahedron Letters, 1976, 1681.
- (75) D.J.CRAM et K.R.KOPECKY, J.Amer.Chem.Soc., 1959, 81, 2748.

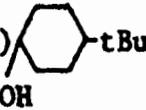
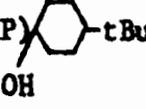
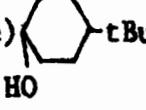
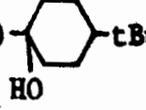
- (76) J.W.CORNFORTH, R.H.CORNFORTH et K.K.MATHEW, J.Chem.Soc.,1959,112.
- (77) D.SEEBACH et K.K.GEISS dans "New Applications of Organometallic reagents in Organic Synthesis", Ed.D.SEIFERTH, Elsevier,1976, p.21.
- (78) M.CHARTON, J.Amer.Chem.Soc.,1969,91,615.
- (79) B.V.PROKOP'EV, Izv.Sib.ad Akad Nauk,SSSR, Ser Khim Nauk, 1970,6,89.
- (80) R.G.PEARSON : "Hard and Soft Acids and Bases", J.Wiley,New York,1973.
- (81) A.ATKINSON, A.C.HOPKINSON et E.LEE-RUFF, Tetrahedron,1974,30,2023.
- (82) H.U.WAGNER et H.H.VOGT, Tetrahedron Letters,1974,775.
- (83) E.R.TIDWELL et B.R.RUSSEL, J.Organometallic Chem.,1974,80,175.
- (84) A.BONGINI, G.CARNELLI, G.CARDILLO, P.PALMIERI et A.UMANI- RONCHI, J.Organometallic Chem.,1975,92,C1.
- (85) K.KONDO, K.MATSUI et A.NEGISHI, Chem.Letters,1974,1371.
- (86) D.ABENHAIM, Thèse, Orsay 1971.
- (87) E.J.COREY et D.E.CANE, J.Org.Chem.,1969,34,3053.
- (88) D.IVANOFF et B.BLAGOEV, Bull.Soc.Chim.,1963,1422.
- (89) D.A.EVANS, G.C.ANDREWS, B.BUCKWALTER, J.Amer.Chem.Soc.,1974,96,5560.
- (90) D.SEEBACH, K.H.GEISS et M.POHMAKOTR, Angew.Chem.Int.Ed.,1976,15,437.
- (91) K.KOASHA et M.L.CAPMAN, C.R.Acad.Sci.,C,1974,279,585.
- (92) K.OSHIMA, H.YAMAMOTO et H.NOZAKI, J.Amer.Chem.Soc.,1973,95,7926.
- (93) O.EISENSTEIN, J.M.LE FOUR et C.MINOT, Tetrahedron Letters,1976,1684.
- (94) D.A.HUTCHISON, K.R.BECK, R.A.BENKESER et J.B.GRUTZNER, J.Amer.Chem.Soc., 1973,95,7075.
- (95) K.H.THIELE et P.ZDUNNECK, J.Organometal.Chem.,1965,4,10; *ibid.*1967,9,385.
- (96) R.S.CAHN, C.INGOLD et V.PRELOG, Angew.Chem. Int.Ed.,1966,5,385.
- (97) D.CABARET et Z.WELVART, J.Organometal.Chem.,1974,80,199.
- (98) P.B.BRIANCOURT, J.P.GUETTE et A.HOREAU, C.R.Acad.Sci.,C,1969,268,2342.
- (99) R.MAC LEOD, J.J.WELCH et H.S.MOSHER, J.Amer.Chem.Soc.,1960,82,876.
- (100) G.GIACOMELLI, L.LARDICCI et R.SANTI, J.Org.Chem.,1974,39,2737.
- (101) J.C.PALADINI et J.CHUCHE, Bull.Soc.Chim.,1974,192.
- (102) R.F.HUDSON, Angew.Chem.Int.Ed.,1973,12,36, et réf.citées.
- (103) M.C.ROUX-CHMITT, J.SYDEN-PENNE et S.WOLFE, Tetrahedron,1972,28,4965.
- (104) B.DESCHAMPS et J.SYDEN-PENNE, Tetrahedron,1971,27,3959.
- (105) G.KYRIAKAKOU et J.SYDEN-PENNE, C.R.Acad.Sci.,C,1975,277,799.
- (106) (a) O.EISENSTEIN, J.M.LEFOUR, C.MINOT et NGUYEN TRONG ANH, C.R.Acad.Sci.,C, 1972,274,1310.  
(b) B.DESCHAMPS, NGUYEN TRONG ANH et J.SYDEN-PENNE, Tetrahedron Letters, 1973,527.  
(c) NGUYEN TRONG ANH et J.SYDEN-PENNE, Tetrahedron,1973,29,3259.
- (107) W.C.STILL et T.L.MAC DONALD, J.Org.Chem.,1976,41,3620.

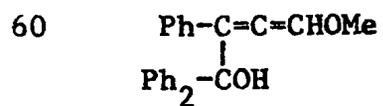
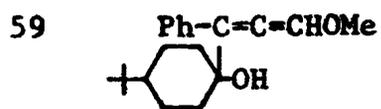
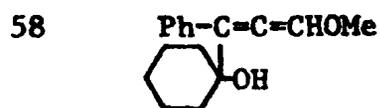
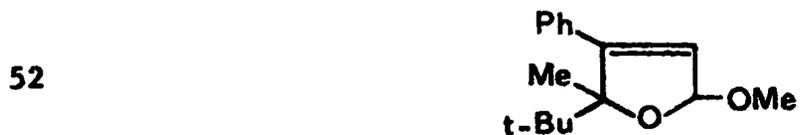
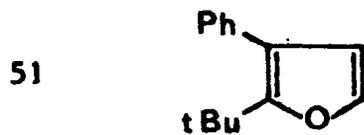
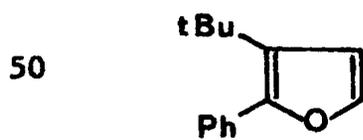
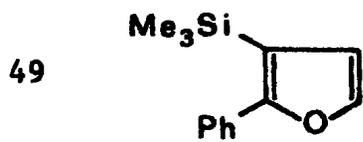
- (108) - A.STREITWIESER et S.P.EWING, J.Amer.Chem.Soc., 1975, 97, 190.  
- A.STREITWIESER et J.E.WILLIAMS, Ibid, 1975, 97, 191.  
- J.M.LEHN et G.WIPFF, Ibid, 1976, 98, 7498.
- (109) J.F.BIELLMANN et J.B.DUCEP, Tetrahedron Letters, 1968, 5629.
- (110) K.OSHIMA, H.TAKAKASHI, H.YAMAMOTO et H.NOZAKI, J.Amer.Chem.Soc., 1973, 95, 2693.
- (111) (a) K.HIRAI, H.MATSUDA et Y.KISHIDA, Tetrahedron Letters, 1971, 4359.  
(b) K.NARASAKA, M.HARYASHI et T.MUKAIYAMA, Chem.Letters, 1972, 259.  
(c) J.HARTMANN, M.STÄHLE und M.SCHLOSSER, Synthesis, 1974, 888.  
(d) C.R.JOHNSON, A.NAKANISHI, N.NAKANISHI et K.TANAKA, Tetrahedron Letters, 1975, 2865.  
(e) T.NAKAI, H.SHIONO et M.OKAWARA, Ibid, 1975, 4027.
- (112) N.ICHISS, M.PERRY et Y.MARONI-BARNAUD, Tetrahedron Letters, 1973, 4447.
- (113) Y.MARONI-BARNAUD, M.C.ROUX-SCHMITT et J.SEYDEN-PENNE, Tetrahedron Letters, 1974, 3129.
- (114) E.C.ASHBY et J.T.LAEMMLE, Chemical Reviews, 1975, 75, 521.
- (115) M.GAUDEMAR, Tetrahedron, 1976, 32, 1689; *ibid*, 1976, 32, 2713.
- (116) A.PADIVA et R.HARTMAN, J.Amer.Chem.Soc., 1966, 88, 1518.
- (117) G.DANA, J.CHUCHE et M.R.MONOT, Bull.Soc.Chim., 1967, 3308.
- (118) M.E.MUNK, M.K.MEILAHN et P.FRANKLIN, J.Org.Chem., 1968, 33, 3480.
- (119) C.A.KINGSBURY, J.Org.Chem., 1970, 35, 1319.
- (120) M.K.MEILAHN, M.E.MUNK, C.N.STATHAM et J.L.MC MANAMAN, J.Org.Chem., 1975, 40, 3551.
- (121) W.E.TRUCE et T.C.KLINGLER, J.Org.Chem., 1970, 35, 1834.
- (122) J.CANCEILL et J.JACQUES, Bull.Soc.Chim., 1970, 2180.
- (123) G.DANA et J.P.GIRAULT, Bull.Soc.Chim., 1972, 1650.
- (124) J.CHUCHE, G.DANA et M.R.MONOT, Bull.Soc.Chim., 1967, 3300.
- (125) D.J.CRAM et D.R.WILSON, J.Amer.Chem.Soc., 1963, 85, 1245.
- (126) M.TIFFENEAU et J.LEVI, Bull.Soc.Chim., 1923, 33, 735.
- (127) T.I.TEMNIKOVA, J.Gen.Chem., USSR, 1941, 11, 77.
- (128) W.V.PHILIPSBORN, Angew.Chem.Int.Ed., 1971, 10, 472.
- (129) K.NAKANISHI, D.A.SCHOOLEY, M.KOREEDA et I.MIURA, J.Amer.Chem.Soc., 1972, 94, 2865.
- (130) R.W.LA ROCHELLE, B.M.TROST et L.KREPSKI, J.Org.Chem., 1971, 36, 1130.
- (131) R.EPSZTEIN, Résultats non publiés.
- (132) C.F.H.ALLEN et C.O.EDEN, Org.Synth., 1955, vol.3, 731.
- (133) J.W.KROEGER et J.A.NIEUWLAND, J.Amer.Chem.Soc., 1936, 58, 1861.
- (134) V.B.PUKHNAREVICH, N.V.KOMAROV et O.G.YARASH, Khim.Atsetilena, 1968, 54, 148.
- (135) R.MANTIONE, Bull.Soc.Chim., 1969, 4514.

- (136) MANNICH et CHANG, Ber., 1933, 66, 418.
- (137) A.TERADA et Y.KISHIDA, Chem.Pharm.Bull., 1969, 17, 974.
- (138) C.J.SAWARD et K.P.C.VOLLHARDT, Tetrahedron Letters, 1975, 4539.
- (139) L.BRANDSMA dans "Preparative acetylenic chemistry", Elsevier, 1971, p.38.
- (140) J.COUSSEAU et L.GAVIN, Bull.Soc.Chim., 1974, 2955.
- (141) E.LIKEVICS et al., Zh.Obshch.Khim., 1973, 40, 624.
- (142) O.G.YARASH, N.V.KOMAROV et N.I.SHERGINA, Izv.Akad.Nauk.SSSR, Ser Khim, 1968, 2818.
- (143) I.MARSZAK, J.P.GUERMONT et R.EPSZTEIN, Mémorial des Services Chimiques de l'Etat, 1951, 36(3), 301.
- (144) A.EABORN et D.R.WALTON, J.Organometal.Chem., 1964, 2, 95.
- (145) R.MANTIONE, Bull.Soc.Chim., 1969, 4523.
- (146) R.W.MARTIN, J.Amer.Chem.Soc., 1952, 74, 3024.
- (147) R.EPSZTEIN, N.LE GOFF, S.HOLAND et I.MARSZAK, C.R.Acad.Sci., C, 1969, 268, 259.
- (148) IRVINE et FYFE, Soc., 1914, 105, 1655.
- (149) LEDERER et PAAL, Ber., 1885, 18, 2596.
- (150) R.LUKES et V.PRELOG, Collect.Trav.Chim.Tchecosl., 1929, 1, 336.
- (151) M.CHEREST et H.FELKIN, Tetrahedron Letters, 1968, 2205.

Références des Produits

- 1 **Ph-C≡C-CH(OMe)-CH(OH)Me**
- 2 **n-C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>**
- 3 **t-Bu**
- 4 **CH<sub>2</sub>-Ph**
- 5 **CCl<sub>3</sub>**
- 6 
- 7 
- 8 
- 9 
- 10 **CH=CH-Ph**
- 11 **C≡C-Ph**
- 12 **Ph-C≡C-CH(OMe)C(OH)Me-Et**
- 13 **Me i-Pr**
- 14 **Me (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Ph**
- 15 **Me t-Bu**
- 16 
- 17 
- 18 
- 19 
- 20 **C≡C-SiMe<sub>3</sub>** 
- 21 **Me CH=CH-Ph**
- 22 **Me C≡C-Ph**
- 23 **Me-C≡C-CH(OMe)-CH(OH)Ph**
- 24 **n-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>**
- 25 **t-Bu**
- 26 **Me<sub>3</sub>Si**

- 27  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH(OEt)-CH(OH)Ph}$
- 28  $(\text{Ot-Bu})$
- 29  $(\text{OSiMe}_3)$
- 30  $(\text{OTHP})$
- 31  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(OPh)CH(OH)Ph}$
- 32  $(\text{Ot-Bu})$
- 33  $(\text{OTHP})$
- 34  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH(OTHP)-C(OH)Me tBu}$
- 35  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(OMe)-C(OH)Me tBu}$
- 36  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(OTHP)C(OH)Me}_3\text{ tBu}$
- 37  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH(OTHP)CH(OH) tBu}$
- 38  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH(OTHP)C(OH)MePh}$
- 39  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(OMe)C(OH)MePh}$
- 40  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(OTHP)C(OH)MePh}$
- 41  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH(SMe)CH(OH)Ph}$
- 42  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH(SMe)CH(OH)C}\equiv\text{CPh}$
- 43  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH(OMe)-}$    $\text{tBu}$   
OH
- 44  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH(OTHP)-}$    $\text{tBu}$   
OH
- 45  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH(SMe)-}$    $\text{tBu}$   
HO
- 46  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(OTHP)-}$    $\text{tBu}$   
HO
- 47  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH(OMe)-}$     
HO
- 48  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH(OMe)-C(OH)Ph}_2$



- 61  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH(OTHP)-C(OH)(Me)C}\equiv\text{C-Ph}$
- 62  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(OTHP)C(OH)EtPh}$
- 63  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(OTHP)C(OH)(Ph)C}\equiv\text{CH}$
- 64  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(OTHP)C(OH)(Ph)C}\equiv\text{C-SiMe}_3$
- 65  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(OTHP)C(OH)Pht-Bu}$
- 66  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(OTHP)C(OH)(Me)CH=CH}_2$
- 67  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(OTHP)C(OH)Me-tBu}$
- 68  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(OTHP)C(OH)(Me)C}\equiv\text{C-Ph}$
- 69  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-C(OMe)=CH-Ph}$
- 70  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(OH)C(OH)Me-Ph}$
- 71  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(OH)C(OH)Et-Ph}$
- 72  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(OH)C(OH)(Ph)C}\equiv\text{CH}$
- 73  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(OH)C(OH)(Ph)C}\equiv\text{CSiMe}_3$
- 74  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(OH)C(OH)PhtBu}$
- 75  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(OH)C(OH)MeCH=CH}_2$
- 76  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(OH)CH(OH)Ph}$
- 77  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(OH)C(OH)MetBu}$
- 78  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(OH)C(OH)(Me)C}\equiv\text{C-Ph}$
- 79  $\text{H-C}\equiv\text{C-C(OMe)=CHPh}$
- 80  $\text{H-C}\equiv\text{C-CH(OH)C(OH)MePh}$
- 81  $\text{H-C}\equiv\text{C-CH(OH)C(OH)EtPh}$
- 82  $\text{H-C}\equiv\text{C-CH(OH)C(OH)(Ph)C}\equiv\text{CH}$
- 83  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH(OH)CH(OH)Ph}$
- 84  $\text{H-C}\equiv\text{C-CH(OH)C(OH)PhtBu}$
- 85  $\text{H-C}\equiv\text{C-CH(OH)C(OH)Me-CH=CH}_2$
- 86  $\text{H-C}\equiv\text{C-CH(OH)CH(OH)Ph}$
- 87  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH(OH)C(OH)Me-tBu}$

- 88  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH(OH)C(OH)MePh}$
- 89  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH(OH)C(OH)(Me)C}\equiv\text{C-Ph}$
- 90  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH-CMePh}$   

- 91  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH-CEtPh}$   

- 92  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH-C(Ph)C}\equiv\text{CH}$   

- 93  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH-C(Ph)C}\equiv\text{CSiMe}_3$   

- 94  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH-CPhtBu}$   

- 95  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH-C(Me)CH=CH}_2$   

- 96  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH-CHPh}$   

- 97  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH-CMetBu}$   

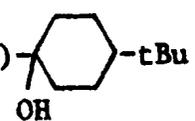
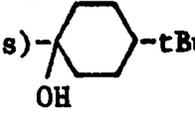
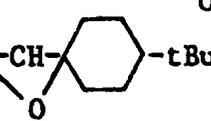
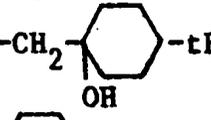
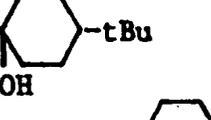
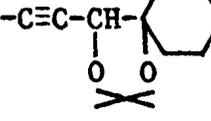
- 98  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH-C(Me)C=CPh}$   

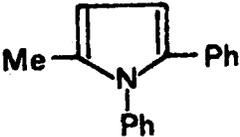
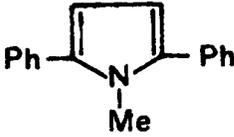
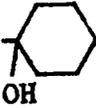
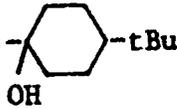
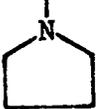
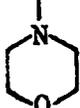
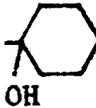
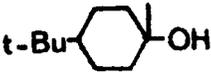
- 99  $\text{H-C}\equiv\text{C-CH-CH-Ph}$   

- 100  $\text{H-C}\equiv\text{C-CH-CMePh}$   

- 101  $\text{H-C}\equiv\text{C-CH-CEtPh}$   

- 102  $\text{H-C}\equiv\text{C-CH-C(Ph)-C}\equiv\text{CH}$   


- 103  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH-CH-tBu}$   
 $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ | \quad | \\ \text{---} \text{X} \text{---} \end{array}$
- 104  $\text{H-C}\equiv\text{C-CH-C-Ph-tBu}$   
 $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ | \quad | \\ \text{---} \text{X} \text{---} \end{array}$
- 105  $\text{H-C}\equiv\text{C-CH-CMeCH-CH}_2$   
 $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ | \quad | \\ \text{---} \text{X} \text{---} \end{array}$
- 106  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH-CH-Ph}$   
 $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ | \quad | \\ \text{---} \text{X} \text{---} \end{array}$
- 107  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH-CMe-tBu}$   
 $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ | \quad | \\ \text{---} \text{X} \text{---} \end{array}$
- 108  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH-CMePh}$   
 $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ | \quad | \\ \text{---} \text{X} \text{---} \end{array}$
- 109  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH-C(Me)C}\equiv\text{C-Ph}$   
 $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ | \quad | \\ \text{---} \text{X} \text{---} \end{array}$
- 110  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH(OMe)C(OMe)Me-tBu}$
- 111  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH(OMe)C(OMe)MePh}$
- 112  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH(OMe)C(OMe)(Me)C}\equiv\text{C-Ph}$
- 113  $\text{Et-CH(OH)-C(OH)Et-Ph}$
- 114  $\text{Ph-(CH}_2)_2\text{-CH(OMe)-C(OH)(Me)CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$
- 115  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH(OMe)C(OH)(Ph)-C}\equiv\text{CH}$
- 116  $\text{Ph-(CH}_2)_2\text{-CH(OMe)-C(OH)EtPh}$
- 117  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(OH)-}$    $\text{-tBu}$
- 118  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(OTs)-}$    $\text{-tBu}$
- 119  $\text{H-C}\equiv\text{C-CH-}$    $\text{-tBu}$
- 120  $\text{H-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$    $\text{-tBu}$
- 121  $\text{n-Pr-}$    $\text{-tBu}$
- 122  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH-}$    $\text{-tBu}$
- 123  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(OtBu)SiMe}_3$

- 124  $\text{Me-C}\equiv\text{C-CH(OMe)CH(NHPh)Ph}$
- 125 
- 126 
- 127  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(NMe}_2\text{)CH}_2\text{OH}$
- 128  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(NMe}_2\text{)-}$  
- 129  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(NMe}_2\text{)CH(OH)Ph}$
- 130  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(NMe}_2\text{)-}$  
- 131  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH-CH(OH)Ph}$   

- 132  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH-CH(OH)Ph}$   

- 133  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(NiPr}_2\text{)-CH(OH)Ph}$
- 134  $\text{n-C}_5\text{H}_{11}\text{-C}\equiv\text{C-CH(NMe}_2\text{)CH}_2\text{OH}$
- 135  $\text{n-C}_5\text{H}_{11}\text{-C}\equiv\text{C-CH(NMe}_2\text{)C(OH)Me}_2$
- 136  $\text{n-C}_5\text{H}_{11}\text{-C}\equiv\text{C-CH(NMe}_2\text{)-}$  
- 137  $\text{n-C}_5\text{H}_{11}\text{-C}\equiv\text{C-CH(NMe}_2\text{)CH(OH)n-C}_7\text{H}_{15}$
- 138  $\text{n-C}_5\text{H}_{11}\text{-C}\equiv\text{C-CH(NiPr}_2\text{)CH(OH)Ph}$
- 139  $\text{Ph-C=CH-CHO}$   

- 140  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{N(iPr)}_2$
- 141  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OPh}$
- 142  $\text{tBu-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OMe}$
- 143  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OtBu}$

- 144  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{OSiMe}_3$
- 145  $\text{PhCH(OMe)CH(OH)Ph}$
- 146  $\text{Me}_3\text{Si-C}\equiv\text{C-CH(OtBu)CH}_3$
- 147  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{-C}\equiv\text{C-CH(OEt)CH(OH)Ph}$
- 148  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-CH(OH)-C(OMe)Me-tBu}$
- 149  $\text{nC}_5\text{H}_{11}\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{N(iPr)}_2$

Echange 81/1260 Centre d'Osay  
Paris - Sud.