

STEREOCHIMIE SURPRENANTE DE LA REDUCTION DE BICYCLO [2.2.2] OCTANONES-2
DIVERSEMENT SUBSTITUEES EN 3

par D. VARECH et J. JACQUES.

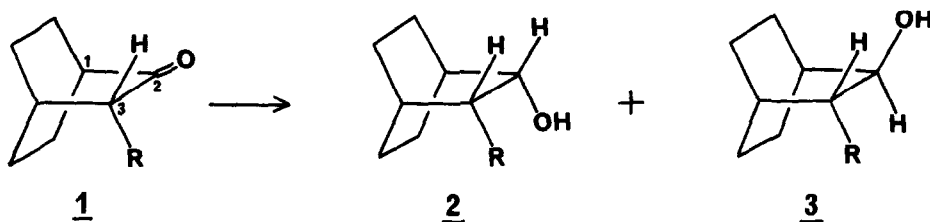
Laboratoire de Chimie Organique des Hormones

Collège de France, 11, Place Marcelin Berthelot - 75231 Paris Cedex 05

(Received in France 17 September 1973; received in UK for publication 25 September 1973)

La géométrie des états de transition, lors de l'attaque des cétones cycliques et aliphatiques par les réactifs nucléophiles (et la stéréosélectivité qu'elle permet d'expliquer et surtout de prévoir), reste, depuis vingt ans, un sujet de discussion sans cesse renouvelé (1).

L'intérêt des cétones que nous avons étudiées tient à leur symétrie particulière qui supprime toute incertitude portant sur l'encombrement relatif des deux faces du carbonyle.



Nous avons effectué la réduction des bicyclo [2.2.2] octanones-2 α -substituées 1 où R est un méthyle, éthyle, isopropyle ou phényle (2) par l'hydrure de lithium et d'aluminium, dans l'éther, à la température ordinaire (20°). Les pourcentages des alcools épimères obtenus (déterminés par chromatographie en phase vapeur et par R.M.N.) (2) sont rassemblés dans le Tableau I

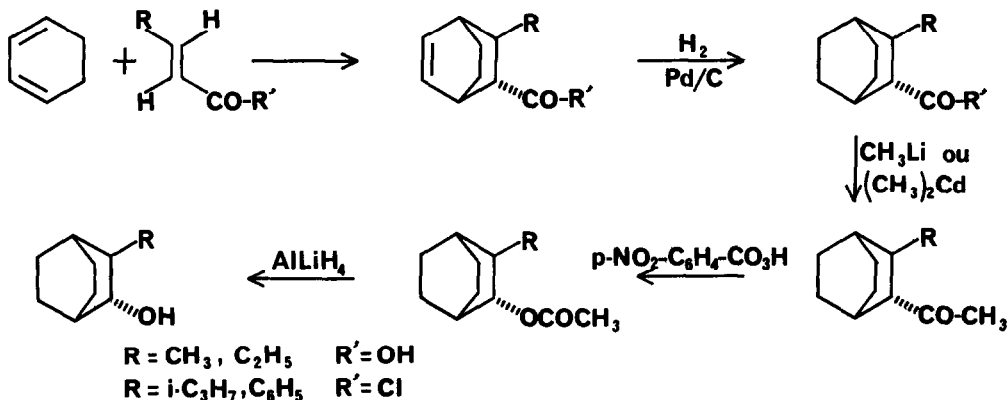
TABLEAU I

Réduction des bicyclo [2.2.2] octanones-2 substituées en 3

R =	% épimère <u>cis</u> <u>2</u>	% épimère <u>trans</u> <u>3</u>
CH ₃	50	50
C ₂ H ₅	32	68
i-C ₃ H ₇	28	72
C ₆ H ₅	95	5

Les configurations de ces divers épimères ont été établies ou confirmées par trois types d'arguments :

- a) la méthode de synthèse des différents alcools du type 3, déjà décrite en détail (2) (dans le cas où $R = C_2H_5$ et $R = C_6H_5$) est schématisée ci-dessous: elle ne nous paraît pas laisser subsister d'équivoque sur la structure de nos composés de référence. La pureté des produits intermédiaires a été vérifiée par chromatographie en phase vapeur et leur identité confirmée par R.M.N. (3).



- b) les spectres de R.M.N. des composés cis et trans présentent des différences importantes (Tableau II). Le signal du proton H_2 au pied du groupe OH, blindé par la liaison C-C qui l'éclipse dans le composé trans, se situe à champ plus fort que dans le composé cis. D'autre part, il est connu (4) que la constante $J_{2.3}$ est plus grande dans le composé cis que dans le composé trans. Cette constante étant souvent difficilement mesurable avec précision dans les composés trans, nous indiquons dans le Tableau II la largeur à mi-hauteur (W) du massif correspondant au proton H_2 couplé avec le proton en 1 et 3.

TABLEAU II

Caractérisation par R.M.N. des bicyclo [2.2.2] octanols épimères 2 et 3

alcools avec R =	<u>cis</u>			<u>trans</u>		
	δH_2 (ppm)	W (hertz)	$J_{2.3}$ (hertz)	δH_2 (ppm)	W (hertz)	$J_{2.3}$ (hertz)
CH ₃	3,91	17	8,5 \pm 0,5	3,35	10	5 \pm 1
C ₂ H ₅	3,9	14	8 \pm 0,5	3,35	8	
i-C ₃ H ₇	3,94	14	8 \pm 0,5	3,4	8	
C ₆ H ₅	4,25	14	7,5	4,12	10	5,5

c) l'équilibration des alcools cis et trans en présence de quantité catalytique d'isopropylate d'aluminium et d'acétone se fait en faveur de l'alcool trans thermodynamiquement le plus stable. Nous avons rassemblé nos données dans le Tableau III (2).

TABLEAU III

Equilibration des dérivés de l'hydroxy-2 bicyclo [2.2.2] octane substitué en 3 (dans l'isopropanol à 75°)

R =	% cis
CH ₃	4,9 (5)
C ₂ H ₅	2,6 ± 0,2
i-C ₃ H ₇	< 0,1
C ₆ H ₅	0,8 ± 0,1

Même si on admet que la rigidité du noyau bicyclo [2.2.2] octanique n'est pas parfaite (6) il est évident que le carbonyle est dans le plan bissecteur (ou presque) du dièdre où se trouvent l'hydrogène et le radical R, seuls éléments structuraux qui différencient les deux sens possibles d'arrivée du réactif.

Le lecteur connaît certainement, dans le cadre du problème stéréochimique général où se situe notre travail, les arguments qui conduisent à l'alternative "product development control" ou "steric approach control" (7). Seule la stéréosélectivité observée lors de la réduction de la phényl-3 bicyclo [2.2.2] octanone est en accord avec les données concernant d'autres cétones bicycliques rigides où les facteurs stériques déterminent la stéréochimie de leur attaque par les hydrures (8) (9); les résultats que nous constatons avec les autres bicyclo [2.2.2] octanones sont plus inattendus. Alors que l'encombrement du groupe isopropyle apparaît supérieur à celui du groupe phényle (voir Tableau II), le renversement du sens de l'attaque du carbonyle soulève un problème auquel, pour le moment, nous n'apportons pas de solution.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Pour une bibliographie exhaustive du sujet (jusqu'à 1969), voir J.D. Morrison et H.S. Mosher, *Asymmetric organic reactions*, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, N.J. (1971).
- (2) D. Varech et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim.*, 1973, p. 224.
- (3) Contrairement à ce que nous avons observé dans la préparation de l'acétyl-2 bicyclo [2.2.2] octène (*Tetrahedron*, **28**, 5671 (1972)), il n'y a pas d'équilibration décelable au cours de l'attaque du méthyl lithium sur les acides-2 substitués en 3.

- (4) Voir L.M. Jackman et S. Sternhell, Nuclear magnetic resonance spectroscopy in organic chemistry, Pergamon Press, 1969, p. 288 et 335, ainsi que A.H. Beckett et R.E. Reid, Tetrahedron, 28, 5555 (1972).
- (5) Valeur donnée par A. Orahovats, M. Tichy et J. Sicher, Coll. Czech. Chem. Comm., 35, 838 (1970).
- (6) O. Ermer et J.D. Dunitz, Helv. Chim. Acta, 52, 1861 (1969), A. Yokozeki, K. Kuchitsu et Y. Morino, Bull. Chem. Soc. Japan, 43, 2017 (1970), E. M. Engler, L. Chang et P.v.R. Schleyer, Tetrahedron Letters, 2525 (1972).
- (7) Voir (1) et pour des éléments de discussion plus récents : P. Geneste, G. Lamaty, C. Moreau et J.P. Roque, Tetrahedron Letters, 5011 (1970). P. Geneste, G. Lamaty et J.P. Roque, Tetrahedron Letters, 5007 (1970). Y. Senda, S. Mitsui, R. Ono et S. Hosokawa, Bull. Chem. Soc. Japan, 44, 2737 (1971). A. Calvet et J. Levisalles, Tetrahedron Letters, 2157 (1972). J.M. Cense, Tetrahedron Letters, 2153 (1972). R.A. Auerbach et C.A. Kingsbury, Tetrahedron, 29, 1457 (1973).
- (8) H.C. Brown et H.R. Deck, J. Amer. Chem. Soc., 87, 5620 (1965).
- (9) H.C. Brown et J. Muzzio, J. Amer. Chem. Soc., 88, 2811 (1966).