

544

CH

**THÈSE**

présentée

**A LA FACULTÉ DES SCIENCES**

**DE L'UNIVERSITÉ DE REIMS**

pour obtenir

**LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES**

par

**Françoisa HENIN-VICHARD**

Sujet de la Thèse :

*Attaque du carbonyle d'esters et d'énones par les métaux,  
les organométalliques ou par électrolyse*

Soutenu le 2.12.1975 devant la Commission d'examen

**MM. B. GASTAMBIDE**

**Président**

**J.F. NORMANT  
J.P. PETE**

**Rapporteurs**

**G. DANA  
J. LÉVY**

**Examineurs**

FACULTE DES SCIENCES DE REIMS

DOYEN : M. BIERNE

PROFESSEURS

M. ANATOL Jésus-Marie	Chimie Biologique
M. BERNARD Lucien	Optique Moléculaire
M. DAVID Marcel	Analyse et Théorie des Nombres
M. DESPUJOLS Jacques	Cristallographie
M. FAVRE-DUCHARTRE Michel	Botanique
M. GASTAMBIDE Bernard	Chimie Organique
M. GAUMONT Robert	Zoologie
M <sup>le</sup> GONTCHAROFF Marie	Biologie Générale
M. GRILLOT Edmond	Recombinaisons Radioactives dans les Solides
M. GUENEBAUT Henri	Chimie Physique
M. JACQUEMIN Claude	Biochimie
M. JACQUOT Robert	Physiologie Animale
M. LABERRIGUE André	Optique Electronique
M. LAFORGUE Alexandre	Mécanique Ondulatoire
M. LAURENTIAUX Daniel	Géologie
M. LEVY-BRUHL Jacques	Algèbre
M <sup>me</sup> LEVY-BRUHL Paulette	Mécanique Générale
M. NGUYEN QUANG Trinh	Chimie Structurale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M <sup>le</sup> CALAIS Josette	Algèbre
M. FRISCH Jacques	Analyse
M <sup>le</sup> HARRAND Monique	Optique Moléculaire
M. HUGEL René	Chimie Minérale
M. JOUVE Pierre	Physique Moléculaire
M <sup>me</sup> LAFORGUE Denise	Electrochimie
M. MELLINGER Jean	Biologie Animale
M. PAYEN Raymond	Analyses et Probabilités
M. PETE Jean-Pierre	Chimie Organique
M <sup>me</sup> SCHACHTER Miora	Mécanique Quantique

MAITRES DE CONFERENCES

M. AUTHIER Marc	Analyse
M. BIERNE Jacques	Biologie Animale
M. CAZAUX Jacques	Physique du Solide
M. CHARDARD Robert	Biologie Végétale
M. CHUCHE Josselin	Chimie Organique Physique
M. LACOMBE Michel	Physique Atomique et Nucléaire
M. NAGEL Jacques	Physiologie Animale
M. UNTERBERGER André	Analyse
Mme UNTERBERGER Julianne (Mme VUCCINO Simone)	Analyse Physique Nucléaire

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

M. FEUILLAT Michel	Oenologie
Mme RIGOLOT Christiane	Mécanique

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Mme HOCREITERE

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences de Reims. Je remercie vivement Monsieur le Professeur B. GASTAMBIDE qui m'a confié le sujet de ces recherches et m'a permis de les mener à leur terme.

Messieurs les Professeurs J. LÉVY, J.F. NORMANT, J.P. PETE et Monsieur G. DANA, chargé de cours, m'ont fait l'honneur d'examiner ces résultats. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma vive reconnaissance.

C'est un plaisir pour moi de remercier également tous ceux qui, à des titres divers, ont contribué à la réalisation de ces recherches :

- le service de Spectrographie RMN de Monsieur CHUCHE et Monsieur BAILLA en particulier,
- les services de Spectrographie de Masse des Facultés de Pharmacie de Reims et de Lyon et en particulier Monsieur SIGAUT et Messieurs BADINAND, DERUAZ et BRAZIER,
- Madame HUOT pour la majorité des microanalyses et des spectres infra-rouge,
- Mesdames SELLEM, MOREL, DIEN, Mademoiselle de TASSIGNY pour la frappe et la mise en pages de ce mémoire,
- mes camarades de laboratoire parmi lesquels j'ai travaillé dans une ambiance sympathique et amicale.

## PLAN

### INTRODUCTION - BIBLIOGRAPHIE

Scission de RCOOR' par voie organométallique (R'' M)	Page 3
- formation de R H	
- formation de R-R	
- formation de R''-R	
Scission par d'autres réactifs	10
- en milieu basique	
- en milieu acide	
- en milieu neutre	
Réduction des esters par les électrons ou par voie photochimique	12
 <u>CHAPITRE I</u> : Etude des produits issus de la réaction de REFORMATSKY en fonction des conditions expérimentales	
But du Travail	15
Mode opératoire utilisé et réaction normale de REFORMATSKY	15
- REFORMATSKY classique	
- Méthode de GAUDEMAR	
- Originalité du mode opératoire utilisé	
Isolement et identification des produits secondaires de la réaction de REFORMATSKY	17
1) Réaction avec le solvant	
2) Formation d'éthers-oxydes	
3) Produits de condensation	
Réaction effectuée sur les esters de benzhydryle	22
1) Résultats expérimentaux obtenus en faisant varier différents critères	
2) Mode opératoire sans excès de zinc	
- en tube	
- méthode de GAUDEMAR	
Résultats obtenus avec les esters autres que ceux de benzhydryle	26
Conclusion.	

## CHAPITRE II : Etude de mécanismes.

Formation des produits de condensation.	29
Examen des mécanismes possibles pour la formation des divers produits	32
1) Carbanion	
2) Carbocation ou mécanisme cyclique	
3) Radical	
Influence des sels de zinc	37
Réactivité du zinc seul	39
Comportement des radicaux benzhydryle	44
Essai d'interprétation des résultats.	48
Conclusion	51

## CHAPITRE III : Préparation des produits de départ et préparation de diesters bromés utilisés en réaction de REFORMATSKY.

Préparation des esters utilisés pour l'étude de la scission	53
Préparation des produits annexes	54
Préparation d'esters bromo méthyl succiniques pour une synthèse ultérieure	
1) Examen des diverses voies	55
2) Séparation des esters bromés, produits d'addition de l'acide bromhydrique gazeux sur les diesters citraconiques.	58
3) Action de l'acide bromhydrique aqueux sur l'acide citraconique	61
4) Synthèse par l'intermédiaire d'acides aminés et corrélation avec le produit issu de l'addition anti-Markownikoff.	62
5) Discussion	63
Conclusion	64

CHAPITRE IV : Réduction chimique et électrochimique de la  
 $\Delta$ -4-androsténone-3. Stéréochimie des produits de couplage.

Rappels et mécanismes.	67
Préparation des produits de départ et de référence.	72
Etude de la configuration des diols-1,2 par voie chimique.	75
Discussion	77

CONCLUSION	80
------------	----

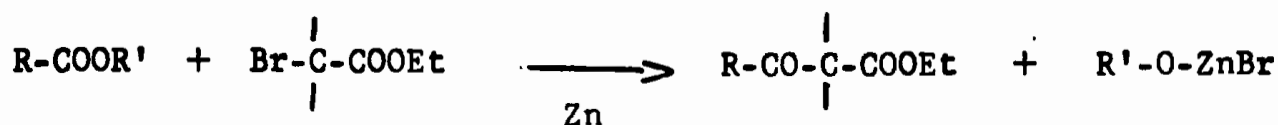
PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I	82
CHAPITRE II	90
CHAPITRE III	95
CHAPITRE IV	103
BIBLIOGRAPHIE	110

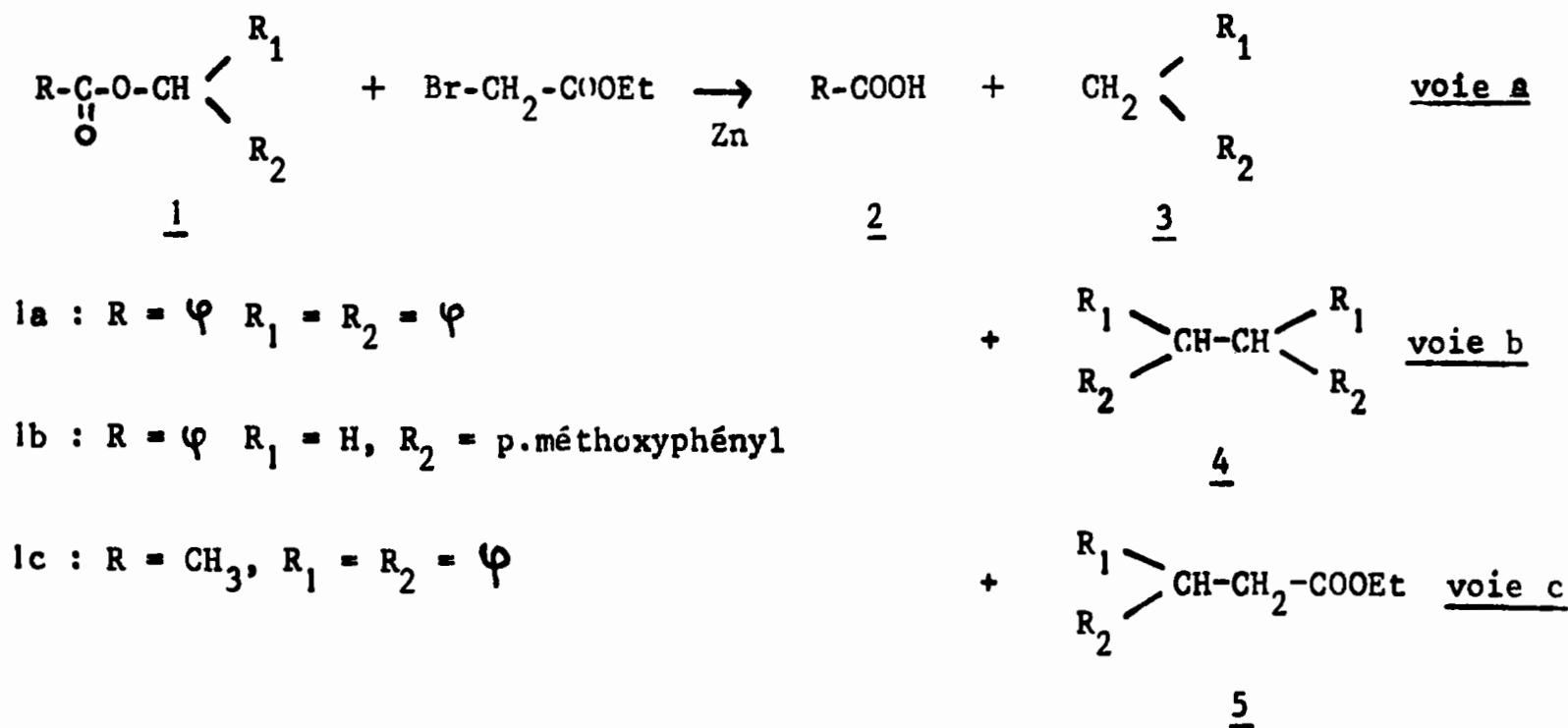
**INTRODUCTION - BIBLIOGRAPHIE**



Un ester  $\alpha$ -bromé réagit sur un ester en présence de zinc suivant la réaction de REFORMATSKY pour conduire normalement à un céto-ester-1,3 (1).



Cependant cette réaction normale d'attaque de la fonction carbonyle n'a jamais été observée au laboratoire (2) lorsque le substrat opposé au réactif de REFORMATSKY était un ester de benzhydryle 1a ou de p.méthoxybenzyle 1b, et avec des conditions expérimentales différentes de celles habituellement utilisées. BLANC et GASTAMBIDE (2) ont mis en évidence une scission de la fonction ester conduisant d'une part, à l'acide 2 correspondant et d'autre part, à trois composés 3, 4, 5 résultant de l'évolution du groupement alkyle selon des voies mécanistiques indéterminées que nous appellerons voies a, b, c.

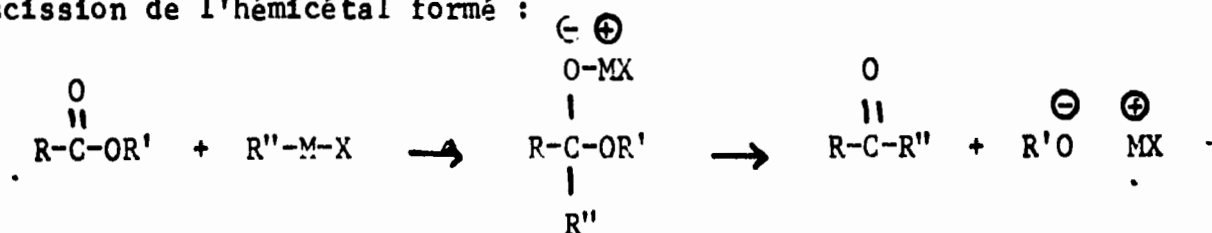


Cette coupure alkyl-oxygène nous semblait intéressante car assez rarement observée en série organométallique, et susceptible de permettre la synthèse selon la voie c des composés du type 5.

Nous avons donc entrepris de déterminer le comportement du bromo-acétate d'éthyle vis à vis de différents esters, en présence de zinc et avons essayé de savoir s'il était possible de favoriser la voie c de la réaction.

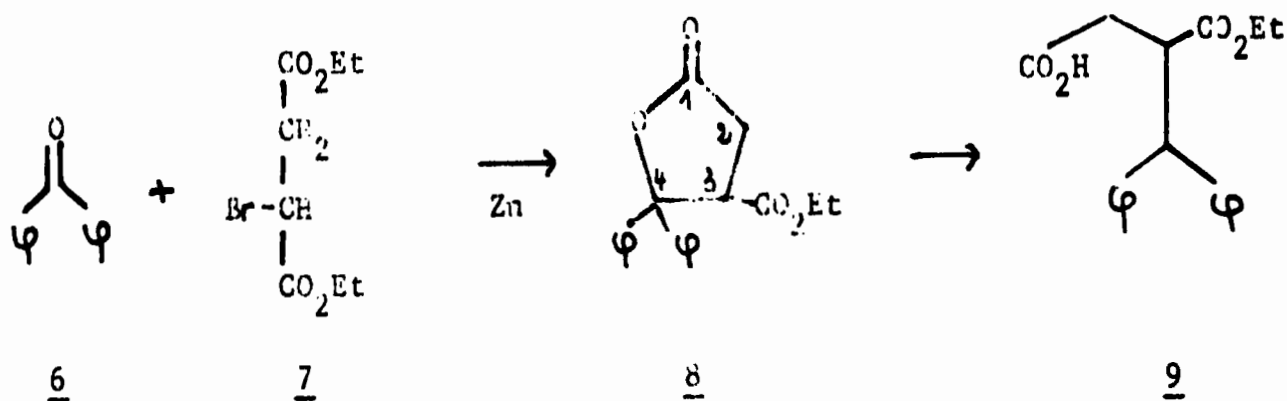
SCISSION DE LA LIAISON ALKYL-OXYGENE AU MOYEN DES ORGANOMETALLIQUES

La réaction normale d'un organométallique sur un ester consiste pour la première étape, en une addition sur le groupement carbonyle, suivie d'une scission de l'hémicétal formé :



Cependant on trouve dans la littérature un certain nombre d'exemples de scissions de la liaison alkyl-oxygène chez les esters par des organométalliques, le groupement alkyl évoluant diversement suivant les conditions expérimentales utilisées.

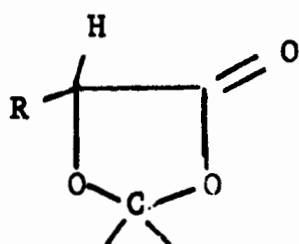
Une réduction de cette liaison en carbure (voie a) est très rare : ainsi BLANC (3) observe la formation de 23% d'acide ester 9 lors de la réaction de REFORMATSKY entre la benzophénone 6 et l' $\alpha$ -bromo succinate d'éthyle 7; il a montré que ce composé 9 provenait de la scission de l'ester paraconique 8, normalement attendu, par l'organométallique ou le bromure de zinc.



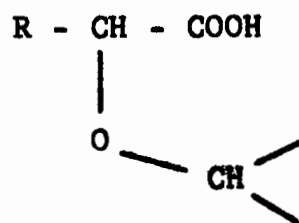
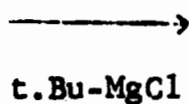
Cependant lorsque ce chercheur a voulu mettre en évidence cette réaction dans le cas des esters (2) et non des lactones, il ne l'a observée que lors de l'action du zinc sur un mélange d'acétate de benzhydryle 1c ( $R = CH_3$ ,  $R_1 = R_2 = \varphi$ ) et d' $\alpha$ -bromo succinate d'éthyle 7 : on obtient 3 % de diphenylméthane 3 ( $R_1 = R_2 = \varphi$ ) accompagnant les autres produits de réaction.

FUSON et collaborateurs ont étudié ce type de clivage-hydrogénolyse, qui a lieu seulement avec des substrats très particuliers et en présence de chlorure de tertibutyl magnésium : la réaction a été appliquée à des dioxolanes 10 (4) et à certains esters aromatiques 1c et 11 (5).

Ce nouveau mode de réduction est assez limité, et son mécanisme n'a pas été décrit.

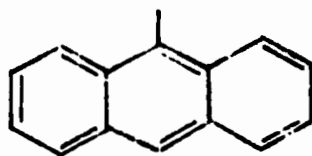


10



11 a-c

11 a : R =

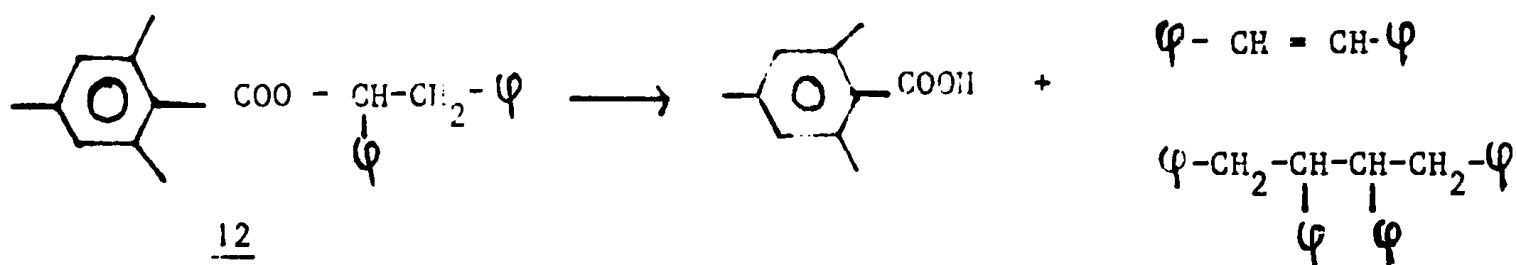


11 b : R = - C $\varphi$ <sub>3</sub>

11 c R = -CH ( )<sub>2</sub>

Le couplage de deux groupements alkyls selon la voie b est observé

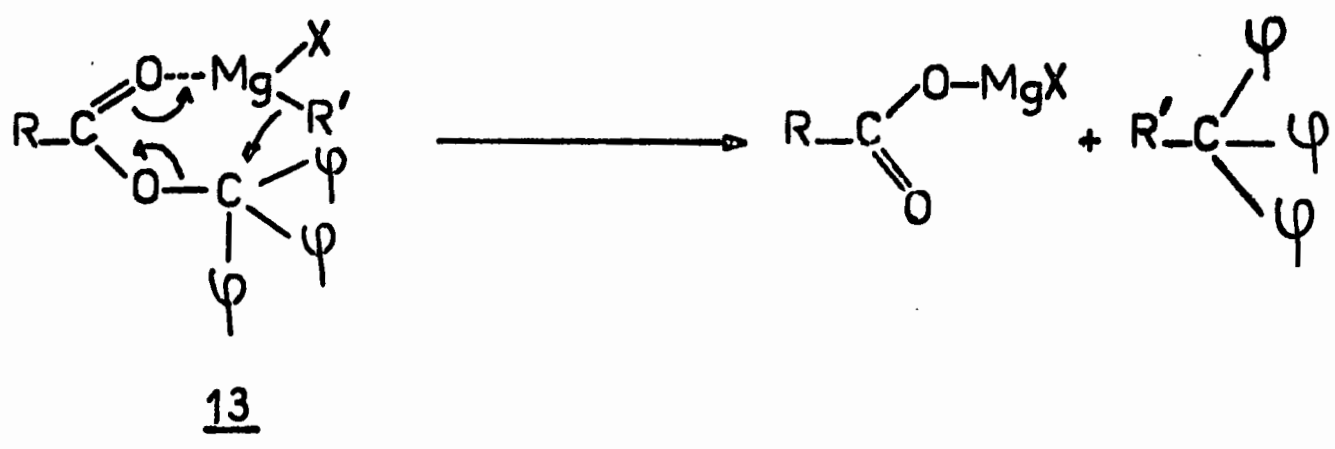
en général quand la réaction est effectuée en présence d'un excès de métal (2) et, ici encore, seulement dans le cas d'esters possédant plusieurs noyaux aromatiques. Ce couplage est mentionné dans des travaux anciens dus à STADNIKOFF (6) : en traitant l'acétate de benzydryle 1c par l'iodure de n-propyl ou de n-butyl magnésium, cet auteur obtient environ 10% de tétraphényliéthane. D'autre part, HAUSER et collaborateurs (7) en étudiant divers types de scissions d'esters par les organomagnésiens, ont isolé jusqu'à 22% de tétraphényl-1,2,3,4 butane par action de l'iodure de méthyl-magnésium sur le mésitoate de diphenyl-1,2 éthyle 12 dans l'éther n-butylique à reflux :



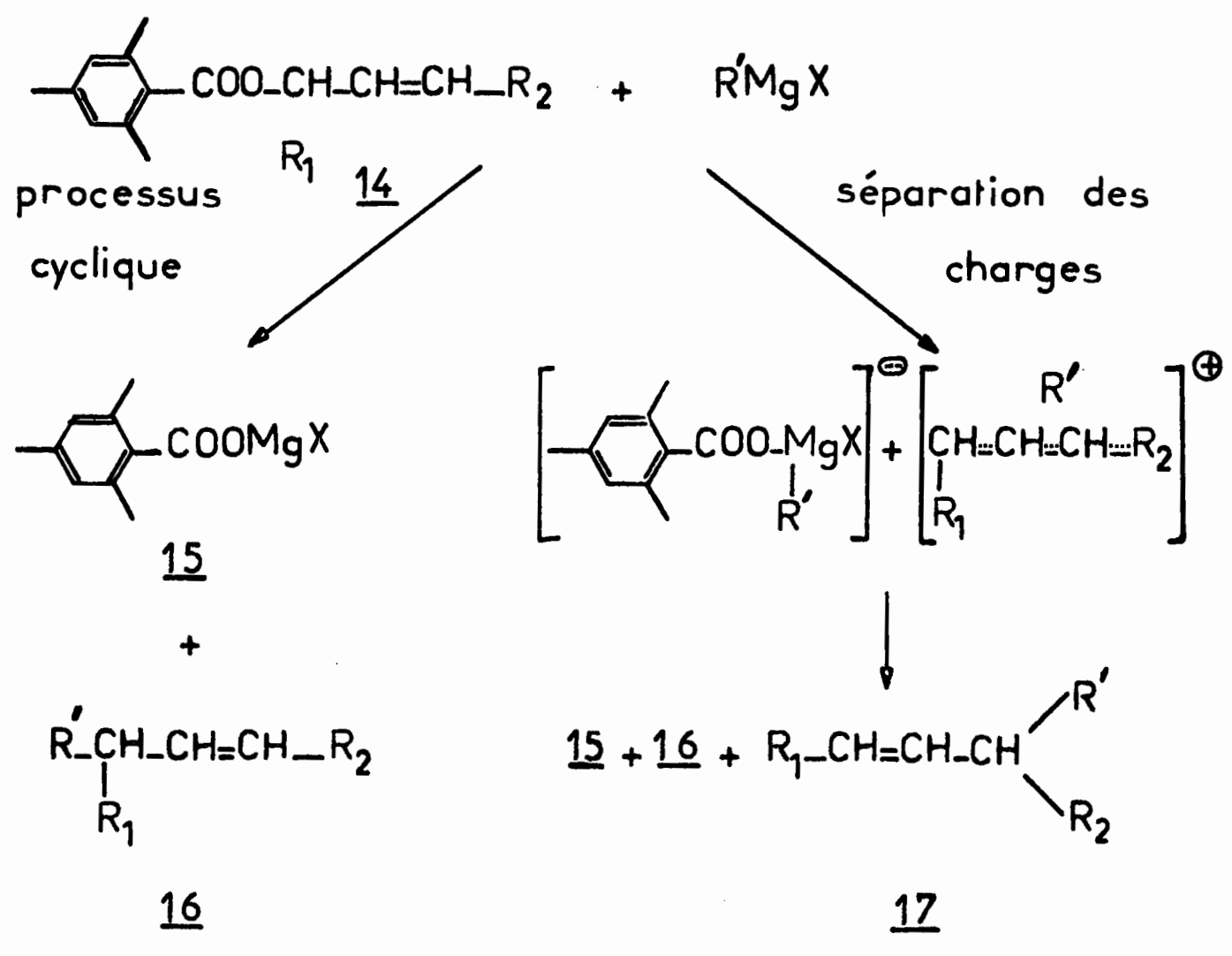
Ces auteurs envisagent la possibilité d'une dimérisation du radical libre diphenyléthyl car le rendement en carbure de duplication augmente en présence de métal libre ou de chlorure de cobalt.

Quant à l'évolution des esters suivant la voie c, elle est relativement plus fréquente que les scissions du type a et b.

Cette réaction mise en évidence en 1942 par FIESER (8) a d'abord été considérée comme un déplacement nucléophile de l'ion carboxylate par l'organo-métallique. Elle a été observée avec les esters de triphénylméthyle 13 (5,7,8) et les esters allyliques encombrés 14 (9); un transfert électronique à six centres a été proposé comme mécanisme réactionnel par HAUSER (7). Il est intéressant de voir que ce déplacement nucléophile direct suggéré par FIESER a été démontré plus tard par BARCLAY (10), mais seulement dans le cas du tritertiobutyl-2,3,5 benzoate de méthyle chauffé en solution dans l'éther n-butylique avec de l'iodure de méthyl-magnésium.



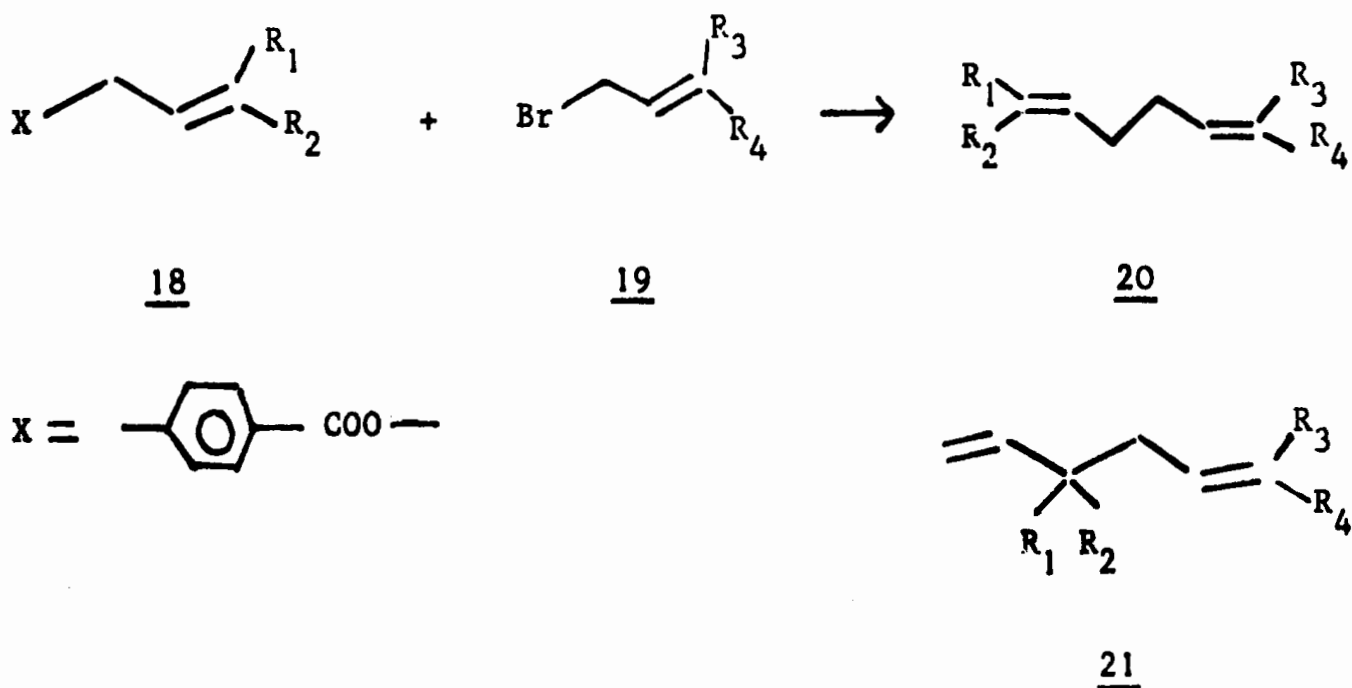
- R = CH<sub>3</sub>      R' = t.Bu      (5)
- R = φ      R' = CH<sub>3</sub>      (7)
- R = CH<sub>3</sub>      R' = CH<sub>3</sub>      (8)



En 1949, les équipes de WILSON (11) et d'ARNOLD (12), examinant l'action du bromure de phényl-magnésium sur les esters allyliques 14 ont mis en doute le mécanisme cyclique précédemment admis : ces auteurs ont suggéré l'existence d'un ion carbénium intermédiaire, compatible avec la transposition allylique observée. L'action d'un bromure d'alkyl-magnésium sur un ester allylique a également été utilisée dans un but préparatif par COREY (13) lors de la synthèse totale de l' $\alpha$ -santalène.

Enfin HIGGINS, SAVILLE et EVANS (14) ont aussi préconisé une séparation des charges lors de la scission pour expliquer la formation des oléfines 16 et 17 par action d'un réactif de Grignard sur l'ester 14. Cette méthode a été appliquée à la préparation d'oléfines monoterpéniques trans issues du mésitoate de géranyle par exemple, mais n'a pu être utilisée à la synthèse de composés éthyléniques à partir d'esters cis, comme le mésitoate de néryle.

Récemment, l'obtention in situ d'un organolithien allylique par réduction d'un ester mésitoïque 18 par du lithium a permis la synthèse (15) des diènes 20 et 21 par couplage sélectif croisé entre l'organométallique ainsi préparé et l'halogénure 19 qui lui est opposé.

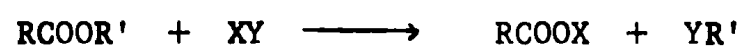




De l'examen des divers exemples mentionnés ici, on peut conclure que la scission alkyl-oxygène des esters par des réactifs organométalliques a lieu :

- lorsque la fonction ester est suffisamment encombrée comme chez les mésitoates 18, ce qui empêche l'addition normale de l'organométallique sur le carbonyle.
- ou encore lorsque la partie alkyl de l'ester est allylique, propargylique, ou activée par la présence de noyaux aromatiques.

Il est possible de situer ce type de scission par un réactif XY dans un contexte plus général. La réaction est schématisée ainsi :



En fait, la réaction observée couramment chez les esters est une coupure acyl-oxygène :



Nous utiliserons dans cette étude la terminologie habituelle concernant l'évolution d'esters en présence de réactifs électrophiles A ou nucléophiles B. Dans la première équation, il s'agit d'une hétérolyse alkyl-oxygène que l'on nomme  $A_{Al}$  ou  $B_{Al}$ . La deuxième équation représente l'hétérolyse normale acyl-oxygène  $A_{Ac}$  ou  $B_{Ac}$ . De plus, ces notations sont affectées des indices 1 ou 2 suivant que le processus est uni ou bimoléculaire.



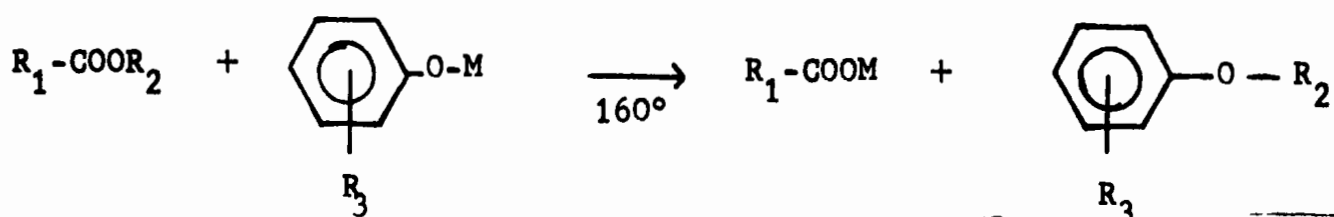
## SCISSION DE LA LIAISON ALKYL-OXYGENE PAR D'AUTRES REACTIFS

Les conditions qui viennent d'être précisées comme favorables à l'hétérolyse alkyl-oxygène par les organométalliques sont précisément celles qui sont signalées dans un article général (17) à savoir, en se référant aux équations précédentes :

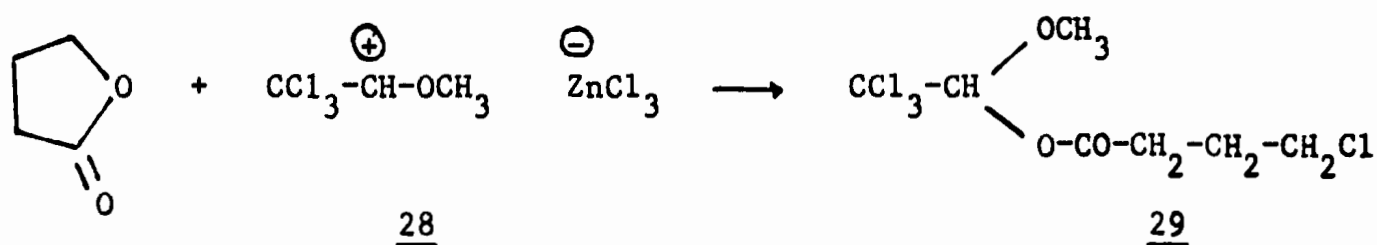
- groupement R attracteur
- groupement R' conduisant à un carbocation stable
- faible nucléophilie de Y, évidemment en étroite relation avec le pouvoir plus ou moins dissociant du solvant.

Nous donnerons quelques exemples des divers réactifs qui peuvent être utilisés pour effectuer cette coupure alkyl-oxygène.

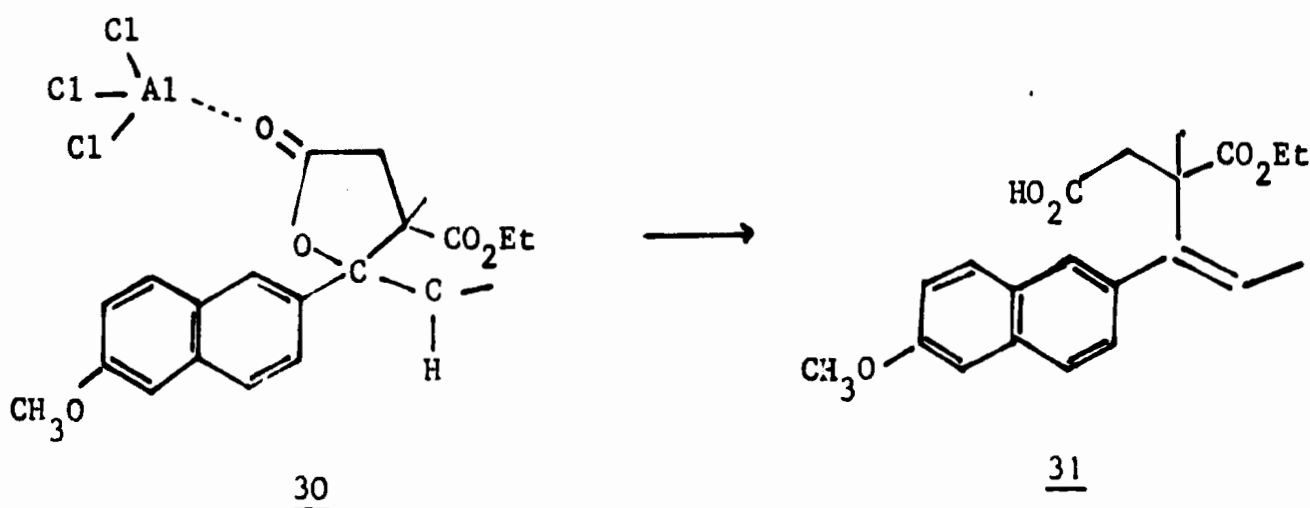
Celle-ci s'observe surtout en milieu basique ( $B_{Al}$ ). Plusieurs auteurs ont étudié cette scission dans le cas des esters méthyliques. Elle a lieu quand le substrat est chauffé soit en présence d'iodure de lithium et de pyridine ou de collidine (18) soit en présence de méthyl-lithium en solution dans le diméthylformamide (19). Le tertiobutylate de potassium dissous dans le diméthylsulfoxyde (20) est également efficace pour réaliser la scission des esters méthyliques encombrés. Par chauffage des esters benzyliques, allyliques ou possédant un groupement alkyl pas trop encombré avec des thiolates métalliques en solution dans l'alcool ou le diméthylformamide, VAUGHAN (21) a observé une réaction de scission utilisable et assez générale, qui est toutefois en compétition avec l'attaque du carbonyle suivie de coupure  $B_{Ac}$ . De même le clivage  $B_{Al}$  se produit à température ambiante avec le propane thiolate de lithium (22), mais seulement dans l'hexaméthylphosphotriamide comme solvant. Gauberre (23) en étudiant l'action de l'hydrure de sodium sur certains esters benzoïques a observé plusieurs réactions complexes parmi lesquelles une scission  $Al$  conduisant au benzoate de sodium et au carbure saturé dérivé du groupement alkyle. Enfin l'attaque de certains esters par des ions phénates (24) permet une O-alkylation des phénols :



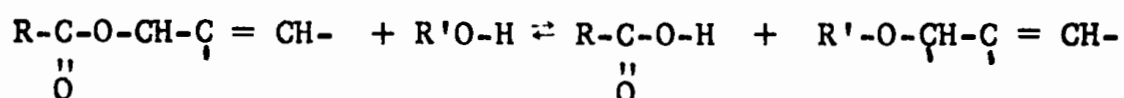
La coupure alkyl-oxygène se produit également en milieu acide protique ( $A_{A1}$ ) (17) dans des cas particuliers d'esters activés, par exemple les esters de benzhydryle diversement substitués (25). La réaction a lieu aussi en présence d'acides de LEWIS : dès le début du siècle, ZALKIND (26) a montré que l'iodure de magnésium était capable de couper la liaison O-C du benzoate d'éthyle. Le trichlorure de bore a été utilisé plus récemment (27) pour effectuer le clivage d'esters encombrés. De même le chlorure de zinc est efficace pour réaliser la scission du benzoate d'éthyle (28) ou pour catalyser (29) la formation de l'ion carbénium 28 à partir de l' $\alpha$ -chloro éther du chloral, provoquant la transformation de la butyrolactone en composé 29 :



La réaction d'ouverture d'un cycle lactonique avec formation d'acide oléfinique a été utilisée pour la première fois par GASTAMBIDE (30) lors de la synthèse de l'acide cis méthyl-7 bisdéhdrodoisynolique : en effet le chlorure d'aluminium ou le chlorure stannique catalysent l'ouverture de la lactone ester 30 en acide ester insaturé 31, suivant le schéma :



Nous donnerons également quelques exemples récents de réactions d'échange entre des groupements allyliques ou vinyliques appartenant à des fonctions esters, et des hydrogènes actifs :

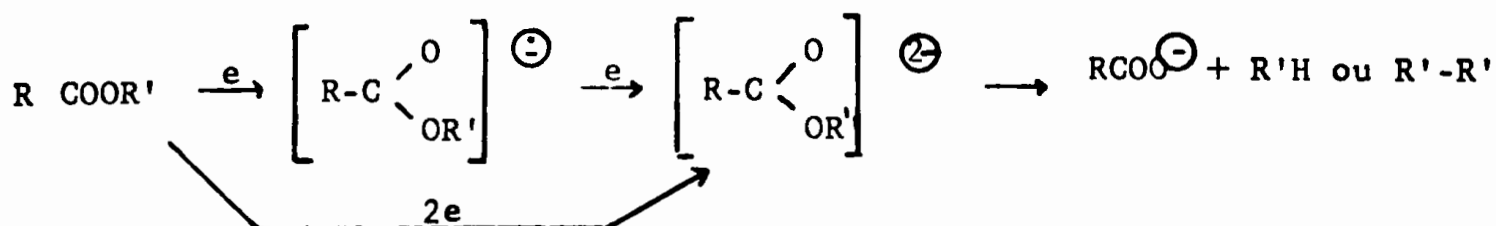


Il se produit un transfert intégral du groupement vinylique ou allylique catalysé par l'acétate mercurique en milieu acide (31) ou par les sels de platine II et de palladium II (32) ou encore par des complexes du palladium (33).

Pour compléter l'étude de cette coupure alkyl-oxygène, il faut aussi mentionner l'existence de celle-ci en milieu neutre. On peut citer par exemple des réactions d'hydrolyse (34) ou d'attaque par certains réactifs nucléophiles non ioniques : le diaza-1,5 bicyclo [4.3.0] nonène-5 (35) et le diaza-1,5 bicyclo [5.4.0] undécène-5 (36) effectuent la scission d'esters méthyliques encombrés par simple chauffage d'une solution xylénique.

#### REDUCTION DE LA LIAISON ALKYL-OXYGÈNE PAR LES ÉLECTRONS OU PAR VOIE PHOTOCHEMIQUE

Il existe aussi des exemples de scission alkyl-oxygène chez les esters dont le processus n'est pas purement ionique. La rupture de la liaison a lieu en présence d'électrons fournis par le système Li/NH<sub>3</sub> (37) ou par électrolyse (38). Cette réduction est observée pour des esters très encombrés. On admet que l'intermédiaire est un dianion obtenu par transfert direct ou successif de deux électrons avec éventuellement passage par un radical-anion. On obtient ensuite un anion carboxylate et des carbures saturés :



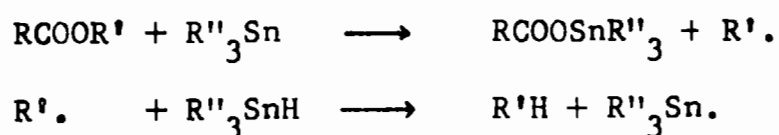
Ce même type de réaction est également observé (39) au cours de l'action du sodium sur les esters allyliques ou aromatiques, conduite à reflux du toluène. Dans ces conditions, les auteurs (39) ne peuvent mettre en évidence la condensation acyloïne normale. Ils isolent seulement 30 à 48 % de produits de couplage issus du groupement alkyle de l'ester, mais ne précisent pas davantage la composition du mélange réactionnel. L'action des métaux alcalins en milieu hexaméthylphosphotriamide et en présence d'un cosolvant protique (39 bis) entraîne une scission partielle des esters même aliphatiques en acide d'une part et alcool et carbure d'autre part : les auteurs envisagent la possibilité d'une coupure Al, effectuée par les électrons.

La réduction photochimique d'esters correspond rarement à une scission alkyl-oxygène. Cependant la photolyse des esters de benzhydryle (40) en est un exemple. La réaction s'accompagne d'une décarboxylation, mais on n'observe pas de produits d'oxydation des radicaux :



Le mécanisme de la scission est d'un intérêt actuel : en particulier, JAEGER (41) montre la superposition des deux processus ionique et radicalaire en étudiant la photochimie de l'acétate de diméthoxy-3,5 benzyle. Il est intéressant de voir que l'on peut obtenir (42) un excellent rendement en alcane correspondant au groupement alkyle d'esters aliphatiques, si l'irradiation est effectuée en solution dans l'hexaméthylphosphotriamide, contenant une faible quantité d'eau.

Enfin un mécanisme radicalaire a été proposé (43) pour expliquer la réduction d'esters en carbures par l'hydrure de trin-butyl étain, la réaction étant initiée par un peroxyde, l'azobisisobutyronitrile ou une irradiation ultraviolette :



En conclusion on peut souligner que la scission alkyl-oxygène des esters ne correspond pas à un schéma habituel et que les voies mécanistiques sont variées.

CHAPITRE I

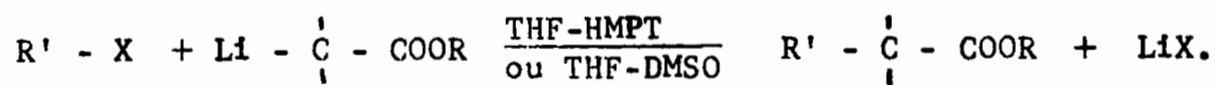
ETUDE DES PRODUITS ISSUS DE LA REACTION DE REFORMATSKY  
EN FONCTION DES CONDITIONS EXPERIMENTALES.

La réaction de REFORMATSKY particulière 1 → 5 mise en évidence par BLANC (2) et décrite dans l'introduction conduit en une étape au remplacement d'une fonction ester par un groupement  $\text{CH}_2\text{COOEt}$ . A l'époque où le présent travail a été entrepris, ce type de substitution était en général réalisé par l'intermédiaire d'une synthèse malonique nécessitant plusieurs étapes. Une préparation par voie organométallique était également possible : elle utilisait l'action d'une organocadmien (44) sur un ester  $\alpha$ -bromé :



La préparation de l'organocadmien est assez laborieuse et l'application en synthèse limitée par la formation de produits parasites.

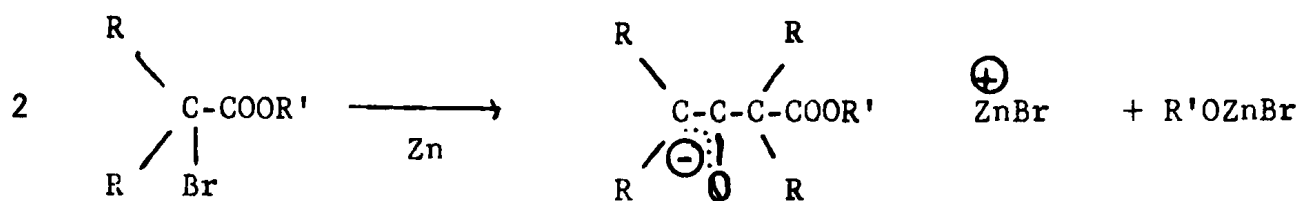
Nous avons donc décidé d'étudier à nouveau la réaction mise en évidence par BLANC. Nous avons tout d'abord identifié les composés annexes se formant au cours de la réaction, puis observé l'influence de divers facteurs sur les rendements, afin d'examiner notamment s'il était possible de favoriser la production des dérivés de type 5. Depuis quelques années, l'accès à ces composés est d'ailleurs devenu plus facile grâce à la réactivité des anions carboxylates  $\alpha$ -lithiés (45) :



#### CONDITIONS EXPERIMENTALES UTILISEES EN REACTION DE REFORMATSKY

La réaction de REFORMATSKY est généralement conduite à reflux dans le benzène en présence de zinc en léger excès stoechiométrique et addition simultanée de l'ester carbonylé et de l'ester bromé (1). On obtient des rendements satisfaisants en céto-ester-1,3, seulement si l'on oppose un ester de phényle ou de méthyle à un ester bromé chez lequel l'halogène est tertiaire. En effet,

on observe des réactions parasites d'autocondensation de l'ester bromé (46), particulièrement importantes quand il y a des hydrogènes en  $\alpha$  de la fonction ester :



Il est également possible de préparer au préalable l'organométallique au sein du diméthoxyméthane comme solvant (47). Mais ce procédé qui améliore sensiblement les rendements de la réaction de REFORMATSKY utilisant un aldéhyde ou une cétone, ne semble pas avoir été appliqué dans le cas d'un ester comme substrat.

Il a d'autre part été observé au laboratoire, qu'au cours de la réaction de REFORMATSKY conduite entre un ester et un ester  $\alpha$ -bromé, suivant le mode opératoire classique (1), il se forme un complexe organométallique qui précipite à la surface du zinc, rendant celui-ci rapidement inactif. Ceci permet d'expliquer la forte proportion d'ester de départ retrouvé en fin de réaction. Ces différentes observations ont conduit GASTAMBIDE à modifier la technique habituelle, de façon à obtenir une réaction totale des esters.

C'est donc un mode opératoire analogue qui a été utilisé au cours de cette étude : à 15 millimoles d'esters, on additionne 37,5 millimoles d'ester bromé et 15 cm<sup>3</sup> de xylène; du zinc en fine limaille est ensuite versé jusqu'à ce que le liquide ne soit presque plus visible, puis le tube est porté à 110°. Les différences essentielles avec le mode opératoire usuel résident donc dans l'emploi d'un très gros excès de métal (environ 3 atomes de zinc pour 15 millimoles d'ester) et du xylène comme solvant permettant d'utiliser une température de réaction assez élevée.

ISOLEMENT ET IDENTIFICATION DES PRODUITS SECONDAIRES  
DE LA REACTION DE REFORMATSKY

La réaction de REFORMATSKY entre le benzoate de benzhydryle 1a, le bromacétate d'éthyle et le zinc, déjà étudiée au laboratoire (2) a permis d'obtenir après hydrolyse acide du milieu réactionnel, l'acide benzoïque 2a, séparable du mélange par extraction avec de la potasse diluée. Cette extraction entraîne également la plupart des produits d'autocondensation de l'ester bromé. Dans la couche organique, BLANC (2) a montré la présence de tétraphényl-1,1,2,2 éthane 4 et de diphényl-3,3 propionate d'éthyle 5 identifié sous forme d'acide après saponification du produit brut réactionnel.

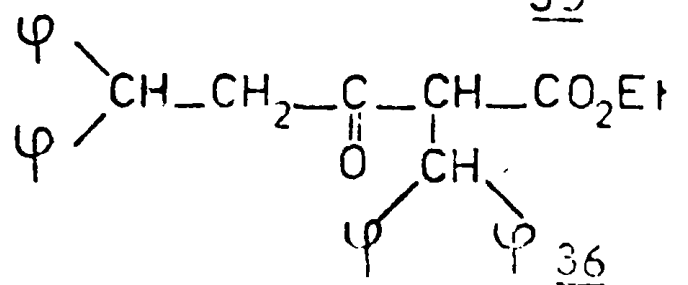
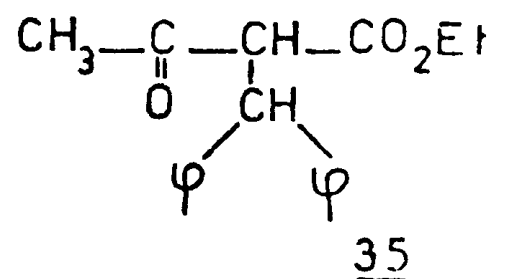
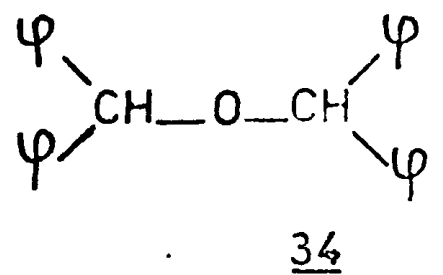
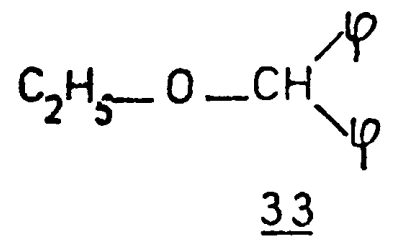
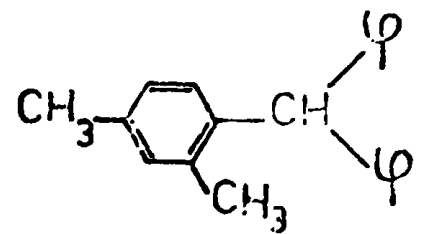
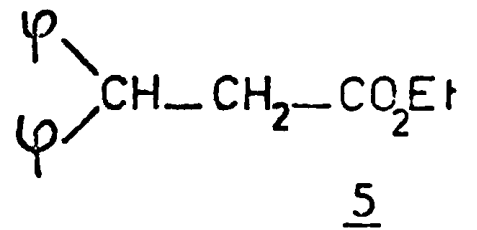
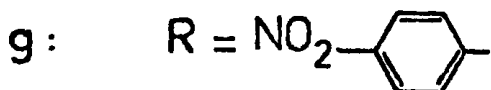
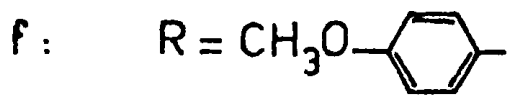
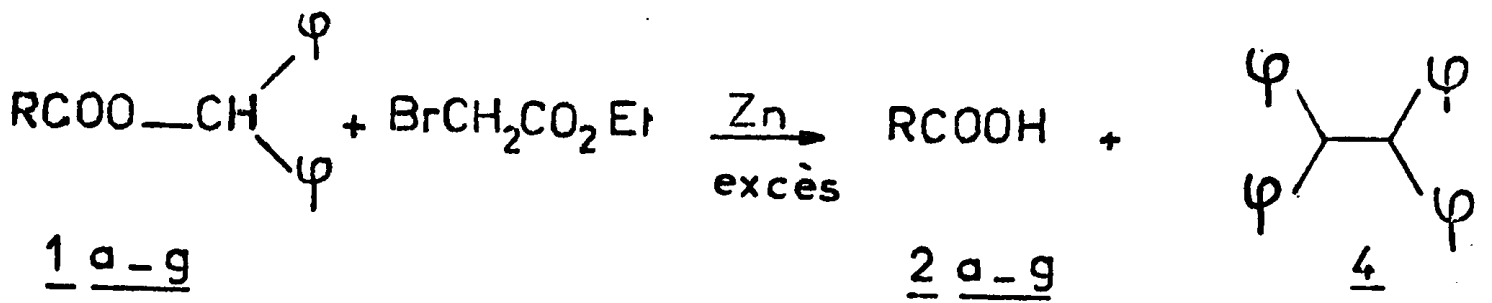
Nous avons repris la même réaction et l'avons appliquée aux esters 1a à 1g. En plus des produits déjà cités, nous avons isolé et identifié les composés suivants à partir de la phase organique :

- le diphényl [diméthyl-2',4' phényl-] méthane 32
- l'oxyde de benzhydryle et d'éthyle 33
- l'oxyde de dibenzhydryle 34
- le benzhydryl-2 oxo-3 butanoate d'éthyle 35
- le benzhydryl-2 oxo-3 diphényl-5,5 pentanoate d'éthyle 36

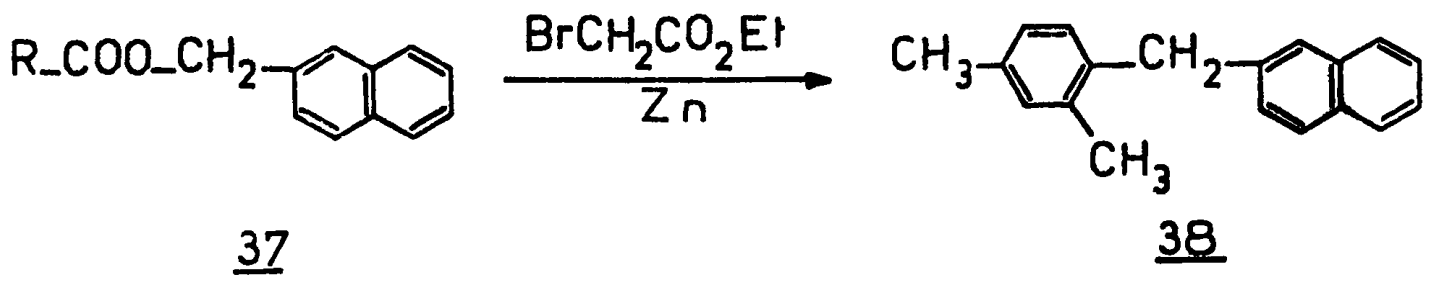
D'autre part, lorsque les esters 37, 39, 41, 43, sont soumis à la même réaction de REFORMATSKY, on peut isoler respectivement parmi les produits neutres le [ $\beta$ -naphtylméthyl]-1 diméthyl-2,4 benzène 38, le cinnamyl-1 diméthyl-2,4 benzène 40, le triphényl méthane, le triphényl-3,3,3 propionate d'éthyle 42 et le benzoylacétate d'éthyle 44.

Nous avons réalisé l'isolement de ces divers composés par chromatographie sur colonne d'alumine et allons préciser les critères qui ont permis l'établissement des structures.



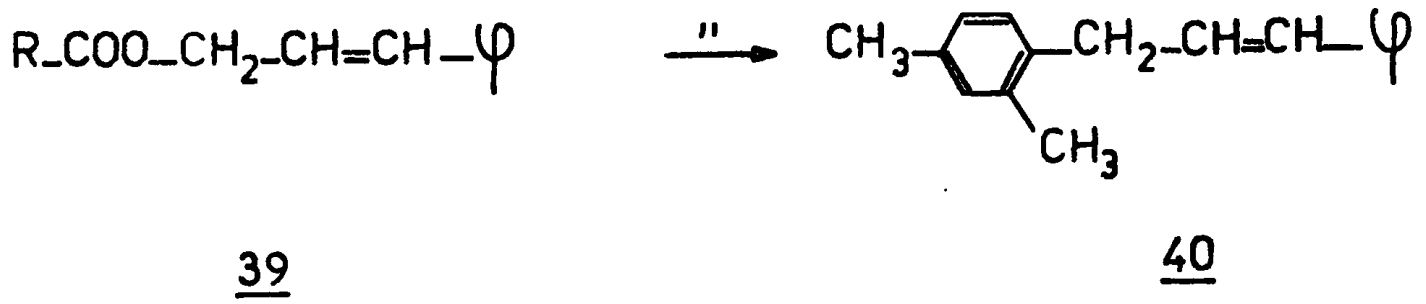


~~CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-φ~~



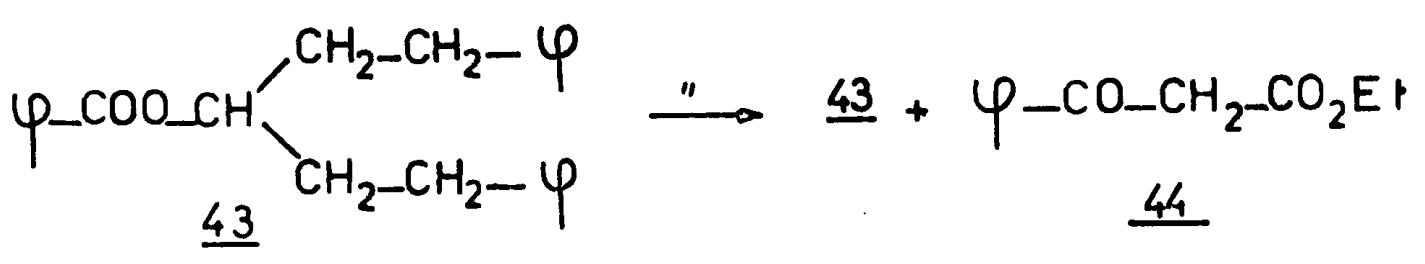
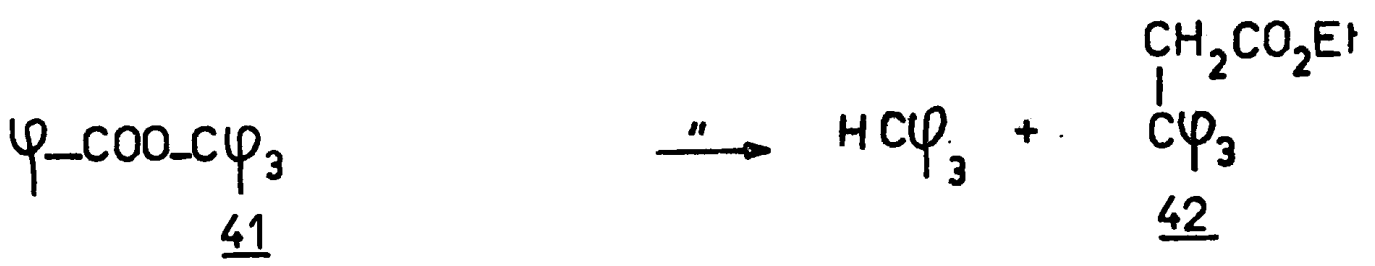
a: R =  $\varphi$ .

b: R = CF<sub>3</sub>



a: R =  $\varphi$

b: R = CF<sub>3</sub>



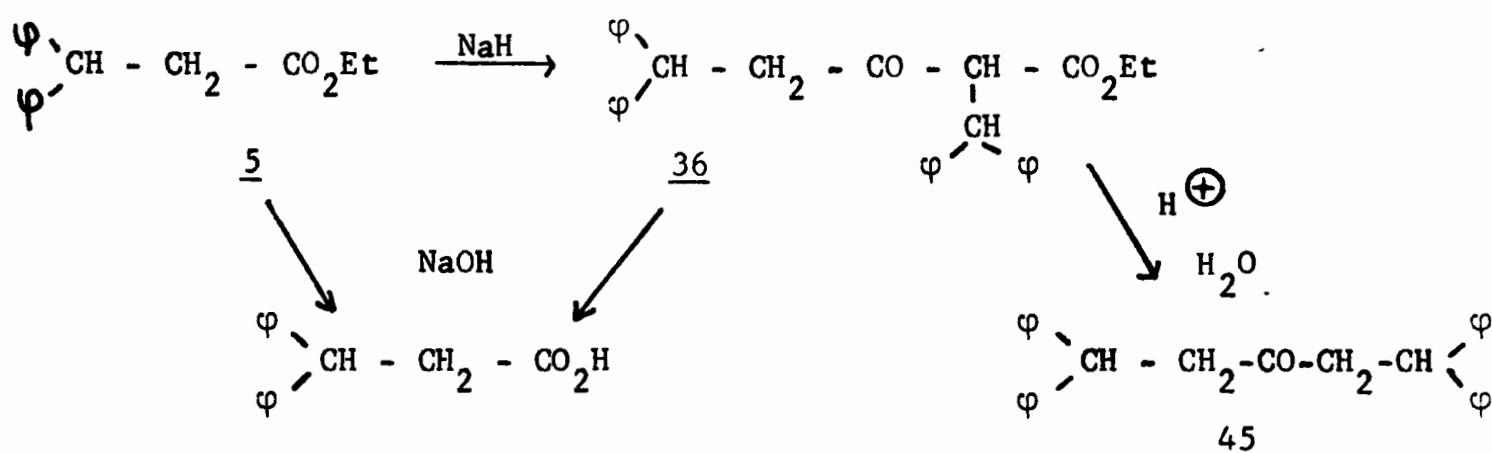
1) Les produits comme 32 provenant de l'attaque du solvant sont élués par l'éther de pétrole. La structure de 32 a été établie sans ambiguïté par comparaison avec un échantillon issu d'une réaction de FRIEDEL et CRAFTS entre le bromure de benzhydryle et le méta.xylène; On peut ainsi constater que seul, le méta.xylène réagit avec formation du carbure 32 au cours de la réaction de REFORMATSKY, bien que le solvant commercial utilisé contienne les trois xylènes. En partant des benzoates de  $\beta$ -naphtyl-méthyle 37a et de cinnamyle 39a, on observe le même type d'attaque du xylène et les structures proposées 38 et 40 pour les carbures isolés sont en accord avec l'interprétation des spectres et la microanalyse.

2) Par élution avec des mélanges d'éther de pétrole et de tétrachlorure de carbone, on peut extraire du milieu réactionnel les éthers-oxydes 33 et 34. Le composé 33 est identique à un échantillon d'oxyde de benzhydryle et d'éthyle préparé par action de l'éthylate de sodium sur le bromure de benzhydryle. La structure de l'oxyde de dibenzhydryle 34, établie d'après les propriétés spectrales et l'analyse, est en accord avec les données de la littérature (48).

3) Les produits de condensation 36 et 35 sont obtenus à partir d'huiles éluées respectivement par du chloroforme et de l'éther. La chromatographie gaz-liquide indique la présence dans ces fractions huileuses, de six à dix produits. Plusieurs cristallisations sont donc nécessaires pour purifier ces composés. Le benzhydryl-2 oxo-3 butanoate d'éthyle 35 présente en infra-rouge deux vibrations  $\nu_{CO}$  à 1705 et 1740  $cm^{-1}$ . Sur le spectre de RMN, on observe les triplet et quadruplet, respectivement centrés à 0,99 et 3,98 ppm, caractéristiques du groupement éthyle de l'ester. Le méthyle situé en  $\alpha$  de la fonction cétone apparaît sous forme de singulet à 2,08 ppm. Quant aux protons portés par le carbone 2 et le groupement benzhydryle, ils constituent un système AB formé de deux doublets centrés à 4,83 et 4,5 ppm ( $J_{AB} = 12$  Hz).

Le spectre ultraviolet confirme la présence d'un céto-ester énolisable : une solution alcoolique de 35 présente en effet un maximum à 258 nm ( $\epsilon = 452$ ), subissant en milieu basique un effet bathochrome important ( $\lambda_{\max} = 283$  nm) et une forte augmentation du coefficient d'extinction moléculaire ( $\epsilon = 12900$ ).

On observe des caractéristiques spectrales analogues pour le composé 36. De plus la synthèse de ce produit a été réalisée par une auto-condensation de Claisen du diphenyl-3,3 propionate d'éthyle 5 en présence d'hydrure de sodium (49). Par hydrolyse acide du composé 36, on obtient la tétraphényl-1,1,5,5 pentanone-3 45, alors que l'action d'une base sur ce même céto-ester 36 conduit à l'acide diphenyl-3,3 propionique :



Les produits non identifiés de la réaction de REFORMATSKY sont assez nombreux et constituent en fin de chromatographie sur colonne un résidu huileux difficilement analysable.

#### REACTION DE REFORMATSKY EFFECTUEE SUR LES ESTERS DE BENZHYDRYLE

Nous rapporterons tout d'abord les résultats expérimentaux obtenus en faisant varier plusieurs facteurs réactionnels. Nous avons étudié l'influence de la nature du groupement R de l'ester 1 (tableau 1), puis du temps de réaction (tableau 2). On a également modifié la nature du solvant et la température de réaction (tableau 3). D'autre part ne sont pas reportés dans les tableaux les

résultats obtenus en remplaçant le bromacétate d'éthyle par le chloracétate ou l'iodacétate d'éthyle : les rendements en diphenyl-3 $\beta$  propionate d'éthyle sont seulement de 8 ou 10 %. De même si on remplace le zinc par du magnésium en fine limaille, le composé 5 est obtenu avec 6 % de rendement alors qu'il se forme 33 % de tétraphényléthane ; on isole aussi 2,5 % de carbure 32 et 5 % de cétoester 36. Les rendements en composés 4, 5 et 32 ont été déterminés par chromatographie gaz-liquide, avec utilisation d'un étalon interne. Pour obtenir le rendement en composé 36, il est nécessaire d'isoler ce produit par chromatographie sur colonne car la technique précédente ne permet pas une précision suffisante. Les rendements non déterminés sont de l'ordre de quelques %.

TABLEAU 1 : influence du radical R de RCOO-CH $\begin{matrix} \varphi \\ \diagup \\ \varphi \end{matrix}$

R	phényl <u>1a</u>	CH <sub>3</sub> <u>1c</u>	H <u>1d</u>	CF <sub>3</sub> <u>1e</u>	p.méthoxy- phényl <u>1f</u>	p.nitrophé- nyl <u>1g</u>
Rdts (%) en <u>2</u>	92	non isolé			77	non détecté
<u>4</u>	12	8	12	7	16	0
<u>5</u>	37	33	33	17	33	<1
<u>32</u>	4	8,5	3	44	5	14
<u>36</u>	16	5	8	2	25	1
Remarques			Rit en <u>35</u> 5			Rdt en <u>34</u> >16%

solvant : xylène; temps de réaction : 16 h; température : 110°

**TABLEAU 2** : Influence du temps de réaction

Temps	3 h	5 h	10 h	16 h	24 h
Rdts (%) en <u>2</u>	85	87	93	92	84
<u>4</u>	11,5	5,5	11	12	8
<u>5</u>	20	29	41	37	29
<u>32</u>	4	7	3,5	4	9
<u>36</u>	10	15	15	16	15

R =  $\varphi$  ; solvant : xylène ; température : 110°

**TABLEAU 3** : Influence du solvant et de la température

solvant	xylène	oxyde de butyle		xylène	oxyde de butyle
température	110°	110°	80°	110°	
R	phényl			CF <sub>3</sub>	
Rdts (%) en <u>2</u>	92	90	81	non isolé	
<u>4</u>	12	10,5	10,5	7	11
<u>5</u>	37	10	10,7	17	45
<u>32</u>	4			44	
<u>36</u>	16	1		2	

temps de réaction : 16 h.

Ajoutons qu'une opération réalisée dans le diméthylformamide entraîne la disparition totale de l'ester 1a, mais conduit à des produits non classiques, si l'on excepte une petite quantité de tétraphényléthane 4.

L'examen de ces tableaux permettra la discussion concernant les processus de coupure alkyl-oxygène qui sera effectuée dans le chapitre suivant. Cependant, on peut faire observer qu'un des objectifs de ce travail, à savoir l'amélioration de la synthèse de 5 selon la voie c n'a pas été atteint : si, avec les diverses conditions expérimentales utilisées on observe toujours une scission alkyl-oxygène de l'ester 1 presque totale, il n'est pas possible de faire évoluer la réaction vers la formation très préférentielle du composé 5. Tout au plus améliore-t-on le rendement en 5 par l'utilisation d'un ester trifluoroacétique 1e et de l'oxyde de butyle comme solvant (tableau 3). Le fait qu'un groupement R attracteur (tableau 1) favorise la scission alkyl-oxygène n'est pas général puisqu'on n'obtient pas de composé 5 à partir du p.nitrobenzoate 1g. De toute façon, on n'observe pas de variations importantes dans les rendements quand on change la nature du groupement R de l'ester. Si on considère l'influence du temps de réaction (tableau 2), on remarque un rendement maximum en composé 5 au bout de 10 h, mais la proportion de 5 dans le mélange réactionnel en fonction du temps ne semble pas liée à la formation plus ou moins importante des produits annexes. Enfin, l'utilisation de solvants considérés comme plus favorables que le xylène aux attaques par les organométalliques (tableau 3) n'entraîne pas une augmentation importante dans les rendements en 5.

Nous avons également cherché à savoir quelle était l'influence du très important excès de zinc métallique employé. Dans un premier temps, nous avons réalisé la réaction de REFORMATSKY en utilisant un très léger excès de zinc en fine limaille, mais en conservant notre mode opératoire habituel. La scission de l'ester est totale car on obtient 95% d'acide benzoïque. Parmi les produits neutres, le résidu huileux est moins important qu'à l'ordinaire et on peut isoler 67% de composé 32 provenant de l'attaque du solvant et seulement 18% de diphényl-3,3 propionate d'éthyle 5, les valeurs de référence étant respectivement de 4 et 37%.

Nous avons également essayé d'appliquer la méthode de GAUDEMAR (47) consistant à préparer au préalable le zincique du bromacétate d'éthyle en solution dans le méthylal. On additionne ensuite le benzoate de benzhydryle au liquide homogène contenant l'organométallique et on chauffe à reflux. On observe dans ces conditions une scission partielle de l'ester puisqu'on récupère 56% du composé initial 1a inattaqué et 38% d'acide benzoïque. Le benzoate 1a donne également lieu, cas unique dans cette série, à la réaction normale de REFORMATSKY conduisant au benzoyl acétate d'éthyle 44. Ce produit obtenu avec un rendement qui est évidemment inférieur à 6% a été identifié par chromatographie gaz-liquide et sur couche mince. Le groupement benzhydryle issu de la réaction de scission se trouve incorporé à de nombreux produits parmi lesquels on ne reconnaît que les éthers-oxydes 33 et 34.

Avec la méthode de GAUDEMAR, il est possible d'obtenir une disparition totale de l'ester 1a, si on remplace en cours de réaction, le méthylal contenant l'organozincique par du xylène. Ceci permet d'opérer à la température de 110°. On peut vérifier que ce changement de solvant n'affecte pas la réactivité de l'organométallique vis à vis de l'acétophénone. Le benzoate de benzhydryle ainsi traité subit une scission quantitative sans apparition de diphényl-3,3 propionate d'éthyle 5; il y a attaque du solvant et formation de 50% de composé 32, les principaux autres produits étant les éthers-oxydes 33 et 34.

On vient donc de mettre en évidence l'influence considérable de la présence de métal libre sur le cours de la réaction. Si le zinc n'est utilisé qu'en faible excès, on voit baisser de façon importante le rendement en composé 5. Ce rendement devient nul quand l'ester est opposé, en l'absence de zinc, à l'organozincique préparé au préalable. On constate de plus que la quantité de 5 diminue ou devient nulle en même temps que celle de tétraphényléthane 4 et des composés 35 et 36, ceci au profit des autres produits de réaction 32, 33 et 34. Nous essaierons d'interpréter ces faits dans le chapitre suivant.

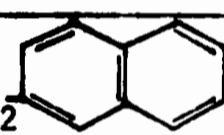
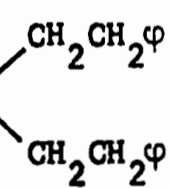


## REACTION DE REFORMATSKY EFFECTUEE SUR DES ESTERS

## AUTRES QUE CEUX DE BENZHYDRYLE

Pour compléter cette étude, il reste à examiner dans quelle mesure les réactions observées chez les esters de benzhydryle peuvent avoir lieu lorsqu'on utilise d'autres esters. Le tableau 4 résume les résultats obtenus en appliquant aux composés 37, 39, 41, 43 notre mode opératoire habituel avec réaction effectuée dans un tube à essais, à 110° avec un très important excès de zinc.

TABLEAU 4

Esters de départ	solvant	Produits obtenus (Rendements %)	
		Acide	Phase organique
$\text{RCOOCH}_2$  <u>37a</u> : R = φ <u>37b</u> : R = CF <sub>3</sub>	xylène	<u>2</u> (58)	<u>38</u> (46) autres carbures non identifiés
	n.Bu <sub>2</sub> O		huile incristallisable
$\text{RCOOCH}_2-\text{CH}=\text{CH}\phi$ <u>39a</u> : R = φ <u>39b</u> : R = CF <sub>3</sub>	xylène	<u>2</u> (100)	<u>40</u> (39) autres carbures non identifiés
	n.Bu <sub>2</sub> O		mélange d'hydrocarbures
$\phi\text{COOC}\phi_3$ <u>41</u>	xylène	<u>2</u> non détecté	φ <sub>3</sub> CH (83,5) <u>42</u> (2,5)
$\phi\text{COOCH}$  <u>43</u>	xylène		<u>43</u> (90) <u>44</u> (4)

Les esters méthyl-aromatiques ou vinylogues subissent la réaction de scission alkyl-oxygène déjà observée. Cependant on ne peut mettre en évidence la formation en quantité notable des composés du type 5 issus du couplage de la partie alkyle de l'ester et de l'organométallique suivant la voie c. Ce groupement alkyle est retrouvé sous forme d'hydrocarbures provenant notamment de l'attaque du solvant. Avec les esters aliphatiques tels que 43, la scission alkyl-oxygène n'a pas lieu : on observe uniquement une réaction normale de REFORMATSKY conduisant au benzoyl acétate d'éthyle 44 avec un mauvais rendement.

En conclusion, il ressort de ce travail que l'on ne peut favoriser de façon satisfaisante la voie c de la réaction avec l'organométallique. Pour les esters de benzhydryle, aucune modification des facteurs expérimentaux étudiés ne permet de porter le rendement en composé 5 à une valeur supérieure à 50%. D'autre part, la réaction correspondant à la voie c n'est pas générale, puisque les composés analogues à 5 ne peuvent être obtenus à partir d'autres esters. C'est l'une des raisons qui nous ont incité à faire porter notre effort sur l'étude des mécanismes. En particulier, il a paru intéressant de comprendre pourquoi certaines modifications des conditions expérimentales provoquent des changements réactionnels importants.

**CHAPITRE II**

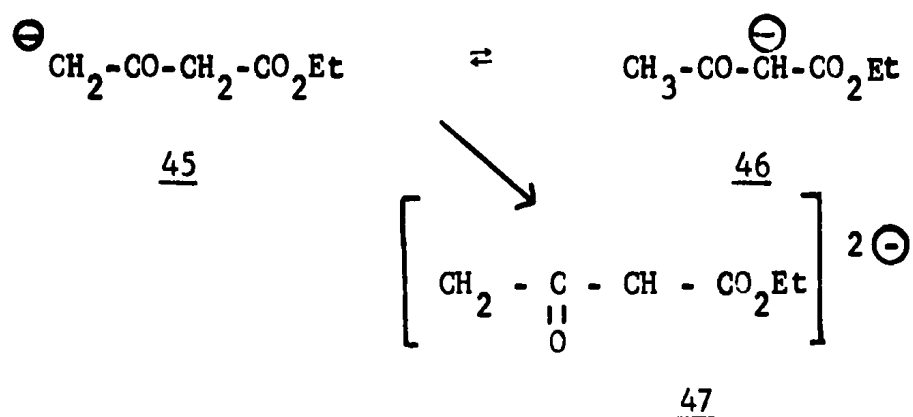
**ETUDE DE MECANISMES.**



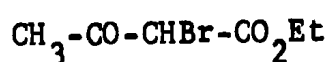
le bromacétate d'éthyle en présence de zinc : on peut alors mettre en évidence la formation des composés 35 et 36, mais avec des rendements inférieurs à 1%.

Il n'est donc pas possible d'envisager une métallation par échange de l'ester 5, suivie de condensation, pour expliquer la formation du composé 36 avec un rendement voisin de 15% et les faibles variations dans ce rendement avec le temps de réaction (tableau 2).

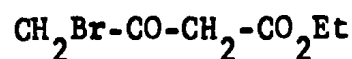
Par contre l'autocondensation du bromacétate d'éthyle a été démontrée (46,49); nous avons vérifié qu'elle se produit également avec nos conditions expérimentales. Cette réaction conduit formellement à l'anion 45 en équilibre avec l'anion 46 ou facilement métallé en dianon 47 :



La réactivité de tels anions a déjà été mise en évidence lors de synthèses organozinciques (50). Si on envisage l'action de 46 ou 47 sur l'ester 1 suivant la voie c, on obtient les composés 35 ou 36. Cette hypothèse nous a conduit à réaliser deux réactions de REFORMATSKY en présence de zinc: la première oppose le benzoate de benzhydryle au bromo-2 oxo-3 butanoate d'éthyle 48 et engendre 47% de benzhydryl -2 oxo-3 butanoate d'éthyle 35; la deuxième entre le bromo-4 oxo-3 butanoate d'éthyle 49 conduit également à 51% de composé 35 et seulement 1% de 36.



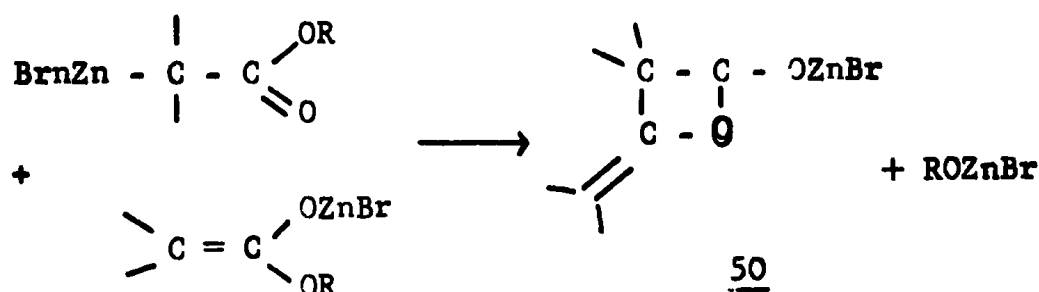
48



49

Dans ces deux réactions de REFORMATSKY on observe aussi la formation des produits déjà obtenus avec le mode opératoire habituel, en particulier 4, 32 et 34.

Les composés 35 et 36 sont donc issus de l'attaque du benzoate de benzhydryle par les organozinciques dérivés de l'oxo-3 butanoate d'éthyle, eux-mêmes formés par auto-condensation de l'ester bromé utilisé. Ces constatations confirment les observations de NEWMAN (46) sur l'autocondensation du réactif de REFORMATSKY mais sont en désaccord avec l'interprétation de VAUGHAN et coll. (49,51). Ces derniers auteurs estiment que l'organozincique monomère ne subit pas une condensation du type Claisen conduisant aux anions réactifs 45 ou 46, mais une dimérisation issue de la forme C ou O métallée. Cette dimérisation entraîne la formation du dérivé bromozincique 50 d'un hémicétal d'une  $\beta$  lactone cétène asymétrique :



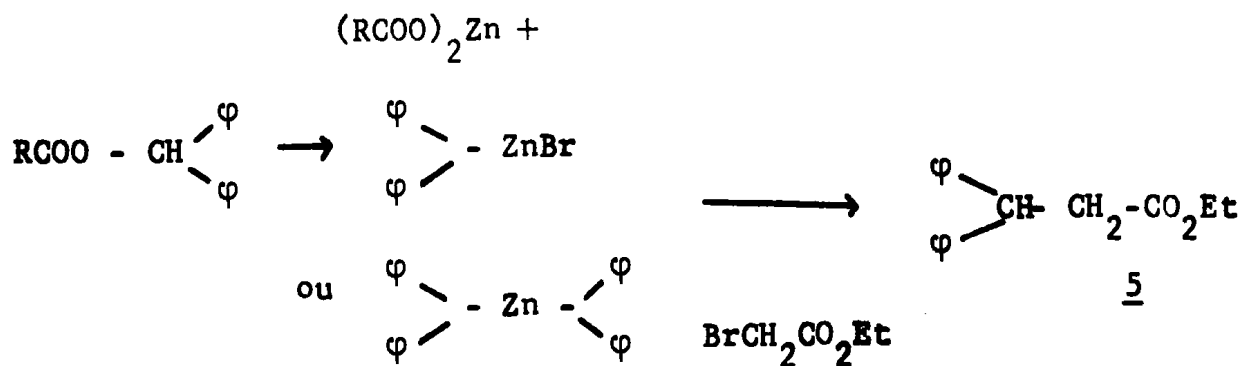
Cette forme 50 ne serait pas réactive dans le milieu réactionnel mais conduirait après hydrolyse au même céto-ester que 45.

Il reste maintenant à élucider sous quelle forme, ionique ou non, évolue le groupement benzhydryle.

EXAMEN DES MECANISMES SUSCEPTIBLES D'EXPLIQUER  
LA FORMATION DES DIVERS PRODUITS

Avant de discuter des diverses possibilités, il faut rappeler la complexité du milieu réactionnel où se trouvent simultanément le réactif nucléophile organométallique, le bromure de zinc, acide de Lewis issu de la duplication des sels de ZnBr (2) et un très important excès de zinc métallique, capable de passer à l'état de cation en fournissant des électrons aux substrats. Ces réactifs sont dans un solvant non sélectif, le xylène, que nous avons conservé au cours de cette étude puisque les essais réalisés avec d'autres solvants connus comme plus favorables aux organométalliques n'ont pas conduit à un mélange réactionnel facilement analysable.

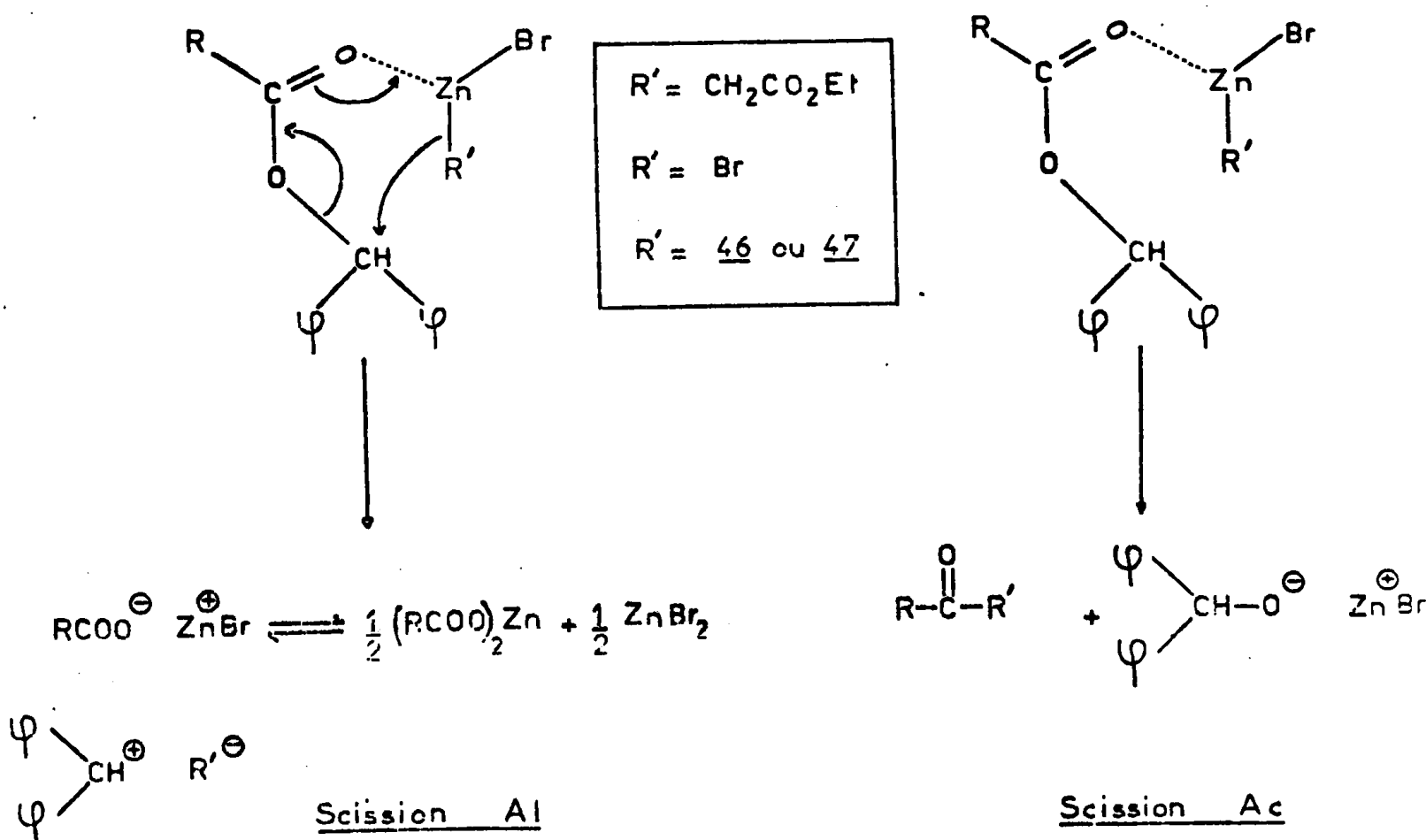
1) anion benzhydryle : si l'on considère à nouveau la synthèse déjà citée dans l'introduction (15) consistant en une scission d'esters allyliques par le lithium, en présence de réactifs électrophiles, halogénure ou carbonyle, on sait que les auteurs ont admis la formation dans le milieu réactionnel de l'organolithien dérivé du groupement alkyle; mais ils n'ont pas précisé le mécanisme proprement dit de la coupure. De même, on peut envisager dans le cas du benzoate de benzhydryle une scission conduisant au carbanion benzhydryle. Le composé formé serait le bromure de benzhydryl-zinc ou le dibenzhydryl-zinc qui réagirait sur le bromacétate d'éthyle en donnant le diphényl-3,3 propionate d'éthyle 5 :



C'est un type de synthèse qui a déjà été cité (44) à propos de l'action d'un organocadmien sur un ester bromé. Nous n'avons cependant trouvé dans la littérature aucun exemple qu'un tel schéma appliqué à des réactifs organozinciques. BLANC (2) avait déjà abandonné cette hypothèse qui à notre avis, est assez probable dans la mesure où elle ne peut expliquer la naissance des composés de condensation 35 et 36 qui sont issus des anions 46 et 47 et non de l'anion benzhydryle. Ce schéma ne s'adapte pas non plus à la formation du composé 32 après une attaque électrophile du xylène, ni à celle des éthers-oxydes 33 et 34.

2) cation benzhydryle : les réactifs présents dans le milieu peuvent attaquer l'ester suivant le schéma 1. Les scissions  $A_{Al}$  et  $B_{Al}$  sont toutes les deux possibles dans le mélange réactionnel puisqu'il contient du bromure de zinc ( $R' = Br$ ) et du bromacétate d'éthyl -zinc ( $R' = CH_2CO_2Et$ ). La scission classique  $A_{Ac}$  ou  $B_{Ac}$  qui peut également être envisagée est aussi figurée sur le schéma 1 :

Schéma 1





L'examen du schéma 1 permet de rendre compte de la formation de tous les produits :

Si R' est dérivé du réactif de REFORMATSKY, on observe directement la production du composé 5 après scission  $B_{A1}$ . Si R' correspond aux anions 46 et 47 obtenus par autocondensation du réactif précédent, ce sont les composés 35 et 36 qui se forment. Et enfin si R' correspond à Br du bromure de zinc, on doit obtenir du bromure de benzhydryle. Ce composé halogéné peut ensuite attaquer le solvant selon une réaction de substitution électrophile catalysée par le bromure de zinc, avec apparition de 32. Mais le bromure de benzhydryle peut aussi réagir avec l'éthylate de ZnBr provenant de l'autocondensation de l'ester bromé ou avec le benzhydrolate de ZnBr engendré par la scission Ac de l'ester et il y a formation des éthers-oxydes 33 et 34 : c'est une synthèse classique du type WILLIAMSON. Enfin le bromure de benzhydryle, subissant une réaction de Wurtz en présence de zinc conduit au tétraphényléthane 4.

Dans le schéma 1 nous avons représenté pour la scission A1, soit un mécanisme cyclique à six centres  $SN'_2$  ou  $B_{A12}$ , soit une dissociation conduisant au cation benzhydryle intermédiaire. Plusieurs arguments nous incitent à penser que le processus  $B_{A12}$  est improbable dans notre cas :

- MÜLLER et SIEGFRIED dans un article récent (52) ont montré l'existence des coupures de type  $B_{A12}$ , mais pensent que de telles scissions sont très rares : ainsi, elles apparaissent sous l'influence des ions cyanures en solution dans l'hexaméthylphosphotriamide et seulement avec des esters méthyliques. La rareté du processus  $B_{A12}$  est généralement admise par les auteurs déjà cités (10,21).

Toutefois il existe un exemple (53) de participation  $SN_2$  dans le cas de la solvolysse du p-nitrobenzoate de benzhydryle, par chauffage dans un mélange d'eau,

d'acétone et d'éthanol. Mais c'est précisément avec cet ester que nous n'observons pas la formation du composé 5 (tableau 1) en réaction de REFORMATSKY.

- De plus, ce même produit n'apparaît pas quand l'organométallique, préparé intermédiairement, est opposé seul à l'ester.

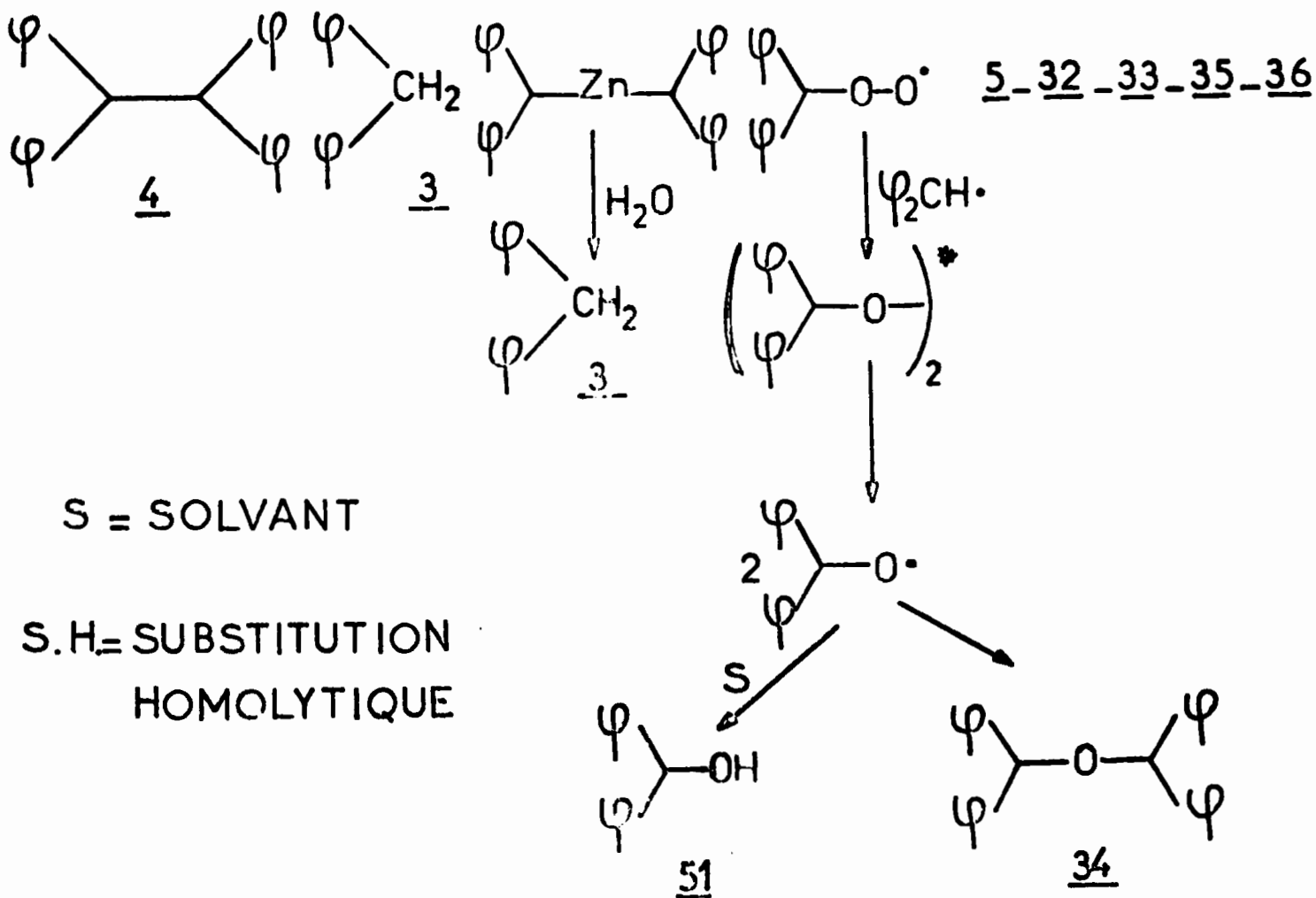
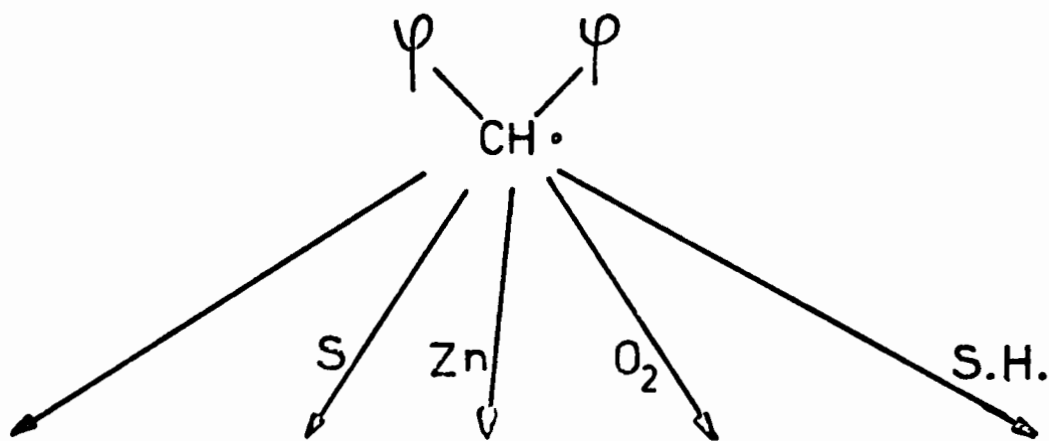
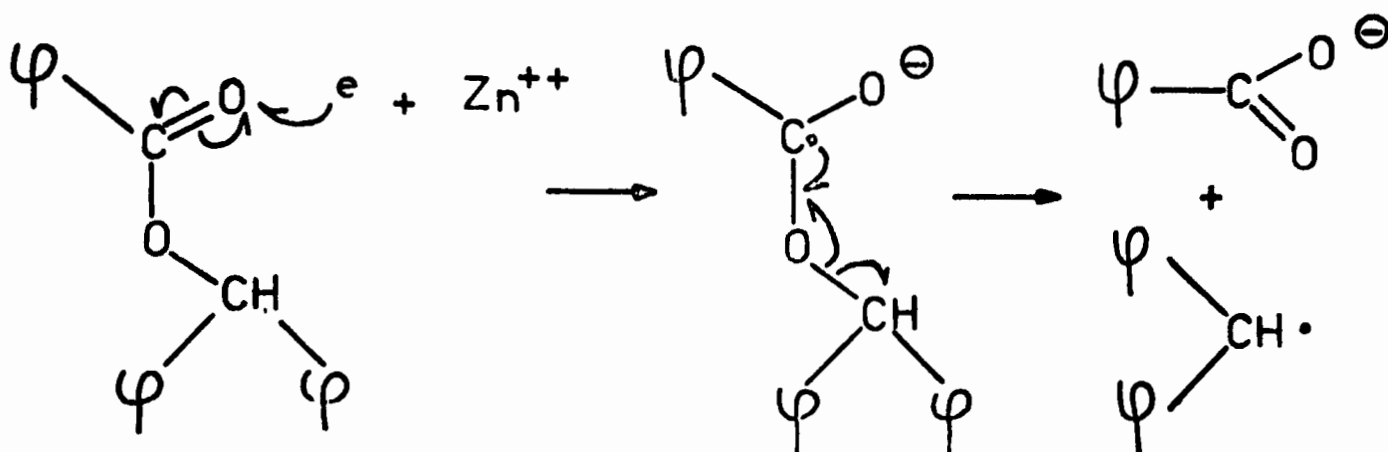
En conclusion l'attaque de l'ester avec formation d'un intermédiaire cationique paraît plus probable que le déplacement nucléophile cyclique.

3) Radical benzhydryle : l'influence d'un excès de zinc sur le cours de la réaction nous a amenés à envisager la possibilité d'une scission de l'ester de benzhydryle par ce métal, comme représentée dans le schéma 2. Si l'on suppose l'ionisation du zinc métallique initiée, il peut y avoir réduction par les électrons de l'ester en radical anion, ceci par analogie avec la transformation des esters en acyloïne sous l'influence du sodium (54). Nous avons situé l'attaque au niveau du carbonyle, mais il est probable que le substituant benzhydryle participe à la réaction, puisque la scission alkyl-oxygène n'a lieu qu'en présence d'un groupement comprenant une partie aromatique. Le radical anion ainsi formé se décomposerait totalement en anion benzoate et en radical benzhydryle, sans doute à cause du caractère particulièrement stable de ce radical. Signalons toutefois qu'il n'a pas été possible de déceler dans le milieu la présence de benzoïne qui proviendrait de la condensation acyloïne déjà citée : ceci n'est pas surprenant étant donné le comportement de ce type d'ester en présence de sodium (39).

Les possibilités d'évolution du radical benzhydryle sont représentées sur le schéma 2 : on constate que cet intermédiaire radicalaire permet, comme le cation, d'interpréter la formation de tous les produits. On fait intervenir ici les réactions suivantes :

- la duplication pour la formation du tétraphényléthane 4.

Schéma 2



S = SOLVANT

S.H. = SUBSTITUTION  
HOMOLYTIQUE

- des substitutions homolytiques par action sur les dérivés organométalliques présents dans le milieu ou sur le solvant pour l'obtention des composés 5, 35, 36, 33 et 32.

- l'oxydation du radical par l'oxygène de l'air pour la formation de l'oxyde de dibenzhydryle 34. On a repris ici le mécanisme d'oxydation du radical benzhydryle proposé par DALTON (55).

Par contre la réaction avec le solvant conduisant au diphénylméthane 3 n'a pas été observée, même si on ajoute un bon donneur d'hydrogène comme le triphénylméthane. Ceci peut paraître anormal, mais on verra que ce comportement du radical benzhydryle n'est pas nouveau.

Pour terminer cette étude des diverses possibilités mécanistiques, il faut signaler que le radical intermédiaire est susceptible d'être réduit en anion par le zinc métallique ou oxydé en cation au contact du bromure de zinc par exemple, ce qui nous ramènerait aux cas précédemment exposés.

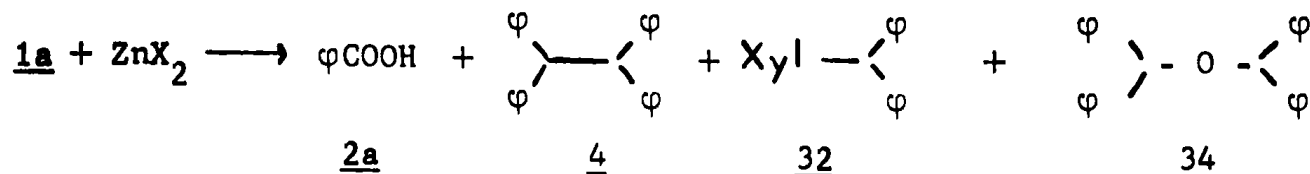
Afin de mieux rationaliser la formation des différents produits on a effectué divers essais tendant à mettre en évidence un intermédiaire ionique ou radicalaire. En particulier, on a cherché à savoir si certains composés provenaient spécifiquement d'une attaque de l'ester par un sel de zinc ou par du zinc métallique; on a d'autre part étudié le comportement du radical benzhydryle préparé indépendamment, vis à vis des divers substrats présents dans le milieu.

#### INFLUENCE DES SELS DE ZINC

BLANC (2) avait déjà montré l'importance du bromure de zinc pour cette réaction de REFORMATSKY particulière. Nous avons résumé dans le tableau 5 les résultats obtenus lors des différents essais de coupure du benzoate de benzhydryle réalisés en présence de sels de zinc. Le mélange réactionnel a été étudié soit par

isolement des produits par chromatographie sur colonne ou couche mince, soit par identification des composés en chromatographie gaz-liquide.

**Tableau 5** : Action des sels de zinc sur le benzoate de benzhydryle



X Nombre de moles*	Température	Solvant	Présence de Zinc	Essais	Rendements (%)				
					<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>32</u>	<u>34</u>
Br 2	110°	xylène	non	a		93	non	78	non
Br 2	110°	DMF	non	b	65	20	non		22
Br 1/100	110°	xylène	gros excès	c §		97	60		
SO <sub>4</sub> 2 <sup>4</sup>	138°	xylène	non	d°	oui	11	non	?	détecté
SO <sub>4</sub> 2 <sup>4</sup>	138°	xylène	gros excès	e	oui	36	détectés (C.G.L.)		

\* Le nombre de moles s'entend par rapport à une mole d'ester

§ Référence (2) . ° Présence de 4 produits non identifiés.

On constate que le bromure de zinc est capable de réaliser la scission totale de l'ester suivant un processus A<sub>A1</sub>, quand le cation benzhydryle formé peut donner une substitution électrophile sur le xylène (essai a). Si le cation benzhydryle ne peut évoluer de cette façon (essai b), on observe les deux types

de coupure  $A_{Al}$  et  $A_{Ac}$  avec formation d'oxyde de dibenzhydryle 34. Quand il n'y a pas de zinc métallique dans le milieu (essais a,b,d), on ne trouve pas de tétraphényléthane 4 : ceci permet de penser qu'il s'agit bien d'un processus ionique. Au contraire, si le zinc est présent, une quantité catalytique de bromure de zinc (essai c) suffit pour réaliser la scission totale de l'ester avec formation de tétraphényléthane suivant une réaction de Würtz. Le sulfate de zinc est beaucoup moins actif que le bromure (essais d et c); mais on a considéré la réactivité de ce sel dans la mesure où il pouvait être présent au cours des essais de scission par le zinc qui seront décrits plus loin.

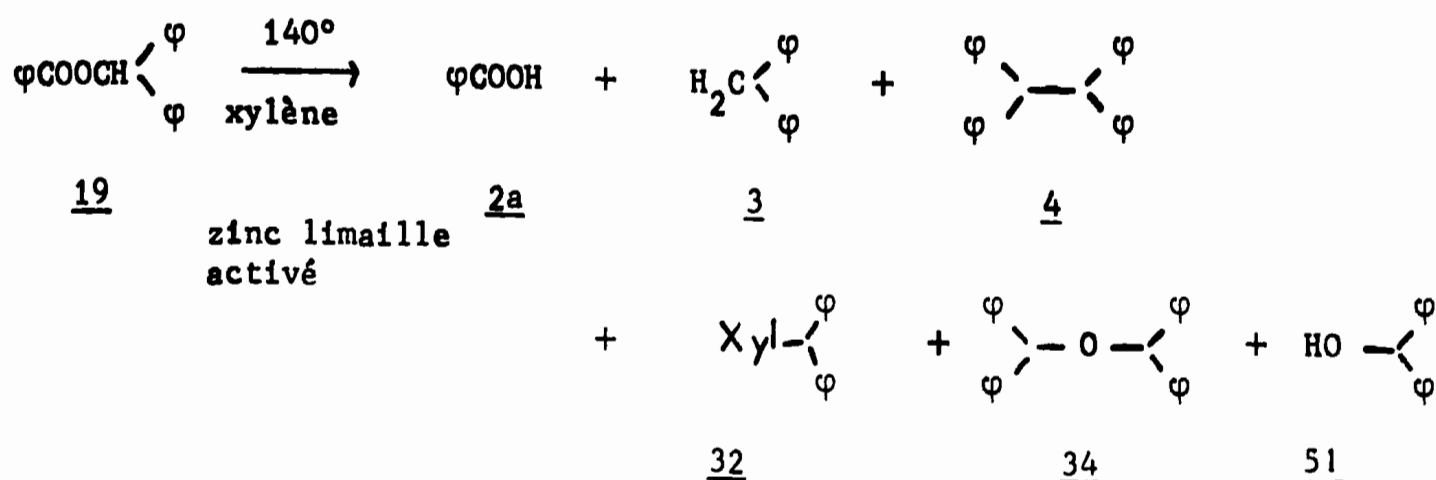
Enfin il faut signaler que si l'on utilise pour la réaction de REFORMATSKY une quantité insuffisante de bromacétate d'éthyle (1/10 mole par rapport à l'ester) la scission alkyl-oxygène est encore totale et conduit à 98% d'acide benzoïque accompagné de 43% de tétraphényléthane 4 et de 21,5% de produit de réaction avec le solvant 32; les éthers oxydes 33 et 34 sont également présents dans le milieu. Ces résultats présentent une certaine analogie avec l'essai c.

En conclusion, l'importance du métal libre est évidente, au cours de la réaction de REFORMATSKY elle-même ou des réactions produites par les sels de zinc. C'est la raison pour laquelle la réactivité du zinc vis à vis du benzoate de benzhydryle a également été étudiée.

#### REACTIVITE DU ZINC

Le zinc en fine limaille, commercial, utilisé sans traitement préalable ne réagit pas sur le benzoate de benzhydryle à la température d'ébullition du xylène anhydre. Par contre, le même zinc activé comme pour la réaction de SERINI (56) est capable de réaliser la scission en acide benzoïque et produits divers avec les rendements rapportés dans le tableau 6. La réaction a lieu à 140° c'est-à-dire à une température supérieure à celle de 110° habituellement utilisée.

**Tableau 6 : Réactivité du zinc**



Substrats Conditions Expérimentales		Essais	Rendements (%)							
			<u>2</u>	<u>1</u> récupéré	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>32</u>	<u>34</u>	<u>51</u>	
<u>1a</u>	$\left\{ \begin{array}{l} 24 \text{ h} \\ 24 \text{ h/N}_2 \end{array} \right.$	a	66	21	9	46,5	4	7	déTECTÉ	
		b	74	7	10	64	4,5	5	2,5	
	zinc "électro"	$\left\{ \begin{array}{l} 24 \text{ h/N}_2 \\ 48 \text{ h} \\ 72 \text{ h} \end{array} \right.$	c	47	42	7	7	2	25,5	2
			d	80	4,5	12,5	31	9,5	37	~ 1
			e	84	2,5	10	64	6	6,5	?
	zinc râpé au laboratoire. Non activé		f	6	90	déTECTÉ	3,5	déTECTÉS (C. G. L.)		
$\text{CH}_3\text{O} \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \text{COOCH} \begin{array}{c} \varphi \\ \diagdown \\ \diagup \\ \varphi \end{array}$ <u>1f</u>		§ g	73	25	3,5	44	2,5	10	?	
$\varphi \text{-COOH}$ <u>2a</u>		§ h	75							
$\begin{array}{c} \varphi \\ \diagdown \\ \diagup \\ \varphi \end{array} \text{OH}$ <u>51</u>		§ i						9	74*	

- Une accolade signifie que le zinc mis en réaction provient d'une même activation.

§ mêmes conditions expérimentales que pour les autres expériences.

\* on isole aussi 4% de benzophénone 6

Le traitement préalable du métal consiste en un chauffage de la limaille à 100° en présence d'un mélange d'acides sulfurique et nitrique concentrés. Suivent de nombreux lavages à l'eau, à l'alcool et à l'acétone puis un séchage à 100°. La réactivité du zinc traité peut être due à plusieurs facteurs : la couche d'oxyde de zinc qui recouvre le métal serait détruite, l'essai f semble le prouver puisque le zinc râpé est utilisé fraîchement préparé. D'autre part la scission alkyl-oxygène proviendrait des quantités catalytiques de sulfate de zinc non totalement éliminées au cours des lavages; celles-ci seraient régénérées après la réaction de Würtz. Ou bien ces mêmes quantités catalytiques seraient capables d'initier l'ionisation du zinc : le rôle catalytique d'impuretés à l'état oxydé a déjà été mis en évidence (57) au cours de réactions radicalaires produites par un organomagnésien avec un dérivé halogéné. De toutes façons, le traitement acide rend certainement le métal très poreux, ce qui permet une meilleure adsorption des réactifs.

De l'examen du tableau 6, on déduit les remarques suivantes:

- Le bilan de la réaction du point de vue rendements, n'est pas satisfaisant, sauf pour la scission de l'anisoate de benzhydryle (essai g). Il y a sans doute décarboxylation du benzoate, avec un intermédiaire radicalaire; la formation de cet intermédiaire est possible si l'on admet la réversibilité des réactions d'oxydo-réduction qui se produisent ici. On observe en effet que l'acide benzoïque, chauffé en présence de zinc, n'est pas intégralement récupéré (essai h). Cependant il n'a pas été possible de mettre en évidence la formation de produits issus de l'évolution du radical phényle; en particulier, il n'a pas été trouvé de benzène, peut-être à cause de la température de réaction, ni de diphenyle.
- Le diphenylméthane 3 et le tétraphényléthane 4 ont ici une origine radicalaire, l'essai f le montre. Pour les autres essais on pourrait envisager une



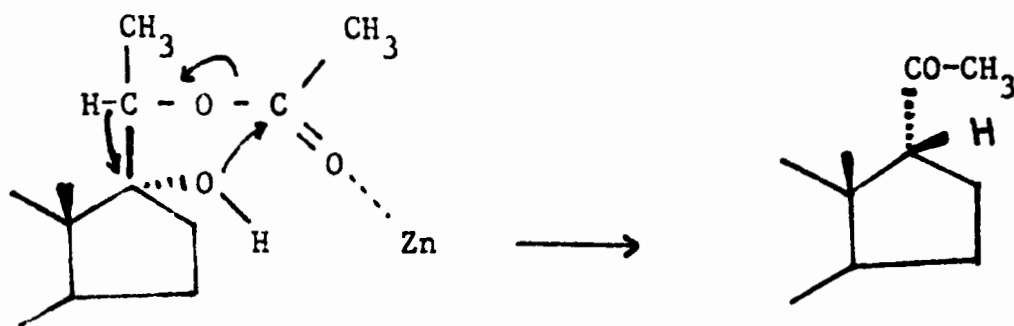
scission  $A_{A1}$  par le sulfate de zinc résiduel, puis formation de sulfate de dibenzhydryle, composé où le groupement alkyle de l'ester est sous forme cationique. Le radical ne serait engendré que dans l'étape ultérieure, la réaction de Würtz qui se produit en présence de zinc et régénère le sel. La faible réactivité du sulfate de zinc, même en quantité importante, vis à vis de l'ester (tableau 5) nous conduit à émettre des doutes sur cette hypothèse.

- On note la présence du produit de réaction 32 avec le xylène, sans que l'on puisse affirmer avec certitude, s'il s'agit d'une réaction homolytique ou hétérolytique. De plus certains faits suggèrent l'existence d'un mécanisme hétérolytique pour la scission de l'ester réalisée ici :

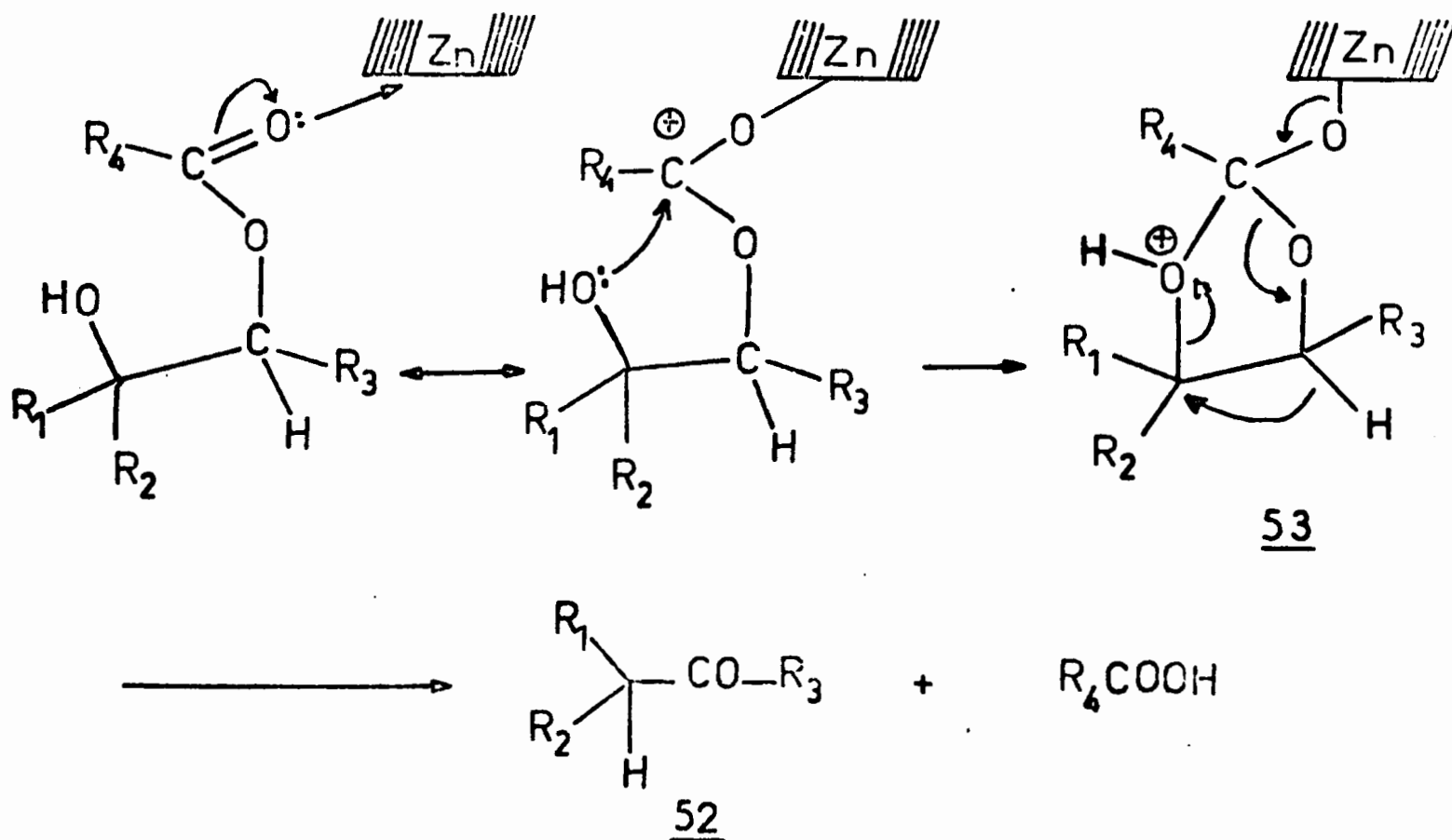
On obtient pratiquement le même rendement en oxyde de dibenzhydryle 34 (essais a et b) que l'on opère sous azote ou non : ce produit ne paraît donc pas issu d'une oxydation du radical benzhydryle par l'oxygène de l'air; il provient sans doute (essai i) d'une deshydratation du benzhydrol, composé qu'il est également possible d'isoler au cours de l'attaque de l'ester par le zinc.

Malgré la différence dans les temps de chauffage, on peut comparer les essais d et e qui présentent tous deux des bilans voisins de 85% si on additionne les rendements en acide de coupure et ester récupéré. La différence qui apparaît ici entre les métaux utilisés pour ces deux essais semble être la quantité résiduelle de sels de zinc non entraînés par l'eau au cours des lavages. L'observation des résultats obtenus au cours des essais d et e montre que le traitement préalable du zinc agit sur l'évolution de la réaction. Pour l'essai d, on remarque une forte proportion d'éther-oxyde 34, pouvant provenir de la scission de l'ester par le sulfate de zinc (tableau 5). Nous proposons cette hypothèse pour expliquer la scission  $A1$  ou  $Ac$  du benzoate de benzhydryle par le zinc, car il semble difficile de considérer ce métal comme une entité électrophile. Ce caractère est cependant attribué au zinc par plusieurs auteurs pour expliquer sa

réactivité. En particulier, GOTO et FIESER (58) proposent pour la réaction de SERINI un mécanisme cyclique où le zinc joue le rôle d'un accepteur d'électrons. Il s'agit d'un réarrangement stéréospécifique d'acétates hydroxylés en série stéroïde qui se produit par chauffage au contact de zinc activé en poudre selon le schéma :



Plus récemment GHERA (59) a rendu générale la synthèse de cétones 52 par extension de la réaction de SERINI à des monoesters de glycols trisubstitués et a étudié le mécanisme de la fragmentation du substrat à la surface de zinc activé. Ici encore, il considère le zinc comme un acide de LEWIS et écrit le réarrangement figuré sur le schéma 3 :

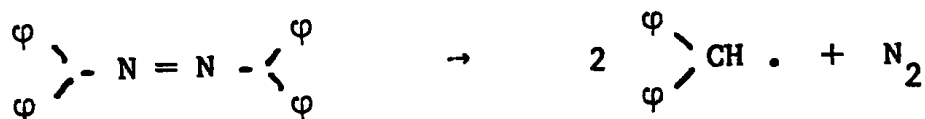


Plusieurs arguments permettent à l'auteur d'étayer cette hypothèse de transposition ionique avec l'intermédiaire cyclique 53. En particulier le mécanisme radicalaire est éliminé pour deux raisons principales : la réaction observée ne se produit pas en présence de peroxyde seul; d'autre part il n'y a pas de produits de duplication. Ces arguments ne sont pas valables dans notre cas, puisqu'on observe la formation de tétraphényléthane 4. De plus, par chauffage de benzoate de benzhydryle à reflux dans le xylène en présence d'un gros excès de peroxyde de benzoyle on obtient 60% de tétraphényléthane.

En conclusion, on vient donc de montrer qu'une scission de l'ester peut être effectuée par le zinc lui-même, avec possibilité d'un radical benzhydryle intermédiaire. Il est possible d'obtenir une scission totale de l'ester avec le zinc activé si le temps de chauffage est long et la température de réaction suffisamment élevée : à 110° il se forme seulement 1% d'acide benzoïque et à 120°, 9%. Pour déterminer avec certitude quels produits sont d'origine radicalaire, il nous a paru important de savoir si le radical benzhydryle est capable d'attaquer les différents substrats présents pendant la réaction de REFORMATSKY.

#### COMPORTEMENT DU RADICAL BENZHYDRYLE

Pour cette étude, nous avons choisi de synthétiser l'azo-bis-diphénylméthane 54, déjà connu (60) car sa décomposition libère le radical benzhydryle désiré et de l'azote qui ne gêne en rien les réactions :



54

Par chauffage de l'initiateur 54, à 110°, on obtient les résultats suivants :

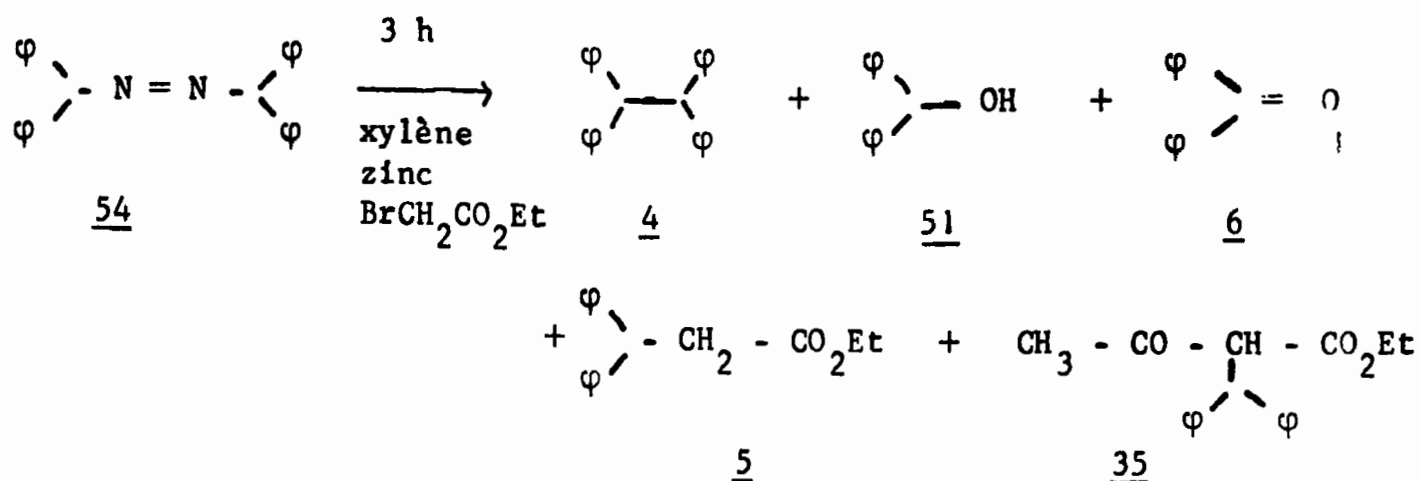
- dans le xylène comme solvant il se forme du tétraphényléthane et une faible quantité de benzhydrol.
- si on utilise une solution de bromacétate d'éthyle on ne peut mettre en évidence que du tétraphényléthane.

On peut d'autre part engendrer le radical benzhydryle dans des conditions de concentration inférieure à celles utilisées pour la réaction de REFORMATSKY, ce qui conduit aux résultats rapportés dans le tableau 7.

La première remarque qui apparaît en examinant le tableau 7, c'est l'absence de diphenylméthane dans toutes les réactions. Le comportement du radical benzhydryle ainsi produit a déjà été souligné par d'autres auteurs (60). L'explication serait la suivante : la paire de radicaux fournis par thermolyse d'un composé azo se trouve dans une cage de solvant et se recombine plutôt que de diffuser hors de la cage.

On ne peut pas non plus mettre en évidence la formation d'oxyde de dibenzyle au cours de ces essais, ce qui confirme l'origine non radicalaire de ce produit. L'oxydation des radicaux par l'oxygène de l'air existe cependant et elle est favorisée par un brassage du milieu (essai a), mais elle conduit à la benzophénone et au benzhydrol. Aux températures où sont effectuées ces expériences la réaction de déshydratation du benzhydrol en oxyde 34 n'a pas lieu.

Le fait que l'on utilise un zinc activé ou non (essais d et e) ne semble pas avoir une influence prépondérante sur le cours de la réaction, si ce n'est peut-être au niveau de la quantité de produits annexes non étudiés. Ces derniers sont différents de ceux identifiés pour la réaction de REFORMATSKY. En particulier on ne détecte pas dans ces conditions le produit de réaction avec le solvant 32 ni l'éther-oxyde 33.

**Tableau 7 : Comportement des radicaux benzhydryle**

Conditions expérimentales	Essais	Rendements (%) en produits isolés				
		<u>4</u>	<u>51</u>	<u>6</u>	<u>5</u>	35
Agitation zinc non activé 80°	a	30	25	21	non	non
Zinc activé 80° vibration	b	85	déTECTÉ	déTECTÉ	non	non
Zinc activé 110° vibration	c	75	déTECTÉ	1	1	5
Zinc activé 120° vibration	d	79	2	1	1	7
Zinc non activé 120° vibration	e	54	5	1	déTECTÉ	5
<u>54</u> + "BrZnCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et" dans le méthylal à 140° sous pression	f	65	produits non identifiés différents des composés ci-dessus			

Dans tous les essais a à e on observe la formation de composés non identifiés (C.G.L.), en quantité relativement faible.

Enfin l'examen du tableau 7 permet de faire une constatation importante : c'est la première fois que l'on met en évidence lors de nos études du mécanisme de la réaction de REFORMATSKY, la formation des composés 5 et 35. En ce qui concerne le diphényl-3,3 propionate d'éthyle 5, il provient de l'attaque par le radical, de l'organométallique et non du bromacétate d'éthyle; ceci est confirmé par l'isolement du composé 35. Les rendements sont faibles car la recombinaison des radicaux est favorisée. Le radical benzhydryle attaque uniquement l'organométallique formé "in situ" et non le composé préparé au préalable (essai f). Cette observation n'est pas surprenante car on admet généralement (61) que l'étape radicalaire dans les réactions organométalliques se produit au moment de leur formation.

Si l'on se réfère aux résultats de la littérature, on trouve des études sur le comportement des radicaux benzhydryle effectuées par électrolyse des ions diphénylacétates (62). L'existence simultanée des produits de réaction d'origine radicalaire ou ionique a été prouvée : suivant le milieu, le radical benzhydryle formé à l'anode se dimérise pour donner du tétraphényléthane ou bien il s'oxyde en cation pour conduire à l'oxyde de benzhydryle et de méthyle, si le méthanol est présent. L'existence d'un intermédiaire ionique pour la formation des éthers-oxydes est généralement admise et a été démontrée récemment (63) par application de l'équation de HAMMETT à l'oxydation anodique d'ions phénylacétates. Ces résultats sont donc en accord avec nos propres conclusions.

Nous allons essayer maintenant en nous basant sur les expériences décrites ici de comprendre le mode de formation des divers composés isolés dans la réaction de REFORMATSKY.

## ESSAI D'INTERPRETATION MECANISTIQUE

## DE LA REACTION DE REFORMATSKY

Les résultats obtenus dans le chapitre I semblent concorder avec les observations effectuées dans le chapitre II.

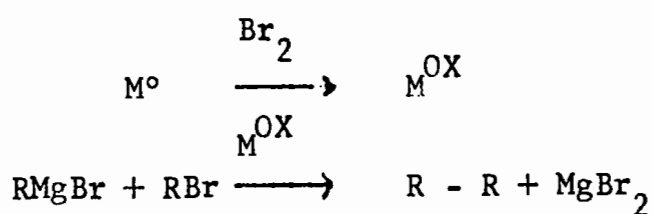
La réaction type considérée est celle correspondant au benzoate de benzhydryle avec le bromacétate d'éthyle pour une durée de 16 h. Observons tout d'abord la formation des composés 5 et 36, prépondérants dans le milieu réactionnel et issus, de même que 35 d'un organométallique : on n'observe pas de variations très importantes pour les rendements en ces produits quand le groupement R correspondant à la partie acyle de l'ester change (tableau 1). L'utilisation de solvants que l'on considère comme favorables aux actions des organométalliques, n'augmente pas non plus les quantités de 5, 35 et 36 (tableau 3). Ces résultats sont difficilement conciliables avec la formation d'un intermédiaire ionique.

Par contre la proportion des composés 32 ou 34 augmente lorsque les esters 1e ou 1g utilisés possèdent un groupement R attracteur favorable à une scission ionique.

Si l'on examine les produits obtenus avec le p.nitrobenzoate de benzhydryle 1g, on constate qu'il n'apparaît pas de quantités détectables de diphenyl-3,3 propionate d'éthyle et de tétraphényléthane. La non-formation simultanée de ces deux composés suggère l'existence lors de leur synthèse d'un intermédiaire commun, très certainement radicalaire puisque l'on connaît le rôle inhibiteur du groupement nitro vis à vis des radicaux libres. De plus on ne peut isoler aucun acide du mélange réactionnel par extraction avec de la potasse. Par contre les proportions des composés 32 et 34 subissent une augmentation notable par rapport à la réaction type. La présence de ces produits dans une réaction où l'on suppose la formation du radical inhibée, apporte un argument supplémentaire en faveur de leur origine ionique ; ceci permet également d'ajouter que

l'ion carbénium nécessaire à l'obtention de ces composés ne sera pas formé par une oxydation du radical benzhydryle.

Quand on considère les résultats obtenus avec le zinc en quantité très légèrement supérieure à la stoechiométrie, on renouvelle une observation faite précédemment : l'obtention du composé 5 nécessite la génération de l'organométallique dans le milieu réactionnel, en présence d'un excès de zinc. Si le bromacétate d'éthyle-zinc est préparé au préalable par la méthode GAUDEMAR, on peut supposer que les réactions deviennent purement ioniques : en effet les composés 4, 5, 35 et 36 ne sont plus formés tandis que les éthers-oxydes 33 et 34 et le carbure 32 deviennent prépondérants dans le mélange. Les étapes radicalaires qui conduiraient à la synthèse des produits 5, 35 et 36 consisteraient en des couplages de radicaux et non en réactions en chaîne (essai f- tableau 7). Le fait que l'organométallique préparé au préalable ne réagisse pas avec le radical benzhydryle pour donner 5, montre que l'anion lorsqu'il est formé, ne peut être oxydé en radical par une décharge au contact du métal ou d'une impureté oxydante. Un processus de ce type a été démontré (57) pour la réaction de Grignard, représenté par la séquence suivante :



où M représente des impuretés métalliques présentes dans le système en quantités catalytiques et qui passent à l'état oxydé sous l'effet du brome ou d'un autre oxydant qui peut se trouver dans le milieu. Dans notre cas, il semble donc que le radical correspondant au groupement organique de l'organométallique soit produit sous cette forme au moment de la synthèse; on retrouverait une analogie avec l'obtention des réactifs de Grignard (61).



En conclusion, pour la réaction de REFORMATSKY étudiée avec les esters de benzhydryle, il faut admettre la superposition d'au moins deux mécanismes :

Une coupure alkyl-oxygène ionique serait responsable de la formation d'un ion carbénium benzhydryle : l'attaque électrophile qui enclanche cette coupure serait réalisée par l'action de  $R'ZnBr$  où  $R'$  correspond à un atome de brome ou à un groupement organique. L'ion formé évoluerait selon les voies déjà précisées qui conduisent au produit 32 de réaction avec le solvant et aux éthers-oxydes 33 et 34. Le composé 34, s'il est obtenu par un processus ionique, nécessite une certaine quantité de scission acyl-oxygène d'un type classique. Dans ces conditions, l'éther-oxyde résulte, soit d'une deshydratation du benzhydrol à la température de  $110^{\circ}$ , soit de la transformation de cet alcool en alcoolate de  $ZnBr$  réagissant aussitôt sur le bromure de benzhydryle.

Une autre scission alkyl-oxygène conduirait au radical benzhydryle grâce à une réduction de l'ester par le zinc en excès. On peut alors expliquer la formation des composés 5, 35 et 36 par combinaison de ce radical avec ceux qui sont engendrés " in situ " au moment de la synthèse organométallique.

Ces deux types de scission seraient responsables de la formation du tétraphényléthane 4 qui est simultanément et indifféremment obtenu par les deux voies : le bromure de benzhydryle issu d'une coupure ionique réagit selon Würtz ou le radical benzhydryle subit une duplication.

Ces résultats permettent également d'expliquer par analogie le mécanisme de l'ouverture de la lactone ester 8 déjà signalée ici et observée par BLANC (3) dans les conditions de la réaction de REFORMATSKY. La scission alkyl-oxygène conduisant à l'acide ester 9 ne se produit que dans le cas d'un ester paraconique 8 substitué par deux noyaux aromatiques sur le carbone 4. Ceci implique la naissance d'un radical benzhydryle substitué intermédiaire.

Pour conclure cette étude, nous ferons observer que la scission alkyl-oxygène mise en évidence en présence d'un réactif de REFORMATSKY a lieu uniquement dans le cas des esters avec un groupement alkyle activé par des noyaux aromatiques. De plus l'excès de zinc utilisé initie la formation des radicaux alkyles malheureusement dans le seul cas des esters de benzhydryle et de triphényl-méthyle. Les radicaux formés sont capables d'attaquer l'organométallique; si cette réaction est observée avec un rendement convenable à partir du radical benzhydryle, elle est très minoritaire avec le radical triphénylméthyle : celui-ci conduit au triphénylméthane prépondérant par action sur le solvant.

### CHAPITRE III

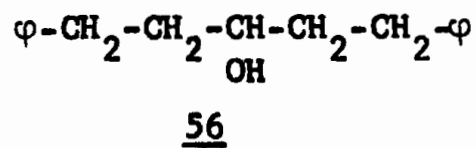
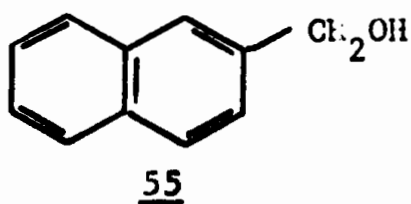
PREPARATION DES PRODUITS DE DEPART  
SYNTHESE DE DIESTERS BROMES UTILISES  
EN REACTION DE REFORMATSKY.

PREPARATION DES ESTERS UTILISES  
POUR L'ETUDE DE LA SCISSION ALKYL - OXYGENE

Les esters dérivés des acides benzoïques 1a, 1f, 1g, 37a, 39a et 43 ont été préparés par action du chlorure d'acide sur l'alcool, dissous dans le benzène en présence de pyridine. Pour l'acétate de benzhydryle 1c, c'est l'anhydride acétique qui a été utilisé. Quant au benzoate de triphénylméthyle 41, il est obtenu (64) par chauffage sous azote de benzoate d'argent avec du chlorure de triphénylméthyle et du benzène comme solvant. Le formiate de benzhydryle 1d est synthétisé par ébullition d'un mélange benzhydrol, excès d'acide formique en présence d'acide p.toluène sulfonique.

Les esters de l'acide trifluoroacétique sont préparés (65) par addition à froid d'anhydride trifluor acétique à une solution de l'alcool dans l'éther. On obtient ainsi le trifluoroacétate de benzhydryle 1e avec une pureté satisfaisante après distillation avec une colonne à bande tournante. Le trifluoroacétate de cinnamyle 39b est distillé rapidement car il polymérise. Le trifluoroacétate de [ $\beta$ -naphtyl-] méthyle 37b est solide mais se décompose si on essaie de le recristalliser.

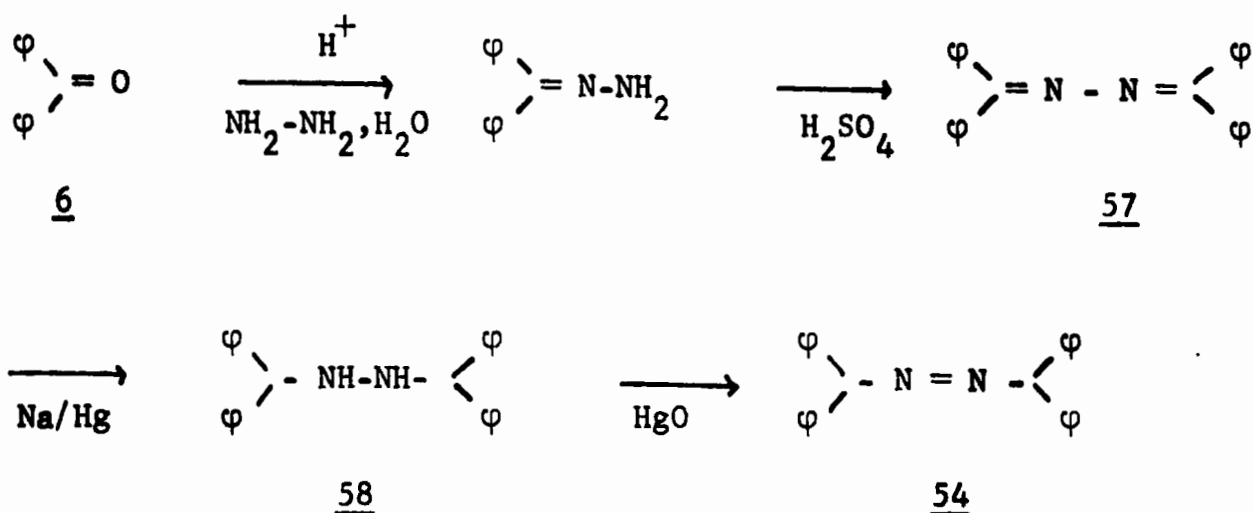
Les alcools sont commerciaux sauf l'alcool [ $\beta$ -naphtyl] méthylique 55 préparé par réduction de l'acide correspondant avec l'aluminohydrure de lithium et le diphenyl -1,5 pentanol 56 dont on réalise la synthèse par action du chlorure de phényl-2 éthyl-magnésium sur le formiate d'éthyle.



## PREPARATION DES PRODUITS ANNEXES

Dérivés bromés 48 et 49 de l'oxo-3 butanoate d'éthyle

Le bromo-2 oxo-3 butanoate d'éthyle 48 est préparé facilement par action du brome méthanolique sur un mélange équimoléculaire d'oxo-3 butanoate d'éthyle et de soude dissous dans du méthanol. Par contre, le bromo-4 oxo-3 butanoate d'éthyle 49 ne peut être obtenu pur par addition du brome à une solution étherée d'oxo-3 butanoate d'éthyle : la R.M.N. du produit distillé indique en effet un rapport 67/33 pour les quantités de composés 49 et 48.

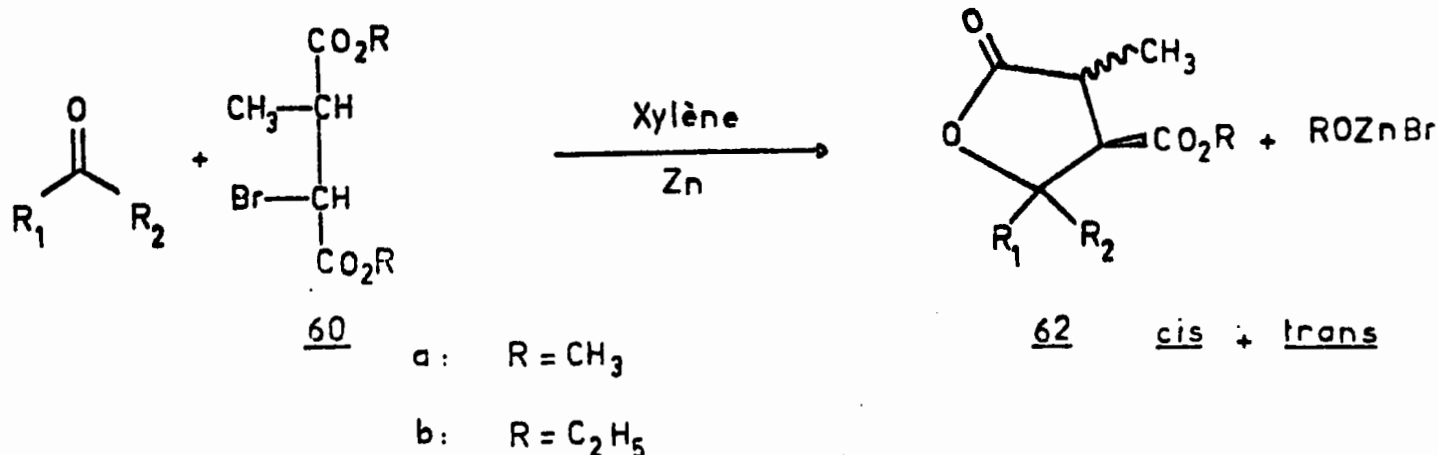
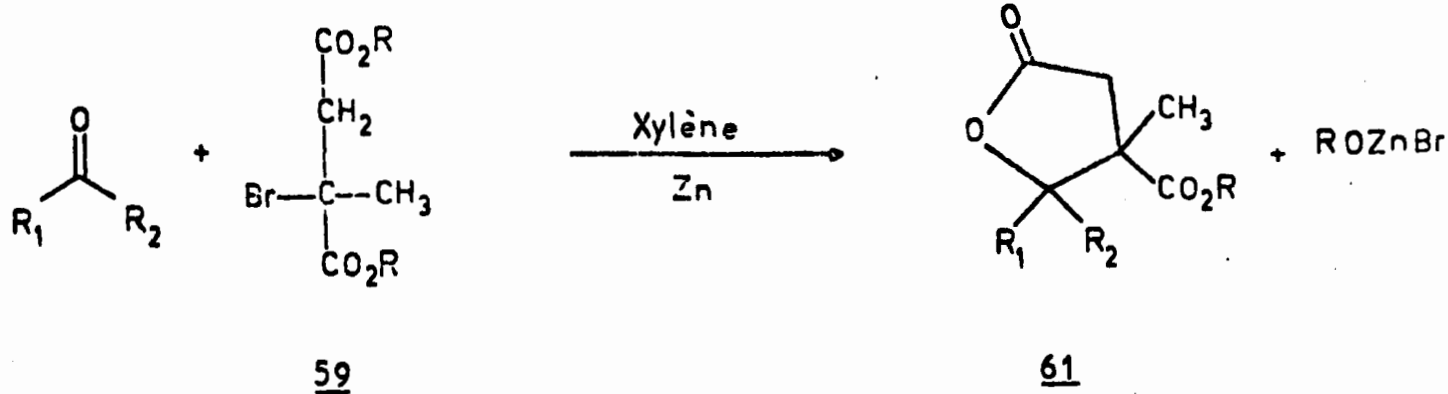
Azo-bis-diphénylméthane 54

On a repris le schéma réactionnel de COHEN et WANG (60) mais on n'a pas pu reproduire l'hydrogénation catalytique de l'azine 57 en dibenzhydryl hydrazine 58 car cette opération conduit le plus souvent au diphénylméthane. La réduction a donc été effectuée par ébullition prolongée de 57 au contact d'amalgame de sodium. L'hydrazine 58 est ensuite oxydée par un gros excès d'oxyde mercurique en suspension dans le benzène. Le composé 54 obtenu présente en UV un maximum d'absorption à 360 nm ( $\epsilon = 90$ ) caractéristique de l'enchaînement azo (66).

## PREPARATION DE DIESTERS METHYL SUCCINIQUES BROMES

On a étudié dans le travail décrit ici une réaction de REFORMATSKY où un ester est opposé à un ester  $\alpha$ -bromé. Si au cours de cette réaction, on utilise une cétone comme dérivé carbonylé et un ester bromo méthyl succinique 59 ou 60

comme ester bromé, on réalise (3) une synthèse d'esters paraconiques 61 ou 62 suivant le schéma :



L'accès à ces esters paraconiques, étudiés au laboratoire par Mme BOURELLE (67) a nécessité la synthèse des esters bromo-2 méthyl-2 et bromo-2 méthyl-3 succiniques 59 et 60. C'est cette synthèse qui va être décrite maintenant.

Schémas de synthèses possibles :

La préparation des diesters méthyliques 59a et éthyliques 59b de l'acide α-bromo α-méthyl succinique 59c a déjà été décrite (68) et consiste en une réaction d'addition de l'acide bromhydrique gazeux sur les diesters citraconiques 63a ou 63b : en opérant à 0° dans un solvant non polaire, le cyclohexane, on obtient un bon rendement en produit d'addition. A cette température, on évite également



l'isomérisation du diester citraconique 63 en diester mésaconique 64. Ce dernier se forme dans des proportions importantes à température ordinaire et n'est pas capable de fixer l'acide bromhydrique. Les méthodes physiques disponibles à l'époque ne pouvaient permettre de distinguer entre les structures 59 et 60 pour l'ester bromé obtenu. Les auteurs (68) en s'appuyant sur des réactions analogues déjà décrites, ont admis la formation de 59 par addition Markownikoff; cette hypothèse semblait confirmée par la synthèse à partir du diester éthylique 59b de l'acide cis méthyl-7 bisdehydrodoisynolique (30) identique à un échantillon préparé par des auteurs américains (69) selon une voie différente. C'est l'examen du spectre de R.M.N. qui a permis à BLANC (3) et à nous-mêmes de montrer que le produit d'addition était en fait un mélange des composés 59 et 60.

D'autre part, il a été mentionné dès 1877 (70) que l'action d'une solution aqueuse bromhydrique sur l'acide citraconique 63c conduit à l'acide  $\alpha$ -bromo  $\alpha$ -méthyl succinique 59c. L'estérification de ce dernier devrait permettre l'accès selon une autre voie aux composés 59a ou b purs.

Les diesters 60a ou b peuvent aussi être obtenus par application d'un autre schéma réactionnel : la diazotation bromhydrique (71) de l'acide  $\beta$ -méthyl aspartique, déjà décrit (72), conduit à l'acide 60c que l'on peut également estérifier.

Nous avons donc successivement examiné ces diverses voies. En ce qui concerne le premier schéma indiqué (68) nous avons essayé de voir s'il était possible de séparer les diesters 59 et 60 obtenus ou de favoriser la formation de l'un ou de l'autre par des conditions expérimentales particulières. La deuxième voie de synthèse (71) sera également examinée. L'application de la troisième méthode citée (71,72) permet, outre la préparation des composés du type 60 et 68, une corrélation de configuration thréo-érythro avec le produit issu de la fixation anti-Markownikoff de l'acide bromhydrique sur le diester citraconique. Ceci permet de discuter ensuite la stéréochimie de l'addition ainsi déterminée, en fonction des résultats de la littérature.



Séparation des esters bromés 59 et 60 résultant de l'addition de l'acide bromhydrique gazeux sur les diesters citraconiques 63 (68)

Le produit d'addition privé éventuellement par distillation du citraconate 63, n'ayant pas réagi ou du mésaconate 64, provenant de l'isomérisation déjà observée (68), contient les diesters 59 et 60 dont les proportions sont déduites de l'intégration des spectres de R.M.N. On trouve 75% d' $\alpha$ -bromo  $\alpha$ -méthyl succinate de méthyle 59a et 25% d' $\alpha$ -bromo  $\beta$ -méthyl succinate de diméthyle 60a. De même, le diester éthylique bromé contient 72% de composé d'addition Markownikoff 59b et 28% de composé anti-Markownikoff 60b. Pour déterminer la composition de ces mélanges on se réfère au signal dû au radical de la partie succinique, apparaissant sous forme d'un singulet ou d'un doublet selon qu'il provient du composé 59 ou 60. S'avère également utile pour la détermination du pourcentage en composé 60, le doublet très déplacé vers les champs faibles correspondant au CHBr.

Dans le but d'essayer de réaliser la fixation de l'acide bromhydrique sur la double liaison du citraconate de diméthyle uniquement selon un mode normal du type Markownikoff en éliminant un éventuel mécanisme Kharasch, on a effectué le barbotage de l'acide bromhydrique à l'obscurité et en présence d'antioxygènes comme la diphénylamine ou l'hydroquinone : ces réactifs inhibent en effet totalement l'addition radicalaire d'un hydracide sur la double liaison (73). La composition finale en diesters halogénés (tableau 8) n'est pas modifiée par rapport aux expériences antérieures : on a donc admis l'absence d'effet Kharasch et l'existence parallèlement au mécanisme principal, du type Markownikoff, d'une addition ionique annexe anti-Markownikoff, favorisée sans doute par la désactivation de la double liaison.

Tableau 8 : réaction du citraconate de diméthyle 63a  
avec l'acide bromhydrique gazeux.

température	conditions expérimentales solvant	constitution du produit de réaction: rendement (%)			Proportions d'addition M ( <u>59a</u> ) et AM ( <u>60a</u> ) déterminées par R.M.N.
		<u>63a</u>	<u>64a</u>	<u>59a</u> + <u>60a</u>	
0°	cyclohexane			60	75/25
	cyclohexane à l'obscurité				
	hydroquinone 0,5 g	10		67	75/25
	diphénylamine 0,5 g			55	75/25
	hydroquinone 0,5 g + diphénylamine 0,5 g			48	82/18
0°	méthanol	86		0	
	éther		23	54	76/24
	acide acétique	20		29	85/15
	sans solvant			68	77/23
- 20°	cyclohexane	10,5		59,5	91/9

Il sera vu qu'en solution aqueuse bromhydrique, l'acide citraconique est bromhydraté uniquement suivant le processus normal Markownikoff: on pourrait expliquer ce fait en admettant que la polarité élevée du milieu favorise la fixation du brome sur le carbone le plus substitué. C'est pourquoi nous avons remplacé comme solvant des diesters citraconique, le cyclohexane par des milieux plus polaires lors du barbotage de gaz bromhydrique (tableau 8). L'éther favorise l'isomérisation du citraconate 63a en mésaconate de diméthyle 64a, peut-être à cause de la grande chaleur de dissolution de l'hydracide dans ce solvant; néanmoins le diester halogéné ainsi obtenu contient les proportions habituelles des composés 59a et 60a. Avec l'acide acétique comme solvant, bien que la réaction ne soit pas totale, la formation du produit d'addition Markownikoff 59a est favorisée par rapport aux autres expériences. Un essai réalisé sans solvant conduit aussi aux diesters bromés 59 et 60a.

L'existence dans tous les cas du produit d'addition anti-Markownikoff 60a suggère sa formation dans des conditions thermodynamiques. Effectivement, si le barbotage du gaz bromhydrique a lieu à  $-20^{\circ}$  au lieu de  $0^{\circ}$ , l'addition est très lente mais le diester halogéné obtenu ne contient plus que 9% de composé 60a (au lieu de 25%). Ce seul essai est probablement insuffisant pour qu'une conclusion rigoureuse soit déduite, mais il corrobore les résultats de différents auteurs rapportés dans un article général (74) : l'addition d'un hydracide sur une oléfine, totalement régiosélective du type Markownikoff se produit sous contrôle cinétique, pour conduire au composé qui peut aussi être le plus stable.

Comme, en fin de compte il n'était pas possible de modifier de façon satisfaisante la composition du mélange obtenu, on a cherché à séparer les isomères 59a et 60a par une distillation fractionnée avec une colonne très efficace à bande tournante en teflon. Une première rectification conduit au diester  $\alpha$ -bromo  $\alpha$ -méthyl succinique pur, passant en tête, puis à des mélanges

qui s'enrichissent progressivement en diester  $\alpha$ -bromo  $\beta$ -méthyl succinique 60a. Plusieurs distillations successives permettent d'isoler en fin de fractionnement le composé anti-Markownikoff presque pur.

Le diester éthylique 59b a aussi été obtenu avec une pureté très satisfaisante par distillation. Cette technique permet également d'accéder à des mélanges renfermant jusqu'à 60% de diester anti-Markownikoff 60b. Les distillations fractionnées n'ont pas été poursuivies jusqu'à l'obtention de 60b pur car, avec l'appareillage utilisé, un chauffage trop intense était nécessaire pour volatiliser le diester bromé assez labile.

Le refroidissement à  $- 30^\circ$  pendant plusieurs heures de l' $\alpha$ -bromo  $\beta$ -méthyl succinate de diméthyle 60a dont la pureté est au moins égale à 80% provoque une complète prise en masse, sans que puisse être éliminé le liquide résiduel. Une solidification analogue se produit par ensemencement de proche en proche à basse température des mélanges 59a + 60a de plus en plus riches en composé Markownikoff. Nous avons donc essayé de réaliser des séparations par cristallisation fractionnée dans divers solvants à partir d'un mélange renfermant 52 et 48% de 59a et 60a. Si le rendement de ces cristallisations paraît satisfaisant, l'enrichissement en composé anti-Markownikoff est peu important, en raison de la formation probable de solutions solides. Cette technique n'est donc pas utilisable comme méthode de séparation.

Nous avons également testé les autres voies d'accès aux composés 59 ou 60. Tout d'abord, la bromhydratation en solution aqueuse de l'acide citraconique (70) confirme la structure de 59 :

Addition de l'acide bromhydrique aqueux sur l'acide citraconique :

On a tenté de reprendre la préparation ancienne et très sommairement décrite (70) de l'acide  $\alpha$ -bromo  $\alpha$ -méthyl succinique 59c par action de l'acide

bromhydrique fumant sur l'acide citraconique 63c. Des cristaux précipitent lentement et plusieurs semaines sont nécessaires à l'obtention d'une quantité appréciable de l'acide 59c. De plus l'isolement de diacide halogéné est difficile en raison d'une décomposition spontanée en acides mésaconique 64c et bromhydrique. Les essais de recristallisation n'ont été satisfaisants, ni avec l'eau comme solvant, ni avec une solution aqueuse diluée d'acide bromhydrique. Cependant l'estérification du diacide 59c utilisé rapidement à l'état brut, à l'aide d'un diazoalcane, conduit aux diesters 59a ou 59b souillé d'une petite quantité de mésaconate 64a ou 64b, séparables par distillation.

En conclusion il semble que cette méthode conduise à des échantillons purs mais soit difficilement utilisable dans un but préparatif.

En ce qui concerne l'addition anti-Markownikoff de l'acide bromhydrique sur les diesters citraconiques, on devrait attendre la formation des isomères 60 et 68 érythro et thréo. La synthèse de ces diastéréoisomères à partir d'acides aminés a permis d'établir sans ambiguïté la stéréochimie du produit d'addition.

Synthèse des diesters 60 et 68 à partir d'acides aminés et comparaison avec le produit d'addition anti-Markownikoff.

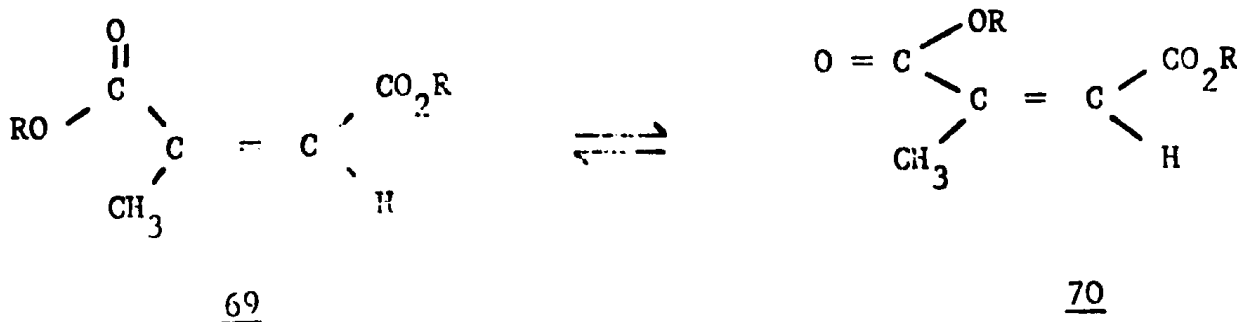
On a repris la synthèse (72) des diastéréoisomères 66 et 67 des acides  $\beta$ -méthyl aspartiques (schéma 4). En condensant l'acétyl-amino malonate d'éthyle et l' $\alpha$ -bromo propionate d'éthyle, on obtient le composé 65, puis par hydrolyse les acides 66 et 67 séparés par cristallisation fractionnée. La diazotation en présence d'acide bromhydrique conduit respectivement aux diacides bromés 60c et 68c érythro et thréo avec rétention de configuration. Ceux-ci sont transformés en diesters 60a et 68a par action du diazométhane. Sur les spectres de R.M.N., le doublet correspondant au radical méthyle est centré à 1,25 p.p.m. pour le composé érythro 60a et à 1,4 p.p.m. pour l'isomère thréo 68a. On démontre ainsi que l'action du gaz bromhydrique sur la molécule de diester 61a

conduit au seul composé érythro 60a, par addition stéréospécifique antiparallèle.

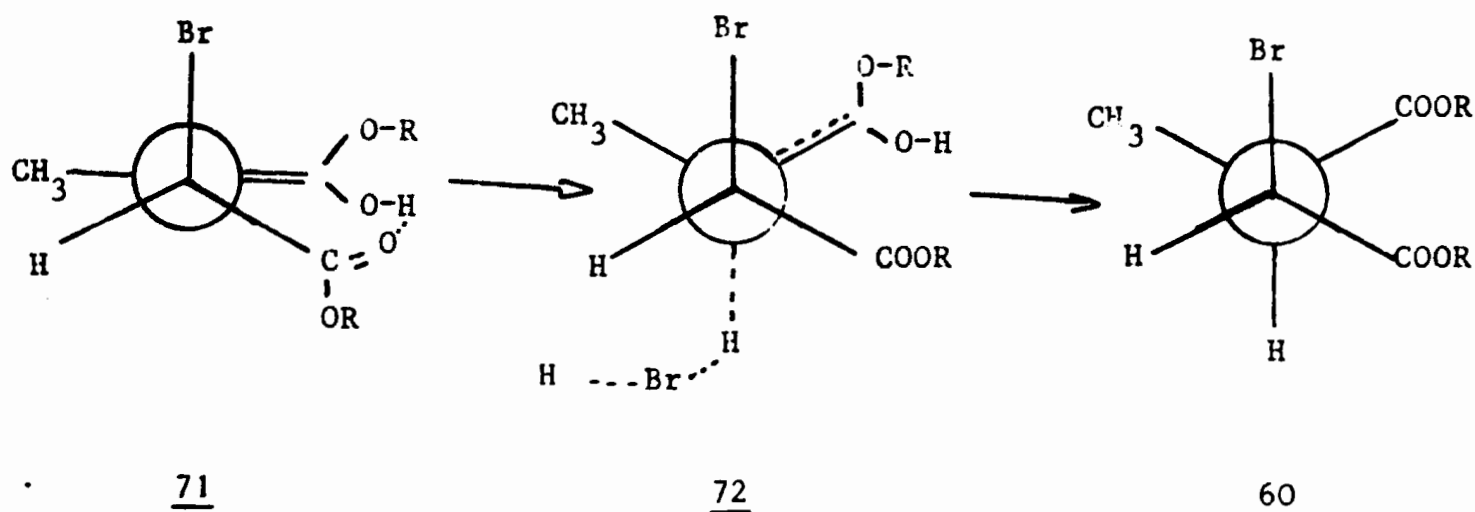
On a toutefois vérifié que la sélectivité de cette réaction n'était pas due à une isomérisation de 68a en 60a, se produisant lors des rectifications. Cette hypothèse était plausible puisque INGOLD (75) a observé une transformation du (+) dibromo-2,5 adipate d'éthyle en composé méso, lente à la température ordinaire, mais rapide pendant les distillations sous vide. La R.M.N. montre que l'isomère thréo 68a chauffé pendant 20 H à 100° en tube scellé est parfaitement stable.

Discussion sur la stéréochimie de l'addition de l'acide bromhydrique.

Pour comprendre la stéréospécificité de l'addition anti-Markownikoff qui vient d'être démontrée, on peut se référer aux études de FAHEY et coll. (76). Ces auteurs confrontent les résultats obtenus par d'autres équipes à leurs recherches personnelles concernant la cinétique et la stéréochimie de la réaction des maléate et fumarate d'éthyle avec l'acide chlorhydrique dissous dans l'acide acétique. Par analogie, il s'agirait dans le présent travail d'une addition -1,4 de l'hydracide sur le diester citraconique, suivie d'une étape lente, à savoir la cétonisation de l'adduit obtenu catalysée par l'acide bromhydrique. La cétonisation est stéréosélective (76,77) ou stéréospécifique (78). Les raisons exactes de cette sélectivité ne sont pas connues; cependant des arguments d'ordre stérique et conformationnel sont proposés par FAHEY (76,79) et VAUGHAN (78). On peut effectivement envisager (76) le diester citraconique sous la conformation 69 favorisée par rapport à 70 à cause de la répulsion stérique entre les groupements



alkoxy et carboalkoxy. L'addition-1,4 de l'hydracide conduit à un énol dont un énantiomère est représenté par la projection de Newman 71. L'attaque de



l'adduit 71 par une molécule d'acide bromhydrique qui assiste la cétonisation a lieu du côté le moins encombré, en anti par rapport au brome et permet la formation de 60. Ceci implique un empêchement à la rotation au niveau de l'énol 71, ce qui est conciliable avec une inhibition stérique importante et la stabilisation de ce rotamère par liaison hydrogène. Cette interprétation nous semble plus plausible qu'une préférence parmi les états de transition proposée par d'autres auteurs (77). En l'occurrence 72 représente l'état de transition et ne paraît pas privilégié. D'autre part, les résultats obtenus montrent que si le système possède une énergie suffisante, à température ordinaire, la rotation de l'énol a probablement lieu mais elle est suivie (68) d'une débromhydratation engendrant le diester mésoaconique trans.

En conclusion, ont été mises au point plusieurs méthodes d'accès à des diesters méthyl-succiniques bromés, ultérieurement utilisés au laboratoire (67). On a montré que l'addition électrophile de l'acide bromhydrique sur les diesters

citraconiques conduit au produit majoritaire du type Markownikoff et au composé anti-Markownikoff érythro provenant d'une addition stéréospécifique anti. On peut raisonnablement penser que ce diastéréoisomère est obtenu pour des raisons de stabilité.

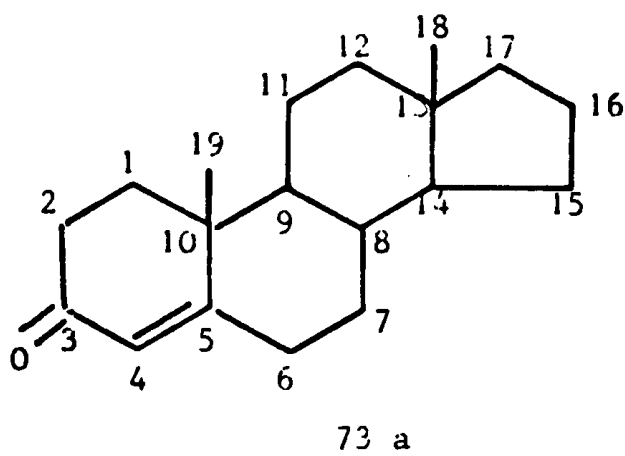


CHAPITRE IV

REDUCTION CHIMIQUE ET ELECTROCHIMIQUE DE L'ANDROSTENE-4 ONE-3.

STEREOCHIMIE DES PRODUITS DE COUPLAGE.

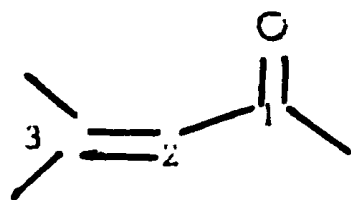
Le but du travail qui va être décrit maintenant est d'étudier la réduction duplicative de  $\Delta$ -4 céto-3 stéroïdes, en particulier en déterminant la configuration des glycols-1, 2 dimères obtenus. Ce problème déjà envisagé par Y. GUICHON et B. GASTAMBIDE (80) n'a pas été résolu de manière définitive. Le substrat utilisé pour cette étude est l'androstène-4 one-3 73 a, choisi à cause de l'absence d'autres fonctions et de chaîne latérale en position 17.



#### RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE ET BUT DU TRAVAIL ENTREPRIS

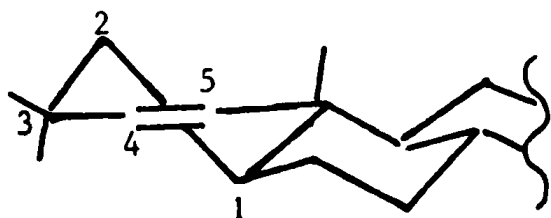
Les réductions chimiques et électrochimiques de cétones ou aldéhydes  $\alpha,\beta$ -éthyléniques consistent en des réductions de la double liaison sans attaque du carbonyle (81, 82), ou en des réactions d'hydro-dimérisation conduisant à des dérivés bifonctionnels de trois types, suivant que la jonction s'établit entre les pôles 1-1', 3-3' ou 1-3' des composés de départ :

$\alpha$ -glycols,  $\epsilon$ -dicétones et dérivés,  $\gamma$ -cétols et dérivés.



Les nombreux travaux qui concernent ces réactions sont rapportés dans la thèse de Mme TOUBOUL (81). Nous rappellerons donc uniquement les résultats qui permettent de situer notre travail. Toutes les études effectuées montrent que l'évolution de la réaction, réduction simple ou réduction-couplage est sensible à la structure des substrats et aux conditions expérimentales. Le modèle stéroïde choisi permet d'observer un couplage 1-1' prépondérant ou exclusif conduisant aux diols-1,2 que nous voulons étudier ; les deux autres types de dimérisation sont en minorité ou inexistantes à cause de l'encombrement stérique du pôle 3 de l'énone utilisée (83). Ces glycols peuvent être obtenus selon différentes techniques : certains auteurs (81, 84) estiment que la réduction par l'amalgame de sodium donne des résultats comparables à la réduction électrolytique. La dimérisation a lieu également en présence de zinc ou de magnésium attaqués par l'acide acétique (81) ; comme métal on emploie également le couple zinc-cuivre (85). Enfin, il faut signaler la possibilité d'une réduction photochimique : par exemple, au cours de l'examen du comportement de l'androsténone 73 sous l'action de la lumière ultraviolette, BUTENANDT et coll. (86) isolent 3,5 % de pinacol dimère.

En ce qui concerne la stéréochimie du couplage, on rappelle que trois diols-1, 2 diastéréoisomères peuvent théoriquement être obtenus au cours de la réduction. Pour deux d'entre eux, il existe un axe de symétrie



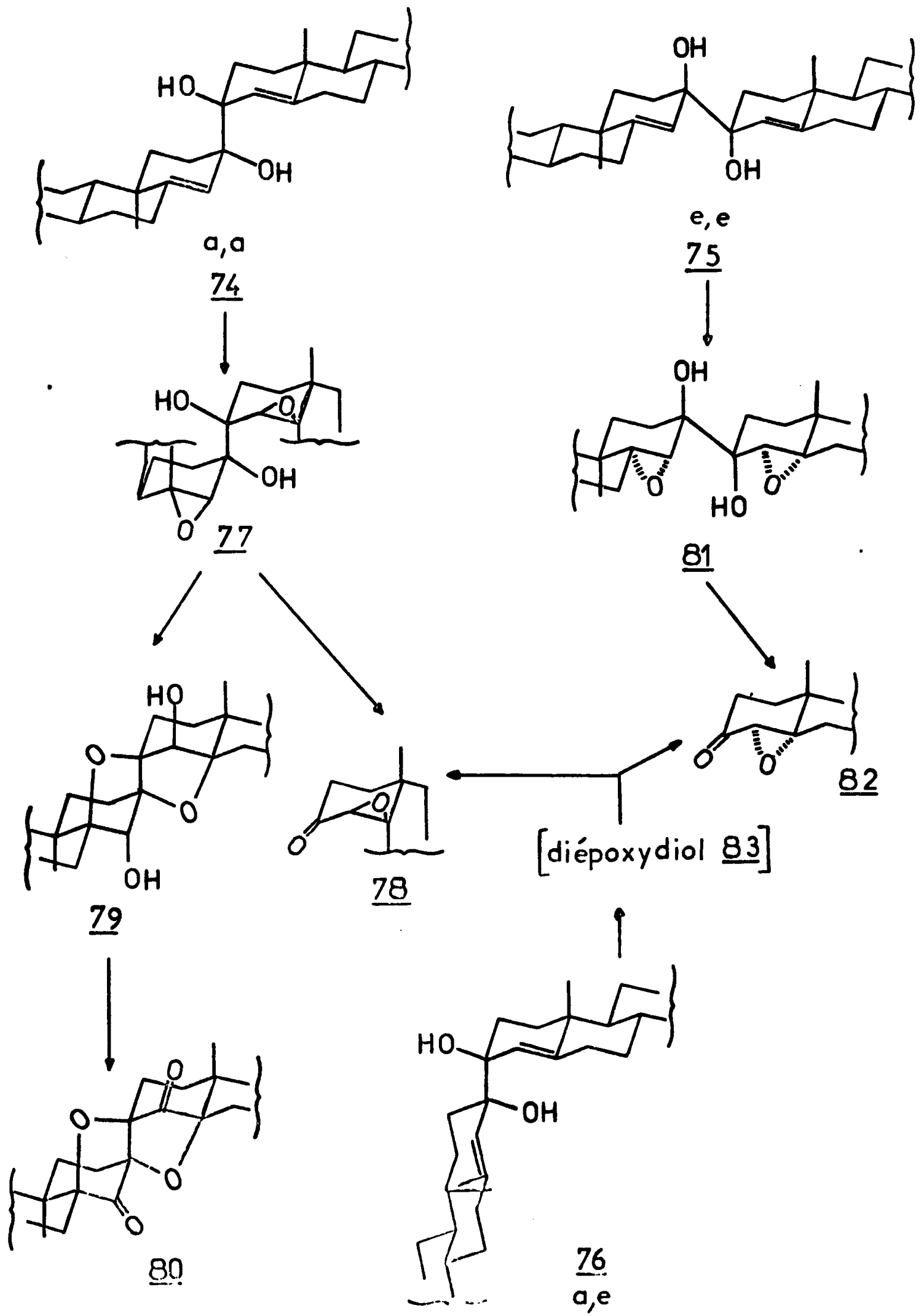
dans la molécule quand les groupes OH en 3 et 3' sont tous deux pseudo-équatoriaux ou pseudo-axiaux.

Pour le troisième isomère, il n'existe plus de symétrie car un hydroxyle est pseudo-axial et l'autre pseudo-équatorial. Ces possibilités sont représentées par les formules 74, 75, 76 sur le schéma 5 et on adoptera dans ce travail la terminologie a-a, e-e et a-e pour les trois isomères en considérant les diverses configurations possibles pour la jonction carbone-carbone entre les cycles A et A'. LUND (87) a décrit sommairement la séparation des deux glycols isomères obtenus par réduction électrochimique d'énonés stéroïdes en précisant certaines constantes physiques mais non les configurations. Par contre, BLADON et CORNFORTH (88) ont proposé une jonction a-a, 74 b pour le diol unique qu'ils ont obtenu en réduisant la cholestène-4 one-3 73 b par les métaux ou par électrolyse. Cette affirmation repose sur les observations suivantes : par action de l'acide perbenzoïque sur le diol, il y a formation d'un diépoxyde-diol 77 b, dont la dégradation par le tétracétate de plomb conduit à l'époxy-4 $\beta$ , 5 $\beta$  cholestanone-3 78 b. On sait maintenant que l'époxydation des alcools allyliques est assistée par l'hydroxyle (89) et entraîne la formation stéréospécifique ou sélective de l'oxirane sur la face où se situe la fonction alcool. Ce groupement OH serait donc bien en position pseudo-équatoriale. D'autre part, l'action de l'acide perchlorique sur 77 b conduit à une double cyclisation par attaque nucléophile intramoléculaire du carbone époxydique : il y a ainsi formation du ditétrahydrofurane-diol 79 b qui par oxydation chromique engendre un ditétrahydrofurane dicétonique 80 b ; ce dernier réduit en présence d'aluminohydrure de lithium régénère 79 b. Le réarrangement 77 b  $\rightarrow$  79 b nécessite une jonction a-a.

Les expériences de BLADON et CORNFORTH ont été reprises par Y. GUICHON (80) à partir de la cholestène-4 one-3 et de nombreuses autres énonés stéroïdes. Y. GUICHON a trouvé que la réduction par le magnésium et l'acide acétique conduit au pinacol 74 b classique à jonction a-a, déjà

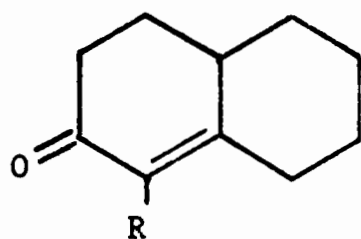
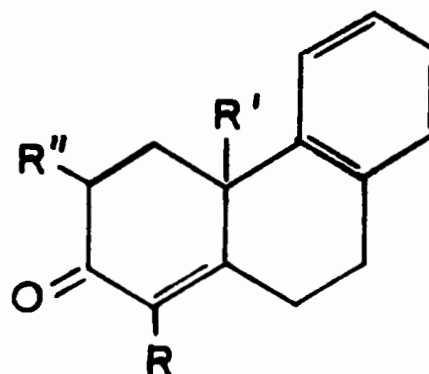
### Schéma 5

73 a: série de l'androstane  
b: série du cholestane



isolé par BLADON et CORNFORTH et par d'autres auteurs. Par électrolyse de la cholesténone Y. GUICHON a obtenu, en plus du glycol "classique", un autre diol 75 b "non classique", supposé e-e. La symétrie des diols 74 b et 75 b est certaine si l'on considère les signaux uniques donnés par les protons éthyléniques en RMN ; les signaux correspondant aux méthyles 18 et 19 paraissent également uniques mais ne peuvent être attribués avec certitude puisque la chaîne latérale en position 17 donne de nombreux pics. D'autre part l'époxydation (80) du diol "non classique" conduit à un diépoxydiol 81 b également attaqué par le tétracétate de plomb, et l'époxycétone 82 b bien connue, de configuration  $\alpha$  est ainsi obtenue.

Et enfin Mme TOUBOUL (81) a isolé les trois diols correspondant à une série d'énones du type 83 et 84.

8384

Leur stéréochimie n'a pas été établie avec certitude, mais a été discutée d'après les valeurs des déplacements chimiques des protons hydroxyliques en RMN : en effet le proton hydroxylique à direction axiale résonne à champ plus fort que le proton à direction équatoriale ceci par effet d'anisotropie magnétique (90) et en raison d'une moindre accessibilité par le solvant. On trouve beaucoup d'applications de ces observations concernant les cyclohexanols secondaires (91) mais relativement peu d'études concernant les cyclohexanols tertiaires, quoique cette technique semble également utili-

sable (92). Si l'on emploie le diméthylsulfoxyde pour dissoudre le composé étudié en RMN, il se produit une solvatation importante qui déplace les signaux des protons hydroxyliques dans une région du spectre pauvre en autres pics (93). Actuellement, la configuration des diols n'est donc pas établie avec certitude, car les preuves apportées par RMN n'ont pas été vérifiées par voie chimique (81) ; d'autre part (80) des doutes sont émis sur le traitement en milieu acide des diépoxydiols 77 et 81. En effet, dans ces conditions, il peut se former un carbocation sur le carbone 3 possédant un hydroxyle tertiaire et une épimérisation à ce niveau n'est pas à exclure. La difficulté réside dans la manipulation de ces composés qui manquent de stabilité et sont très peu solubles. Ce travail a été réalisé dans la série de l'androstane ce qui simplifie l'interprétation des spectres de RMN au niveau des méthyles 18 et 19. Nous nous sommes efforcés de réunir des preuves physiques et chimiques.

#### PREPARATION DES PRODUITS DE DEPART ET DE REFERENCE

Pour la préparation de l'androstène-4 one-3, le produit de départ est la déhydroépiandrostérone 85, réduite par Wolff-Kischner pour obtenir l'androstène-5 ol-3 $\beta$  86. Une oxydation d'Oppenauer par l'isopropylate d'aluminium et la cyclohexanone (86), transforme ce composé en l'énone 73a désirée. L'époxydation de 73a par l'eau oxygénée en milieu basique (94) devait, selon les auteurs, conduire uniquement à l'époxy-4, 5 androstanone-3 de configuration  $\beta$ . Cependant, nous avons pu isoler à partir des eaux-mères, par chromatographie sur couche mince environ 5 % d'époxy-4 $\alpha$ , 5 $\alpha$  androstanone-3 82 a.

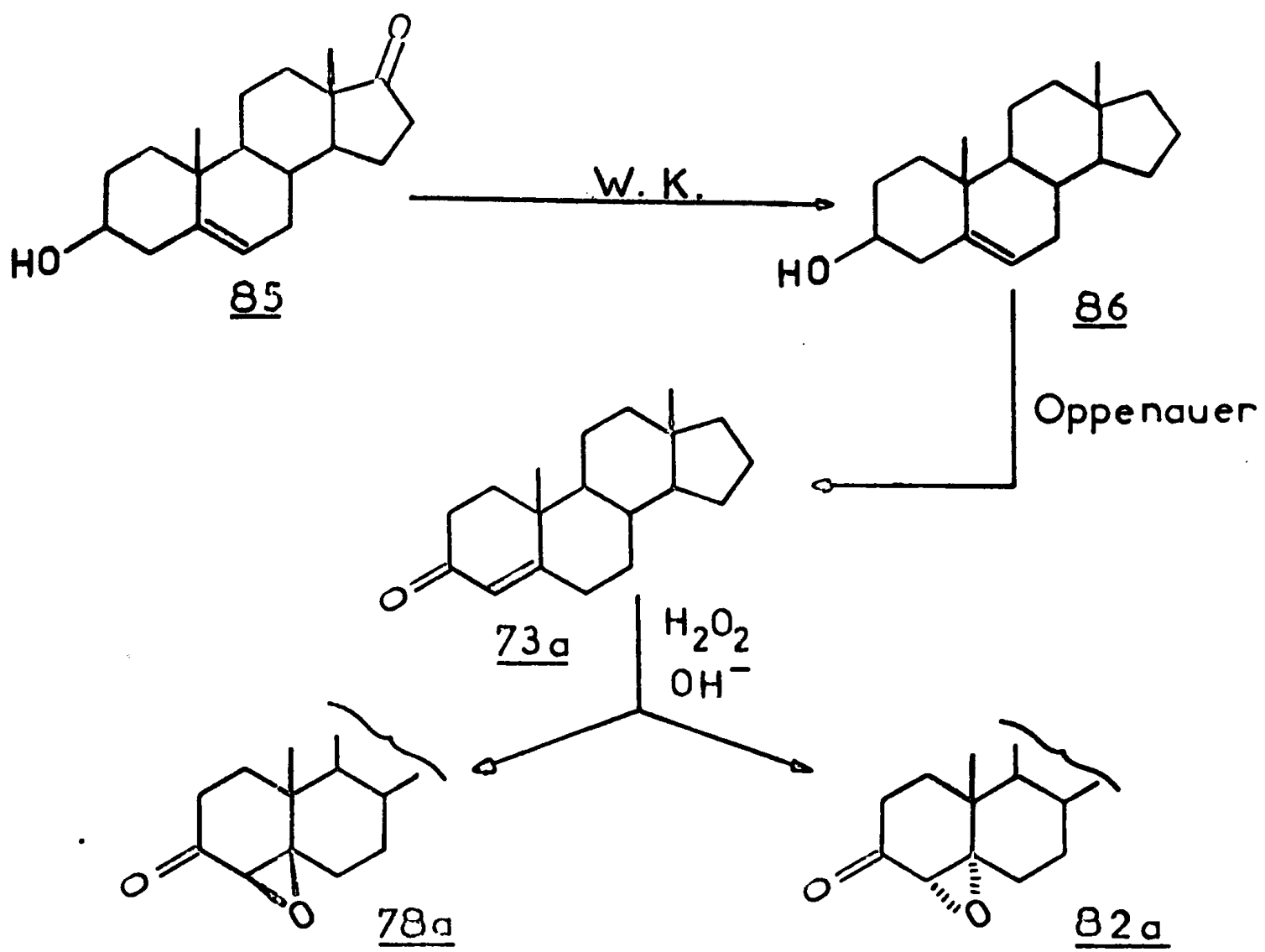


Tableau 9 : Composition des mélanges obtenus par réduction  
 duplicative de l' androsténe-4 one-3. Identification par R.M.N.

Mode de réduction	α-diols obtenus		
	<u>74 a</u>	<u>75 a</u>	<u>76 a</u>
Mg/AcOH	65 %	8	déTECTÉ (C.C.M.)
Na/Hg	38	6	14
électrolyse	43	5	19
Signal (RMN) des méthyles (CDCl <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub> - 18 CH <sub>3</sub> - 19	0,70 1	0,73 1,02	0,73 0,95 et 1,04
Signal (RMN) des protons éthyléniques (CDCl <sub>3</sub> ) δ, ppm	5,30	5,50	5,38 et 5,55
Position des protons hydroxyliques	4,2	insol.	3,71 et 3,57



Pour la réduction de l'androstène-4 one-3, nous avons repris les diverses méthodes décrites par Y. GUICHON (80) dans la série de la cholesténone. Les diols sont isolés par précipitation et filtration, puis séparés par chromatographie rapide sur colonne de silice et purifiés sur chromatoplaques. Les rendements en composés obtenus sont rapportés dans le tableau 9.

Au cours de la réduction par le couple magnésium-acide acétique, on opère à reflux dans un milieu hydroalcoolique et obtient les diols symétriques 74a, classique a-a et 75a, non classique e-e avec des rendements respectifs de 65 % et 8 %. Le diol dissymétrique 76a est détecté mais non isolable. De plus, le milieu acide favorise la déshydratation du glycol en tétraène qui est le deuxième produit principal de réduction.

Le reflux d'une solution alcoolique d'androsténone au contact d'amalgame de sodium à 2% conduit au mélange des trois diols et à plusieurs autres produits non identifiés.

L'électrolyse est effectuée en milieu hydroalcoolique en présence d'acétate de sodium, à un potentiel assez élevé (70 à 80 volts). La cathode est en mercure, l'anode en platine et la température maintenue aux environs de 25-30°. Ici encore, on observe la formation des trois diols, dans des proportions comparables à celles obtenues avec l'amalgame de sodium.

Les analyses spectrales concordent avec les structures proposées pour les diols 74, 75, 76.

En infra-rouge, on note une fréquence de vibration  $\nu_{O-H}$  libre à  $3619 \text{ cm}^{-1}$  pour le composé 75 a où les hydroxyles sont pseudo-axiaux et à  $3614 \text{ cm}^{-1}$  pour le diol 74 a possédant les hydroxyles pseudo-équatoriaux. Or, on sait (95) que cette fréquence est plus élevée pour un hydroxyle en position axiale qu'en position équatoriale et que cette observation est également applicable aux alcools cyclohexéniques (96). En RMN, on observe

comme attendu, une symétrie pour les composés 74 et 75 et une dissymétrie pour 76, ceci aussi bien pour les signaux dus aux protons éthyléniques en 4 et 4', que pour les pics issus des méthyles en position 19. On a également étudié le déplacement du pic donné par les protons hydroxyliques en ajoutant du diméthylsulfoxyde au deutériochloroforme (81). On a utilisé le deutériochloroforme pour des raisons de solubilité et vérifié que le signal considéré ne varie pas avec la concentration. On retrouve une dissymétrie pour le composé 76 a : résonance de deux protons O-H à 3,57 et 3,71 ppm. Pour le diol 74 a où les hydroxyles sont supposés pseudo-équatoriaux, les protons hydroxyliques subissent effectivement un fort déblindage comparable à celui obtenu dans les autres séries (81), avec présence d'un seul signal à 4,2 ppm. En spectrographie de masse, on n'observe pas le pic moléculaire à 546, mais une première fragmentation à  $M-H_2O$  et des fragments importants à  $M-2H_2O$  et à  $M/2$ . Toutefois on observe la présence d'une petite quantité d'impureté ( $M = 622$ ) pour les diols 75 a et 76 a qui sont cependant homogènes en chromatographie sur couche mince.

D'autre part les trois glycols sont scindés par le tétracétate de plomb et régénèrent l'androsténone 73 a avec un bon rendement.

#### ETUDE DE LA CONFIGURATION DES DIOLS-1, 2 PAR VOIE CHIMIQUE

Nous nous sommes efforcés d'appliquer le schéma proposé par BLADON et CORNFORTH (88) aux trois diols isolés.

L'époxydation est effectuée par l'acide m.chloroperbenzoïque en solution dans le benzène. L'isolement des composés a présenté quelques difficultés en raison de la cyclisation aisée du diépoxydiol 77 a et de l'instabilité

des deux autres produits analogues. Le peracide en excès et l'acide obtenu dans la réaction sont donc éliminés par dissolution dans de l'alcool. Les époxydiols insolubles précipitent et on obtient ainsi les composés 77 a et 81 a. Le diépoxydiol 83 a se forme également : il est homogène en chromatographie sur couche mince et différent de 77 a ou 81 a ; mais, jusqu'ici, il n'a pas été possible d'isoler ce composé à l'état pur, car il se produit une dégradation ou une réaction décrite ultérieurement.

Par action du tétracétate de plomb sur les diépoxydiols, on retrouve les résultats de BLADON (88) ou de Y. GUICHON (80) en ce qui concerne les produits issus des diols symétriques : le composé 77 a qui posséderait les hydroxyles pseudo-équatoriaux conduit à l'époxycétone 78 a, déjà décrite (94) et de configuration  $\beta$  pour l'oxiranne. Le composé 81 a pour lequel les hydroxy- : les seraient pseudo-axiaux fournit par scission l'époxycétone 82 a de configuration  $\alpha$ , non décrite semble-t-il. La coupure par le tétracétate de plomb du composé dissymétrique 83 a utilisé à l'état brut, entraîne la formation en quantités égales, d'après la RMN des époxycétones 78 a et 82 a.

Ces faits expérimentaux sont en accord avec les structures proposées pour les diols si on admet que l'époxydation est assistée par l'hydroxyle.

Si les diépoxydiols sont soumis à l'action de l'acide perchlorique dilué dans du tétrahydrofuranne, on peut isoler à partir du composé classique 77 a et avec un rendement quantitatif un produit de cyclisation pour lequel nous conservons la structure d'un dihydroxytétrahydrofuranne 79 a déjà proposée par BLADON. Cette structure est en accord avec les spectres IR, de RMN et de masse. Quand le diépoxydiol 81 a est traité dans les mêmes conditions, on observe la formation d'au moins cinq produits dont aucun n'est identique à 79 a, d'après la chromatographie sur couche mince. Quant au com-

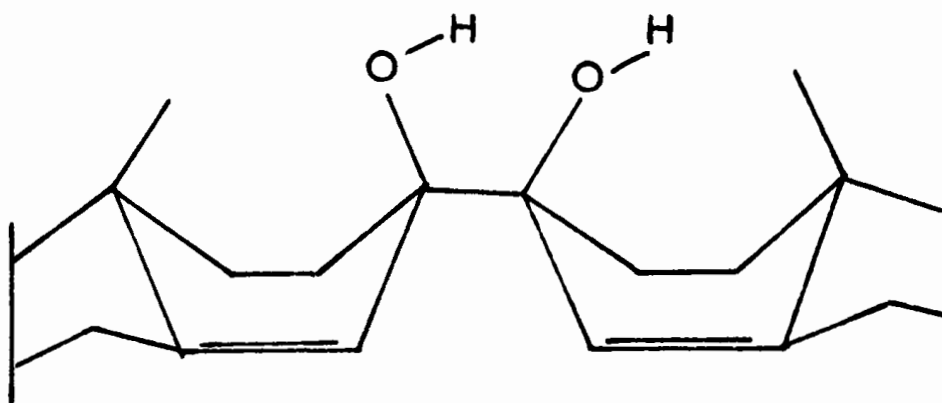
posé 83 a il s'est trouvé en partie dégradé et en partie cyclisé en 79 a au cours des tentatives d'isolement.

D'autre part il est important de signaler que lors des essais d'extraction du diépoxydiol 77 a du milieu acide de la réaction, on a pu mettre en évidence sa transformation en 79 a par traitement alcalin. Cette transformation est partielle si la solution brute benzénique est traitée par l'hydrogénocarbonate de sodium à 5 %, ou totale si la même solution est agitée pendant 10 minutes au contact d'hydroxyde de calcium solide.

Cette cyclisation 77 a → 79 a en milieu basique constitue un argument en faveur de la stéréochimie proposée par BLADON et CORNFORTH (88) pour le diol classique. L'hypothèse d'une cyclisation possible dans le seul cas d'une configuration a,a 77 est vérifiée par l'examen des modèles moléculaires et ne peut être mise en doute (80) qui si on envisage une épimérisation au niveau des carbones 3 et 3' précédant la réaction. L'intermédiaire carbocationique nécessaire à l'épimérisation est susceptible d'apparaître en milieu acide, mais non en présence d'une base ; or la cyclisation observée 77 a → 79 a a lieu indifféremment dans les deux milieux. D'autre part le traitement acide de 81 a ne donne pas une réaction simple, tandis que 77 a est transformé quantitativement en un seul produit. Il reste cependant une certaine ambiguïté au niveau du comportement du diépoxydiol 83 a mais non au niveau de la stéréochimie du diol 76 a dissymétrique dont il est issu.

La formation du diol classique 74 de façon prépondérante ou unique suggère certaines remarques sur la conformation du cycle A. Si on admet une forme demi-chaise, une molécule stéroïde est reliée à l'autre ensemble tétracyclique par une liaison pseudo-axiale. Par contre une conformation bateau éviterait cette position pseudo-axiale et ne serait pratiquement pas déformée,

bien qu'il se crée une forte interaction 1-4. En solution diluée à 1 % dans le tétrachlorure de carbone, les composés 74 a et 75 a présentent respectivement des bandes d'absorption infra-rouge à 3550 et 3570  $\text{cm}^{-1}$  caractéristiques d'une liaison hydrogène intramoléculaire. On élimine la probabilité d'une liaison OH- $\pi$  à cause de l'importance de la différence  $\Delta\nu$  entre les fréquences de vibration  $\nu_{\text{OH}}$  libre et  $\nu_{\text{OH}}$  associé ; ces variations  $\Delta\nu$  observées sont respectivement de 64 et 49  $\text{cm}^{-1}$  pour les diols 74 a et 75 a. La rotation entre les carbones 3 et 3' peut avoir lieu dans le cas du glycol 75 a et elle permet d'envisager un rotamère où se forme une liaison hydrogène. Il n'est pas possible d'envisager le même type de rotamère dans le cas du diol 74 a si les cycles A sont des demi-chaînes car les deux ensembles stéroïdes seraient éclipsés. Par contre, si on adopte la conformation bateau pour les cycles A on peut obtenir un rotamère 87 où se forme une liaison hydrogène.

87

Par application de la formule empirique de KUHN (97) permettant de déterminer la longueur de la liaison hydrogène à partir de la valeur  $\Delta\nu$  précédemment définie on trouve une distance de 1,84 Å compatible avec l'examen des modèles moléculaires.

Il paraît toutefois anormal de constater la stéréospécificité de l'époxydation sur la face  $\beta$  de la molécule. Si l'assistance de l'hydroxyle est favorisée dans le cas d'une conformation bateau, l'encombrement stérique devient très important. Pourtant il semble que cette forme bateau soit conservée après la réaction car sur le spectre infra-rouge en solution diluée à 1 % dans le tétrachlorure de carbone du diépoxydiol 77 a, on observe dans la région des hydroxyles une seule fréquence de vibration  $\nu_{OH}$  associé à  $3575 \text{ cm}^{-1}$ . Même s'il s'agit d'une liaison entre l'hydroxyle et l'oxiranne, il est nécessaire que le cycle A soit sous forme bateau.

Au cours de ce travail, on a apporté un certain nombre d'arguments permettant de confirmer la stéréochimie proposée par plusieurs auteurs (80, 81, 88) pour les diols obtenus par réduction chimique ou électrochimique des énones stéroïdes. Les cycles A dans le composé 74 prépondérant obtenu possèdent probablement une conformation bateau et leur jonction a sans doute lieu à partir d'un état de transition privilégié.

## CONCLUSION

Ce travail a consisté en l'étude d'une réaction de REFORMATSKY inhabituelle appliquée à différents esters dont la partie O-alkyl est activée par des groupements aromatiques. Il se produit une scission alkyl-oxygène conduisant à de nombreux composés identifiés pour la plupart. Après examen des divers mécanismes possibles, on a pu montrer l'existence simultanée de deux processus de scission radicalaire et ionique chez les esters de benzhydryle. On a également mis en évidence une réaction originale entre le radical benzhydryle formé et le bromacétate d'éthyle-zinc préparé "in situ" en présence d'un excès de métal. Malheureusement cette réaction ne semble pas généralisable.

On a également synthétisé divers diesters succiniques  $\alpha$ -bromés portant un méthyle sur le carbone  $\alpha$  ou  $\beta$ . On a pu montrer que la fixation de l'acide bromhydrique gazeux sur la double liaison des diesters citraconiques est régiosélective du type Markownikoff ; on observe la formation en plus de ce produit d'addition prépondérant, du composé anti-Markownikoff résultant d'une attaque de l'hydracide spécifiquement antiparallèle.

Enfin des preuves physiques et chimiques ont été apportées lors de l'étude de la configuration des diols-1, 2 issus de l'hydrodimérisation chimique ou électrochimique d'une énone stéroïde conjuguée.

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un microscope à platine chauffante Leitz et les points de fusion en instantané avec un bain d'huile Büchi (fusion en 15 s.).

Les spectres IR, UV et de RMN ont été respectivement enregistrés sur appareil Perkin-Elmer 521 (nombres d'ondes en  $\text{cm}^{-1}$ ), Spila-Leres ou Beckman DK-2A (longueurs d'onde en nm) et Varian A-60 ( $\delta$  p.p.m.; TMS interne). Les spectres de masse ont été obtenus sur un spectromètre Bell et Howel 21-490 à la Faculté de Pharmacie de Reims ou MS 9 à la Faculté de Pharmacie de Lyon. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés avec un polarimètre Jouan Roussel 79 SA-1. (concentrations en  $\text{g}/\text{cm}^3$ )

Pour la chromatographie gaz-liquide (C G L) on a utilisé un appareil F. and M. (détection par ionisation de flamme) et une colonne (10 pieds, 1/8 pouce) contenant de la silicone  $\text{SE}_{52}$  à 5% sur chromosorb Z. Les chromatographies sur couche mince analytiques (CCM, 0,25 mm) et préparatives (CCE, 0,5mm) sont réalisées avec du gel de silice Merck  $\text{HF}_{254} + 366$ .

Les microanalyses ont été effectuées à la Faculté des Sciences de Reims ou au Service Central de Microanalyse du CNRS.

#### REACTION DE REFORMATSKY : CONDITIONS EXPERIMENTALES ET IDENTIFICATION DES PRODUITS (CHAPITRE I).

Pour les réactions de REFORMATSKY, on utilise un zinc en poudre grossière et irrégulière en provenance de la Sté Vieille Montagne. Il s'agit d'une limaille dont la granulométrie maximum est de 150 mesh. Quand on précise "zinc électro" le métal a une pureté supérieure à 99,6%. Le bromacétate d'éthyle est un produit Prosynor purifié par distillation. Les chromatographies sur colonne sont réalisées avec, comme adsorbant de l'alumine Prolabo, d'activité II et traitée par l'acide chlorhydrique selon (98). Pour toutes les opérations on respecte les normes suivantes : le poids d'adsorbant correspond à 40 fois celui de la substance à chromatographier et la colonne est choisie de façon à ce que sa hauteur représente 10 à 15 fois son diamètre.

Mode opératoire général utilisé pour les réactions de REFORMATSKY : On dissout 15 millimoles d'ester 1 et 37,5 millimoles de bromacétate d'éthyle dans 15  $\text{cm}^3$



de xylène (ou d'autres solvants précisés, anhydres). Le mélange est versé dans un tube à essais (ø intérieur : 32 mm) placé dans un bain d'huile à 100°. On ajoute de 180 à 200 g de zinc en fine limaille non activé. La température est progressivement portée à 110° et maintenue pendant 16 h. L'hydrolyse du produit réactionnel est effectuée au moins 3 fois par de l'eau, un mélange [eau : 450 cm<sup>3</sup>, dioxanne : 500 cm<sup>3</sup>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> : 50 cm<sup>3</sup>], en présence d'éther. Le zinc est filtré sur verre fritté et lavé à l'eau et à l'éther. Un lavage de la couche organique par la potasse N/4 permet d'extraire l'acide 2 et la plupart des composés d'autocondensation de l'ester bromé. Le rendement en acide benzoïque 2a est déterminé après sublimation d'une petite quantité de la masse brunâtre obtenue à 80°/12mm. Les produits neutres de la réaction sont étudiés par C G L à l'état brut et en solution dans le xylène. La séparation de ces produits est effectuée par chromatographie sur colonne d'alumine à partir de l'huile obtenue après élimination du xylène par entraînement à la vapeur d'eau. Les diverses substances sont éluées dans l'ordre suivant :

- les hydrocarbures 36, 38 ou 40, produits de réaction avec le solvant, avec comme éluant l'éther de pétrole.
- les éthers-oxydes 33 et 34 sont obtenus mélangés au tétraphényléthane, avec éther de pétrole-tétrachlorure de carbone.
- le diphenyl-3,3 propionate d'éthyle 5, avec le benzène.
- puis les résidus huileux dont on extrait par cristallisation les composés de condensation 35 et 36, avec le chloroforme et l'éther.

#### Identification des produits de la réaction de REFORMATSKY

##### Réaction avec le solvant :

Le diphenyl [diméthyl-2',4' phényl-] méthane 32, élué par l'éther de pétrole a les caractéristiques suivantes :

F = 59-60°	Litt (99) : 59-60°
IR (CHCl <sub>3</sub> )	: 1618, 1600, 1493, 1400.
Analyse C <sub>21</sub> H <sub>20</sub>	: Calc. % : C 92,60      H 7,40
Tr.	: 92,78                      7,49

Il est identique au composé synthétisé par réaction de Friedel et Crafts avec le m.xylène selon le mode opératoire suivant : dans un tube à essais sont versés 6 mmol. de bromure de zinc, 3 mmol. de bromure de benzhydryle et 3 cm<sup>3</sup> de xylène.

La température progressivement portée à 110° est maintenue pendant 16 h. Après hydrolyse et extraction on isole les carbures à l'état brut, qui sont cristallisés dans 8 volumes d'un mélange acétone-méthanol 1/1. Les résultats résumés dans le tableau 10 sont obtenus en appliquant ce mode opératoire aux xylènes purs (Prolabo) ortho, méta ou para.

Tableau 10 : réaction de Friedel et Crafts entre le bromure de benzhydryle et les divers xylènes.

Substrat	Rendement %	F	RMN (CCl <sub>4</sub> )		Analyse C <sub>21</sub> H <sub>20</sub>	
			CH(φ <sub>2</sub> )	CH <sub>3</sub>	C% 92,60	H 7,40
m.xylène	93	59-60°	5,58	2,31 et 2,14	92,50	7,46
o.xylène	82	67°5-68°5	5,35	6 H à 2,13	92,65	7,44
p.xylène	87	90-1°	5,58	2,15 et 2,11	92,73	7,54

Par analogie les structures 38 et 40 sont attribuées aux carbures provenant de la réaction appliquée aux benzoates de [ $\beta$ -naphtyl]-méthyle 37a et de cinnamyle 39a. Le [ $\beta$ -naphtyl]-1 diméthyl-2,4 benzène 38, huileux a les caractéristiques suivantes :

IR (CCl<sub>4</sub>) : 1620, 1590, 1490.

RMN (CCl<sub>4</sub>) : 4,00 (s., CH<sub>2</sub>) ; 2,28 et 2,17 (CH<sub>3</sub>-xyl).

Analyse C<sub>19</sub>H<sub>18</sub> : Calc. % C 92,63 H 7,37

Tr. 92,37 7,33

D'autre part, le cinnamyl-1 diméthyl -2,4 benzène 40, huileux également a les caractéristiques suivantes :

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 1595, 1490, 1448

RMN (CCl<sub>4</sub>) : 6,24 (massif, 2 H éthyléniques) ; 3,40 (d., J=4, -CH<sub>2</sub>-) ; 2,26 (pic large, CH<sub>3</sub>-xyl)

Analyse $C_{17}H_{18}$	:	Calc.%	C 91,84	H 8,16
		Tr.	91,57	8,16

Ethers-oxydes -

L'oxyde de benzhydryle et d'éthyle 33 provient d'une réaction de REFORMATSKY qui a duré 5 h, car on observe par C G L que les produits correspondant à un temps de réaction assez court contiennent davantage de composés volatils par rapport à la réaction type (16 h). Ces composés sont séparés par entraînement à la vapeur d'eau : à partir de 3,127 g de phase organique issue de la réaction citée, on peut entraîner 1,010 g, le résidu obtenu pesant 1,943 g. Le mélange entraîné est chromatographié sur colonne d'alumine. Par élution avec du tétrachlorure de carbone, on obtient 200 mg (6%) de 33 souillé d'impuretés. On prépare un échantillon analytique par distillation évaporative à 80/12 mm :

composé liquide

IR ( $CCl_4$ ) : 1495, 1455, 1095, 1071

RMN ( $CCl_4$ ) : 5,21 (s., H-benzhydryl) ; 4,33 (q., J=7,  $-CH_2-$ ) ;  
1,21 (t., J=7)

Analyse $C_{15}H_{16}O$	:	Calc.%	C 84,87	H 7,60
		Tr .	84,55	7,53

Ce composé est identique (IR, C G L) à un échantillon préparé par reflux d'une solution alcoolique équimoléculaire d'éthylate de sodium et de bromure de benzhydryle.

L'oxyde de dibenzhydryle 34, également présent dans toutes les réactions (C G L), mais en faible quantité, a été identifié dans le mélange obtenu après 16 h de réaction appliquée au p.nitrobenzoate de benzhydryle. La phase organique est chromatographiée sur colonne et la fraction éluee par le tétrachlorure de carbone contient le composé 34 presque pur : 427 mg (16%) F = 100 - 5°. Trois recristallisations dans 10 volumes de tétrachlorure de carbone-heptane 1/9 donnent 173 mg d'échantillon analytique :

F = 107,5 - 8°      litt. (48) : 110°

IR ( $CHCl_3$ ) : 1495, 1455, 1085, 1062, 1028

RMN (CCl<sub>4</sub>) : 5,34 (s, CH-benzhydryl)

Analyse C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>O : Calc.% C 89,11 H 6,33  
Tr. 89,12 6,20

Céto-esters de condensation

Le benzhydryl-2 oxo-3 butanoate d'éthyle 35 est obtenu en faible quantité dans toutes les réactions et pour identifier ce composé, nous avons du réunir plusieurs résidus huileux obtenus en fin de chromatographie sur colonne avec des mélanges CHCl<sub>3</sub>-éther. On laisse 35 précipiter à partir d'une solution d'heptane ensemencée avec quelques cristaux obtenus par sublimation à 80/10<sup>-3</sup> mm.

F = 84-5° litt (100) : 89-90°  
(heptane)

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 1740, 1705, 1490, 1445.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) : 4,83 et 4,50 (2 d., J=12 système AB CH-2 et CH-benzhydryl) ; 3,98 (q., J=7,5, CH<sub>2</sub> ester) ; 2,08 (s., CH<sub>3</sub>-4) ; 0,99 (t., J = 7,5, CH<sub>3</sub> ester) .

U V (alcool) : λ<sub>max</sub> = 258 ε = 452  
(alcool + 1 goutte KOH N) :  
λ<sub>max</sub> = 283 ε = 12900

Analyse C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> : Calc.% C 77,00 H 6,80  
Tr. 77,25 6,89

Des fractions huileuses éluées par le chloroforme, on peut faire précipiter par agitation avec de l'éther le benzhydryl-2 oxo-3 diphenyl-5,5 pentanoate d'éthyle 36, mélangé à d'autres produits. Les rendements reportés dans les tableaux 1, 2, 3 sont donnés après cette opération. La purification de 36 nécessite au minimum 5 recristallisations dans l'heptane ou l'oxyde d'isopropyle.

F = 127-8° (non décrit)

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 1745, 1705, 1600, 1490

RMN (CDCl<sub>3</sub>) : 4,75 et 4,45 (2 d., J=12, système AB

CH-2 et CH-benzhydryl) ; 4,44 (t., J=7, CH-5) ; 3,76 (q., J=7, CH<sub>2</sub>-ester)  
3,20 et 3,12 (2 d., J=7, CH<sub>2</sub>-4) ; 0,81 (t., J=7, CH<sub>3</sub> ester).

UV (alcool) :  $\lambda_{\max} = 258$   $\epsilon = 834$

(alcool + 1 goutte KOHN)

$\lambda_{\max} = 288$   $\epsilon = 1200$

Analyse $C_{32}H_{30}O_3$	:	Calc. %	:	C	83,09	H	6,54
		Tr.			83,12		6,50

La saponification de 36 par de la soude alcoolique dans les conditions utilisées par BLANC (2) lors de l'étude de la réaction de REFORMATSKY laisse 30% de composé inattaqué et fournit 61% d'acide diphenyl-3,3 propionique de coupure. Ce résultat explique le fait que les rendements en diphenyl-3,3 propionate d'éthyle 5 obtenus par BLANC (2) soient supérieurs à ceux donnés ici. En effet, le rendement en 5 était calculé après saponification de l'ester (2). L'hydrolyse-décarboxylation du cétoester 36 est réalisée par chauffage 3 h à reflux d'une solution contenant 100 mg de 36, 1 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré, 3 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et 1 cm<sup>3</sup> d'eau. On isole par extraction 65% de tétraphényl-1,1,5,5 pentanone-3 45, recristallisée dans CCl<sub>4</sub>-oxyde d'isopropyle 1/1.

F = 124-5°

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 1708

RMN (CDCl<sub>3</sub>) : 4,51 (t., J=7,5, CH-1 et 5) ; 3,05 (d., J=7,5, CH<sub>2</sub>-2 et 4).

Il ne reste aucune ambiguïté pour la structure de 36 quand on réalise la synthèse selon (49) par reflux pendant 2 h sous azote d'une solution, agitée magnétiquement, contenant 3mM de diphenyl-3,3 propionate d'éthyle 5 et 8 cm<sup>3</sup> de xylène, au contact d'un excès d'hydrure de sodium (20mM.). Après filtration de l'hydrure en excès, hydrolyse par l'acide acétique à 50%, extraction par l'éther et lavages à l'eau, on obtient une huile jaune qui cristallise par agitation avec de l'éther (Rdt = 79%).

#### Réaction de REFORMATSKY effectuée sur les esters de benzhydryle.

La réaction a lieu suivant le mode opératoire déjà décrit et les résultats obtenus en faisant varier différents facteurs expérimentaux sont reportés dans les tableaux 1, 2, 3. Pour les rendements déterminés par C G L., on opère en programmation de température (6,4°/mn); de 150 à 250°. On utilise le triphénylméthane comme étalon interne et mesure les aires par triangulation. Les composés sont détectés dans l'ordre de leurs poids moléculaires.

Lorsqu'on étudie l'influence du zinc, on verse dans le tube à réaction 40 mM de métal au lieu des 3 moles habituelles. Le même mode opératoire étant conservé, on peut extraire du milieu réactionnel 3,842 g de couche potassique qui par cristallisation dans l'heptane conduisent à 1,725 g (95%) d'acide benzoïque. De la phase organique, on isole par chromatographie sur colonne avec les éluants déjà indiqués, 2,756 g (7%) de carbure 32 et 0,746 g (18%) de diphényl-3,3 propionate d'éthyle 5. Le tétraphényléthane est présent mais avec un rendement inférieur à 1%. Les cétoesters 35 et 36 sont détectés par C G L dans les fractions huileuses et n'ont pu être recristallisés.

On a également préparé 37,5 mM de bromacétate d'éthyl-zinc en solution dans 20 cm<sup>3</sup> de méthylal par la méthode de GAUDEMAR (47).

1) Dans le tricol contenant l'organométallique on introduit par l'ampoule à brome une solution contenant 4,32 g (la quantité habituelle) de benzoate de benzhydryle et 20 cm<sup>3</sup> de méthylal. On chauffe à reflux (60°), sous agitation magnétique pendant 5 h. On extrait de la même façon que pour les autres réactions 38% d'acide benzoïque. De la phase organique cristallise 2,437 g (56%) de benzoate de benzhydryle. Les eaux-mères de cristallisation renferment d'après les C G L et CCM du benzoyl acétate d'éthyle 44 et de l'éther-oxyde 33.

2) Dans une deuxième expérience, le liquide contenant l'organozincique est transféré dans un tube à REFORMATSKY. On ajoute 15 cm<sup>3</sup> de xylène et élimine le méthylal en chauffant légèrement sous vide. La quantité habituelle d'ester 1a est additionnée et le mélange porté à 110° pendant 16 h. L'hydrolyse est effectuée comme pour les autres réactions. On constate qu'il n'y a plus de benzoate de benzhydryle (C G L). On isole 89% d'acide benzoïque. Dans la phase organique il y a 50% de carbure 32 et les oxydes 33 et 34 (C G L); mais on ne détecte pas de diphényl-3,3 propionate d'éthyle ni de tétraphényléthane.

On a dit dans la partie théorique que le traitement décrit ci-dessus (le changement de solvant) n'affecte pas la réactivité de l'organozincique vis à vis de l'acétophénone. En effet, en utilisant les modes opératoires 1 et 2 avec l'acétophénone comme substrat, on obtient le phényl-1 hydroxy-1 propanoate d'éthyle, hydroxyester attendu avec, respectivement, 50 et 60% de rendement.

Réactions de REFORMATSKY effectuées sur les esters autres que ceux de benzhydryle.

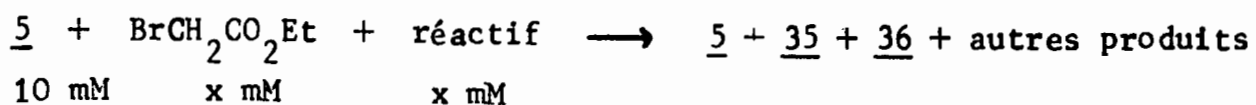
Le mode opératoire général de la réaction de REFORMATSKY est appliqué aux autres esters. Les rendements donnés dans le tableau 4 sont calculés après isolement des composés par chromatographie sur colonne d'alumine.

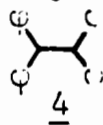
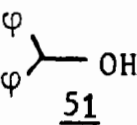
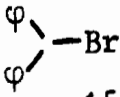
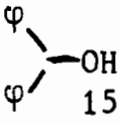
On a cherché dans le milieu réactionnel les composés de type 5. En particulier pour la réaction opposant le benzoate de [ $\beta$ -naphtyl]-méthyle 37a au bromacétate d'éthyle, on a saponifié par la soude alcoolique (2) une partie de la phase organique de façon à obtenir le [ $\beta$ -naphtyl]-3 propionate d'éthyle sous forme d'acide. A partir de 2,1 g on obtient 1,711 g d'un mélange de carbures et seulement 0,315 g d'huile acide incristallisable.

Pour le benzoate de triphénylméthyle 41, on recueille à la sortie de la colonne d'alumine d'abord le triphénylméthane (81%), élué par un mélange éther de pétrole- $\text{CCl}_4$  1/1, puis une fraction huileuse désorbée par du benzène : de cette dernière (234 mg) on extrait par précipitation dans 2 cm<sup>3</sup> d'alcool seulement 85 mg (2,5%), F = 70-5° de triphényl-3,3,3 propionate d'éthyle 42. Après 4 recristallisations dans l'alcool, on obtient un échantillon analytique :

F = 80-1°	litt. (101) :	81°
IR ( $\text{CHCl}_3$ )	:	1730
RMN ( $\text{CDCl}_3$ )	:	7,26 (aromatique) ; 3,85 (q., J=7, $\text{CH}_2$ -ester) ; 3,72 (s., $\text{CH}_2$ -2) ; 0,93 (t., J=7, $\text{CH}_3$ ester)
Analyse $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_2$	:	Calc.%      C 83,60      H 6,71
	Tr.	83,48      6,62

## ETUDE DE MECANISMES (CHAPITRE II)

Céto-esters de condensation 35 et 36Essais négatifs d'agents de métallationTableau 11 : action des agents métallants sur 5 dans les conditions de la réaction de REFORMATSKY

Réactifs x mM	Rendements *					
	<u>5</u>	<u>35</u> + <u>36</u>	$\varphi\text{COOH}$ <u>2</u>	 <u>4</u>	$\varphi$ - xyl <u>32</u>	 <u>51</u>
$\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ * 15 mM au total	91	< 1,5				
 15 mM	89	non détectés		59	27	
$\varphi\text{-COOH}$ * 10 mM	95	non détectés	98			
 15 mM	90	< 3		80	5	4
$\varphi\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ <u>44</u> 10 mM	95	non détectés	<u>44</u> inattaqué			

\* pour les essais ainsi marqués les rendements sont déterminés après isolement des produits par chromatographie sur colonne d'alumine en utilisant les normes décrites plus haut. Pour les autres essais, ils sont calculés par C G L dans les conditions déjà précisées.



Pour savoir si l'autocondensation du diphényl-3,3 propionate d'éthyle 5 est capable de se produire en présence des agents de métallation qui se trouvent dans le milieu réactionnel, on réalise une série d'opérations utilisant le mode opératoire suivant :

Dans un tube à essais ( $\phi$  int. = 32 mm), on introduit le composé susceptible de devenir l'agent de métallation et du bromacétate d'éthyle en quantités équivalentes précisées dans le tableau 11 (on ajoute du bromacétate d'éthyle dans toutes ces expériences car il se forme du bromacétate d'éthyl-zinc, ce qui entraîne de façon certaine la métallation des composés à hydrogène mobile comme l'acide benzoïque ou le benzhydrol). On verse dans le tube une solution contenant 10 mM de diphényl-3,3 propionate d'éthyle et 15 cm<sup>3</sup> de xylène, puis on ajoute le zinc de façon à ce qu'il reste quelques mm de liquide au dessus de la masse de métal. Le tube est porté progressivement à 110° pendant 16 h. L'hydrolyse et les extractions sont analogues à celles de la réaction de REFORMATSKY et on obtient les résultats rassemblés dans le tableau 11. Les céto-esters 35 et 36 ne sont pas isolés avec des rendements convenables. Mais on peut souligner un résultat inattendu et inexpliqué : c'est l'obtention de 80 % de tétraphényléthane quand le benzhydrol est traité dans les conditions de la réaction de REFORMATSKY. On détecte aussi au cours de cet essai et par C G L une petite quantité d'éther-oxyde 34.

#### Réactions de REFORMATSKY avec les dérivés bromés de l'acétylacétate d'éthyle

1) L'autocondensation du bromacétate d'éthyle se produit dans les conditions de la réaction de REFORMATSKY : à partir de 10 g de ce composé chauffés pendant 16 h. à 110° en solution dans 15 cm<sup>3</sup> de xylène avec 190 g de zinc en limaille, on isole par distillation 1 g d'acétylacétate d'éthyle.

2) Les réactions de REFORMATSKY effectuées dans les conditions habituelles entre le benzoate de benzhydrol (15 mM ; 4,32 g), les dérivés bromés de l'acétylacétate d'éthyle (préparation décrite ultérieurement) et le zinc conduisent aux résultats suivants :

- A partir de 48, on isole dans la couche potassique 94 % d'acide benzoïque. Le composé 35 précipite dans la phase organique et on le recristallise dans un mélange d'éther (quelques gouttes) et d'heptane. On obtient ainsi 2,074 g (47 %) de benzhydrol-2 oxo-3 butanoate d'éthyle 35 : F = 76-83°. Dans les eaux-mères étudiées par C G L, on trouve le carbure 32 et les éthers-oxydes 33 et 34

A partir du bromo -4 oxo-3 butanoate d'éthyle 49 contenant 33 % de 48 on obtient un rendement quantitatif en acide benzoïque. Une chromatographie sur colonne d'alumine du produit brut issu de la couche organique permet d'éluer avec les solvants déjà précisés, 2 % de carbure 32, 4 % de tétraphénylthane et 51 % de 35. On détecte sur le spectre de RMN de la fraction contenant 35 environ 1 % du composé 36. Dans cette réaction, il se forme aussi 2,5 % de diphénylméthane élué par l'éther de pétrole : c'est le seul cas où l'on isole ce carbure à partir du benzoate de benzhydryle traité dans les conditions habituelles.

#### Influence des sels de zinc

Pour l'essai a, on mélange 6 mM de benzoate de benzhydryle (2,07 g), 12 mM de bromure de zinc commercial (pur Prolabo) et 6 cm<sup>3</sup> de xylène. On porte le tube (ø int 23 mm) à 110° pendant 16 h. L'hydrolyse étant effectuée de la même façon que pour la réaction de REFORMATSKY, on obtient dans la phase potassique 692 mg d'acide benzoïque (F = 120-3° , 93 %) et dans la couche organique 1,970 g d'huile qui contient 3 produits ; parmi ceux-ci, il n'y a pas de tétraphénylthane. Une cristallisation dans 8 volumes d'acétone-méthanol 1/1 donne 1,277 g (F = 54-9° 78 %) de composé 32.

Pour l'essai b, le bromure de zinc est préparé "in situ" par action de 2,4 mM de brome sur une suspension contenant un léger excès de zinc dans 5 cm<sup>3</sup> de DMF anhydre. Après décoloration, la solution est décantée et versée dans un tube (ø int : 15 mm) sur 1,2 mM (210 mg) de benzoate de benzhydryle. L'ensemble est maintenu à 110° pendant 16 h, puis hydrolysé. On obtient 18 mg (20 %) d'acide benzoïque et 194 mg de phase organique dont les constituants sont séparés par CCE (éluant : heptane-butanone 9/1) :

- 30 mg d'éther-oxyde 34 (F = 107-110°, 22 %)
- 140 mg de benzoate 1a (F = 88-90°, 65 %)
- 8 mg d'une substance (F = 65-90°) qui semble être un mélange de benzhydrol et de benzoate de benzhydryle 1a (CCM, CGL).

Pour l'essai d, le sulfate de zinc commercial est obtenu anhydre par recristallisation dans le méthanol. On conserve les proportions de réactifs et le mode opératoire précédents. Comme on a obtenu seulement 11 % d'acide benzoïque de coupure, la phase organique a été étudiée par CGL et CCM. On détecte ainsi l'oxyde de dibenzhydryle et 4 autres produits non identifiés.

Pour l'essai e : 0,8 mM de sulfate de zinc sont répartis sur la limaille par évaporation au rotovapor d'une suspension de 70 g de zinc dans la solution alcoolique. Le métal ainsi traité est versé dans un tube contenant 7,5 mM de benzoate de benzhydryle et 9 cm<sup>3</sup> de xylène. La réaction dure 24 h. à 110°. Après les extractions habituelles, on isole 36 % d'acide benzoïque et une phase organique contenant l'ester de départ, le tétraphényléthane et l'oxyde de benzhydryle dans des proportions de 6/11/1 d'après la CGL.

Ajoutons que si on réalise la réaction de REFORMATSKY entre le benzoate de benzhydryle (15 mM) et le bromacétate d'éthyle en quantité insuffisante (1,5 mM) en présence de l'excès habituel (150 g) de zinc, l'acide benzoïque est obtenu pur après extraction par la potasse N/4 : 1,793 g (F = 121,5-124°, 98 %). La phase organique contient 21,5 % de produit 32 de réaction avec le solvant et 43 % de tétraphényléthane (C G L), les autres composés étant les éthers-oxydes 33 et 34.

### Réactivité du zinc

Le benzoate de benzhydryle n'est pas attaqué par le zinc commercial habituellement utilisé, après 48 h. de reflux dans une solution xylénique.

L'activation du zinc est décrite par RUMIN et BLOSSEY (56) : pour 160 g de zinc, on utilise 600 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré et 1 cm<sup>3</sup> d'acide nitrique fumant ; le mélange est chauffé 30 mn à 100°, puis refroidi et décanté. On verse sur le métal 2 l d'eau glacée, on laisse la réaction violente se produire pendant 1 mn et on filtre. Le zinc est ensuite lavé abondamment avec de l'eau, de l'alcool et de l'acétone, puis séché pendant 1 h à 90°/15 mm. On obtient ainsi environ 150 g de zinc utilisable pour les opérations suivantes :

Le zinc est versé dans un tube (ø int : 23 mm) contenant une solution xylénique du substrat choisi, de façon à ce qu'il reste seulement quelques mm de liquide au dessus de la limaille. La température est portée à 140° pendant les temps précisés dans le tableau 6. Pour les essais b et c effectués sous azote, le tube à réaction est relié à un piège et à une rampe à vide qui permet de dégazer l'appareillage avant de mettre les réactifs en contact ; puis on établit le chauffage et maintient une légère surpression d'azote pendant la durée de réaction. Pour l'essai f, on opère dans un autoclave contenant le zinc râpé ; le dégazage est effectué puis la solution xylénique de benzoate 1a est injectée à l'aide d'une seringue. L'ensemble est porté à 140° pendant 24 h. Les produits de réaction sont hydrolysés comme pour la réaction de REFORMATSKY en remplaçant le mélange eau-acide sulfurique-dioxanne par de l'acide sulfurique à 10 %. Les rendements qui figurent dans le tableau 6 sont obtenus par précipitation du composé prépondérant et isolement des autres produits contenus dans les eaux-mères par chromatographie sur colonne d'alumine. La séparation du diphenylméthane 3 et du carbure 32 est terminée par C C E. Les mélanges de tétraphényléthane et d'oxyde de

dibenzhydryle élués par  $\text{CCl}_4$  sont analysés par C G L. Le benzoate de benzhydryle est élué par le mélange  $\text{CCl}_4$ -benzène 1/1 et le benzhydrol est désorbé en fin de chromatographie par le benzène ou l'éther.

### Réactions annexes

1) réaction de REFORMATSKY réalisée en présence d'un donneur d'hydrogène : la réaction a lieu entre 7,5 mM de benzoate de benzhydryle 1a et 19 mM de bromacétate d'éthyle en solution dans  $10 \text{ cm}^3$  de xylène, en présence de 112 g de zinc et 7,5 mM de triphénylméthane. Le tube est porté à  $110^\circ$  pendant 6 h. Quand la réaction démarre, on observe à la surface du zinc la teinte rouge caractéristique des radicaux triphénylméthyles. Après hydrolyse, l'étude de la phase organique par chromatographie sur colonne donne les fractions suivantes (dans l'ordre d'élution)

- un mélange contenant 131 mg de carbure 32 (6 %) et 1,813 g de triphénylméthane (99 %).
- une fraction renfermant 125 mg de tétraphényléthane (5 %) et 70 mg d'oxyde de benzhydryle et d'éthyle (3 %).
- 509 mg (27 %) de diphenyl-3,3 propionate d'éthyle.
- à partir des dernières fractions huileuses, on fait précipiter par agitation avec quelques gouttes d'éther 255 mg du composé 3f (5 %).

2) Action du peroxyde de benzoyle sur le benzoate de benzhydryle :

200 mg de benzoate de benzhydryle dissous dans  $5 \text{ cm}^3$  de xylène sont portés à reflux pendant 4 h. On ajoute à intervalles réguliers 1 g de peroxyde de benzoyle. L'acide benzoïque formé est éliminé par lavages à la potasse N/4. Le tétraphényléthane précipite à partir de la phase organique : 68 mg (F =  $190-200^\circ$ , 60 %).

### Comportement du radical benzhydryle

Pour les essais en solution, on chauffe 100 mg d'azo-bis-diphénylméthane 54 pendant 2 h à  $110^\circ$ , avec le substrat étudié, puis on laisse précipiter le tétraphényléthane :

- Après chauffage avec  $1 \text{ cm}^3$  de bromacétate d'éthyle, on récupère 73,4 mg de tétraphényléthane (F =  $208-213^\circ$ , 79 %). Dans les eaux-mères, on ne met en évidence que du tétraphényléthane (C G L).
- Par chauffage de 54 avec  $2 \text{ cm}^3$  de xylène on recueille 90 mg de tétraphényléthane (F =  $205-213^\circ$ , 96 %).

En ce qui concerne les essais a à e qui figurent dans le tableau 7, on opère dans un tricol contenant 20 g de zinc en suspension dans  $30 \text{ cm}^3$  de xylène et  $4,14 \text{ cm}^3$  (37,5 mM) de bromacétate d'éthyle. Pour l'essai a, le mélange est agité mécaniquement. Au cours des essais b à e, c'est un agitateur à vibration qui maintient le zinc en suspension dans le milieu réactionnel, porté à la

température précisée dans le tableau 7. On ajoute 180 mg (0,5 mM) de 54 en solution dans le minimum de xylène à l'aide d'une seringue et pendant la formation de l'organozincique. Après 3 h. de chauffage, l'hydrolyse est effectuée par de l'acide sulfurique à 10 %. On extrait avec de l'éther et étudie le mélange réactionnel par chromatographie sur colonne et C G L (conditions déjà décrites). Les rendements sont obtenus après isolement des produits.

Pour l'essai f (tableau 7), on prépare 37,5 mM de bromacétate d'éthylzinc selon la méthode de GAUDEMAR (47). Le mélange qui se trouve dans 20 cm<sup>3</sup> de méthylal est versé dans l'autoclave et 240 mg de 54 y sont ajoutés (dans le milieu réactionnel se trouvent des quantités catalytiques de métal qui ne peuvent être éliminées totalement par simple décantation). On chauffe pendant 3h à 140° et, après hydrolyse, on fait précipiter 155 mg (65 %) de tétraphényléthane. Les eaux-mères contiennent des produits non identifiés différents de ceux habituellement obtenus (C G L).

#### PREPARATION DES PRODUITS DE DEPART - SYNTHÈSE DE DIESTERS METHYL-SUCCINIQUES BROMES (CHAPITRE III)

##### Esters utilisés pour l'étude de la scission alkyl-oxygène

La synthèse des esters dérivés des acides benzoïques 1a, 1f, 1g, 37a, 39a et 43 est réalisée sans difficultés par agitation magnétique à température ordinaire d'un mélange équimoléculaire de l'alcool et de pyridine avec un excès de chlorure d'acide en solution dans le benzène. Les esters sont extraits du milieu réactionnel et purifiés par cristallisation. On donne seulement les caractéristiques du benzoate 43, non décrit semble-t-il, préparé à partir du diphenyl-1,5 pentanol-3 (ce dernier étant lui-même obtenu par action du chlorure de phényl-2 éthyl-magnésium sur le formiate d'éthyle) :

F (heptane) = 46-7°

IR (CCl<sub>4</sub>) : 1710

Analyse	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	:	Calc. %	C 83,69	H 7,02
			Tr.	83,54	7,12

Le benzoate de triphénylméthyle 41 est préparé comme dans la littérature (64).

Le formiate de benzhydryle 1d est obtenu après 24 h de reflux de 50 mM de benzhydrol (9,2 g) dans 46 g d'acide formique pur en présence de quelques mg d'acide p.toluène sulfonique. La solution est extraite par un mélange benzène-éther 1/1, lavée au bicarbonate de sodium et séchée. Il est nécessaire de purifier l'ester par distillation avec une colonne à bande tournante. La pureté est

contrôlée par C G L :

$$Eb_{0,25} = 95-7^{\circ}$$

$$n_D^{25} = 1,5750 \quad \text{litt. (102)} \quad n_D^{16} = 1,5732$$

$$IR (CCl_4) : 1735$$

Pour les esters de l'acide trifluoracétique on reprend le mode opératoire (65) : l'anhydride trifluoracétique est additionné à une solution de l'alcool dans l'éther anhydre à 0°. Puis le mélange est laissé une journée sous agitation et extrait.

Trifluoracétate de benzhydryle 1e : distillation avec une colonne à bande tournante :  $Eb_{0,15} = 64^{\circ}$

$$n_D^{25} = 1,5020 \quad \text{litt. (103) : 1,500}$$

$$IR (CCl_4) : 1785$$

Trifluoracétate de cinnamyle 39b : distillation rapide :

$$Eb_{12} = 109-111^{\circ} \quad n_D^{25} = 1,4796$$

$$IR (\text{film}) : 1785$$

RMN ( $CCl_4$ ) 7,32 (aromatiques) ; 6,74 , 6,20 et 4,89 (centre des groupes de signaux donnés par le système  $ABX_2$  :  $J_{AX} = 0,5$  ;  $J_{BX} = 6$  ;  $J_{AB} = 16$ )

Trifluoracétate de  $\beta$ -naphtylméthyle 37b : cristaux utilisés à l'état brut :

$$F = 60-5^{\circ}$$

$$IR (CHCl_3) : 1783$$

### Préparation des produits annexes

Bromo-2 oxo-3 butanoate d'éthyle 48 : à 100 cm<sup>3</sup> d'une solution normale de soude méthanolique contenant 0,1 M d'acétylacétate d'éthyle on ajoute goutte à goutte 0,1 M de brome dissous dans du méthanol, sous agitation magnétique à 0°. Une partie du solvant est évaporée et la solution extraite par l'acétate d'éthyle, lavée à l'eau, séchée et distillée rapidement :

$$Eb_{12} = 96-105^{\circ} \quad n_D^{25} = 1,4600$$

RMN ( $CCl_4$ ) : 5,25 (s., CHBr) ; 4,21 (d.,  $J = 7$ ,  $CH_2$ -ester) ; 3,81 (s.,  $CH_3$ -4) ; 1,30 (t.,  $J = 7$ ,  $CH_3$ -ester)

Bromo-4 oxo-3 butanoate d'éthyle 49 : si la même opération est réalisée en solution dans l'éther et en l'absence de soude. on obtient l'ester bromé désiré :

$$Eb_{0,1} = 74-6^{\circ} \quad n_D^{25} = 1,4750$$

La RMN indique la présence de 33 % de 48.

Azo-bis-diphénylméthane 54 : on a repris le mode opératoire de COHEN et WANG (60) pour la préparation à partir de la benzophénone de l'hydrazone puis de l'azine 57. Mais les essais d'hydrogénation catalytique en présence de charbon palladié à 5 ou 10 % dans différents solvants, sous pression ou non, n'ont pas conduit au produit attendu. La réduction est donc effectuée par l'amalgame de sodium à 2,5 % : on prépare un amalgame (104) à partir de 0,15 M de sodium et 10 cm<sup>3</sup> de mercure. A l'amalgame transféré dans un ballon, on ajoute 7,2 g d'azine (0,02 M) dissous dans 250 cm<sup>3</sup> d'alcool à 95°. Après 2 h de reflux sous agitation mécanique, la solution est devenue incolore. Il faut souligner l'importance du temps de chauffage puisque la réduction n'est pas totale s'il est trop court ou conduit au diphénylméthane s'il est trop long. La dibenzhydrazine 58 est précipitée par addition d'eau à la solution réactionnelle séparée du mercure par décantation :

Rdt : 4,2 g (57 %)                      F<sub>inst.</sub> = 132°

Ce composé (4 g) est mis en suspension dans 150 cm<sup>3</sup> de benzène et agité magnétiquement au contact de 20 g d'oxyde de mercure jaune. La réaction dure 3 h, la température étant maintenue entre 10 et 15°. Le mélange est filtré et le filtrat évaporé sans chauffer, donne 3,4 g (85 %) de cristaux jaune-pâles. Ces derniers sont purifiés par agitation à température ordinaire dans 30 cm<sup>3</sup> d'alcool à 95°. On obtient par filtration 3 g de cristaux blancs :

F<sub>inst.</sub> = 118° puis 208-210°

UV (CHCl<sub>3</sub>) : λ max = 360 (ε = 90)

Masse : M<sup>+</sup> = 364

### Préparation de diesters méthyl-succiniques bromés

1) Addition de l'acide bromhydrique gazeux sur les diesters citraconiques et séparation des esters bromés 59 et 60 obtenus :

Réaction du citraconate de diméthyle 63a avec l'acide bromhydrique gazeux (68) : Pour le premier essai décrit dans le tableau 8, on met en oeuvre le mode opératoire suivant : dans un ballon contenant 1/16 M de citraconate de diméthyle 63a, on fait barboter 1,5 M d'acide bromhydrique anhydre, provenant de l'action du brome sur le naphthalène, ou commercial (Fabriques de produits chimiques de Thann et de Mulhouse). La réaction est effectuée à 0° grâce à un bain glace-sel et dure 40 mn. On jette dans de l'eau glacée et extrait par un mélange benzène-éther 1/1. Après lavages à l'eau et séchage sur chlorure de calcium, on obtient par distillation sommaire dans un claisen : 8,95 g (60 %).

$$Eb_{15} = 106-8^{\circ} \quad n_D^{25} = 1,4615$$

C C M (benzène-éther 98/2) : 2 taches révélées à froid par pulvérisation de  $KMnO_4$  alcalin ou  $AgNO_3$  aqueux à 5 % .

RMN : 75 % 59a et 25 % 60a (les pics utilisés pour la détermination des pourcentages sont précisés dans le tableau 13)

Analyse $C_7H_{11}O_4Br$ :	Calc. %	Br 33,42
	Tr. %	33,38

Ce mode opératoire ayant été conservé par la suite, on a obtenu les résultats résumés dans le tableau 8, où figurent également les modifications apportées au milieu réactionnel. Seule, l'opération réalisée à  $-20^{\circ}$  nécessite le bain réfrigérant d'un cryostat et un temps de réaction de 6 h.

#### Réaction du citraconate de diéthyle 63b avec l'acide bromhydrique gazeux (68)

On emploie le mode opératoire précédent avec 1/8 M de citraconate de diéthyle 63b dissous dans  $40\text{ cm}^3$  d'hexane. Le barbotage d'acide bromhydrique dure 3 h. et l'extraction est faite avec le benzène. On obtient 25,6 g (76 %) d'ester bromé.

$$Eb_{0,4} = 77-81^{\circ} \quad n_D^{25} = 1,4530$$

RMN : 72 % 59b, 28 % 60b (en se basant sur l'intensité des pics précisés dans le tableau 13)

Analyse $C_9H_{15}O_4Br$ :	Calc. %	Br 29,92
	Tr. %	30,05

#### Séparation des esters $\alpha$ -bromo $\alpha$ -méthyl et $\alpha$ -bromo $\beta$ -méthyl succiniques 59 et 60

On effectue les distillations avec une colonne Nester and Faust à bande tournante annulaire en teflon et sous une pression de 0,5 à 1 mm pour les diesters méthyliques et de 0,05 à 0,1 mm pour les diesters éthyliques. On règle les intensités des chauffages de façon à ce que l'on observe des différences respectives de température de  $20$  à  $30^{\circ}$  et de  $40$  à  $50^{\circ}$  entre le bouilleur et la colonne et entre le bouilleur et la tête de colonne. Ces indications sont données par des thermocouples : aussi il n'a pas été possible de mettre en évidence des différences notables entre les points d'ébullition des isomères 59 et 60, d'autant plus que leur séparation nécessite plusieurs rectifications successives : la première distillation permet d'obtenir une petite quantité de mésaconate de diméthyle 64a puis de l' $\alpha$ -bromo  $\alpha$ -méthyl succinate de diméthyle 59a et des fractions de plus en plus riches en 60a ; ces dernières soumises à d'autres distillations permettent d'obtenir le composé 60a presque pur. La séparation par distillations des diesters éthyliques est plus délicate et le composé anti-Markovnikov 60b, assez instable thermiquement n'a pas été



recueilli à l'état pur.

Les diesters 59 et 60 ainsi isolés possèdent les caractéristiques mentionnées dans le tableau 12. Pour les raisons données plus haut, les points d'ébullition ne sont pas précisés. Cependant, par distillation de fractions riches en diesters méthyliques 59a et 60a, à la trompe à eau et dans un claisen, on obtient les valeurs suivantes :

$Eb_{15} = 106-8^{\circ}$                       composition (RMN) : 85 % 59a  
 $Eb_{15} = 112-6^{\circ}$                       composition (RMN) : 90 % 60a

Tableau 12 : caractéristiques obtenues pour les diesters  $\alpha$ -bromo  $\alpha$ -méthyl et  $\alpha$ -bromo  $\beta$ -méthyl succiniques 59 et 60

	Composition ( R M N )	$n_D^{25}$	$d_{25}^{25}$	Analyse : Br %	
				calc.	Tr.
<u>59a</u>	100 %	1,4610	1,430		33,35
<u>60a</u>	95 % <u>60a</u> 5 % <u>59a</u>	1,4590	1,439	33,42	33,49
<u>59b</u>	100 %	1,4525	1,306		29,42
<u>60b</u>	64 % <u>60b</u> 36 % <u>59b</u>	1,4525	1,325	29,92	30,70

Les signaux RMN sont reportés dans le tableau 13, pour les composés d'addition Markownikoff 59 et anti-Markownikoff 60 érythro ainsi que pour l'isomère 68 thréo (dont la préparation sera décrite plus loin). Les valeurs marquées d'un astérisque correspondent aux pics utilisés pour la détermination des teneurs en diesters halogénés, en utilisant l'intégration du spectrographe.

Essais de purification par cristallisation des composés 59a et 60 a

En recristallisant à  $- 25^{\circ}$  avec ensemencement, un mélange binaire contenant 48 % de 60a dans 10 volumes de solvant, on obtient les résultats suivants :

<u>Solvant</u>	<u>Rendement</u>	<u>teneur en 60a (RMN)</u>
éther de pétrole	84 %	50 %
pentane	90	50
pentane-CCl <sub>4</sub> 4/1	83	54

Si on opère sans solvant, avec essorage à mi-solidification, la teneur en 60a des cristaux est de 50 %.

Tableau 13 : RMN : déplacement chimique des protons pour les diesters halogénés 59, 60 et 68.

Composé (solvant)	CH <sub>3</sub> ester	CH <sub>2</sub> ester	- CH <sub>2</sub> -3	CH <sub>3</sub> -C-Br	
<u>59a</u> (CCl <sub>4</sub> )	3,73 et 3,61 2 s.		2,76 à 3,60 q. AB, J <sub>gem</sub> = 17	2,00* s.	
<u>59b</u> (benzène)	1,00 et 0,93 2 t., J = 7	4,00 et 3,83 2 q., J = 7	3,71 à 2,75 q. AB, J <sub>gem</sub> = 17	2,04 * s.	
	CH <sub>3</sub> ester	CH <sub>2</sub> ester	H-C-Br	H-C-(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub> -C(-H)
<u>60a</u> (CCl <sub>4</sub> ) érythro	3,76 et 3,70 2 s.		4,36 * d., J = 9	3,10 oct., J = 7 J = 9	1,25 * d., J = 7
<u>68a</u> (CCl <sub>4</sub> ) thréo	3,75 et 3,68 2 s.		id.	id.	1,4 * d., J = 7
<u>60b</u> (benzène)	1,00 et 0,93 2 t., J = 7	3,92 et 3,87 2 q., J = 7	4,48 * d., J = 9	3,15 oct., J = 7 J = 9	1,16 * * d., J = 7

\* pics utilisés pour la détermination des teneurs en diesters halogénés.

\* un pic du doublet est masqué par les triplets correspondants aux méthyles des fonctions esters.

2) Préparation des diesters succiniques: estérification de l'acide  $\alpha$ -bromo  $\alpha$ -méthyl succinique.

Des cristaux d'acide  $\alpha$ -bromo  $\alpha$ -méthyl succinique 59c précipitent (70) à partir d'un mélange abandonné à la température ordinaire et contenant 0,11 M d'acide citraconique Fluka et 0,66 M d'acide bromhydrique fumant pur ( $d = 1,78$ ). Après quelques semaines, on obtient 16 g (40 %) d'acide 59c.

$$F_{\text{inst}} = 147-9^{\circ} \quad \text{Htt (70)} : 148^{\circ}$$

Une recristallisation dans 10 volumes d'eau, en chauffant à une température inférieure à  $50^{\circ}$ , conduit à une substance ayant un point de fusion de  $190-5^{\circ}$  voisin de celui de l'acide mésaconique 64c ( $F = 202^{\circ}$ ). Une recristallisation analogue effectuée dans un mélange eau-acide bromhydrique 9/1 donne  $F = 145-200^{\circ}$ .

Une solution éthérée contenant 0,025 M de 59c brut est traitée à  $0^{\circ}$  par du diazométhane. L'excès de réactif est détruit par de l'acide acétique ; on isole après lavages et séchage 3,5 g (57 %) d' $\alpha$ -bromo  $\alpha$ -méthyl succinate de diméthyle 59a contenant seulement une trace de mésaconate de diméthyle (RMN).

De la même façon l'estérification de 0,016 M de 59c brut en solution éthérée par le diazoéthane conduit quantitativement au diester éthylique 59b. La RMN d'un échantillon distillé montre la présence d'une trace de mésaconate de diéthyle. Le diazoéthane est préparé par action du cyclohexanolate de sodium sur la N-nitroso  $\beta$ -éthylamino isobutyl cétone Fluka (105).

3) Synthèse des diesters  $\alpha$ -bromo  $\beta$ -méthyl succiniques 60 et 68 à partir d'acides aminés érythro et thréo et comparaison avec le produit anti-Markownikoff :

Préparation des acides érythro et thréo ( $\pm$ )  $\beta$ -méthylaspartiques 66 et 67

On condense (72) 0,075 M d'acétylamino malonate d'éthyle et de l' $\alpha$ -bromo propionate d'éthyle en présence d'éthylate de sodium. L'hydrolyse est effectuée à reflux par de l'acide chlorhydrique à 75 %. La solution réactionnelle est évaporée à sec, puis on additionne de l'eau et on répète l'opération 3 fois encore. Le résidu est dissous dans  $70 \text{ cm}^3$  d'alcool absolu bouillant, puis l'acide ( $\pm$ )  $\beta$ -méthyl aspartique est précipité, déplacé du chlorhydrate par introduction de 7 g d'aniline : 8 g (72 %). Les diastéréoisomères sont séparés par cristallisations fractionnées dans l'eau : à partir de 6 g de produit brut, on obtient 1,6 g d'isomère thréo 67 peu soluble ( $F_{\text{inst}} = 305^{\circ}$ ), 0,8 g de composé érythro 66 ( $F_{\text{déc}}$  à partir de  $200^{\circ}$ ) et des mélanges binaires.

Les diastéréoisomères sont identifiés par chromatographie sur papier (106) et par électrophorèse (107) en présence d'une solution tampon de formiate de sodium. En C C M (éluant : méthanol-carbutanone 8/2/1), le composé thréo 67 migre en tête. Dans tous les cas, la révélation est obtenue par pulvérisation de ninhydrine.

2) Préparation des diesters succiniques:estérification de l'acide  $\alpha$ -bromo  $\alpha$ -méthyl succinique.

Des cristaux d'acide  $\alpha$ -bromo  $\alpha$ -méthyl succinique 59c précipitent (70) à partir d'un mélange abandonné à la température ordinaire et contenant 0,11 M d'acide citraconique Fluka et 0,66 M d'acide bromhydrique fumant pur ( $d = 1,78$ ). Après quelques semaines, on obtient 16 g (40 %) d'acide 59c.

$F_{inst} = 147-9^{\circ}$  litt (70) :  $148^{\circ}$

Une recristallisation dans 10 volumes d'eau, en chauffant à une température inférieure à  $50^{\circ}$ , conduit à une substance ayant un point de fusion de  $190-5^{\circ}$  voisin de celui de l'acide mésaconique 64c ( $F = 202^{\circ}$ ). Une recristallisation analogue effectuée dans un mélange eau-acide bromhydrique 9/1 donne  $F = 145-200^{\circ}$ .

Une solution éthérée contenant 0,025 M de 59c brut est traitée à  $0^{\circ}$  par du diazométhane. L'excès de réactif est détruit par de l'acide acétique ; on isole après lavages et séchage 3,5 g (57 %) d' $\alpha$ -bromo  $\alpha$ -méthyl succinate de diméthyle 59a contenant seulement une trace de mésaconate de diméthyle (RMN).

De la même façon l'estérification de 0.016 M de 59c brut en solution éthérée par le diazoéthane conduit quantitativement au diester éthylique 59b. La RMN d'un échantillon distillé montre la présence d'une trace de mésaconate de diéthyle. Le diazoéthane est préparé par action du cyclohexanolate de sodium sur la N-nitroso  $\beta$ -éthylamino isobutyl cétone Fluka (105).

3) Synthèse des diesters  $\alpha$ -bromo  $\beta$ -méthyl succiniques 60 et 68 à partir d'acides aminés érythro et thréo et comparaison avec le produit anti-Markownikoff :

Préparation des acides érythro et thréo ( $\pm$ )  $\beta$ -méthylaspartiques 66 et 67

On condense (72) 0,075 M d'acétylaminomalonate d'éthyle et de l' $\alpha$ -bromo propionate d'éthyle en présence d'éthylate de sodium. L'hydrolyse est effectuée à reflux par de l'acide chlorhydrique à 75 %. La solution réactionnelle est évaporée à sec, puis on additionne de l'eau et on répète l'opération 3 fois encore. Le résidu est dissous dans  $70 \text{ cm}^3$  d'alcool absolu bouillant, puis l'acide ( $\pm$ )  $\beta$ -méthyl aspartique est précipité, déplacé du chlorhydrate par introduction de 7 g d'aniline : 8 g (72 %). Les diastéréoisomères sont séparés par cristallisations fractionnées dans l'eau : à partir de 6 g de produit brut, on obtient 1,6 g d'isomère thréo 67 peu soluble ( $F_{inst} = 305^{\circ}$ ), 0,8 g de composé érythro 66 ( $F_{déc}$  à partir de  $200^{\circ}$ ) et des mélanges binaires .

Les diastéréoisomères sont identifiés par chromatographie sur papier (106) et par électrophorèse (107) en présence d'une solution tampon de formiate de sodium. En C C M (éluant : méthanol-eau-butanone 8/2/1), le composé thréo 67 migre en tête. Dans tous les cas, la révélation est obtenue par pulvérisation de ninhydrine.

Action de l'acide nitreux puis du diazométhane sur 66 et 67 : on reprend le mode opératoire décrit (71) pour la diazotation bromhydrique des acides aminés :

A partir de 490 mg d'acide érythro 66c, on isole 580 mg (F = 200-5°, Rdt : 22%) qui sont recristallisés 3 fois dans un mélange benzène-éther de pétrole 1/1. C'est l'acide érythro (+)  $\alpha$ -bromo  $\beta$ -méthyl succinique 60c :

F<sub>déc</sub> = 214-17°      litt (71) : 204-7° (déc)

A partir de 490 mg d'acide thréo 67c, on obtient 610 mg (F = 110-6°, Rdt : 86 %) qui sont recristallisés dans un mélange benzène-oxyde d'isopropyle 2/1. C'est l'acide thréo (+)  $\alpha$ -bromo  $\beta$ -méthyl succinique 68c.

F = 122-3°      litt (71) : 123-4°

Les deux diastéréoisomères 60c et 68c ont le même R<sub>F</sub> en C C M (éluant : benzène-méthanol-acide acétique 48/8/4, révélation au nitrate d'argent à 5 %).

Les diacides halogénés sont estérifiés par une solution étherée de diazométhane ce qui conduit (Rdt respectifs : 88 et 81 %) aux (+) érythro et thréo  $\alpha$ -bromo  $\beta$ -méthyl succinate de diméthyle 60b et 68b.

60b :  $n_D^{25} = 1,4590$

R M N : décrite dans le tableau 13: Le produit contient 11 % de 68b.

Analyse $C_7H_{11}O_4Br$ :	Calc. %	C 35,46	H 4,75	Br 33,42
	Tr.	35,28	4,62	33,78

68b :  $n_D^{25} = 1,4590$

R M N : décrite dans le tableau 13: Le produit contient une trace de 60b

Analyse $C_7H_{11}O_4Br$ :	Calc. %	C 35,46	H 4,75	Br 33,42
	Tr.	35,40	4,76	33,27

REDUCTION CHIMIQUE ET ELECTROCHIMIQUE DE L'ANDROSTENE-4 ONE-3. STEREOCHIMIE DES PRODUITS DE COUPLAGE (CHAPITRE IV)

Pour les chromatographies sur colonne, réalisées dans ce chapitre, on a observé les normes décrites dans la première partie, mais utilisé comme adsorbant, du gel de silice Merck 70-230 mesh.

Préparation des produits de départ et de référence

- Androstène-4 one-3 73a : la trans déhydroépiandrosterone 85 est réduite par Wolff-Kischner selon (108) et transformée quantitativement en androstène-5 ol-3 $\beta$  86. Pour l'oxydation d'Oppenauer, on opère suivant (86) et obtient l'énone 73a avec un rendement de 65 % :

$$F(\text{alcool-eau } 9/1) = 105^\circ$$

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 1660, 1615

- Préparation des époxycétones d'après (94) : on dissout 1 g de 73a dans 100 cm<sup>3</sup> de méthanol. Le mélange est refroidi à 0° et agité magnétiquement. y additionne successivement 6,3 cm<sup>3</sup> d'eau oxygénée à 110 volumes et 4,3 cm<sup>3</sup> de soude 4 N dans l'eau, puis on laisse revenir à température ordinaire. Au bout de 3 h, l'énone a disparu (C C M, éluant:benzène). On ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'eau, ce qui permet de faire précipiter 440 mg d'époxy-4  $\beta$ , 5  $\beta$  androstanone-3 78a pure. Les eaux-mères sont acidifiées par l'acide chlorhydrique normal et extraites par le benzène. On obtient 480 mg d'un mélange dont les principaux constituants sont séparés par C C E (éluant : benzène). On isole encore 108 mg de 78a et 71 mg d'époxy-4  $\alpha$ , 5  $\alpha$  androstanone-3 82a. Les époxycétones purifiées par recristallisation dans le méthanol possèdent les caractéristiques rassemblées dans le tableau 14.

Tableau 14 : caractéristiques des époxycétones 78a et 82a

	F	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>23</sup> (CHCl <sub>3</sub> )	IR (CHCl <sub>3</sub> )	R M N (CDCl <sub>3</sub> )			Analyse: C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub> % C 79,10 H 9,80
				H-4	CH <sub>3</sub> -19	CH <sub>3</sub> -18	
<u>78a</u>	113-4°	+ 118°	1705, 1480, 1280	2,98	1,16	0,73	79,15 9,76
lit (94)	114-5°	+ 129° à 16° C					
<u>82a</u>	92-3°	- 66°	3015, 3005, 1705, 1480, 1280	3,04	1,08	0,76	79,31 9,77

### Réduction de l'androstène-4 one-3

Au cours de ces expériences, la séparation des diols de couplage est suivie par C C M (éluant : benzène-acétate d'éthyle-butanone 18/1/1). Les trois diols se révèlent en rouge par pulvérisation d'une solution diluée d'acide sulfurique et de sulfate de cérium et l'ordre d'éluion est le suivant : à partir du front du solvant on trouve successivement les taches correspondant au diol symétrique non classique 75a, au diol dissymétrique 76a et au diol symétrique classique 74a.

Pour la réduction par Mg-acide acétique, on reproduit le mode opératoire décrit avec précision par Y. GUICHON (80) . On donnera le bilan d'une réduction effectuée à partir de 272 mg d'énone 73a : on obtient 255 mg (94 %) de produit brut par précipitation avec de l'eau. Une première cristallisation dans 20 volumes de benzène conduit à 157 mg de 74a pur. Les eaux-mères sont chromatographiées sur silice et on isole :

- 13 mg d'hydrocarbure avec le benzène comme éluant.
- 24 mg de diol 75a contenant une impureté avec un mélange benzène-éther 96/4.
- 31 mg de mélange dans lequel on détecte 76a avec benzène-éther 90/10
- 25 mg de diol 74a avec benzène-éther 85/15 et 80/20

Ce qui correspond à un rendement global de 65 % pour le diol classique 74a et inférieur à 8 % pour le diol 75a.

La réduction par l'amalgame de sodium est effectuée par un amalgame à 2 % (104) : on en utilise 20 g (17 mM) qui sont placés dans un ballon ; on ajoute une solution contenant 544 mg (2 mM) d'androstérone dans 50 cm<sup>3</sup> d'alcool. On porte à reflux 6 h sous agitation magnétique. Le mélange réactionnel dans lequel se trouve un précipité blanc est décanté et le mercure rincé à l'alcool. On ajoute de l'eau et refroidit. On obtient par filtration 472 mg (86 %) de produit brut. Deux recristallisations dans 20 volumes de benzène conduisent à 166 mg puis 40 mg (38 %) de diol 74a contenant un peu de composé 75a. Le résidu obtenu par évaporation des eaux-mères est mis à reflux quelques minutes dans 3 cm<sup>3</sup> d'oxyde d'isopropyle. Le composé insoluble dans ces conditions est le diol 75a pur : 33,5 mg (6 %). A partir de la solution diluée à 10 cm<sup>3</sup>, on laisse précipiter 203 mg d'un mélange contenant encore un peu de diols et au moins 3 composés non identifiés ; le résidu provenant de l'évaporation des eaux-mères est recristallisé dans le minimum d'oxyde d'isopropyle : on obtient 76,5 mg (14 %) de diol dissymétrique 76a presque pur.

Pour la réduction électrolytique \*, on reproduit le montage décrit par Y. GUICHON (80). Seule la surface de l'anode en platine est différente (1 cm<sup>2</sup> au lieu de 10). L'électrolyse est effectuée sur 1/100M d'énone en solution dans 200 cm<sup>3</sup> d'alcool à 95° contenant 5,23 g (1/15 M) d'acétate de sodium. La température est maintenue aux environs de 25° et le potentiel fixé à 70 ou 80 V ; l'intensité est voisine de 0,25 A. On observe une précipitation dans le milieu réactionnel : la transformation de l'énone nécessite 6 à 7 h. (C C M). On sépare le mercure et termine la précipitation par addition d'eau. On filtre ainsi les produits de 4 précipitations successives et on obtient à chaque fois des mélanges qui contiennent des sels minéraux, que l'on élimine après avoir dissous les composés organiques par agitation pendant 1 h. dans un très gros excès de benzène. Les produits obtenus sont chromatographiés sur colonne de silice et élués par du benzène contenant de 5 à 50 % d'éther. La séparation des diols est achevée par C C E (benzène-acétate d'éthyle-butanone 48/1/1) On obtient ainsi dans l'ordre d'élution :

- 160 mg ( 5 %) de diol 75a, symétrique non classique e-e
- 516 mg (19 %) de diol 76a, dissymétrique a-e
- 1160 mg(43 %) de diol 74a, symétrique classique a-a.
- des mélanges contenant encore un peu de diol et des produits non identifiés.

Les caractéristiques physiques des diols isolés sont rassemblées dans le tableau 15. La R M N est décrite dans la partie théorique (Tableau 9). Dans le tableau 16, on compare les intensités relatives des fragmentations en spectrographie de masse : les 3 spectres présentent des analogies de fragmentation, caractéristiques d'isomères.

\* Ces réductions ont été effectuées au laboratoire d'électrochimie de la Faculté des Sciences de Reims. Je remercie MM. A.OLIVIER et A.JEANNE pour leur amicale collaboration.



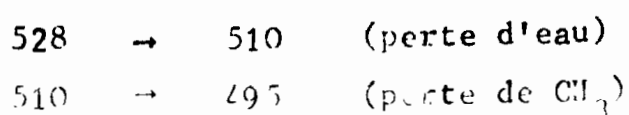
Tableau 15 : constantes physiques observées pour les diols issus de la réduction de l'androsténone

	F <sub>inst</sub> (solvant)	[α] <sub>D</sub> THF	IR		ν <sub>C=C</sub> KBr
			1 %/100 CCl <sub>4</sub>	ν <sub>OH</sub> KBr	
<u>74a</u> a-a  litt.(86)	255 ° (benzène)  225-230 °	+ 75° à 20°  + 71° à 9° (CHCl <sub>3</sub> )	3614 3550	massif 3450 3350	1670
<u>75a</u> e-e	> 260 (benzène ou THF)	+ 84° à 26°	3619 3570	massif 3500 3400	1660
<u>76a</u> a-e	145° (alcool + minimum d'eau)	+ 67° à 26°	3618 3556	massif 3450	pic large 1670 à 1650

Tableau 16 : Principales fragmentations en spectrographie de masse pour les diols.

	M <sup>+</sup> = 546				Remarques *
	528 M <sup>+</sup> -H <sub>2</sub> O	510 M <sup>+</sup> -2H <sub>2</sub> O	274 M <sup>+</sup> /2 + 1	273 M <sup>+</sup> /2	
<u>74a</u> (a-a)	6	60	20	100	
<u>75a</u> (e-e)	24	100	17	66	impureté M = 622
<u>76a</u> (a-e)	8	100	9	48	"

\* Sur les 3 spectres on observe des pics métastables centrés à 495 et 381, qui correspondent respectivement aux transitions :



### Scission des diols par le tétracétate de plomb

On prépare une solution de diol dans 10 volumes de chlorure de méthylène. On y ajoute environ 3 fois la quantité (en poids) de tétracétate de plomb par rapport au substrat et on agite 2 h à température ordinaire. On hydrolyse par l'acide chlorhydrique 0,5 N et extrait par l'éther. Le produit obtenu est l'androstène-4-one-3 (IR et C C M) avec des rendements respectifs de 96, 89 et 100 % à partir des diols 74a, 75a et 76a.

### Etude de la configuration des diols par voie chimique

Epoxydation : les diols symétriques 74a et 75a sont époxydés de la façon suivante : on prépare une solution du composé dans le benzène ou le chloroforme. On ajoute le même poids d'acide m.chloroperbenzoïque à 85 % (Fluka). La réaction est très rapide à température ordinaire : les C C M effectuées après 10 mn montrent la disparition du diol et la présence d'un composé homogène. L'agitation magnétique est poursuivie pendant 1/2 h. On concentre la solution au rotovapor sans chauffer et on ajoute de l'alcool (2 cm<sup>3</sup> pour 100 mg de composé dissous, environ). Les diépoxydiols précipitent et sont obtenus purs de cette façon. Si on observe encore (C C M) la présence d'acide aromatique on agite de nouveau les cristaux avec de l'alcool.

A partir de 100 mg de diol 74a, on obtient 99 mg de diépoxydiol a-a 77a :

$$F_{\text{inst.}} = 275^{\circ} \quad [\alpha]_D^{13} = -12^{\circ}5 \quad c = 4,1 \cdot 10^{-3} \text{ (THF)}$$

$$\text{IR (KBr)} : 3520 \text{ (}\nu_{\text{OH}} \text{ associé)} ; 1040 \text{ (}\nu_{\text{C-O}})$$

$$\text{(1\% / } \nu_{\text{OH}} \text{ associé)}$$

$$\text{R M N (CDCl}_3\text{)} : 4,75 \text{ (massif disparaît en présence de D}_2\text{O ; 2 O-H)} ; \\ 3,3 \text{ (s., 2H-4 et 4')} ; 1,05 \text{ (s., CH}_3\text{-19)} ; 0,71 \text{ (s., CH}_3\text{-18)}$$

$$M^+ = 578 \text{ (3 \%)} ; 560 \text{ (5 \% , } M^+ - \text{H}_2\text{O)} ; 547 \text{ (15 \% , } M^+ - \text{CH}_2\text{OH)} ; 542 \text{ (15 \% , } M^+ - 2\text{H}_2\text{O)} ; 273 \text{ (100 \% , } M^+ - \text{O}_2\text{)}.$$

2

Une opération réalisée avec une solution de 272 mg de 74a dans 5 cm<sup>3</sup> de chloroforme, traitée par 300 mg de peracide, conduit à un mélange hydrolysé par NaHCO<sub>3</sub> à 5 % et extrait à l'éther. Après lavages à l'eau et séchage sur MgSO<sub>4</sub>, on obtient 300 mg d'une substance qui se révèle être un mélange de deux composés. Par recristallisation dans 10 volumes de chloroforme, on isole 92 mg du dihydroxytétrahydrofuranne 79a. Une C C E des eaux-mères (benzène, acétate d'éthyle, butanone 18/1/1) fournit 115 mg (38 %) de diépoxydiol 77a et environ 50 mg de 79a. Le produit de réarrangement 79a est identifié par C C M et R M N

(décrite ultérieurement).

- Un essai d'élimination des acide-peracide a été réalisé par agitation d'une solution brute réactionnelle, diluée avec du benzène, au contact d'hydroxyde de calcium en poudre. La transformation 77a → 79a est totale (C C M).

A partir de 60 mg de diol non classique 75a, la réaction d'époxydation conduit à 58 mg de diépoxydiol 81a e,e :

$$F = 322^\circ \quad [\alpha]_D^{13} = + 47^\circ \quad c = 2,25 \cdot 10^{-3} \quad (\text{THF})$$

IR (KBr) : 3570, 3480 ( $\nu_{\text{OH}}$  associé), 1035 ( $\nu_{\text{C-O}}$ )

(1%<sub>00</sub> CCl<sub>4</sub>) : 3570

R M N : insoluble (pyridine, CDCl<sub>3</sub>)

$M^+$  = 578 (11 %) ; 560 (6 %,  $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ ) ; 547 (16 %,  $M^+ - \text{CH}_2\text{OH}$ ) ; 542 (6 %,  $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ ) ; 273 (100 %,  $\frac{M^+ - \text{O}_2}{2}$ ).

2

Le diol dissymétrique 76a traité de la même façon par le peracide, réagit instantanément (C C M) pour se transformer en un composé homogène différent de 77a et de 81a (ordre d'éluion en C C M : 81a, 77a, 83a, taches vert foncé par pulvérisation d'acide sulfurique-sulfate de cérium). Cependant jusqu'ici, les essais d'extraction de ce composé du milieu réactionnel sont restés négatifs sauf pour l'isolement de la quantité suffisante à l'obtention d'un spectre de masse :

$M^+$  = 578 (15 %) ; 560 (27 %,  $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ ) ; 547 (20 %,  $M^+ - \text{CH}_2\text{OH}$ ) ; 542 (27 %,  $M^+ - 2\text{H}_2\text{O}$ ) ; 273 (100 %,  $\frac{M^+ - \text{O}_2}{2}$ )

2

Lors d'une époxydation réalisée à partir de 55 mg de diol 76a traité comme les autres isomères, on observe après évaporation des eaux-mères la formation d'un produit analogue à 79a en C C M. En réalisant une C C E on peut isoler 15 mg qui possèdent des caractéristiques IR et RMN identiques à celles de 79a. Sur la chromatoplaque, on ne trouve d'autre part, qu'une trainée correspondant à des produits de dégradation.

#### Réaction des diépoxydiols avec le tétracétate de plomb

Le mode opératoire est analogue à celui qui est décrit pour la scission des diols, la réaction étant également suivie en C C M :

- A partir de 35 mg de diépoxydiol a-a 77a, on obtient 30 $\frac{1}{4}$  mg de produit brut (F = 100-110°), identique (C C M) à l'époxy-4  $\beta$ , 5  $\beta$  androstanone-3 78a, qui après 2 recristallisations dans 15 volumes d'alcool à 95° conduisent à un échantillon ayant mêmes point de fusion et spectre infra-rouge que 78a.

- A partir de 17 mg du diépoxydiol e-e 81a, on isole 20 mg de substance huileuse analogue (C C M, R M N) à l'époxy-4  $\alpha$ , 5  $\alpha$  androstanone-3 82a. Après

3 recristallisations dans le méthanol on obtient un échantillon pur de 82a (F, IR).

Une réaction d'époxydation du diol 76a réalisée sur 55 mg, conduit après concentration de la solution réactionnelle et addition d'alcool, à environ 30 mg de produit brut qui est aussitôt mis en solution dans 2 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène en présence de tétracétate de plomb (90 mg). On isole après 30 mn de réaction et extraction habituelles, 25 mg d'un mélange huileux qui contient la même quantité (C C M, RMN) des époxycétones, 78a et 82a.

#### Traitement acide des diépoxydiols

- On dissout 41 mg de diépoxydiol a-a 77a dans 2 cm<sup>3</sup> de THF et on ajoute 0,1 cm<sup>3</sup> d'acide perchlorique à 60 %. On note en C C M une transformation rapide ; cependant on laisse l'agitation se poursuivre pendant plusieurs heures. Puis on ajoute quelques gouttes d'eau et une solution de NaHCO<sub>3</sub> à 5 % jusqu'à pH neutre. Le précipité qui se forme dans ces conditions est filtré, lavé à l'eau et séché : 40,7 mg, F > 350°. C'est le dihydroxyditétrahydrofuranne 79a.

$$[\alpha]_D^{13} = -18^{\circ}5 \quad c = 2,95 \cdot 10^{-3} \quad (\text{THF})$$

IR (KBr) : 3520 et 3485 (O-H associé) ; 1095 ; 1060

(1°/100 CCl<sub>4</sub>) : 3613 (O-H libre) ; 3405 (base de la bande large O-H associé)

R M N (CDCl<sub>3</sub>) : 4,13 (2H-4,4') ; 1,11 (s., CH<sub>3</sub>-19) ; 0,69 (s., CH<sub>3</sub>-18)

M<sup>+</sup> = 578 ; pics métastables à 542, 524 et 517 correspondant respectivement aux transitions :

578 → 560 (perte d'eau)  
 560 → 542 ( " " )  
 578 → 547 (perte de CH<sub>2</sub>OH)

- Lorsque l'on traite 16 mg de diépoxydiol e-e 81a, ce dernier disparaît en 10 mn (C C M) et se transforme au minimum en cinq produits. Par addition de la solution de NaHCO<sub>3</sub>, on n'obtient pas de précipité ; on extrait donc par l'éther et après lavages à l'eau, on isole 13 mg d'une poudre qui est un mélange dont le spectre IR est différent de celui de 79a :

IR (KBr) : 3460 (bande large, O-H associé) ; 1500 ; 1120 ; 1060 ; pas de bande à 1095.

- B I B L I O G R A P H I E -

- 1 - M.S. BLOOM et C.R. HAUSER, J. amer. chem. Soc., (1944), 66, 152 .  
P.J. BAYLESS et C.R. HAUSER, J. amer. chem. Soc., (1954), 76, 2306 .  
H. LAPIN et A. HOREAU, Bull. Soc. chim., (1960), 1703 .
- 2 - B. GASTAMBIDE et J. BLANC, Bull. Soc. chim., (1962), 2064.
- 3 - J. BLANC et B. GASTAMBIDE, Bull. Soc. chim., (1962), 2055.
- 4 - R.C. FUSON et A.I. RACHLIN, J. amer. chem. Soc., (1942), 64, 1567.
- 5 - R.C. FUSON et D.E. BRASURE, J. amer. chem. Soc., (1955), 77, 3131.
- 6 - STADNIKOFF, Ber., (1914), 47, 2135.
- 7 - C.R. HAUSER, P.O. SAPERSTEIN et J.C. SHIVERS, J. amer. chem. Soc., (1948),  
70, 606.
- 8 - L.F. FIESER et H. HEYMANN, J. amer. chem. Soc., (1942), 64, 376.
- 9 - R.T. ARNOLD et R.W. LIGGETT, J. amer. chem. Soc., (1945), 67, 337.
- 10 - L.R.C. BARCLAY, N.D. HALL et G.A. LOOKE, Can. J. chem., (1962), 40, 1981.
- 11 - R.W. WILSON, J.D. ROBERTS et W.G. YOUNG, J. amer. chem. Soc., (1949), 71, 2019.
- 12 - R.T. ARNOLD et S. SEARLES, J. amer. chem. Soc., (1949), 71, 2021.
- 13 - E.J. COREY, S.W. CHOW et R.A. SCHERRER, J. amer. chem. Soc., (1957), 79, 5773.
- 14 - G.M.C. HIGGINS, B. SAVILLE et M.B. EVANS, J. chem. Soc., (1965), 702.
- 15 - J.A. KATZENELLENBOGEN et R.S. LENOX, Tetrahedron Letters, (1972), 1471.  
J.A. KATZENELLENBOGEN et R.S. LENOX, J. org. Chem. (1973), 38, 326.
- 16 - J. GORE et M.L. ROUMESTANT, Tetrahedron Letters, (1970), 891.
- 17 - A.G. DAVIES et J. KENYON, Quart. Rev., (1955), 9, 203.
- 18 - F. ELSINGER, J. SCHREIBER et A. ESCHENMOSER, Helv. chim. Acta, (1960), 43, 113.  
E. TASCHNER et B. LIBEREK, Roczn. Chem., (1965), 30, 323.
- 19 - P.D.G. DEAN, J. chem. Soc., (1965), 6655.
- 20 - F.C. CHANG et N.F. WOOD, Tetrahedron Letters, (1964), 2969.
- 21 - W.R. VAUGHAN et J.B. BAUMANN, J. org. Chem., (1962), 27, 739.
- 22 - P.A. BARTLETT et W.S. JOHNSON, Tetrahedron Letters, (1970), 4459.
- 23 - P. CAUBERE et J. MOREAU, Bull. Soc. chim., (1971), 3277.

- 24 - T. KITO, N. YANAI et I. HIRAO, Bull. chem. Soc. Jap., (1972) 45, 3490.
- 25 - M.S. SILVER et G.C. WITHNEY, J. org. Chem., (1963), 28, 2479.
- 26 - ZALKIND, Journal Russe Soc. Phys. chim., t. XLVI.
- 27 - P.S. MANCHAND, J. Chem. Soc. D, (1971), 667.
- 28 - R. CHERBULIEZ, J.P. LEBER et M. BOUVIER, Helv. chim. Acta, (1953), 36, 1203.
- 29 - A. GACOIN et P. MASTAGLI, C.R. Acad. Sci. série C, (1973), 277, 791.
- 30 - M. GASTAMBIDE-ODIER, P. CARNERO, J. CHEVALLIER et B. GASTAMBIDE, M.J. LAROCHE et A. COTTARD, Bull. Soc. chim., (1963), 1777.
- 31 - G. SLINCKX et G. SMETS, Tetrahedron, (1966), 22, 3163.  
H. HOPFF et M.A. OSMAN, Tetrahedron, (1968), 24, 2205.
- 32 - A. SABEL, J. SMIDT, R. JIRA et H. PRIGGE, Ber., (1969), 102, 2939.
- 33 - K. TAKAHASHI, A. MIYAKI et G. HATA, Bull. chem. Soc. Jap., (1972), 45, 230 et (1973), 46, 1012.
- 34 - G. MEYER et P. VIOUT, Bull. Soc. chim., (1971), 2997.
- 35 - D.H. MILES et E.J. PARISH, Tetrahedron Letters, (1972), 3987.
- 36 - E.J. PARISH et D.H. MILES, J. org. Chem., (1973), 38, 1223.
- 37 - E. WENKERT et B.G. JACKSON, J. amer. chem. Soc. (1958), 80, 217.
- 38 - R.E. ERICKSON et C.M. FISCHER, J. org. Chem. (1970), 35, 1604.
- 39 - H. STETTER et K.A. LEHMANN, Ann. Chem., (1973), 499.
- 39 bis - T. CUVIGNY et M. LARCHEVEQUE, C.R. Acad. Sci., série C, (1972), 275, 241 .
- 40 - S. FUJITA, Y. OSAKI et H. NOZAKI, Bull. chem. Soc. Jap., (1972), 45, 2571.
- 41 - D.A. JAEGER, J. amer. chem. Soc. (1975), 97, 903.
- 42 - H. DESHAYES, J.P. PETE, C. PORTELLA, D. SCHOLLER, J. Chem. Soc. D, (1975), 439.
- 43 - L.E. KHOO et H.H. LEE, Tetrahedron Letters, (1968), 4351.
- 44 - J. CASON et R.J. FESSENDEN, J. org. Chem., (1957), 22, 1326.  
P.R. JONES et J.R. YOUNG, J. org. Chem., (1968), 33, 1675.
- 45 - P.E. PFEFFER et L.S. SILBERT, J. org. Chem., (1970), 35, 262  
M.W. RATHKE et A. LINDERT, J. amer. chem. Soc., (1971), 93, 2318.  
J.E. Mc MURRY et J.H. MUSSER, J. org. Chem., (1975), 40, 2557.
- 46 - A.S. HUSSEY et M.S. NEWMAN, J. amer. chem. Soc., (1948), 70, 3024.  
J.F. DIPPY et J.C. PARKINS, J. chem. Soc., (1951), 606.

- 47 - M. GAUDEMAR et J. CURE, C.R. Acad. Sci. sér. C, 262, (1966), 213.  
J. CURE et M. GAUDEMAR, Bull. Soc. chim. (1969), 2471.
- 48 - N.T. FARINACCI et L.P. HAMMETT, J. amer. chem. Soc., (1937), 59, 2542.
- 49 - W.R. VAUGHAN et H.P. KNOESS, J. org. Chem., (1970), 35, 2394.
- 50 - K.E. SCHULTE, G. RÜCKER et J. FELDKAMP, Ber., (1972), 105, 24.
- 51 - W.R. VAUGHAN, S.C. BERNSTEIN et M.E. LORBER, J. org. Chem., (1965), 30, 1790.
- 52 - P. MÜLLER et B. SIEGFRIED, Helv. chem. Acta, (1974), 57, 987 .
- 53 - D.J. M<sup>c</sup> LENNAN et P.L. MARTIN, Tetrahedron Letters, (1973), 4215.
- 54 - J.J. BLOOMFIELD, D.C. OWSLEY, C. AINSWORTH et R.E. ROBERTSON, J. org. Chem., (1975), 40, 393.
- 55 - D.R. DALTON et S.A. LIEBMAN, Tetrahedron, (1969), 25, 3321.
- 56 - M.B. RUBIN et E.C. BLOSSEY, Steroids, (1963), 1, 453.
- 57 - R.B. ALLEN, R.G. LAWLER et H.R. WARD, Tetrahedron Letters (1973), 3303.
- 58 - T. GOTO et L.F. FIESER, J. amer. chem. Soc. (1961), 83, 251.
- 59 - E. GHERA, Tetrahedron Letters, (1970), 1539 et J. org. Chem., (1972), 37, 1293.
- 60 - S. COHEN et C.H. WANG, J. amer. chem. Soc., (1955), 77, 4435.
- 61 - H.W.H.J. BODEWITZ, C. BLOMBERG et F. BICKELHAUPT, Tetrahedron, (1973), 29, 719.
- 62 - A. HOEK et W.T. NAUTA, Rec. Trav. chim., (1942), 61, 845 .  
M. FINKELSTEIN et R.C. PETERSEN, J. org. Chem., (1960), 25, 136.
- 63 - J.P. COLEMAN, J.H.P. HUTLEY et B.C.L. WEEDON, J. chem. Soc. D, (1971), 438.  
J.P. COLEMAN, R. LINES, J.H.P. HUTLEY et B.C.L. WEEDON, J. chem. Soc. P II, (1974), 1065.
- 64 - K.D. BERLIN, L.H. GOWER, J.D. WHITE, D.E. GIBBS et G.P. STURM, J. org. Chem., (1962), 27, 3595.
- 65 - E.J. BOURNE, M. STACEY, J.C. TATLOW et R. WORRALL, J. chem. Soc., (1958), 3268.
- 66 - G.V. FODOR et P. SZARVAS, Ber., (1943), 76, 334.
- 67 - F. BOURELLE-WARGNIER et B. GASTAMBIDE, Bull. Soc. chim., (1969), 1344.
- 68 - B. GASTAMBIDE et M. GASTAMBIDE-ODIER, Bull. Soc. chim., (1954) , 1177.
- 69 - D.L. TURNER, B.K. BHATTACHARYYA, P.R. GRABER et W.S. JOHNSON, J. amer. chem. Soc., (1950), 72, 5654.

- 70 - R. FITTIG et A. LANDOLT, Ann. Chem., (1877), 77.  
W. AUTENRIETH et C. PRETZELL, Ber., (1903), 36, 1271.
- 71 - M. SPRECHER et D.B. SPRINSON, J. biol. Chem., (1966), 241, 868.
- 72 - H.A. BARKER, E.J. WAWSZKIEWICZ, M. WINITZ et S.M. BIRNBAUM, Biochem. Rep., (1961), 8, 93.
- 73 - B.A. BOHM et P.I. ABELL, Chem. Rev., 62, (1962), 599.
- 74 - N. ISENBERG et M. GRDINIC, J. Chem. Ed., 46, (1969), 601.
- 75 - G.K. INGOLD, J. chem. Soc., (1921), 951.
- 76 - R.C. FAHEY et H.J. SCHNEIDER, J. amer. chem. Soc., (1970), 92, 6885, et références citées.
- 77 - M.C. CABALEIRO, C.J. COOKSEY, M.D. JOHNSON, B.E. SWEDLUND et J.G. WILLIAMS, J. Chem. Soc. B, (1968), 1026.
- 78 - W.R. VAUGHAN, R. CAPLE, J. CSAPILLA et P. SCHNEIDER, J. amer. chem. Soc., (1965), 87, 2204.
- 79 - M.J.S. DEWAR et R.C. FAHEY, J. amer. chem. Soc., (1963), 85, 2248.
- 80 - Y. GUICHON, Thèse d'Université, Paris, 1973.
- 81 - E. TOUBOUL, Thèse, Paris, 1974.  
E. TOUBOUL et G. DANA, Tetrahedron, (1975), 31, 1925.
- 82 - K. JUNGHANS, Chem. Ber., (1974), 107, 3191.
- 83 - A.J. FRY, Fortschr. chem. Forsch., (1972), 34, 38.
- 84 - P. MARTINET, J. SIMONET, Bull. Soc. chim., (1967), 3533.
- 85 - H.P. FIGEYS et M. GELBKE, Bull. Soc. chim. Belge, (1974), 83, 381.
- 86 - A. BUTENANDT, L. KARLSON-POSCHMANN, G. FAILER, U. SCHIEDT et E. BIEKERT, Ann. Chem., (1951), 575, 123.
- 87 - H. LUND, Acta chem. Scand., (1957), 11, 283.
- 88 - P. BLADON, J.W. CORNFORTH et R.H. JAEGER, J. chem. Soc., (1958), 863.
- 89 - H.B. HENBEST et R.A.L. WILSON, J. chem. Soc., (1957), 1958.  
P. CHAMBERLAIN, M.I. ROBERTS et J.H. WHITHAM, J. chem. Soc. B, (1970), 1374.



- 90 - L.M. JACKMAN, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, Pergamon Press, Chapitre 7.
- 91 - R.U. LEMIEUX, R.K. KULLING, H.J. BERNSTEIN, N.G. SCHNEIDER, J. amer. chem. Soc., (1958), 80, 6098.  
H.S. AARON, G.E. WIEKS, Jr et C.P. RADER, J. org. Chem., (1964), 29, 2248.
- 92 - M. WUILMET, A. MAUJEAN et J. CHUCHE, C.R. Acad. Sci., (1971), 272, 1667.
- 93 - R.K. SEHGAL, R.U. KOENIGSBERGER, T.J. HOWARD, Tetrahedron Letters, (1974), 4173.
- 94 - H.B. HENBEST et W.R. JACKSON, J. chem. Soc. C, (1967), 2459.
- 95 - A.R.H. COLE, G.T.A. MULLER, D.W. THORNTON et R.L.S. WILLIX, J. chem. Soc., (1959), 1218.
- 96 - M. ERFAN ALI et L.N. OWEN, J. chem. Soc., (1958), 1066.
- 97 - L.P. KUHN, J. amer. chem. Soc., (1952), 74, 2492.
- 98 - B. GASTAMBIDE, Bull. Soc. chim. (1954), 707 .
- 99 - D.G. KUNDINGER, E.B.W. OVIST, J. amer. chem. Soc., (1954), 76, 2501 .
- 100 - H. RUPE et H. KÄGI, Liebigs Ann. Chem., (1920), 420, 64.
- 101 - HENDERSON, J. Chem. Soc., (1887), 227.
- 102 - G.H. HARVEY et V.R. STIMSON, J. chem. Soc., (1956), 3629 .
- 103 - C.A. BUNTON et T. HADWICK, J. chem. Soc., (1961), 943 .
- 104 - L.F. FIESER et M. FIESER, Reagents for organic synthesis, John Wiley, New-York (1967) , 1030.
- 105 - D.W. ADAMSON et J. KENNER, J. chem. Soc., (1937), 1551 .
- 106 - K. VERES, J. CHALOUPKA, M. DOBIASOVA et L. KOCKMANOVA, Folia microbiol., (1959), 4, 312.
- 107 - H.A. BARKER, R.D. SMYTH et H. WEISSBACH, J. biol.chem., (1959), 234, 320.
- 108 - P. FRANÇOIS et J. LEVISALLES, Bull. Soc. chim., (1968), 318.