

EFFETS DE SOLVANTS EN R.M.N.

III - CÉTONES CYCLOPROPANQUES ET ÉPOXYDIQUES

Jacqueline SEYDEN-PENNE[✱], Paul ARNAUD^{✱✱}, Jean-Louis PIERRE^{✱✱} et Michel PIAT^{✱✱✱}.

[✱] Institut de Pharmacologie, Faculté de Médecine de Paris

^{✱✱} Laboratoire de Chimie Organique, Faculté des Sciences de Grenoble

^{✱✱✱} Laboratoire de Pharmacie Galénique, Faculté de Pharmacie de Paris.

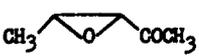
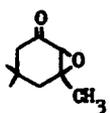
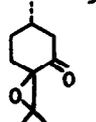
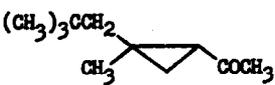
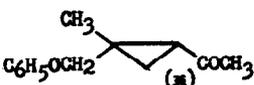
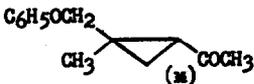
(Received in Belgium 10 March 1967)

Les effets de solvants sur les signaux des méthyles 18 ou 19 de cétones stéroïdes (1-6) des méthyles ou des protons cycliques de cétones rigides (6, 8, 9, 10, 16) sont bien connus et aident souvent à la détermination des structures. La conformation privilégiée *s-cis* ou *s-trans* de cétones éthyléniques a pu être ainsi attribuée (10, 11, 12, 15), le problème des déformations des cycles des cétones flexibles abordé (9, 13, 14, 16). WILLIAMS et RHACCA (6) en ont déduit la conformation préférentielle de l'acétyle de la 5 α prégnanone-20.

Nous tenterons ici de généraliser cette méthode à des cyclopropyl et époxy méthyl-cétones.

Nous portons dans le tableau I les déplacements chimiques exprimés en c.p.s. à 60 Mc des protons méthyliques des cétones étudiées (T.M.S. = 0, étalon interne). Les mesures ont été effectuées sur des solutions à 5-7% de chaque composé dans le solvant considéré.

TABLEAU

	Formule	Méthyle cétonique			Méthyle sur le cycle		
		CCl_4	C_6H_6	$\Delta \frac{\text{CCl}_4}{\text{C}_6\text{H}_6}$	CCl_4	C_6H_6	$\Delta \frac{\text{CCl}_4}{\text{C}_6\text{H}_6}$
<u>1</u>		118	102,5	+15,5			
<u>2</u>		116	102	+14	82,5	57,5	+25
<u>3</u>		129	104	+25	75	56	+19
<u>4</u>		127,5	114	+13,5	T 83 C 74	67,5 64	+15,5 +10
<u>5</u>					84	66	+18
<u>6</u>					T 80,5 C 70	66 68	+14,5 +2
<u>7</u>		129	118	+11			
<u>8</u>		127	112	+15	65	51	+16
<u>9</u>		128	115	+13	T 70 C 63	57 65	+13 -2
<u>10</u>		132	120	+12	67	68	-1
<u>11</u>		132	117	+15	82	67	+15
<u>12</u>		130	113,5	+16,5	71,5	73	-1,5

(*) $\Delta \frac{\text{CCl}_4}{\text{C}_6\text{H}_6}$ des CH_2 11 -1 12 +24

Les problèmes d'attribution qui se posaient pour les dérivés gem diméthylés 4 et 9 ont été abordés de la façon suivante : les règles d'additivité de ZÜRCHER, applicables dans les différents solvants en série stéroïde (1, 4), semblent généralisables aux petits cycles (19,20). En considérant d'une part l'oxyde de propylène ($\delta_{\text{CH}_3}^{\text{CCl}_4}$: 77 c.p.s. ; C_6H_6 : 62,5 c.p.s.) et les époxy-3,4 pentanones-2 cis et trans 2 et 3, d'autre part l'oxyde d'isobutylène ($\delta_{\text{CH}_3}^{\text{CCl}_4}$: 76 c.p.s. ; C_6H_6 : 64 c.p.s.) et la méthyl-4 époxy-3,4 pentanone-2 4, nous attribuons dans CCl_4 comme ARBUZOV (17) le signal à champ fort de 4 au méthyle cis du carbonyle. Nous rapprocherons de ces observations le déplacement des protons en 18 des 5 α acétyl 17 α et 17 β androstanones-3 (6,7) (0,93 et 0,65 ppm dans CDCl_3) par rapport à la 5 α androstanone-3 (0,72 ppm) (4) ; les résultats obtenus sont voisins en dépit de la différence de géométrie des molécules. Le CH_3 -18 cis du COCH_3 subit un léger déplacement diamagnétique, tandis que si le méthyle et l'acétyla sont trans, on note un net déplacement paramagnétique par rapport au composé non substitué. Notons que les énones conjuguées donnent un résultat inverse : le méthyle cis du COCH_3 résonne à champ plus faible que le méthyle trans (11). Dans le benzène, les signaux des méthyles de 2 et 3 et de 4 sont presque superposables.

Les mêmes attributions ont été faites pour les cétones cyclopropaniques : le méthyle cis du carbonyle résonne à champ plus fort que le méthyle trans dans CCl_4 ; c'est l'inverse dans le benzène (voir tableau).

Les méthyles trans du carbonyle cétonique donnent tous un effet solvant $\Delta_{\text{C}_6\text{H}_6}^{\text{CCl}_4}$ fortement positif, comme pour les cétones éthyléniques correspondantes (10).

Le méthyle cis du carbonyle de la (diméthyl-2,2 cyclopropyl) méthylcétone 9, de la (néopentyl-2 méthyl-2 cyclopropyl) méthylcétone 10, de la (phénoxy-méthyl-2 méthyl-2 cyclopropyl) méthylcétone 12 (20), présente un $\Delta_{\text{C}_6\text{H}_6}^{\text{CCl}_4}$ voisin de zéro. Si on considère le plan perpendiculaire à l'axe du carbonyle défini par CONNOLLY et McCRINDIE (9), on peut leur attribuer une conformation s-cis prédominante (fig. 1). Ceci est en accord avec les résultats précédents de deux d'entre nous (21) et comparables aux conclusions de TIMMONS (10) et FUJISE (15) concernant les cétones éthyléniques.

Pour les cétones époxydiques, nous avons considéré deux modèles de référence : l'époxyde d'isophorone 5, cétone s-trans rigide dont le méthyle trans du carbonyle subit le déplacement attendu, et l'isomère trans 6 de l'époxyde de la pulégone (22) auquel les auteurs s'accordent à attribuer une conformation chaise donc s-cis par rapport à l'époxyde. Toutefois, les angles entre la liaison C-CH₃ et l'axe du carbonyle cyclique ne sont pas exactement les mêmes que pour une époxycétone non cyclique.

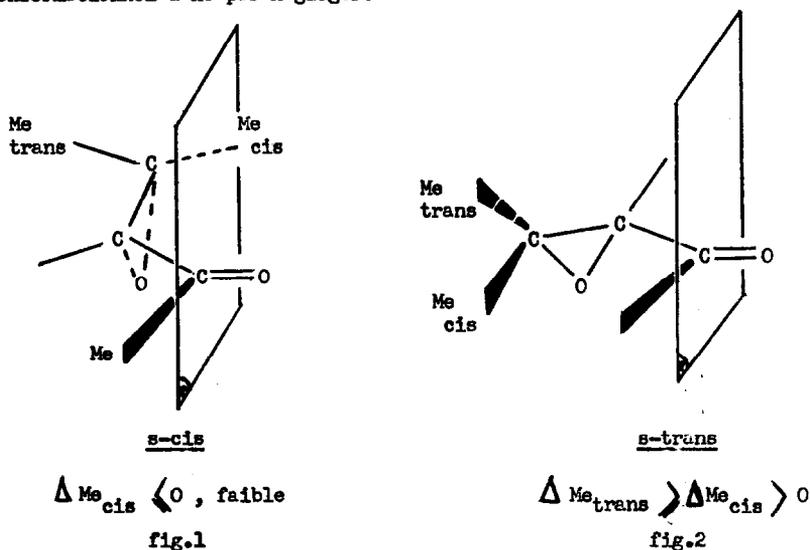
L'attribution des signaux des méthyles géminés a été faite comme précédemment et la règle de CONNOLLY et McCRINDLE s'applique. Notons au passage que, pour l'isomère cis auquel REUSCH attribue une conformation croisée, on observe le même effet de solvant, à la condition que la déformation du cycle n'inverse pas l'influence du carbonyle sur les méthyles en position cis et trans de celui-ci (dans CCl₄, deux singulets à 82 et 62 c.p.s. ; dans le benzène un singulet unique à 64,5 c.p.s. ; $\Delta_{\text{C}_6\text{H}_6}^{\text{CCl}_4} +18,5$ et $-2,5$). $\Delta_{\text{C}_6\text{H}_6}^{\text{CCl}_4}$ du méthyle-5 est +24 Hz pour 6 et +20 Hz pour son isomère - valeurs également en accord avec la règle ci-dessus.

L'époxyde de l'oxyde de mésityle 4 et la cis époxy-3,4 pentanone-2 3 donnent des effets solvants différents. Nous ne pensons pas - comme ARBUZOV (17) - que 4 présente une seule conformation privilégiée mais qu'il s'agit essentiellement d'un mélange des deux conformères limites s-cis et s-trans en interconversion rapide, la population de ce dernier étant plus importante que pour les cétones 9, 10, 11, 12 (*). En examinant la position d'un méthyle cis d'un carbonyle s-trans par rapport au plan de CONNOLLY et McCRINDLE (fig. 2), on peut s'attendre à un effet de solvant voisin de celui d'un méthyle trans. Le chiffre obtenu (10 c.p.s.) est intermédiaire entre ceux qu'on pourrait prévoir respectivement pour l'une ou l'autre conformation (voisin de zéro ou > 15 Hz).

Les méthyles époxydique et cétonique de 3 s'insèrent mal dans nos séries de résultats. Les effets de solvants sont beaucoup plus importants pour les deux types de protons.

(*) Des études à température variable sont en cours pour tenter de confirmer cette hypothèse.

Les effets de solvants qui nous avaient permis des attributions de configuration pour des esters, des amides et des acides cyclopropaniques (18) et époxydiques (20) s'appliquent également aux cétones cyclopropaniques. Dans le cas des époxycétones, le problème se complique d'un aspect conformationnel à ne pas négliger.



Nous remercions le Professeur REUSCH qui a aimablement mis à notre disposition les deux époxyulégones stéréoisomères ainsi que Mme M.P. SIMONIN dont l'aide nous a été précieuse.

REFERENCES

1. N.S. BHACCA et D.H. WILLIAMS, Applications of NMR spectroscopy in organic chemistry, Holden Day (1964).
2. P. LASZLO et D.H. WILLIAMS, J. A. C. S., **88**, 2799 (1966) et références qui y sont citées.
J. RONAYNE et D.H. WILLIAMS, Chem. Commun., 712 (1966).
3. R.E. BROWN, D.M. LUSTGARTEN, R.J. STANABACK et R.I. MELTZER, J. org. Chem., **31**, 1489 (1966).
4. M. PETIZON et J.C. GRAMAIN, Bull. Soc. chim., 2289 et 3444 (1966).
5. D.H. WILLIAMS et D.A. WILSON, J. chem. Soc., (B), 144 (1966).
6. D.H. WILLIAMS et N.S. BHACCA, Tetrahedron, **21**, 2021 (1965).
7. M.B. RUBIN et E.C. BLOSSEY, J. org. Chem., **29**, 1932 (1964).

8. J.H. BOWIE, D.W. CAMERON, P.E. SCHÜTZ, D.H. WILLIAMS et N.S. BHACCA, Tetrahedron, 22, 1771 (1966).
9. J.D. CONNOLLY et R. McCRINDIE, Chem. Ind. (London), 379 (1965).
10. C.J. TIMMONS, Chem. Commun., 576 (1965).
11. J.E. BALDWIN, J. org. Chem., 30, 2423 (1965).
12. J. WIEMANN, O. CONVERT, H. DANECHEPEJOUH et D. IELANDAIS, Bull. Soc. chim., 1760 (1966).
13. S. BORY, M. FETIZON, P. LASZLO et D.H. WILLIAMS, Bull. Soc. chim., 2541 (1965).
M. FETIZON, J. GORE, P. LASZLO et B. WAEGELL, J. org. Chem., 31, 4047 (1966).
14. F. JOHNSON, W.D. GUROWITZ et N.A. STARKOVSKY, J. A. C. S., 87, 3492 (1965).
N.A. STARKOVSKY, A.A. CARLSON et F. JOHNSON, J. org. Chem., 31, 2516 (1966).
15. Y. FUJISE et S. ITO, Chem. Pharm. Bull., 14, 797 (1966).
16. J.M. CONIA et P. BRIET, Bull. Soc. chim., 3888 (1966).
17. B.A. ARBUZOV, N.S. SANCHUGOVA, Y.Y. SAMITOV et L.K. YULDACHEVA, Doklady Akad. Nauk S.S.S.R., 167, 575 (1966).
18. J. SEYDEN-PENNE, T. STRZALKO et M. PLAT, Tetrahedron Letters, 3611 (1966).
19. L. VO-QUANG et M.P. SIMMONIN, Bull. Soc. chim., 1534 (1965).
20. J. SEYDEN-PENNE et T. STRZALKO, Résultats inédits.
21. J.L. PIERRE, Thèse, Grenoble 1966.
J.L. PIERRE et P. ARNAUD, Bull. Soc. chim., 1690 (1966) et références citées.
22. W. REUSCH et C.K. JOHNSON, J. org. Chem., 28, 2557 (1963).
W. REUSCH, Communication personnelle.
E. KLEIN et G. OHLOFF, Tetrahedron, 19, 1091 (1963).
C. DJERASSI, W. KLYNE, T. NORIN, G. OHLOFF et E. KLEIN, Tetrahedron, 21, 163 (1965).
J. KATSUHARA, Bull. chem. Soc. Japan, 39, 1825 (1966).