

STÉRÉOSÉLECTIVITÉ DE L'ADDITION DE RÉACTIFS NUCLÉOPHILES SUR DES CÉTONES POLYCYCLIQUES À JONCTION TRANS

D. CALMES,† L. GORRICHON-GUIGON et P. MARONI

Equipe de Recherche associée au CNRS No. 686, Laboratoire de Synthèse et Physicochimie organique, Université Paul Sabatier, 118 route de Narbonne, 31062 Toulouse Cedex, France

et

A. ACCARY, R. BARRET et J. HUET

E.S.C.I.L., Laboratoire de chimie organique IV, 43 Bd du 11-Novembre 1918, 69621 Villeurbanne, France

(Received in France 29 January, 1980)

Abstract—The nucleophilic additions of hindered organometallic compounds to polycyclic ketones with trans ring junctions involve predominant axial attack when flattening of the ring containing the carbonyl group occurs. The influence of nucleophile structure (O- or C-metallated character) on equatorial or axial attack is discussed.

Parmi les concepts récents utilisés^{1,2} pour interpréter la régio- et la stéréosélectivité dans les additions nucléophiles, l'effet antipériplanaire, proposé par Nguyen Trong Anh³ paraît susceptible d'éclaircir différents résultats observés dans la littérature.⁴

Si l'on examine cette notion dans le cas des cétones, l'attaque d'un nucléophile sur le groupement carbonyle conduit à un état de transition d'autant plus stable qu'il existera une liaison C₂X antipériplanaire à la liaison C₁-Nu, cette stabilisation sera d'autant plus forte que X sera un carbone plutôt qu'un hydrogène (Fig. 1). L'attaque du nucléophile pouvant également ne plus être perpendiculaire au plan du carbonyle.

Dans le cas des cyclohexanones, l'écart à l'antipériplanéité sera plus important dans le cas de l'attaque équatoriale que de l'attaque axiale. Un cycle plus aplati doit favoriser un recouvrement maximal

des orbitales dans l'état de transition correspondant à l'attaque axiale.² Nous nous sommes attachés à vérifier ce concept pour différentes cétones polycycliques 1-4 (Fig. 2) présentant deux à deux un même environnement stérique et une différence de flexibilité. De plus, le choix d'une configuration de jonction *trans* dans ces modèles permet d'éviter les équilibres conformationnels et de relier plus facilement les résultats expérimentaux aux pourcentages d'attaque axiale et équatoriale.

On sait⁵ que toute déformation pratiquée sur l'un des cycles d'une molécule polycyclique a des effets sur un site placé sur un cycle voisin et perturbe sa réactivité. Si l'on examine la géométrie des molécules 1 et 2 selon la méthode de Bucourt,⁶ la présence d'un cycle à cinq chaînons dans la perhydroindanone-4-*trans* 2 va entraîner un redressement de la chaise portant le carbonyle qui sera moins aplatie que dans la décalone-1-*trans* 1. Inversement si l'on compare les composés 3 et 4, la présence de deux doubles liaisons éthyléniques dans les cycles externes de l'octahydroanthrone 3 va entraîner un aplatissement du cycle central supérieur à celui existant dans la dodécahydroanthrone 4. En résumé, les cétones 1 et 3 seront plus aplaties au niveau du carbonyle que 2 et 4 (respectivement). Ces considérations ne concernent

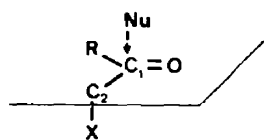


Fig. 1

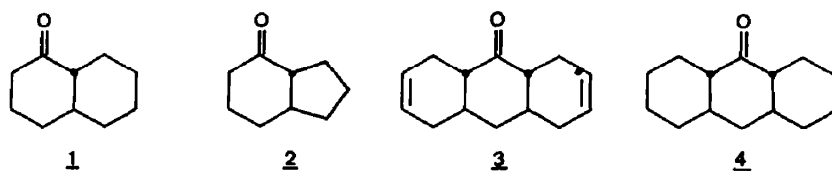


Fig. 2

†La partie de ce travail concernant la réactivité de nucléophiles encombrés ainsi que les déterminations structurales est extraite de la Thèse de Docteur-Ingénieur de D. Calmes.¹⁰

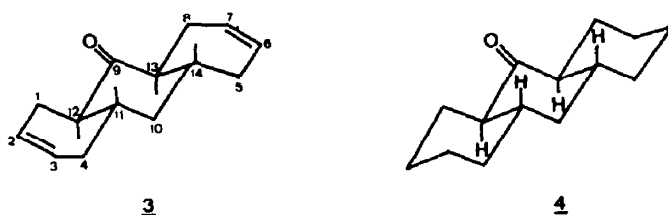


Fig. 3

que l'état fondamental des cétones; on peut cependant penser que cette tendance à l'aplatissement sera aussi marquée (ou même plus) dans l'état de transition intervenant lors de l'attaque des réactifs.⁵

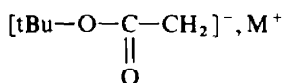
La synthèse de ces différentes cétones a été effectuée selon des processus déjà décrits;^{7,8} l'hydrogénation de l' α -naphthol et de l'indanol-4 suivie d'une oxydation des alcools saturés obtenus et d'une équilibration des cétones en milieu basique permet d'isoler la décalone-1-*trans* mais conduit dans le cas des perhydroindanones-4 à un mélange dont l'isomère *trans*, minoritaire (22%), n'a pu être séparé. Nous avons utilisé la synthèse facilement accessible des perhydroindanones décrite par Woodward⁸ bien qu'une méthode stéréospécifique ait été décrite par Brown,²⁵ la présence de l'isomère *cis* ne pouvant dans notre cas modifier les résultats stéréochimiques obtenus lors de l'addition des nucléophiles. La synthèse en sept étapes développée par Woodward⁹ a été appliquée à la Δ^2 , Δ^6 octahydroanthrone 3. Une hydrogénation supplémentaire des doubles liaisons Δ^2 , Δ^6 permet d'isoler la dodécahydroanthrone 4.

Afin de nous assurer de la configuration *trans* des cétones obtenues, une étude¹⁰ de ces différents

systèmes a été effectuée par RMN ^{13}C et ^1H , à haut champ ou à l'aide de techniques de découplage homo ou hétéronucléaire ou encore en présence de sels de lanthanides (en particulier pour les composés 3 et 4). La configuration *trans-syn-trans* (Fig. 3) attendue pour les cétones 3 et 4 doit se manifester par une diminution du nombre de pics observés en RMN ^{13}C en raison de la symétrie de cette structure.

On n'observe effectivement pour 3 et 4 que huit types de carbone, ce qui exclut toute configuration dissymétrique. L'utilisation de sels de lanthanides permet d'identifier, en fonction du rapport lanthanide/substrat, différents groupes de protons: les valeurs des constantes de couplages obtenues justifient l'attribution de configuration; par exemple: le proton $\text{H}_{12}(\text{H}_{13})$ présente deux grandes constantes de couplage anti avec H_{1a} et H_{11} (H_{8a} et H_{14}) et une constante de couplage faible avec H_{1c} (H_{8c}); $J_{aa} \approx 11,5 \text{ Hz}$ et $J_{ac} \approx 4 \text{ Hz}$ dans 3, 10,7 et 3 Hz respectivement dans 4.

Nous avons choisi comme réactifs nucléophiles des exemples "limites", des réactifs très encombrés comme les dérivés lithien (a) et zincique (b) de l'acétate de tertiobutyle:



M = Li (a) M = ZnBr (b)

Tableau 1. Pourcentages d'alcool équatorial (attaque axiale) obtenus par réduction des cétones 1-4

cétone	réducteur	hydrure cétone	durée de la réaction (h)	mode d'addition	% attaque axiale	litt.
<u>1</u>	LAH	1	1	d ^a	80	11
<u>2</u>	LAH	1	1	i ^a	72	8, 10
<u>3</u>	LAH	2	1	d	52	
<u>3</u>	LAH	2	1	i	51	
<u>3</u>	$\text{LiAlH}(\text{OMe})_3$	2	1	d	44	
<u>4</u>	LAH	2	1	d	36	
<u>4</u>	LAH	2	1	i	36	
<u>4</u>	$\text{LiAlH}(\text{OMe})_3$	2	1	d	pas de réaction	
<u>4</u>	$\text{LiAlH}(\text{OMe})_3$	5	6	d	33 ^b	

^a d : introduction directe, i : introduction inverse (voir partie expérimentale)

^b réaction effectuée à température ambiante

Les réductions des cétones 1 et 2 sont effectuées dans l'éther à température ambiante, celles des cétones 3 et 4 dans le THF à 0°C. Les rendements sont quantitatifs.

et un nucléophile de petite taille comme l'ion hydruure placé dans un environnement d'encombrement croissant LiAlH_4 , $\text{LiAl(OMe)}_3\text{H}$. Ce dernier réducteur donne toujours un fort pourcentage d'attaque équatoriale même avec les cétones non encombrées comme la *t*Bu-4 cyclohexanone (41% a.e.).²³

RESULTATS

Action des hydruures

La réduction par LiAlH_4 des cétones **1** et **2** a précédemment été examinée par différents auteurs pour la décalone-1-*trans*¹¹ et par Woodward⁸ pour la perhydroindanone-4-*trans*. Nous avons repris cette dernière étude dans des conditions opératoires identiques à celles appliquées par Casadevall¹¹ afin de faciliter la comparaison. Les résultats relatifs aux différentes cétones sont rassemblés dans le Tableau 1. Nous n'avons pas observé de variation de la sélectivité lorsqu'on modifie les paramètres expérimentaux (rapport des réactifs, durée, de réaction).

Nous avons attribué les structures **5a**, **6a** et **5e**, **6e** aux alcools à OH axiaux et équatoriaux issus des cétones **3** et **4** (respectivement) en fonction des valeurs des constantes de couplage du proton Hg avec les protons voisins (**5a**, **6a**: $^3J_{\text{ac}} \approx 2 \text{ Hz}$; **5e**, **6e**: $^3J_{\text{aa}} \approx 10 \text{ Hz}$, valeurs obtenues à 250 MHz, le produit étant en solution dans la pyridine) (Fig. 4).

Les dosages ont été effectués par CPG et RMN.

Addition des dérivés métallés de l'acétate de tertiobutyle

Si l'on examine l'addition de dérivés métallés de l'acétate de tertiobutyle aux cétones **1** à **4**, elle peut conduire après hydrolyse aux β -hydroxyesters ayant la structure générale suivante (Fig. 5).

Le choix de conditions expérimentales variées (température, durée de réaction, rapport des réactifs) n'a pas entraîné de modifications de la stéréosélectivité observée mais, selon les expériences le rendement varie. La réactivité est, comme prévu, plus faible ou nulle à -78° avec le réactif lithié et s'améliore le lithien. En effet, les cétones **1** et **2** réagissent à -78° avec l'acétate lithié et ne donnent pas d'addition avec le zinc; à 20° l'addition est obtenue pour les deux réactifs. Dans le cas des cétones **3** et **4** le rendement est faible ou nul à -78° avec le réactif lithié et s'améliore notablement à 20° . En revanche aucune addition du dérivé zinc n'a pu être obtenue ni à -78° , ni à 20° . Les résultats des additions sont donnés dans le Tableau 2.

Les pourcentages d'attaque axiale et équatoriale ont été déterminés après attribution des configurations aux β -hydroxyesters **7-10**.

Attribution des configurations. Celles-ci ont été obtenues dans le cas des exemples dérivés de la décalone-1-*trans*, par analogie avec les résultats de la littérature^{14,15} et en particulier par comparaison des signaux des protons hydroxyliques en RMN ^1H : un signal fin pour l'isomère à OH équatorial, un signal dédoublé par une constante à longue distance pour l'hydroxyle axial. Ce couplage est rendu possible par l'existence dans cet isomère de conformations chélatées (Fig. 6), très nettement privilégiées (ainsi que le montre l'infrarouge). Dans ces conformations le proton hydroxylique est en W par rapport au(x) proton(s) axiaux en α sur le cycle de la décalone. Ce type de couplage ne peut exister lorsqu'on examine les conformations privilégiées chélatées de l'isomère à OH équatorial.

L'attribution des structures aux composés **8a**, **8e** a été rendue plus délicate par la présence dans le milieu

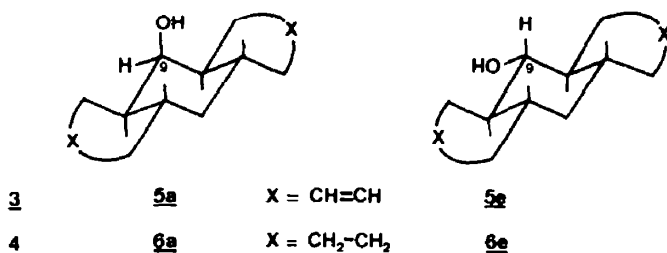


Fig. 4

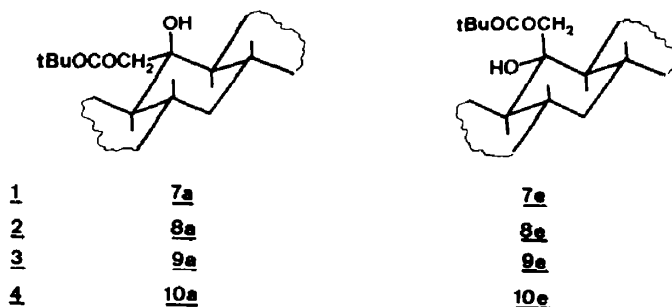


Fig. 5

Tableau 2. Pourcentages d'hydroxyesters à hydroxyle équatorial (attaque axiale) obtenus par addition de $[t\text{Bu-O-C-CH}_2]^- \text{M}^+$ aux cétones 1-4

cétone	M	nucloéophile cétone	T °C	t	solvant	Rdt %	% attaque axiale
<u>1</u>	Li	2/1	- 78	1mn	THF	80	20
<u>1</u>	Li	2/1	- 78	2h	THF	100	20
<u>1</u>	ZnBr	4/1	- 78	2h	DMM/THF	0	-
<u>1</u>	ZnBr	4/1	20	5mn	DMM/THF	65	50
<u>1</u>	ZnBr	4/1	20	2h	DMM/THF	80	50
<u>2</u>	Li	2/1	- 78	1mn	THF	80	< 5
<u>2</u>	Li	2/1	- 78	2h	THF	80	< 5
<u>2</u>	ZnBr	4/1	- 78	2h	DMM/THF	0	-
<u>2</u>	ZnBr	4/1	20	5mn	DMM/THF	60	15
<u>2</u>	ZnBr	4/1	20	2h	DMM/THF	80	15
<u>3</u>	Li	10/1	- 78	1mn	THF	20	< 1
<u>3</u>	Li	10/1	- 78	2h	THF	20	< 1
<u>3</u>	Li	10/1	20	2h	THF	100	< 1
<u>3</u>	ZnBr	10/1	20	2h	DMM/THF	0	-
<u>4</u>	Li	10/1	- 78	2h	THF	20	< 1
<u>4</u>	Li	10/1	20	2h	THF	100	< 1
<u>4</u>	ZnBr	10/1	20	2h	DMM/THF	0	-

réactionnel des β -hydroxyesters **8'a**, **8'e**, issus de la perhydroindanone de configuration *cis*. Les spectres en RMN ^1H à 90 MHz permettent d'observer trois fonctions hydroxyles, quatre après quelques certaines d'accumulations par transformée de Fourier (la caractérisation est effectuée par addition de D_2O). Les deux signaux à champ faible sont fins alors que les hydroxyles à champ fort existent sous forme d'un doublet à faible constante de couplage (couplage longue distance $^4J_{\text{H-C-C-OH}} \approx 1 \text{ Hz}$). Les signaux singulets ont été attribués aux isomères à OH "équatoriaux" (**8e**, **8'e**), les doublets aux isomères à OH axial (**8a**) et pseudo axial (**8'a**) de manière à respecter les proportions relatives des deux perhydroindanones dans le mélange initial (**8e** + **8a**/**8'e** + **8'a** $\approx 22/78$).

Dans le cas des β -hydroxyesters issus des cétones **3** et **4** un seul β -hydroxyester a été observé même après accumulation de plusieurs spectres de RMN ^1H par transformée de Fourier. La RMN ^1H ne suffit pas à caractériser l'isomère formé car dans chaque exemple la fonction hydroxyle n'est plus totalement chélatée

(comme c'était le cas pour les composés **7a**, **7e**, **8a**, **8e**). Le couplage 4J s'il existe n'apparaît pas sur les signaux des OH des composés **9** et **10**.

L'attribution a finalement été réalisée grâce à une étude en RMN ^{13}C de β -hydroxyesters diastéréoisomères et en particulier par analyse du déplacement chimique du carbone C_2 en α du carbonyle. On sait que les effets de substituants sur un carbone peuvent être considérés comme additifs dans une série donnée¹² et que les effets γ sont particulièrement importants.¹³

Si l'on considère les déplacements chimiques du carbone C_2 des β -hydroxyesters issus de la 4-t-butyl cyclohexanone (a-OH: 49.3; e-OH: 43.0) et de la décalone-*trans* (a-OH: 46.0; e-OH: 39.9), on voit que l'effet de blindage lié à un départ de cycle γ gauche vis à vis du carbone considéré peut être évalué à environ 3 ppm. Comparés aux hydroxyesters de la décalone-*trans*, les composés **9** et **10** présentent un départ de cycle supplémentaire, toujours en position γ gauche par rapport à C_2 . On peut donc s'attendre à des valeurs de δ_{C_2} = 43,4 ppm (**9**) et 44,0 ppm (**10**) sont

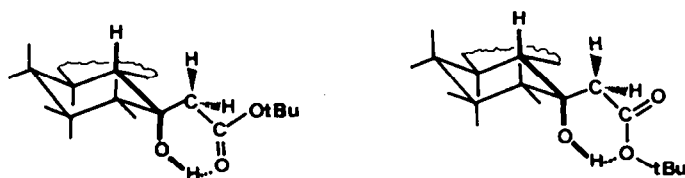


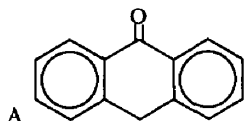
Fig. 6

donc en accord avec une position axiale du groupement hydroxyle.

DISCUSSION

Les résultats rassemblés dans les Tableaux 1 et 2 appellent quelques commentaires. Le choix de cétones polycycliques à une ou deux jonctions *trans* (1/2, 3/4 respectivement) permettait d'éliminer dans la comparaison des résultats le problème lié à des facteurs stériques différents. Mais ces facteurs stériques, identiques pour chaque couple, ne sont pas nuls; ils sont plus importants pour le couple 3/4 qui comporte deux jonctions, que pour le couple 1/2 qui n'en a qu'une. Dans le cas de nucléophiles peu encombrés, tels que les hydrures, la réactivité des quatre cétones sera suffisante pour que l'addition ait lieu. En revanche, l'addition de nucléophiles encombrés aux cétones 3 et 4 devient très difficile et nous observons que seul le dérivé lithien de l'acétate de tertiobutyle se condense; pour les deux cétones 3 et 4, le facteur stérique reste déterminant, l'attaque axiale est totalement empêchée, elle est de plus défavorisée par la structure énoïque du nucléophile (voir plus loin).

Ce résultat est à rapprocher de ceux de Ashby.²⁴ Lorsqu'il réduit des cyclanones diversement substituées par des trialkylaluminium AlR_3 , il constate que l'attaque est fortement diminuée ou totalement empêchée par la présence dans la cyclohexanone de substituants équatoriaux en 2 et 6, c'est à dire en α et α' du carbonyle. La même situation se retrouve dans les cétones 3 et 4 à jonction *trans*, c'est à dire avec deux départs de cycle en α et α' , en position équatoriale. Il doit en résulter une gêne importante, très supérieure à celle observée dans le cas de l'anthrone A qui comporte deux cycles benzéniques accolés à la cyclohexanone et réagit quantitativement avec le dérivé zincique de l'acétate de tertiobutyle.



Importance de la flexibilité de la cétone. Nous avons prévu que l'attaque axiale d'un nucléophile devrait augmenter avec la flexibilité du substrat; donc pour les exemples choisis elle devrait être plus importante pour les cétones 1 et 3 que pour 2 et 4 (respectivement). Nous l'observons effectivement lors des réductions par les hydrures (Tableau I). Par exemple la cétone 3, réduite par LiAlH_4 , donne 51 % d'alcool équatorial alors que la cétone 4 n'en donne que 36%; LiAl(OMe)_3 permet d'obtenir respectivement 44 et 33 % des mêmes alcools.

De même lors de l'addition du dérivé lithien de l'acétate de tertiobutyle aux cétones 1 et 2, l'attaque axiale fournit 20 % de β -hydroxyester à OH équatorial dans le cas de la décalone 1, $\approx 5\%$ dans le cas de la perhydroindanone 2. Parallèlement, l'addition du dérivé zincique conduit respectivement à 50 % (pour 1) et 15 % (pour 2) des mêmes β -hydroxyesters.

Ces pourcentages sont identiques quelles que soient la température et la durée de la réaction et aucune équilibration des β -hydroxyesters obtenus ne semble responsable des variations relevées. Nous pouvons donc les attribuer à la différence de flexibilité entre les cétones 1 et 2.

Importance de la "nucléophilie" des réactifs. L'attaque antipériplanaire peut également être favorisée par un autre facteur qui est fonction de la dureté ou de la mollesse des nucléophiles considérés. Toutes choses égales par ailleurs un réactif dur favorise l'attaque axiale.^{3,4}

Rappelons qu'un nucléophile est défini comme "dur" b ("mou" a) lorsque la charge qu'il porte est très localisée (delocalisée).

Si l'on considère les structures présumées des dérivés lithiens et zinciques de l'acétate de tertiobutyle, le premier est considéré comme un énolate de type a¹⁶; le second doit avoir une structure C-métallée b à laquelle correspond un carbanion pyramidal à charge localisée. L'attaque axiale devrait être plus importante avec b qu'avec a.

Cette hypothèse a déjà été discutée par divers auteurs et vérifiée sur différents exemples.^{17,18} Gaudemar¹⁹ a plus particulièrement étudié un cas très voisin qui a trait à l'addition de dérivés métalliques de l'acétate d'éthyle sur la tBu-4 cyclohexanone et il obtient les résultats suivants: % attaque axiale M = Li (pentane) 37 %, M = ZnBr (DMM) 43 %.

Les résultats sont similaires lorsqu'on compare les additions des réactifs a ou b sur les cétones 1 et 2. L'attaque axiale de la décalone-1-*trans* 1 passe de 20 % (M = Li) à 50 % (M = ZnBr); la perhydroindanone 2 de moins de 5 % (M = Li) à 15 % (M = ZnBr). L'augmentation du pourcentage d'attaque axiale va dans le sens attendu.

En résumé les exemples rassemblés dans ce travail semblent confirmer la théorie de l'aplatissement.^{2c,3,4} Cette théorie marque une étape supplémentaire dans la compréhension des phénomènes régissant la stéréosélectivité des additions nucléophiles sur des composés carbonyles. Cependant les données fournies dans cet article montrent qu'il ne faut pas pour autant négliger les concepts mettant en jeu d'autres paramètres, à savoir les effets stériques liés à la taille du nucléophile et à celle du substrat, de même que la structure du réactif influant sur sa nucléophilie.

PARTIE EXPERIMENTALE

Conditions générales

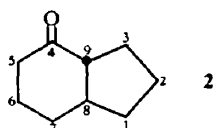
Les analyses structurales ont été effectuées sur des appareils Varian T-60, Bruker WH-90, Cameca 250 MHz pour la RMN ^1H et sur Bruker WP-60 pour la RMN ^{13}C . En RMN ^{13}C , dans le cas de solvants non deutérés, les déplacements chimiques sont donnés par rapport au TMS en solution dans CD_3COCD_3 , utilisé comme référence externe. Les spectres infrarouges ont été obtenus sur spectromètres Beckman IR-20 et IR-9. Les analyses par chromatographie en phase gazeuse ont été réalisées sur chromatographes à ionisation de flamme Intersmat IGC-12F ou Varian 1200 à programmation de température. Les solvants utilisés pour les condensations sont systématiquement séchés sur sodium ou tamis moléculaire.



Fig. 7

Synthèse des cétones de départ 1-4

Décalone-1-*trans* 1 et perhydroindanone-4-*trans* 2. Il s'agit d'une synthèse classique par hydrogénation catalytique sous pression des composés homologues à noyaux aromatiques, suivie d'une isomérisation en milieu basique, en vue d'obtenir la proportion maximale d'isomère à jonction *trans*. Les caractéristiques de la décalone-1-*trans* 1 sont sensiblement les mêmes que celles données par Stothers^{20,21} en RMN ¹³C. Dans le cas du composé 2, après isomérisation, nous obtenons un mélange comprenant 78 % d'isomère *cis* et 22 % d'isomère *trans* que nous n'avons pu séparer.



Isomère 2-*cis*: RMN ¹³C (TMS): 24.3 (C₂); 24.9 (C₃); 27.2 (C₆); 28.4–31.9 (C₁–C₇); 40.9 (C₅); 44.3 (C₈); 53.9 (C₉); 212.3 (C₄).

Isomère 2-*trans*: RMN ¹³C (TMS): 22.8 (C₂); 23.2 (C₃); 29.2 (C₆); 31.3–33.5 (C₁–C₇); 42.3 (C₅); 50.9 (C₈); 58.7 (C₉); 210.0 (C₄).

Octahydroanthrone-*trans-syn-trans* 3. Le mode de synthèse employé est celui décrit par Woodward.⁹ Cependant pour obtenir une meilleure isomérisation de l'adduit (butadiène + *p*-benzoquinone) il est préférable d'utiliser la potasse dans un mélange dioxane-méthanol (8/2) selon la méthode de Crossley;²² Rdt: 70 % après recristallisation dans AcOEt. F = 244–245°.

Dodécahydroanthrone-*trans-syn-trans* 4. A 2 g de 3 dans 50 cm³ d'éthanol, on ajoute 150 mg de Pd sur carbone à 10 %; l'ensemble est placé dans une bombe à hydrogène (T ambiante, P = 10 bars, t = 24 à 36 h). On vérifie par IR la disparition des bandes éthyléniques et par RMN ¹H l'absence de signal à 5,6 ppm dans C₅D₅N, correspondant aux protons éthyléniques.

On prend 1 g du produit obtenu, dans 5 cm³ de CH₃COOH on ajoute 0,5 g de CrO₃ dans H₂O + 2 cm³ CH₃COOH. Durée de réaction 15 h. On neutralise à la soude diluée et on obtient après extraction par l'éther, puis par un mélange THF-CH₂Cl₂, 0,9 g (Rdt ≈ 90 %) d'un solide blanc 4 (F 134°C). IR (CCl₄): 1700 cm⁻¹ ν(C=O); RMN ¹³C (CCl₄): 26,7–26,9–27,3 (C₄–C₃–C₂); 35,9 (C₁); 42,5 (C₁₀); 45,3 (C₁₁); 55,9 (C₁₂); 210,4 ppm (C₉).

Synthèse des dérivés métallés d'ester

Dérivé lithien de l'acétate de tertio-butyle (Li) CH₂COOtBu a. Il s'agit du procédé décrit par Rathke:¹⁶ à 20 mmoles de n-butyllithium dans l'hexane, on ajoute à 0°, après permutation du solvant par le THF, 20 mmoles (2,8 cm³) de (iPr)₂NH, avec Ph₃CH comme indicateur coloré. On ajoute alors 20 mmoles de CH₃COOtBu à –78°. La solution se décolore, indiquant la disparition de (iPr)₂NLi. Par hydrolyse on régénère quantitativement l'ester; nous n'avons pas observé de β-cétoester dû à la duplication de l'ester à –78°, mais une proportion importante à 20°. Nous obtenons le composé a. IR (THF) ν(C=O): 1700 f, 1650 F cm⁻¹; RMN ¹³C (THF, –78°): 74,7 (CH₂); 166,0 ppm (CO).

Dérivé zincique (BrZn) CH₂COOtBu b. Synthèse mise au point par Gaudemar:¹⁹ dans une enceinte sèche sous courant d'argon, on place 0,7 g de Zn activé dans 6 cm³ de CH₂(OCH₃)₂ (DMM); on ajoute 10 mmoles de BrCH₂COOtBu (1,95 g), on porte à 50° (reflux de DMM) sous agitation pendant 3 h. On obtient le composé b IR (DMM) ν(C=O): 1640 f, 1590 F cm⁻¹; RMN ¹³C (DMM) δ: 28,0 (CH₂); 188,0 ppm (CO)

Reduction des perhydroindanones par LAH⁸

On prend 1 g d'indanone dans 30 cm³ d'éther que l'on verse dans une solution contenant 300 mg de LAH. Durée de la réaction 1 h. On hydrolyse goutte à goutte par de l'eau froide. On extrait la phase organique à l'éther en relargant plusieurs fois. Le mélange des perhydroindanols *cis* et *trans* est passé en CPG sur colonne 10 % carbowax 1540 sur chromosorb W 80-100 de 5 m et 1/8". Température de colonne 160°. Nous obtenons 4 pics: dans l'ordre les isomères *trans* puis les isomères *cis*:

Alcool	Temps de rétention (mn)	%	%(litt ⁸)
<i>trans</i> axial	19,2	5,1	6
<i>trans</i> équatorial	20,0	14,8	16
<i>cis</i> équatorial	25,6	11,1	9
<i>cis</i> axial	26,5	69	68

Reduction des cétones 3 et 4 par les hydrures

Addition directe (d): on ajoute goutte à goutte au moyen d'une seringue la solution de cétone dans le THF (0,1 M) refroidie à 0° à une solution d'hydrure dans le THF (0,2 M) à 0°. Après réaction on hydrolyse, traite par une solution saturée de tartrate double de sodium et de potassium avant extraction par l'éther. La solution étherée est lavée jusqu'à neutralité, séchée sur tamis et après évaporation du solvant, le produit brut est analysé par CPG: colonne SE 30 2 m, four 120°. Pour l'addition inverse (i) on ajoute la solution d'hydrure à la solution de cétone.

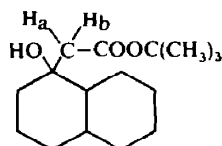
Condensations

Conditions générales. Les condensations sont effectuées en général de la même manière: les dérivés métallés sont placés dans des tubes bouchés par des jupes rabattables, à une concentration voisine de 1 M; d'autre part les cétones sont aussi stockées dans des tubes à la température de réaction. Le dérivé métallé est placé en excès par rapport à la cétone (rapport variant de 2–10). A la fin du temps de réaction déterminé, on hydrolyse le mélange réactionnel à l'eau désionisée, on neutralise avec HCl à 10 %; la phase organique est extraite à l'éther et l'extraction poursuivie par relargage; la phase étherée est séchée sur MgSO₄ puis soumise à l'évaporation du solvant. On procède alors aux analyses et aux dosages.

Condensations sur les cétones 1 et 2

Dérivé lithien d'ester. Suivant le processus décrit plus haut, la réaction a lieu à –78° pour des temps de réaction de 1 mn et 2 h avec un rapport dérivé métallé/cétone de 2/1. On obtient alors deux composés qui ont été identifiés comme les β-hydroxyesters 7a et 7e avec la cétone 1, 8a et 8e avec la cétone 2.

Dérivé zincique d'ester. La condensation est effectuée à 20° pour une durée de réaction de 5 mn et 2 h. Le rapport dérivé métallé/cétone est de 4/1. Les pourcentages des composés sont inchangés, seul le rendement change. Les produits de la réaction sont identiques à ceux obtenus par la condensation avec le dérivé lithien.



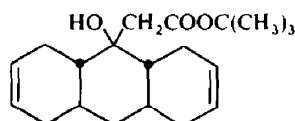
Dérivés de la cétone 1. IR (CCl₄): 1715 (C=O ass.); 1734 (C=O); 3523; 3567; 3580 (OH ass.) cm⁻¹. OH axial (composé 7a)—RMN ¹H (C₆D₆, TMS) δ: 1.33 ppm (s, 9H, tBu); 1.96–2.51 (système AB, 2H, H_aH_b, J_{ab} = 15 Hz); 3.30 (d, 1 H,

OH, $^4J = 1$ Hz); RMN ^{13}C (CCl_4) δ : 29.6 [$C(CH_3)_3$], 46.0 (CH_2), 72.6 (C-OH), 81.7 [$C(CH_3)_3$], 173.9 (C=O). OH équatorial (composé **7e**)—RMN 1H (C_6D_6 , TMS) δ : 1.33 ppm (s, 9 H, tBu), 2.34 (s, 2 H, H_aH_b), 3.88 (s, 1 H, OH); RMN ^{13}C (CCl_4) δ : 29.6 [$C(CH_3)_3$], 40.0 (CH_2), 73.6 (C-OH), 81.7 [$C(CH_3)_3$], 173.9 (C=O).

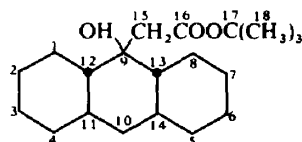
Dérivés de la cétone **2**. IR (CCl_4): 1716 (C=O ass.); 1730 (C=O); 3520; 3568; 3575 (OH) cm^{-1} . OH axial (composé **8a**)—RMN 1H (C_6D_6 , TMS) δ : 1.32 ppm (s, 9 H, tBu), 2.07–2.42 (système AB, 2 H, H_aH_b , $J_{ab} = 15$ Hz), 3.80 (d, 1 H, OH, $^4J = 1$ Hz). OH équatorial (composé **8e**)—RMN 1H (C_6D_6 , TMS) δ : 1.32 ppm (s, 9 H, tBu), 4.25 (s, 1 H, OH).

Condensations sur les cétones **3** et **4**

Dérivé lithien. L'énolate pris à -78° est condensé sur les cétones **3** et **4** qui sont à la température de 20° , ceci pour accélérer la vitesse de réaction. Les rapports énolate/cétone sont cette fois de 10/1. Les durées de réactions utilisées sont de 1 min, 5 min, 10 min, sans autre effet qu'une variation de rendement des réactions. L'analyse du brut réactionnel ne fait apparaître qu'un seul produit et ce pour chacune des cétones condensées. L'identification de ces composés a été effectuée par analogie avec les spectres de produits analogues, à savoir les β -hydroxyesters de l'acétate de tertiobutyle provenant de condensations sur la tBu-4 cyclohexanone, l'isomenthone et la décalone-trans. Les spectres obtenus ont été attribués aux isomères axiaux **9a** et **10a**, la formation de ces derniers étant la plus favorisée par un encombrement stérique qui est celui des cétones **3** et **4**.



9a



10a

Caractéristiques spectrales des produits obtenus. Isomère axial issu de la cétone **3** (**9a**). IR (CCl_4 , M/20): 1705 (C=O ass.); 1726 (C=O); 3470; 3540 (OH ass.); 3620 (OH) cm^{-1} . RMN 1H (C_6D_6 , TMS) δ : 1.29 ppm (s, 9 H, tBu), 2.31 (s, 2 H, CH_2), 2.52 (s, 1 H, OH). RMN ^{13}C (CCl_4) δ : 29.5 [$C(CH_3)_3$], 43.4 (CH_2), 75.0 ($C-OH$), 81.6 [$C(CH_3)_3$], 172.2 (C=O); autres carbones: 26.5 (C_4), 32.4 (C_1), 35.1 (C_{11}), 41.8 (C_{10}), 46.5 (C_{12}), 127.8 (C_2), 128.0 (C_3).

Isomère axial issu de la cétone **4** (**10a**). IR (CCl_4 , M/20): 1708 (C=O ass.); 1724 (C=O); 3475; 3545 (OH ass.); 3620 (OH) cm^{-1} . RMN 1H (C_6D_6 , TMS) δ : 1.33 ppm (s, 9 H, tBu), 2.44 (s, 2 H, CH_2), 2.32 (s, 1 H, OH). RMN ^{13}C (CCl_4) δ : 29.5

[$C(CH_3)_3$], 44.0 (CH_2), 75.7 ($C-OH$), 81.1 [$C(CH_3)_3$], 172.2 (C=O); autres carbones: 27.1–27.6–28.2 ($C_2-C_3-C_4$), 36.3 (C_1), 37.6 (C_{11}), 41.7 (C_{10}), 51.5 (C_{12}).

Remerciements—Ce travail a été effectué dans le cadre de l'A.T.P. du C.N.R.S. No. 2230. Nous remercions particulièrement Mme J. Seyden-Penne et M. Nguyen Trong Anh pour de nombreuses discussions.

BIBLIOGRAPHIE

- W. G. Dauben, G. J. Fonken et D. S. Noyce, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2579 (1956).
- D. J. Cram, F. A. Abd Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 5828 (1952); G. J. Karabatsos, *Ibid.* **89**, 1367 (1967); M. Cherest et H. Felkin, *Tetrahedron Letters* 2205 (1968); J. Klein, *Ibid.* 4307 (1973); M. P. Doyle, C. C. McOsker, N. Ball et C. T. West, *J. Org. Chem.* **42**, 1922 (1977).
- Nguyen Trong Anh et O. Eisenstein, *Tetrahedron Letters* 155 (1976).
- J. Huet, Y. Maroni-Barnaud, Nguyen Trong Anh, J. J. Seyden-Penne, *Ibid.* 159 (1976).
- D. H. R. Barton, (a) *Experientia suppl.* **11**, 121 (1955); (b) *Science* **169**, 539 (1970).
- R. Bucourt, *Topics in Stereochemistry*, Vol. 8, Interscience, New York (1974).
- E. Casadevall, A. Casadevall et M. Mion, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4498 (1968).
- C. S. Foote et R. B. Woodward, *Tetrahedron* **20**, 687 (1964).
- W. L. Parker et R. B. Woodward, *J. Org. Chem.* **34**, 3085 (1969).
- D. Calmes, Thèse Docteur-Ingénieur, Toulouse (1978).
- E. Casadevall et Y. Pouet, *Tetrahedron Letters* 2841 (1976).
- E. Breitmaier et W. Voelter, ^{13}C NMR Spectroscopy. Verlag Chemie, Weinheim (1973).
- J. B. Stothers, ^{13}C NMR Spectroscopy. Academic Press, New York (1972).
- M. Perry et Y. Maroni-Barnaud, *Bull. Soc. chim. Fr.* 2372 (1969).
- Y. Koudsi, Thèse d'Etat, Toulouse (1975).
- M. W. Rathke, D. F. Sullivan, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3050 (1973).
- R. Meyer, L. Gorrichon et P. Maroni, *J. Organometallic Chem.* **129**, C7 (1977).
- Y. Maroni-Barnaud, M. C. Roux-Schmitt et J. Seyden-Penne, *Tetrahedron Letters* 3129 (1974).
- M. Bellassoued, F. Dardoize, F. Gaudemar-Bardone, M. Gaudemar et M. Goasdoue, *Tetrahedron* **32**, 2713 (1976).
- S. H. Grover, D. H. Marr, J. B. Stothers et C. T. Tan, *Can. J. Chem.* **53**, 1351 (1975).
- S. H. Grover et J. B. Stothers, *Ibid.* **52**, 870 (1974).
- N. S. Crossley et H. B. Henbest, *J. Chem. Soc.* 4413 (1960).
- E. L. Eliel et Y. Senda, *Tetrahedron* **26**, 2411 (1970).
- J. Laemmle, E. C. Ashby et P. V. Roling, *J. Org. Chem.* **38**, 2526 (1973).
- H. C. Brown et E. I. Negishi, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **11**, 594 (1978).