

SUR L'INTRODUCTION STEREOSPECIFIQUE
D'UN METHYLE ANGULAIRE PAR LA VOIE CYCLOPROPANIQUE

par G. Cueille et R. Fraisse-Jullien

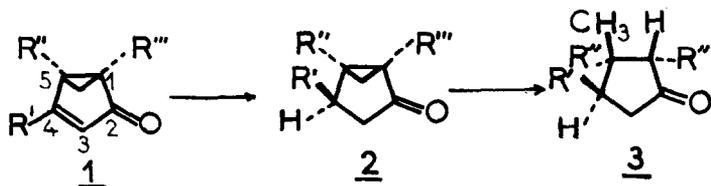
avec la collaboration technique de A. Hunziker

Laboratoire de Chimie Structurale Organique, Equipe de Recherche Associée au CNRS
Faculté des Sciences, Orsay, 91, France

(Received in France 19 December 1968; received in UK for publication 21 January 1969)

On relève peu d'exemples de synthèses stéréospécifiques d' α -cyclopropylcétones rigides ^{1,2,3}. Nous décrirons ici les possibilités d'accès à des bicyclo[3,1,0]hexanones-2 et, à partir de celles-ci, à des méthyl-3 cyclopentanones substituées en contrôlant à chaque étape la stéréospécificité des réactions de réduction effectuées sur des bicyclo[3,1,0]hexén-3 ones-2 synthétisées selon une méthode précédemment décrite ⁴.

Le passage des bicyclo[3,1,0]hexén-3ones-2 1, possédant un alcoyle ou reste de cycle en 4, aux bicyclo[3,1,0]hexanones-2 2 de structure trans (H en 4 trans par rapport au méthylène -1,5, a été précédemment décrit soit par réduction de cétones 1 par le lithium dans l'ammoniac liquide ^{5c,6} soit par hydrogénation catalytique ^{7,8,5d}. Les possibilités de passage spécifique des cétones 2 à 3 ont été également examinées dans des publications précédentes ^{5,6}.



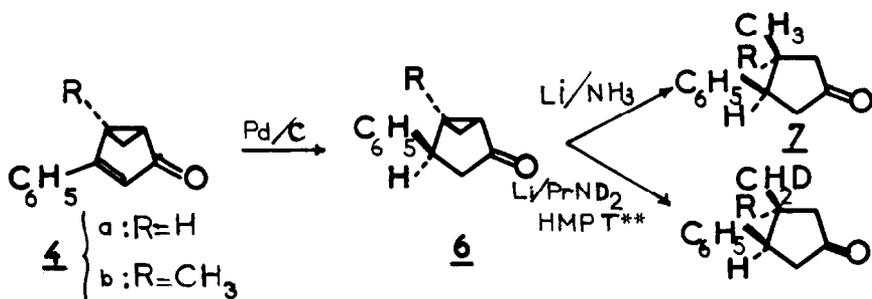
Nous décrirons ci-dessous les résultats obtenus dans la réduction des cétones de type 1 arylées en 4 : les phényl-4 4a et phényl-4 méthyl-5 4b bicyclo[3,1,0]hexén-3 ones-2 et les méthylène-1,8 benzo 4-5 5a et méthylène-1,8(méthoxy-4' benzo)-4,5 5b hydrindén-3 ones-2. Les synthèses des cétones 4 et 5 ont été réalisées à partir de l' α -chlorocétone correspondante ⁴ avec des rendements globaux de : 44 % pour 4a ($\nu_{\text{CO}}^* = 1705 \text{ cm}^{-1}$), 40 % pour 4b ($\nu_{\text{CO}} = 1704 \text{ cm}^{-1}$), 85 % pour 5a ($\nu_{\text{CO}} = 1702 \text{ cm}^{-1}$), 75 % pour 5b ($\nu_{\text{CO}} = 1699 \text{ cm}^{-1}$)

Les passages des cétones 4 à 6 par hydrogénation catalytique (Pd/C) puis de 6 à 7 par le lithium dans l'ammoniac sont stéréospécifiques. A partir de la cétone 4a on passe en effet par hydrogénation catalytique en milieu neutre à la cétone 6a [$\nu_{\text{CO}} = 1737 \text{ cm}^{-1}$]. Celle-ci

*Les fréquences carbonyles sont données en solution dans le tétrachlorure de carbone à une concentration de 0,01 mole/litre avec une précision de $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$.

traitée par le lithium dans l'ammoniac conduit à 70 % de méthyl-4 phényl-3 cyclopentanone 7a ($\nu_{\text{CO}} = 1746 \text{ cm}^{-1}$) (H benzylique en trans par rapport au méthyle) à côté de 30 % de cétone initiale. De manière identique et dans les conditions ci-dessus, la cétone 4b en passant par 6b [$\delta_{\text{CH}_3}^* = 80 \text{ Hz}$, $\nu_{\text{CO}} = 1734 \text{ cm}^{-1}$] conduit à la diméthyl-4,4 phényl-3 cyclopentanone 7b [$\nu_{\text{CO}} = 1745 \text{ cm}^{-1}$]. De même l'hydrogénation selon ¹¹ (Pd/C, NaOH) de 4b permet, avec 6b comme intermédiaire, le passage à 7b. Par contre la même hydrogénation de 6a n'est pas spécifique et conduit à 60 % de cétone 7a et 40 % de phényl-3 cyclohexanone [$\nu_{\text{CO}} = 1713$ et 1725 cm^{-1}].

La réduction par le lithium dans la propylamine deutériée ^{6,9} de la cétone 6b a permis de différencier les deux méthyles de 7b, d'attribuer au deutériométhyle (provenant du méthylène) la position cis par rapport au phényle [$\delta_{\text{CH}_2\text{D}} = 45 \text{ Hz}$ et $\delta_{\text{CH}_3} = 68,5 \text{ Hz}$] et par conséquent la stéréochimie de 6b. Celle de 6a était facilement déductible du spectre RMN de 7a (voir tableau) comparé à celui de 7b.



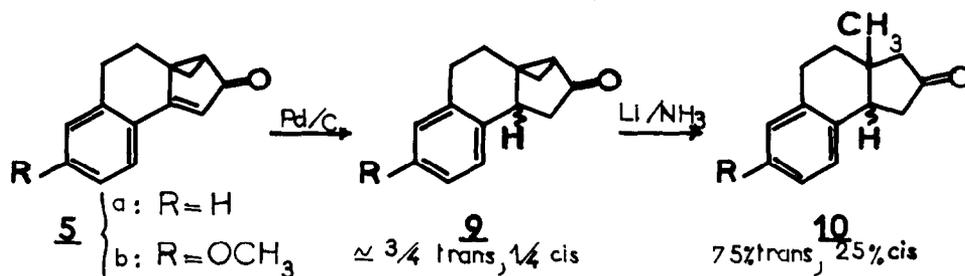
Il n'était pas évident d'après les données de la littérature ^(10a,11) que les réductions de la tricyclo (4,4,0,0^{1,3}) décén-5 one-4^{5c} et des cétones 5 conduisent aux mêmes résultats. Ce point est important car, si la stéréochimie de réduction était identique (type jonction C/D trans), la cétone 5b ou des dérivés voisins constitueraient une voie nouvelle d'accès aux céto-16-stéroïdes ^{10b}.

Les premiers résultats obtenus ont trait à l'hydrogénation catalytique (Pd/C) des cétones 5. La cétone 5a conduit à un mélange 9a [$\nu_{\text{CO}} = 1734 \text{ cm}^{-1}$]. Sa composition approximative (≈ 3/4 trans, 1/4 cis) est déduite de sa réduction par le lithium dans l'ammoniac qui conduit à 75 % de cétone 10a (75 % trans, 25 % cis:évaluation donnée par l'intégration des signaux des méthyles en R.M.N.) à côté de 25 % de cétone initiale 9a. Des résultats identiques sont obtenus à partir de 5b. Dans ce cas, cependant, la cétone 9b trans prédominante (75 %) a été séparée par cristallisation fractionnée [$\nu_{\text{CO}} = 1737 \text{ cm}^{-1}$] et caractérisée par passage à la cétone 10b trans pure par réduction Li/NH₃. Signalons également que la réduction (Pd/C, NaOH) selon la technique de Wilds¹¹ des cétones 5 conduit aux cétones 10 cis prédominantes

*Mesurés à 60 Mc/s dans le tétrachlorure de carbone sauf indication, exprimés en Hz, à 0,5 Hz près et extrapolés à dilution infinie.

**Suivi d'échange basique.

(10b cis a été décrite récemment ¹²).



Les données expérimentales et la description des produits hydrogénés seront précisées ultérieurement. Les caractéristiques de R.M.N. qui ont permis l'attribution de la stéréochimie des méthylcyclopentanones, et en particulier des jonctions des dérivés polycycliques obtenus, sont résumées ci-dessous. C'est la haute stéréospécificité ^{5a,b,e} de la réduction des cétones α -cyclopropaniques par le lithium dans l'ammoniac qui est l'argument permettant d'attribuer aux bicyclo[3,1,0]hexanones-2 6 et 9, la configuration des méthylcyclopentanones 7 et 10 qui en dérivent.

Caractéristiques de méthylcyclopentanones en résonance magnétique nucléaire

Composés	$\delta_{\text{CH}_3}^{\text{CCl}_4}$	$\delta_{\text{CH}_3}^{\text{C}_6\text{H}_6}$	Δ	$\Delta_{\text{cis}} - \Delta_{\text{trans}}$	1(1/2)rel.
	(b)	(b)	(c)		(d)
Méthyl-3 Cyclopentanone	68,0	42,0	26		
Méthyl-8 Hydrindanone-2 <u>5c</u>	Trans 55,0 Cis 67,0	33,5 46,0	21,5 21,0	~0	1,26 0,23
Méthyl-4 Phényl-3 Cyclopentanone <u>7a</u>	42,5	24,5	18,0		
Diméthyl-4,4 Phényl-3 Cyclopentanone <u>7b</u>	T(a) 45,0 C(a) 68,5	27,5 46,0	17,5 22,5	5,0	
Méthyl-8 Benzo-4,5 Hydrindanone-2 <u>10a</u>	Trans 44,5 Cis 71,5	24,0 46,0	20,5 25,5	5,0	1,17 0,55
Méthyl-8 (Méthoxy-4' Benzo)-4,5 Hydrindanone-2 <u>10b</u>	Trans 44,5 Cis 70,5	26,5 47,5	18,0 23,0	5,0	1,19 0,57

(a) T indique le méthyle en trans de l'hydrogène en 3 et C le méthyle en cis.

(b) Des signaux donnés par les méthyles exprimés en Hz, mesurés sur Varian A. 60 réf. int. TMS, à $\pm 0,5$ Hz, extrapolés à dilution infinie.

(c) $\Delta = \delta_{\text{CH}_3}^{\text{CCl}_4} - \delta_{\text{CH}_3}^{\text{C}_6\text{H}_6}$ exprimé en Hz.

(d) Largeur à mi-hauteur relative des signaux donnés par les méthyles, c'est-à-dire : largeur à mi-hauteur absolue diminuée de la largeur à mi-hauteur donnée par le TMS et exprimée en Hz ¹³.

La méthyl-3 cyclopentanone et les méthyl-8 hydrindanones-2 ont été introduites dans ce tableau comme éléments de comparaison par rapport aux autres cétones arylées. Les études de jonction cis ou trans de la méthyl-8 hydrindanone-2 avaient permis de dégager pour le méthyle dans la jonction trans par rapport au méthyle dans la jonction cis une largeur à mi-hauteur relative 13 supérieure et un déplacement vers les champs forts. Les effets de solvant étaient identiques pour les deux. Pour les cétones 10 on retrouve les deux critères ci-dessus (le déplacement vers les champs forts du méthyle de l'isomère trans étant accentué encore par la présence du phényle en cis), auquel s'ajoute un troisième critère : la variation de l'effet de solvant $\Delta_{cis} - \Delta_{trans}$ de 5 Hz. Cette variation est retrouvée entre les deux méthyles de la diméthyl-4,4 phényl-3 cyclopentanone.

En résumé la stéréospécificité ou la nette stéréosélectivité de réduction trans (H en 4 trans par rapport au méthylène -1,5 des bicyclo[3,1,0]hexén-3 ones-2 paraît générale. Cette méthode appliquée à la synthèse d'intermédiaire de céto-16 stéroïdes 10b à jonction C/D trans est une voie nouvelle en cours d'exploration.

Nous remercions MM. les Professeurs Jullien et Kagan pour de fructueuses et stimulantes discussions et Mmes Larivière et Wanat pour les déterminations de R.M.N.

R E F E R E N C E S

1. a) W.G. Dauben, P. Laug et G.H. Berezin, J. Org. Chem., 31, 3869 (1966).
b) W.G. Dauben et G.H. Berezin, J. Am. Chem. Soc., 85, 468 (1963).
2. D.E. Evans, G.S. Lewis, P.J. Palmer et D.J. Weyell, J. Chem. Soc., C, 1197 (1968).
3. a) R. Wiechert et E. Kaspar, Chem. Ber., 93, 1710 (1960).
b) G.W. Krakower et H.A. Van Dine, J. Org. Chem., 31, 3467 (1966).
4. M. Causse-Zoller et R. Fraisse-Jullien, Bull. Soc. Chim., 430 (1966).
5. a) T. Norin, Acta. Chem. Scand., 19, 1289 (1965).
b) W.G. Dauben et E.J. Devigny, J. Org. Chem., 31, 3794 (1966).
c) R. Fraisse-Jullien, C. Frejaville et V. Toure, Bull. Soc. Chim., 3725, (1966)
d) Idem 4444 (1968).
e) R.K. Hill et J.W. Morgan, J. Org. Chem., 33, 927 (1968).
6. R. Fraisse-Jullien et C. Fréjaville, Bull. Soc. Chim., 4449 (1968).
7. J. Frei, C. Ganter, D. Kägi, K. Kocsis, H. Miljković, A. Siewinski, R. Wenger, K. Schaffner et O. Jeger, Helv. Chim. Act., 49, 1049 (1966).
8. R.T. Gray et H.E. Smith, Tetrahedron, 23, 4229 (1967).
9. G. Fréjaville et J. Jullien, Brevet Français n° 996978, (1.12.1964).
10. L. Velluz, J. Valls et G. Nominé, Angew. Chem. Internat. Edit., 4, : a) 192 (1965) ;
b) 199 (1965).
11. A.L. Wilds, J.A. Johnson et R.E. Sutton, J. Am. Chem. Soc., 72, 5524 (1950).
12. P.T. Lansbury, F.R. Hilfiker et W. L. Armstrong, J. Am. Chem. Soc., 90, 534 (1968)
13. a) M.J.T. Robinson, Tetrahedron Letters, 1685 (1965).
b) K.L. Williamson, T. Howell et T.A. Spencer, J. Am. Chem. Soc., 88, 325 (1966).