

SYNTHESE ET CONFIGURATION ABSOLUE D' α -CYCLOPROPYLCÉTONES ALIPHATIQUES OPTIQUEMENT ACTIVES

J. F. TOCANNE*

Laboratoire de Chimie Biologique. Université Paul Sabatier.
84 Grande Rue St. Michel—31 Toulouse. France

et

R. G. BERGMANN†

Gates and Crellin Laboratories of Chemistry, California Institute of Technology.
Pasadena, California 91109. USA

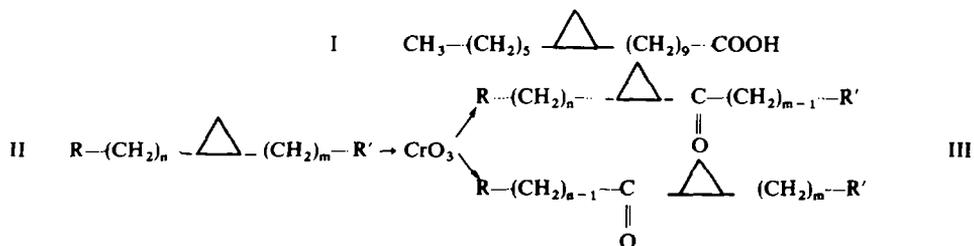
(Received in France 5 July 1971; Received in the UK for publication 7 September 1971)

Résumé—La synthèse, les déterminations de la pureté optique et de la configuration absolue d'une série d' α -cyclopropylcétones aliphatiques du type alkyl-2 cyclopropyl-1 (alkyl) cétones (dans lesquelles le substituant alkyle peut être un méthyle, un éthyle ou une longue chaîne polyméthylénique) sont décrites.

Abstract—Synthesis, optical purities and absolute configurations of some aliphatic α -cyclopropylketones or 2-alkyl 1-cyclopropyl (methyl) ketones (in which alkyl groups are methyl or ethyl or a polymethylene chain) are described.

L'ÉTUDE de la stéréochimie d'acide gras cyclopropaniques d'origine naturelle, tel l'acide lactobacillique I¹ a conduit l'un d'entre nous (J.F.T.) à proposer une méthode de détermination de la configuration absolue de dialkyl-1,2 cyclopropanes du type II, reposant sur leur transformation, par oxydation chromique ménagée, en cétones α -cyclopropaniques du type III, exigeant la corrélation de configuration de ces dernières à des substances analogues de configurations connues.¹

Or, à notre connaissance, les données actuellement disponibles concernant des α -cyclopropylcétones de configurations connues ont trait à des cétones polycycliques de la série des terpènes ou des stéroïdes, ou à des groupements acétyle rattachés à des systèmes cycliques des mêmes séries, mais non à des composés de la série aliphatique étudiée.



* à qui doit être adressée toute correspondance. Adresse actuelle: Biochemistry Laboratory, Vondellaan 26, Utrecht, The Netherlands

† (a) Alfred P. Sloan Foundation Fellow, 1970-1972; (b) Camille and Henry Dreyfus Foundation Teacher-Scholar Grant Awardee, 1970-1975.

Les difficultés et les dangers que soulèverait une corrélation de configuration entre cétones de séries différentes a incité l'un d'entre nous (J.F.T.) à réaliser la synthèse de cétones optiquement actives et de configurations absolues bien déterminées, du type III recherchées. En se limitant à l'étude de la configuration absolue des acides gras cyclopropaniques naturels, la synthèse de cétones de ce type, de configurations *cis* et *trans*, substituées par de longues chaînes comptant plus de cinq groupements méthylène, suffirait.¹ En fait, l'étude conformationnelle et dichroïque de ces molécules s'avérant intéressante, il était également utile de réaliser la synthèse de modèles à plus courtes chaînes, optiquement actifs, et de configurations absolues connues, en particulier des *cis* et *trans* méthyl-2 cyclopropyl-1 (méthyl) cétones, modèles les plus aptes à cette étude.

Des progrès récents ont été réalisés dans la synthèse directe d' α -cyclopropylcétones substituées, racémiques² ou optiquement actives³ à partir des composés insaturés correspondants. Cependant, tandis que le dédoublement des cétones racémiques pourrait soulever des difficultés non négligeables, la corrélation de configuration de ces substances se heurterait, dans tous les cas, aux difficultés déjà évoquées.

Nous présentons ici, la synthèse d'une série de *cis* et *trans* alkyl-2 cyclopropyl-1 (alkyl) cétones optiquement actives du type recherché, dont les configurations absolues dérivent des configurations des produits de départ par des corrélations de configuration non ambiguës.

RESULTATS

Synthèse, pureté optique et configurations absolues des cétones 8 à 15

La première voie de synthèse choisie relative à ces cétones et résumée dans le Tableau I repose sur la synthèse, à partir d'acide paraconique 1 optiquement actif et de configuration connue⁴ des β -diols diastéréoisomères du type 2 et 3, sur leur transformation en dialkyl-1,2 cyclopropanes *cis* 6 et *trans* 7, une oxydation chromique ménagée de ces derniers fournissant les cétones α -cyclopropaniques recherchées.⁵

Le dédoublement et la corrélation de configuration de l'acide paraconique optiquement actif de départ 1⁴ et la synthèse des β -diols diastéréoisomères 2 et 3 ont été décrits par ailleurs.⁶

La synthèse des dérivés bromés 4 et 5, par condensation des diols avec le tribromure de phosphore a été adaptée des observations de Kelso *et al.*⁸ relative à une série de β -diols analogues aux nôtres, mais de plus faible masse moléculaire. Il apparaît, en effet, en raison de la structure particulière "primaire-secondaire" de ces β -diols—et dès que l'on dépasse une certaine masse molaire de 200 environ ou que l'on manipule des diols solides à température ordinaire—que les conditions expérimentales habituelles deviennent inopérantes ($t < 0^\circ$) et qu'une élévation de la température de la réaction est nécessaire. Dans notre cas particulier, seul un contact des β -diols et du tribromure de phosphore, sans solvant, à 80° environ et pendant trois jours, en tube scellé, nous a donné un rendement satisfaisant (75% environ) en bromures.

Dans de telles conditions opératoires, il est vraisemblable que la réaction s'accompagne d'une épimérisation partielle au niveau du centre asymétrique porteur de l'hydroxyle secondaire dans les β -diols.⁷ N'étant pas en mesure de déterminer le taux effectif de cette épimérisation, les rotations moléculaires de -24.6° et $+10.4^\circ$ mesurées pour les bromures diastéréoisomères 4a et 5a et figurant dans la partie expérimentale sont elles données à titre purement indicatif.

Les hydrocarbures cyclopropaniques *cis* **6** et *trans* **7** ont été obtenus par la voie classique de condensation intramoléculaire en présence de zinc⁸ des dérivés bromés correspondants, en utilisant comme solvant, le mélange benzène-alcool-formamide dans les proportions 5/4/1, satisfaisant à la fois aux impératifs de solubilité des bromures et de rendement de la réaction (90% environ dans le cas des bromures **4a** et **5a**).

Comme on peut s'y attendre de par la nature très vraisemblablement radicalaire de cette réaction (Wurtz intramoléculaire) l'épimérisation au niveau du centre asymétrique secondaire substitué par un brome est totale et chacun des bromures *érythro* **4** ou *thréo* **5** (diastéréoisomériquement purs ou non) conduit au mélange équimoléculaire des hydrocarbures cyclopropaniques *cis* **6** et *trans* **7** correspondants. Dans ces conditions, la séparation préalable des β -diols diastéréo isomères *thréo* et *érythro* n'est pas utile pour l'obtention directe des dérivés cyclopropaniques *cis* et *trans* diastéréoisomériquement purs. Nous l'avons réalisée cependant dans le cas particulier des β -diols **2a** et **3a** en raison de la possibilité que nous avons de les relier, pour juger de leur pureté optique, à des β -diols analogues de pureté optique connue.⁶

Les hydrocarbures cyclopropaniques *cis* **6** et *trans* **7** ont été séparés de leur mélange en utilisant les techniques d'inclusion dans l'urée, le degré de séparation étant suivi par chromatographie en phase gazeuse et les hydrocarbures *cis* ou *trans* identifiés par leur spectre de RMN.⁹

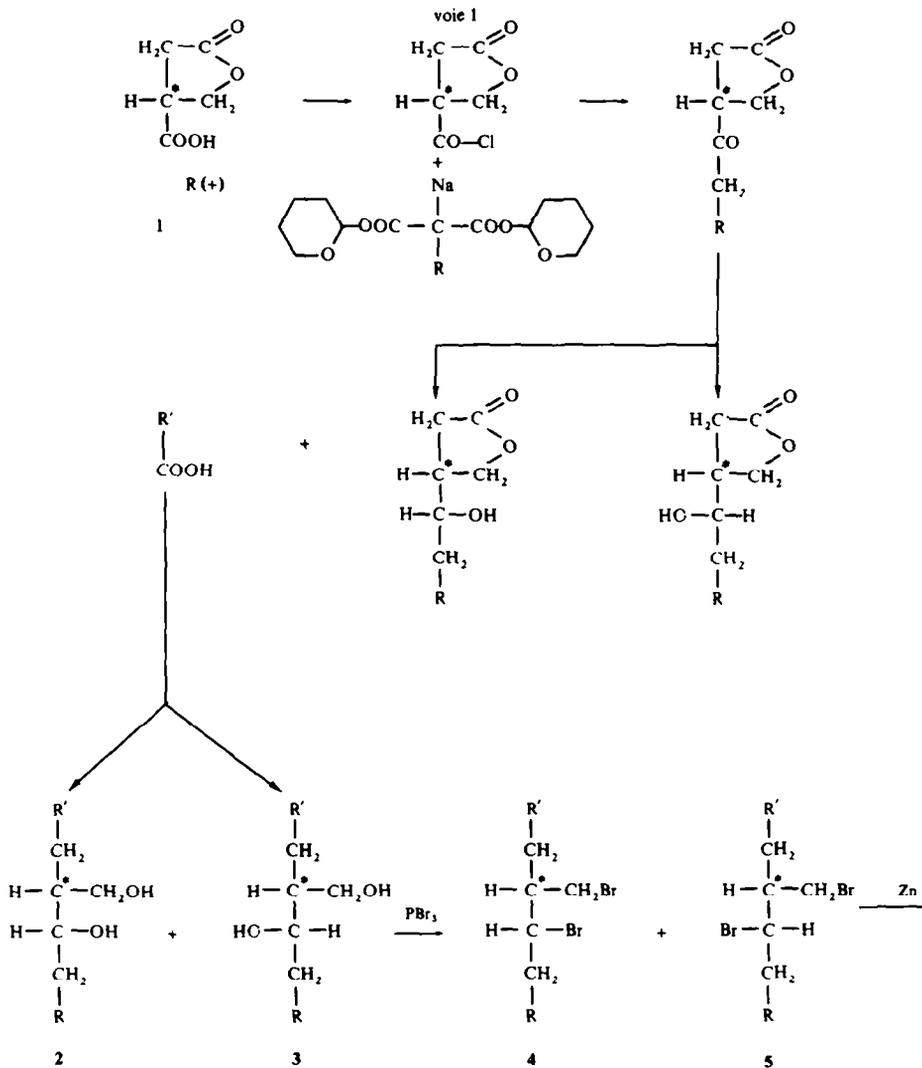
Les cétones α -cyclopropaniques recherchées sont obtenues à partir des hydrocarbures cyclopropaniques correspondants au moyen d'une méthode d'oxydation chromique ménagée mise au point au laboratoire.⁵ Le procédé permet d'obtenir, avec un rendement de 50% environ, les deux monocyclopropylcétones, produits d'oxydation de la chaîne méthylénique en α du cycle de part et d'autre de ce dernier, mélangées à l'hydrocarbure inchangé et aux acides de coupure, autres termes de la réaction, composés tous aisément séparables les uns des autres par chromatographie d'adsorption. Par cette méthode, qui ne s'accompagne d'aucune épimérisation au niveau des centres asymétriques du cyclopropane,⁵ chaque hydrocarbure cyclopropanique *cis* **6** ou *trans* **7** fournit ainsi deux cétones α -cyclopropaniques *cis* ou *trans* qui s'avèrent, au moins pour les cétones étudiées, facilement séparables par chromatographie d'adsorption.

Chaque fraction des hydrocarbures cyclopropaniques **6a**, **7a**, **6b** et **7b** a donc été soumise individuellement à l'oxydation chromique.

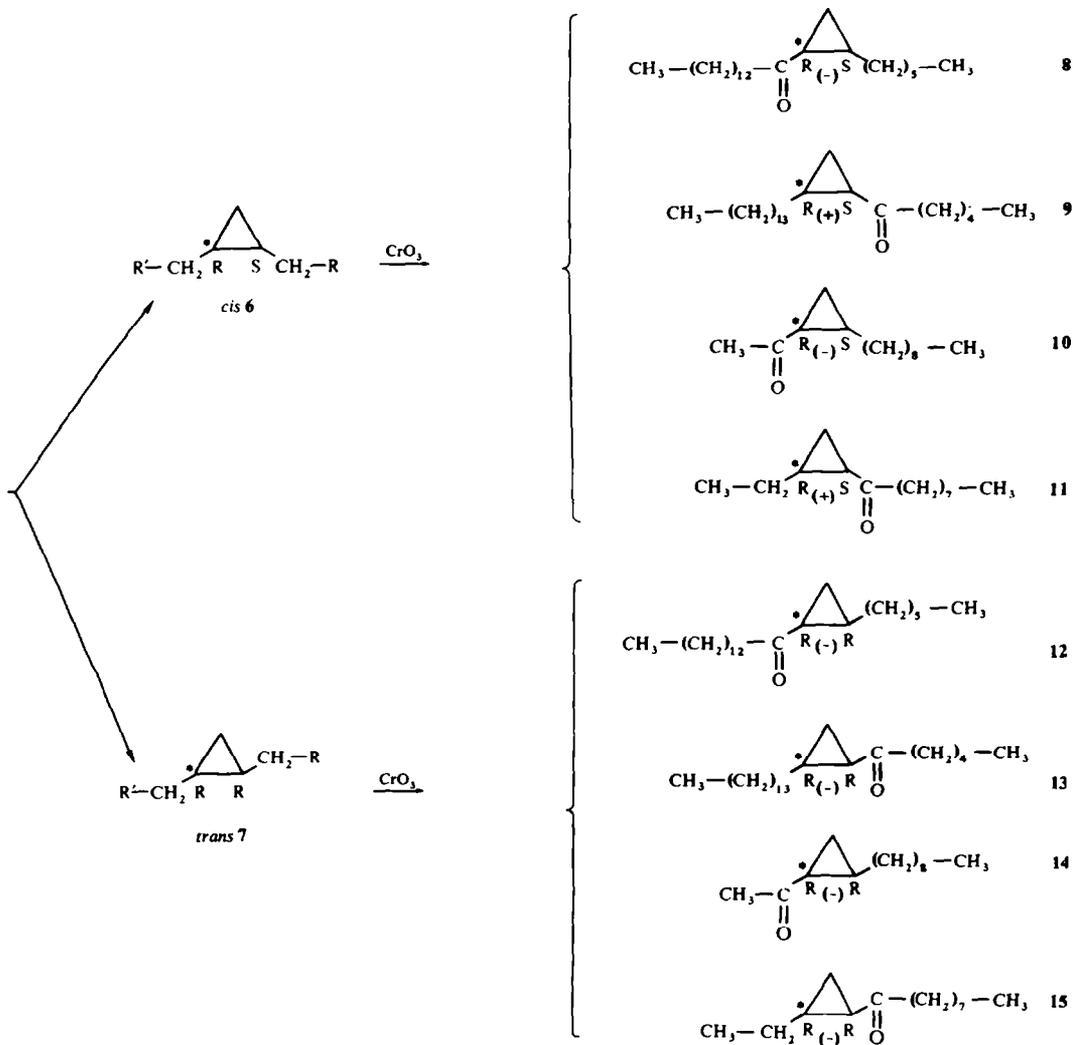
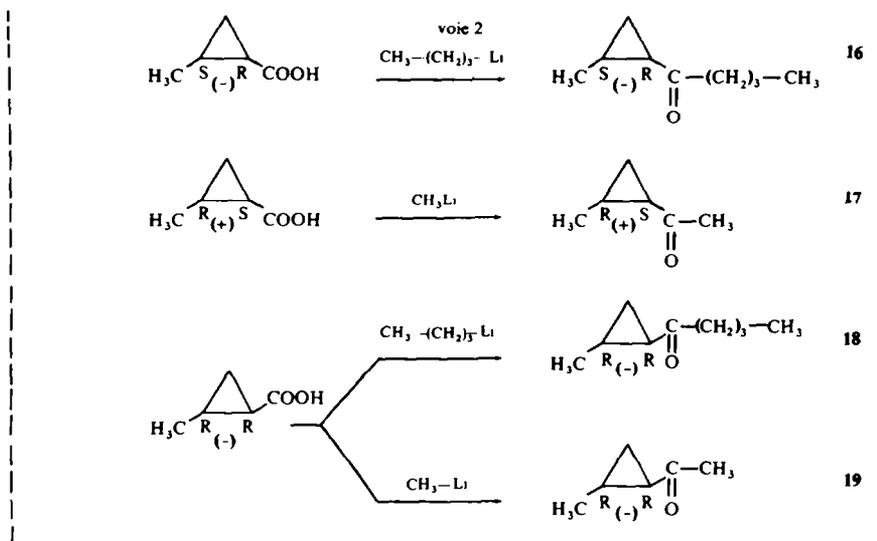
Le groupe des cétones de configuration *trans* **12** et **13** se sépare aisément, par chromatographie d'adsorption, du groupe des cétones de configuration *cis* **8** et **9**. Les cétones de configuration *trans* **12** et **13** n'ont pas été séparées, la grande longueur des chaînes polyméthyléniques leur conférant, en application des principes de la méthode des différences de rotation moléculaire une quasi identité stéréochimique (pour une discussion plus détaillée, consulter la référence.¹)

En revanche, la relation antipodale qui apparaît entre les cétones de configuration *cis* **8** et **9** rend indispensable leur séparation.¹ Une chromatographie soignée a permis d'obtenir un échantillon de la cétone *cis* **8**, mélangée encore à 10% de la cétone *cis* **9**. Ces cétones ont été identifiées par la suite de réactions figurant dans le Tableau II : réarrangement thermique de ces cétones en cétones γ,δ -éthyléniques,²⁰ les acides gras, produits d'oxydation selon Lemieux¹⁰ de ces cétones insaturées, étant alors analysés et dosés par chromatographie en phase gazeuse.

TABLEAU I



R	R'
(a) CH ₃ -(CH ₂) ₄ -	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -
(b) CH ₁ -(CH ₂) ₇ -	CH ₃ -



De même, sur couche mince préparative de gel de silice, les quatre cétones **10**, **11**, **14** et **15** se séparent parfaitement les unes des autres, la chromatographie achevant ainsi la séparation entre les espèces de configurations *cis* et *trans* amorcée au niveau des hydrocarbures. La séparation préalable de ces derniers, bien que partielle, permet de distinguer sans ambiguïté le groupe des cétones de configuration *cis* **10** et **11**, du groupe des cétones de configuration *trans* **14** et **15**. Dans chacun de ces groupes, les cétones **10** et **14** se distinguent aisément des cétones **11** et **15**, par la présence en RMN d'un pic à $\tau = 7.9$ ppm, caractéristique des trois protons du groupement méthyle en α du carbonyle.

A l'examen du Tableau I, il est clair que pour tous les hydrocarbures et cétones α -cyclopropaniques synthétisés, la configuration absolue de l'un des centres d'asymétrie—marqué d'un astérisque—est fixée par la configuration absolue du centre asymétrique de l'acide paraconique de départ, aucune des liaisons attachées à ce centre n'étant engagée dans la suite des réactions décrites.

Sur la base des configurations relatives *cis* et *trans* établies ci-dessus, cette remarque permet donc d'attribuer les configurations 1R, 2S aux cétones de configuration *cis* **8** et **10** de signe négatif, 1S, 2R aux cétones de configuration *cis* **9** et **11** de signe positif, 1R, 2R aux cétones de configuration *trans* **12** à **15** de signe négatif, toutes synthétisées à partir d'un acide paraconique de configuration R.

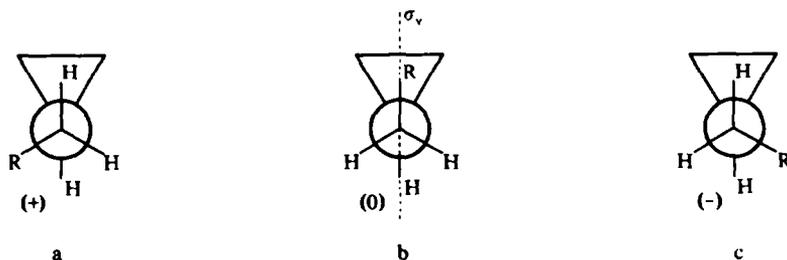
La détermination de la pureté optique de ces composés découle d'un certain nombre de comparaisons que nous avons pu effectuer avec quelques substances de référence au cours des diverses étapes de la synthèse :

Référence au corynomycolanediol ou (hydroxy-1' methyl)-15L hydroxy-16D hentriacontane (produit de réduction de l'acide corynomycolique d'origine naturelle⁶) pour les composés à plus longues chaînes **2a** et **3a**.

Référence, pour tous les hydrocarbures synthétisés, au (-) diméthyl-1R, 2R cyclopropane de pureté optique connue.¹¹

Si la comparaison entre les β -diols **2a** et **3a** et le corynomycolanediol est autorisée par la similitude stéréochimique que l'on peut déduire, entre ces substances à longues chaînes, à partir des principes de la méthode des différences de rotation moléculaire,^{1, 12} la comparaison des hydrocarbures cyclopropaniques de configuration *trans* **7a** et **7b** avec le diméthyl-1,2 *trans* cyclopropane se justifie à l'aide de la méthode de calcul des pouvoirs rotatoires de Brewster.¹³

Pour cela, considérons dans une première étape une molécule de cyclopropane substitué par une seule chaîne aliphatique, molécule évidemment non optiquement active. L'application des principes de la méthode de Brewster permet de retenir, pour cette molécule, et en ne considérant, en première analyse que l'axe de rotation C



cycle—C méthylène, un ensemble, de trois conformations privilégiées du type a, b et c (dont les contributions respectives au pouvoir rotatoire de la molécule seraient positive, nulle et négative), les conformations a et c, symétriques l'une de l'autre par rapport au plan σ_v , qui caractérise la molécule dans la conformation b, apparaissant équivalentes sur le plan conformationnel.

De cette équivalence, qui se conserve entre les ensembles de conformations que l'on peut construire à partir de chaque conformation initiale a, b et c en poursuivant l'analyse conformationnelle, liaison par liaison, le long de la chaîne carbonée R, découle, au total, la non activité optique de la molécule.

Si dans une seconde étape, l'on considère maintenant les dialkyl-1,2 *trans* cyclopropanes du type 7 étudiés (Tableau I), une analyse conformationnelle élémentaire montre que dans de telles molécules les interactions stériques entre les chaînes aliphatiques sont faibles et que l'on peut donc retenir encore, pour chaque chaîne de la molécule disubstituée, la notion d'équivalence entre les ensembles conformationnels issus des conformations a et c, mise en évidence dans le cas d'une molécule monosubstituée.

On peut donc en déduire—et toujours pour les dialkyl-1,2 *trans* cyclopropanes étudiés—que la substitution d'un méthyle sur le cyclopropane par une chaîne polyméthylénique ne peut avoir que peu d'influence sur le pouvoir rotatoire de la molécule, raisonnablement justifiant, avec un degré d'approximation suffisant, une comparaison directe des valeurs de rotation des diméthyl-1,2 *trans* et dialkyl-1,2 *trans* cyclopropanes.

Sur la base de ces comparaisons et à partir d'échantillons d'acide paraconique $[\alpha]_D = +49^\circ$ et $+48^\circ$ optiquement pur, les cétones *cis* 8 et 9 et *trans* 12 et 13 ont été obtenues avec une pureté optique de 70% environ (à $\pm 5\%$ près) et les cétones *cis* et *trans* 10 à 15 avec une pureté optique de 45% (à $\pm 5\%$ près) (voir partie expérimentale). Nous avons déjà signalé la racémisation partielle qui intervient lors de la réduction des céto lactones intermédiaires, en hydroxylactones.^{4,6} L'écart observé entre les puretés optiques des dérivés des deux synthèses réalisées peut s'expliquer par des différences dans les conditions expérimentales de la réduction, réaction qu'il est difficile de conduire d'une manière toujours reproductible.

Synthèse, pureté optique et configurations absolues des cétones 16 à 19

Ces dernières ont été obtenues (voie de synthèse 2, Tableau I) à partir d'échantillons d'acides *cis* et *trans* méthyl-2 cyclopropane carboxyliques de configurations absolues et de puretés optiques connues (préparés par l'un d'entre nous: R.G.B.¹⁴), par condensation de ces derniers avec le Bu-ou le Me—Li.

La configuration absolue des cétones synthétisées se déduit directement de la configuration absolue des acides de départ, la liaison C cycle—C carbonyle n'étant pas impliquée dans la réaction de condensation, en précisant que l'hypothèse d'une épimérisation des cétones, lors de leur formation, peut être rejetée, d'une part car le milieu réactionnel est peu énolisant dans les conditions employées (voir la partie expérimentale) et d'autre part, en raison de la quasi inaptitude des cétones α -cyclopropaniques à s'énoliser sur le cycle.^{15, 16}

La corrélation de configuration directe entre ces cétones et les acides de départ est confirmée par l'examen des spectres de RMN des *cis* et *trans* méthyl-2 cyclopropyl-1 (méthyl) cétones 17 et 19 pour lesquelles, à 100 MHz (dans le chlorure de méthylène

TABLEAU II

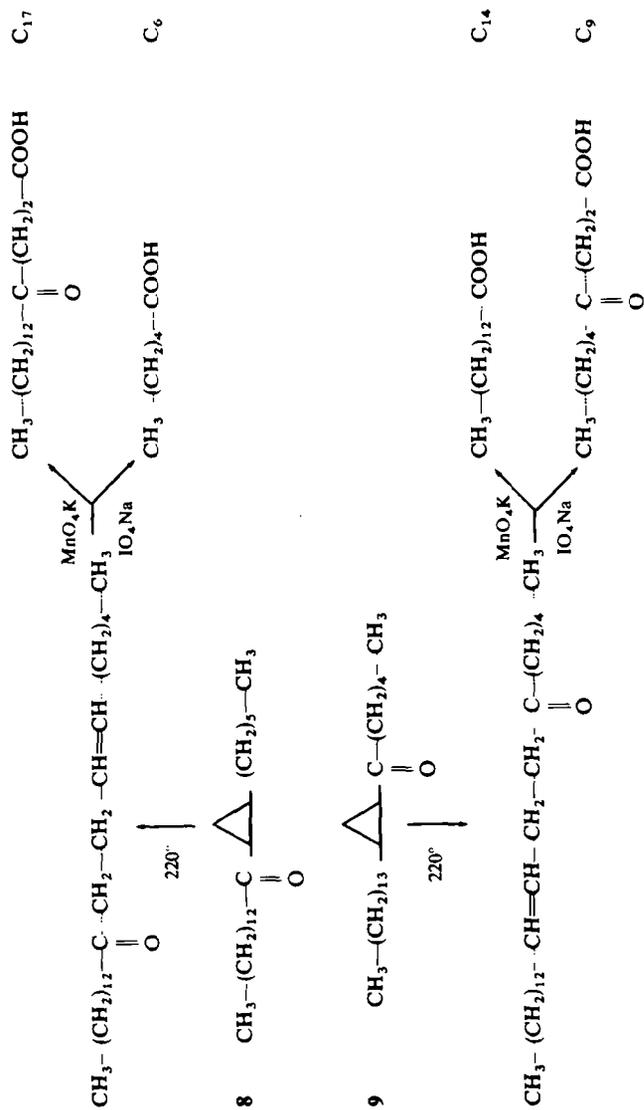


TABLEAU III. CARACTÉRISTIQUES SPECTROSCOPIQUES (UV) ET CHIRO-OPTIQUES DES CÉTONES DE CONFIGURATION *cis*

	Cétones <i>cis</i>	UV		Dichroïsme	Circulaire	Rotations	
		λ_{\max} (nm)	ϵ	λ_{\max} (nm)	$\Delta\epsilon$	$[\theta]$ (°)	$[M]_D$ (°)
8	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\begin{array}{c} \triangle \\ \text{S} \quad \text{R} \end{array}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$	276	58	287	-0.34	-1100	-70
9	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\begin{array}{c} \triangle \\ \text{R} \quad \text{S} \end{array}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$	276	58	287	+0.34	+1100	+70
10	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\begin{array}{c} \triangle \\ \text{S} \quad \text{R} \end{array}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$	283	69	289	-0.15	-480	-50
11	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\begin{array}{c} \triangle \\ \text{R} \quad \text{S} \end{array}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$	279	50	287	+0.30	+1000	+50
16	$\text{H}_3\text{C}-\begin{array}{c} \triangle \\ \text{S} \quad \text{R} \end{array}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$	282	30	288	-0.72	-2400	-50
17	$\text{H}_3\text{C}-\begin{array}{c} \triangle \\ \text{R} \quad \text{S} \end{array}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$	283	27	289	+0.44	+1450	+35

comme solvant et à compter du TMS) le proton cyclopropanique en α du groupement carbonyle (en 1 sur le cycle) apparaît sous la forme d'un massif centré à 200 Hz et à 165 Hz et le méthyle cyclopropanique (en 2 sur le cycle) apparaît sous la forme d'un doublet centré à 102 Hz et à 108 Hz, en accord avec des observations concernant des cétones analogues.^{17, 18}

Il est donc possible d'attribuer les configurations 1S, 2R à la cétone *cis* 17 de signe positif, 1R, 2S à la cétone *cis* 16 de signe négatif, 1R, 2R aux cétones de configuration *trans* 18 et 19 de signes négatifs.

Les caractéristiques spectroscopiques (UV) et chiro-optiques des différentes cétones dont nous venons de décrire la synthèse sont rassemblées dans le Tableau III pour les dérivés de configuration *cis* et dans le Tableau IV pour les composés de configuration *trans*, les données chiro-optiques figurant dans ces tableaux ayant été obtenues par correction des valeurs de dichroïsme et de rotation moléculaire expérimentales à l'aide des taux de pureté optique estimés ci-dessus pour chacune de ces cétones.

DISCUSSION

En premier lieu, l'examen du Tableau I montre que le groupe des cétones 8 à 15 et le groupe des cétones 16 à 19, dont les configurations absolues dérivent de corrélations établies par des voies différentes, se relient entre eux. Ces cétones ne forment effectivement qu'une même famille dans laquelle, quelque soit la longueur des substituants (méthyle, éthyle ou longue chaîne polyméthylénique), *aux cétones de configuration cis et de signe positif correspondent les configurations absolues 1S, 2R et aux cétones de configuration trans et de signe négatif correspondent les configurations absolues 1R, 2R.*

A l'examen des Tableaux III et IV, que l'on compare les valeurs de dichroïsme circulaire ou les valeurs de rotation moléculaire, il s'avère que les cétones de configuration *cis* se distinguent assez peu des cétones de configuration *trans*. Pour toute corrélation de configuration dans la série, cette remarque impose donc la connaissance préalable de la configuration relative *cis* ou *trans* des α -cyclopropyl-cétones examinées.

Il peut être utile de tester l'aptitude de la méthode de calcul des pouvoirs rotatoires de Brewster¹³ à traduire la rotation de telles molécules, étant donné que cette méthode ne donne en principe une bonne approximation de la rotation moléculaire à la raie "D" du sodium (589 nm), que si la molécule étudiée est exempte de chromophore optique susceptible d'introduire, à cette longueur d'onde, une perturbation à la rotation du squelette de la molécule par dispersion rotatoire optique.

Selon cette méthode, il apparaît, comme dans le cas des hydrocarbures cyclopropaniques étudiés plus haut, que l'essentiel de la rotation des α -cyclopropyl-cétones provient de l'orientation relative des liaisons C cycle—C carbonyle et C cycle—C méthyle (ou méthylène) telles qu'elles figurent dans les cétones 17 et 19, un rallongement de la chaîne au delà de ces liaisons ne semblant avoir que peu d'influence sur le pouvoir rotatoire de ces molécules. Aux cétones de configuration *cis* correspondrait une rotation moléculaire *nulle*, la rotation des cétones de configuration *trans*—1S, 2S par exemple—pouvant être estimée aux environs de +100°, résultats en mauvais accord donc avec les valeurs de rotation déterminées expérimentalement pour ces diverses cétones : de l'ordre de 50° pour les composés de configuration *cis*, de 150° pour les dérivés de configuration *trans*.

A l'examen des Tableaux III et IV on peut remarquer que pour chaque cétone, la rotation moléculaire à la raie "D" du sodium et le dichroïsme circulaire associé à la transition $n \rightarrow \pi^*$ (vers 290 nm) sont de mêmes signes. Il en est d'ailleurs de même avec le dichroïsme associé à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ (vers 195 nm) de ces cétones.¹⁹ Il faut noter également que les différences entre les rotations expérimentales des cétones de configuration *trans* et de configuration *cis* (entre cétones 18 et 16, 19 et 17, etc.) restent sensiblement constantes et justement de l'ordre de grandeur de la valeur de rotation de 100° calculée pour les cétones de configuration *trans*. Aussi, les écarts observés entre les valeurs calculées et les valeurs expérimentales de rotation moléculaire des cétones étudiées, de l'ordre, en valeur absolue, de 40° à 70°, et qui—conséquence de ce qui précède—sont toujours de même signe que celui du dichroïsme circulaire associé aux transitions $n \rightarrow \pi^*$ et $\pi \rightarrow \pi^*$ de ces cétones, pourraient-ils s'expliquer, du moins partiellement, par la contribution à la longueur d'onde de mesure de 589 nm, des effets Cotton associés à ces deux transitions.

Compte tenu de cette analyse et de la remarque qui la précède, la configuration

absolue de bon nombre de cétones α -cyclopropaniques diversement substituées devrait pouvoir se déduire, par référence aux cétones que nous venons de décrire, de la comparaison systématique de leurs valeurs de dichroïsme circulaire et de leurs valeurs expérimentales et calculées (par la méthode de Brewster) de rotation moléculaire.

Une étude plus approfondie du dichroïsme circulaire des cétones décrites, en relation avec leurs conformations, est publiée par ailleurs.¹⁹

PARTIE EXPERIMENTALE

D'une façon générale, les contrôles analytiques et les séparations préparatives par chromatographie en phase gazeuse ont été effectués sur colonnes garnies de silicone SE 30 sur support chromosorb W, la mention [CPG] signifiant que la pureté du composé synthétisé a été vérifiée par cette méthode.

Les spectres de RMN des diverses cétones étudiées ont été réalisés à 60 MHz et à 100 MHz sur appareils Varian A 60 et Varian HA 100. Les valeurs de déplacements chimiques, données en Hz ou en ppm, sont comptées à partir du TMS pris comme référence interne.

Les spectres UV des cétones ont été enregistrés sur des solutions de ces dernières dans l'iso-octane, à l'aide d'un appareil Cary 14. En raison des traces de cétones α,β - et γ,δ -éthyléniques, produits de dégradation thermique²⁰ et photochimique²¹ des cétones α -cyclopropaniques correspondantes qui accompagnent toujours ces dernières, ces spectres ont été analysés à l'aide d'un analyseur de courbes Dupont-de-Nemours.

Les spectres infrarouge de ces divers composés ont été effectués en substance, entre lames minces de NaCl, au moyen d'appareils Perkin-Elmer modèles Infracord et 137 G.

Les mentions RMN et IR signifient que les spectres ont été enregistrés et que, sans présenter de caractéristiques originales, ils sont conformes à la structure attendue.

Les mesures de dichroïsme circulaire ont été effectuées à l'aide de dichrographes Jouan modèles I et II.

Enfin, les pouvoirs rotatoires des différentes substances décrites ont été mesurés, sur des solutions éthérées de ces dernières, au moyen d'un spectropolarimètre Perkin-Elmer, modèle 141.

Alkyl-2 cyclopropyl-1 (alkyl) cétones cis **8** et **9** et trans **12** et **13**

β -Diols diastéréoisomères **2a** et **3a**. La voie de synthèse conduisant à ces substances a été décrite par ailleurs.⁶

Dans le cas présent, 2,07 g d'acide paraconique **1**: $[\alpha]_D = +49^\circ$ (MeOH) ont fourni, après condensation avec de l'acide pentylmalonique, puis réduction de la cétolactone correspondante à l'aide de l'hydrure de tertiobutylate de lithium et d'aluminium et condensation électrolytique (réaction de Kolbe) des hydroxylactones qui en dérivent, avec un excès d'acide myristique, 1 g environ du mélange des β -diols diastéréoisomères **2a** et **3a**: $[\alpha]_D = -7.1^\circ$, $[M]_D = -25^\circ$ ($c = 0.3$ CHCl₃).

Après séparation selon la technique déjà décrite⁶ des *cis* et *trans* diméthyl-2,2 hexyl-4 tétradécyl-5 dioxannes-1,3, dérivés de condensation des β -diols **2a** et **3a** avec l'acétone,⁶ on obtient: 0.395 g du dioxanne de configuration *cis*: $[M]_D = -39^\circ$ ($c = 2$ éther); 0.415 g du dioxanne de configuration *trans*: $[M]_D = -124^\circ$ ($c = 2$ éther).

La comparaison de leur valeur de rotation avec les rotations des *cis* diméthyl-2,2 pentadécyl-4R tétradécyl-5R dioxanne-1,3 $[M]_D = -54^\circ$ (éther) et *trans* diméthyl-2,2 pentadécyl-4S tétradécyl-5R dioxanne-1,3 $[M]_D = -195^\circ$ (éther),⁶ indique pour ces composés une pureté optique de 70% environ. L'hydrolyse acide de chacun de ces dioxannes fournit⁶ 0.354 g du diol *erythro* **2a**: $[\alpha]_D = -1.9^\circ$, $[M]_D = -6.7^\circ$ ($c = 1.5$ CHCl₃); 0.373 g du diol *thréo* **3a**: $[\alpha]_D = -12.5^\circ$, $[M]_D = -44^\circ$ ($c = 1.5$ CHCl₃). La comparaison de ces valeurs avec les valeurs de rotation des (hydroxy-1' méthyl)-15D hydroxy-16D hentriacontane $[M]_D = -8^\circ$ (CHCl₃) et (hydroxy-1' méthyl)-15D hydroxy-16L hentriacontane $[M]_D = -68^\circ$ (CHCl₃)⁶ indique une pureté optique moyenne de 75%.

Hexyl-1 tétradécyl-2 cyclopropanes *cis* **6a** et *trans* **7a**. 0.330 g du diol *thréo* **3a** sont mis en contact avec 0.5 ml de PBr₃, en tube scellé, 3 jours, à 80° environ. Après réaction, l'excès de réactif est hydrolysé avec un peu d'eau et la phase organique est extraite à l'éther. La phase étherée, lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium fournit 0.440 g d'un produit brut de réaction, dont on récupère, après filtration sur alumine, 0.325 g du bromure **5a** recherché: $[\alpha]_D = +2.1^\circ$, $[M]_D = +10.4^\circ$ ($c = 3$ éther) [IR]. 0.325 g de ce bromure sont dissous à chaud dans le mélange C₆H₆ (5 ml)–EtOH (4 ml)–formamide (1.8 ml) puis on ajoute 0.2 g de Zn en poudre (lavé à l'alcool puis séché sous courant d'azote).

Le contact est maintenu 4 hr à léger reflux (80°) et sous agitation. Après extraction à l'éther selon la technique habituelle, le produit brut de réaction est traité 2 h 30 environ, dans l'acétone bouillante, par 0.2 g de KMnO_4 .⁷ La réaction terminée, l'acétone est évaporé puis le milieu réactionnel est acidifié par de H_2SO_4 dilué et extrait à l'éther dans les conditions normales. A partir du produit brut de la réaction, ainsi obtenu, une chromatographie sur alumine active permet d'obtenir 0.180 g d'un mélange sensiblement équimoléculaire des *cis* et *trans* hexyl-1 tétradécyl-2 cyclopropanes **6a** et **7a**: $[\alpha]_D = -3.9^\circ$, $[\text{M}]_D = -12.6^\circ$ ($c = 3$ éther) (CPG) (IR). D'une façon identique 0.350 g du diol *érythro* **2a** fournissent après contact avec 0.5 ml de PBr_3 , 0.350 g de dérivé bromé $[\alpha]_D = -5.1^\circ$, $[\text{M}]_D = -24.6^\circ$ ($c = 3$ éther). La condensation intramoléculaire en présence de Zn de la totalité conduit comme précédemment au mélange des hydrocarbures cyclopropaniques **6a** et **7a** (0.180 g) dont les caractéristiques (CPG) et (IR) sont identiques à celles de l'échantillon précédent.

Aux deux fractions rassemblées (0.360 g) sont ajoutés 14 ml d'une solution du mélange EtOAc-MeOH 1/1 saturé d'urée à 20°. (Solution à 6.5%). La précipitation est immédiate. Après séparation d'avec le surnageant, le précipité est décomposé par un peu d'eau puis extrait à l'éther dans les conditions habituelles. On obtient ainsi 0.182 g d'un hydrocarbure cyclopropanique (rendement de la séparation: 95%) caractérisé par un seul pic en (CPG) (pureté supérieure à 97%) et dont la configuration relative *trans*, qui se déduit de son aptitude à l'inclusion dans l'urée est corroborée par son spectre de RMN: massif de quatre protons centré à $\tau = 9.8$ ppm, caractéristique des dialkyl-1,2 *trans* cyclopropanes.⁹ $[\alpha]_D = -7^\circ$, $[\text{M}]_D = -22.5^\circ$ ($c = 2$ éther). La comparaison de cette valeur avec la valeur de rotation du *trans* diméthyl-1R,2R cyclopropane $[\text{M}]_D = -32^\circ$ ¹¹ indique, en accord avec ce qui précède, une pureté optique de 70% environ pour les dérivés de cette synthèse. Le surnageant est amené à sec, traité par un peu d'eau puis extrait à l'éther. Les 0.176 g d'hydrocarbure obtenus sont repris par 10 ml de la solution saturée d'urée précédente. Après précipitation, le surnageant, traité comme précédemment fournit 0.114 g d'hydrocarbure cyclopropanique dont la pureté en CPG est supérieure à 95% et dont la configuration relative *cis*, qui découle de son inaptitude à l'inclusion dans l'urée, est confirmée par son spectre de RMN: un proton à $\tau = 10.3$ ppm et un massif de trois protons centré à $\tau = 9.4$ ppm, caractéristique des *cis* dialkyl-1,2 cyclopropanes.⁹ $[\alpha]_D = -0.3^\circ$, $[\text{M}]_D = -1.1^\circ$ ($c = 2$ éther). La faible mesurée correspond à la rotation que l'on peut déduire de la présence des 3 à 4% d'isomère *trans* indiqué par (CPG).

α -Cyclopropylcétone. A 0.180 g d'hydrocarbure cyclopropanique *trans* **7a** sont ajoutés 16 ml d'une solution oxydante d'acide chromique—correspondant à la dissolution de 5% en poids d'anhydride chromique dans de l'acide acétique à 3% d'eau—puis 1.9 ml de CCl_4 pour homogénéiser le milieu réactionnel.⁵

De même, 0.112 g de l'isomère *cis* **6a** sont dissous dans 10 ml de la solution oxydante et sont additionnés de 1.2 ml de CCl_4 . Après contact 20 hr à température ordinaire, les milieux réactionnels sont traités puis extraits à l'éther selon la technique décrite.⁵

Une première purification sur couche mince préparative de gel de silice des produits bruts de réaction permet d'obtenir 0.035 g du mélange des cétones α -cyclopropaniques *cis* **8** et **9** et 0.060 g du mélange des cétones *trans* **12** et **13**. Le mélange des cétones *cis* **8** et **9** est chromatographié à nouveau sur couche mince préparative de gel de silice. Après sept éluations à l'aide du mélange éther de pétrole-benzène 9/1, deux bandes sont isolées dont sont extraites: de la première: 0.009 g de substance $[\alpha]_D = -11.5^\circ$, $[\text{M}]_D = -39^\circ$ ($c = 0.5$ éther) $\Delta\epsilon = -0.18$ (iso-octane); de la seconde: 0.018 g de produit $[\alpha]_D = +3.5^\circ$, $[\text{M}]_D = +11.7^\circ$ ($c = 1$ éther). 0.001 g de chacune de ces fractions, ainsi que 0.001 g du mélange initial sont chauffés 4 hr en tube scellé et sous atmosphère d'azote à 220°. Après ce traitement, une chromatographie analytique sur couche mince de gel de silice ne révèle plus trace des cétones de départ. Chaque fraction est alors soumise à l'oxydation permanganique et périodique selon Lemieux¹⁰ et les acides de coupure sont analysés par CPG. La fraction $[\text{M}]_D = -39^\circ$, caractérisée par un pic très prépondérant d'ester en C_{17} (confère Tableau II) accompagné d'un faible pic d'ester en C_{14} apparaît constituée de 90% de la cétone *cis* **8** et de 10% de la cétone *cis* **9**. Une analyse identique montre que la fraction $[\text{M}]_D = +11.7^\circ$ est composée de 65% de la cétone **9** et de 35% de la cétone **8**.

De la composition de chacune de ces fractions et des valeurs de rotation qui leur sont attachées on peut déduire pour les cétones **8** et **9** qui les composent (en admettant pour ces dernières que leur rotation—de signes contraires—sont sensiblement de même amplitude) les caractéristiques suivantes:

Hexyl-2S cyclopropyl-1R (*tridécyl*) cétone *cis* **8**: $[\alpha]_D = -14.9^\circ$ $[\text{M}]_D = -50^\circ$ (éther); $\Delta\epsilon_{\text{max}} = -0.240$ (iso-octane) (IR).

Tétradécyl-2R cyclopropyl-1S (*pentyl*) cétone *cis* **9**: $[\alpha]_D = +14.9^\circ$, $[\text{M}]_D = +50^\circ$ (éther), $\Delta\epsilon_{\text{max}} = +0.240$ (iso-octane) (IR).

Hexyl-2R cyclopropyl-1R (tridécy) cétone trans 12 et tétradécyl-2R cyclopropyl-1R (pentyl) cétone trans 13: ces deux cétones n'ont pas été séparées. Leur mélange est caractérisé par les valeurs: $[\alpha]_D = -36.4^\circ$, $[M]_D = -120^\circ$ ($c = 0.6$ éther) $\Delta\epsilon_{\max} = -0.42$ (iso-octane) (IR).

Alkyl-2 cyclopropyl-1 (alkyl) cétones cis 10 et 11 et trans 14 et 15

β -Diols diastéréoisomères **2b** et **3b**. Les conditions de la synthèse de composés semblables ont été décrites par ailleurs.⁴ Pour cette étude et par le même procédé, 4.1 g d'acide paraconique $[\alpha]_D = +48^\circ$ (MeOH) ont fourni 0.460 g du mélange des β -diols **2b** et **3b**: $[\alpha]_D = -3^\circ$ (CHCl₃).

Hydrocarbures cyclopropaniques 6b et 7b. Dans les mêmes conditions que précédemment, 0.460 g du mélange des β -diols **2b** et **3b** fournissent 0.475 g du mélange des bromures **4b** et **5b** (IR). La condensation intramoléculaire en présence de Zn de la totalité permet d'obtenir, après purification, 0.160 g du mélange, sensiblement équimoléculaire, des hydrocarbures cyclopropaniques **6b** et **7b** recherchés (CPG), (IR). Dans sa totalité le mélange est dissous à chaud dans 10 ml du solvant MeOH-EtOAc 7/3 saturé d'urée à 20°. Du précipité obtenu sont extraits, comme précédemment, 0.055 g d'hydrocarbure cyclopropanique constitué, comme l'indique un dosage par CPG de 80% d'isomère *trans* mélangé à 20% de l'isomère *cis*: $[\alpha]_D = -4.6^\circ$, $[M]_D = -9.1^\circ$ ($c = 0.3$ éther). Du surnageant sont extraits 0.085 g d'hydrocarbure constitué, comme le montre la même analyse, de 80% d'un mélange des isomères *cis* et *trans* dans la proportion 7/3: $[\alpha]_D = +1.3^\circ$, $[M]_D = +2.6^\circ$ ($c = 0.5$ éther). Les 20% d'impuretés présentes s'éliminent lors de l'oxydation chromique de cette fraction. L'attribution des configurations *trans* et *cis* à l'hydrocarbure prépondérant dans chacune de ces fractions, découle, comme précédemment, de l'aptitude relative de ces dernières à l'inclusion dans l'urée et de l'examen de leur spectre de RMN, semblables aux spectres des composés **6a** et **7a**. Sur la base des déterminations pondérales et des activités optiques relatives à ces fractions, on peut déduire pour chacun des hydrocarbures *cis* et *trans* qui les composent les caractéristiques: Ethyl-1R nonyl-2S cyclopropane *cis* **6b**: $[\alpha]_D = +4.9^\circ$, $[M]_D = +9.6$ (éther). Ethyl-1R nonyl-2R cyclopropane *trans* **7b**: $[\alpha]_D = -7.1^\circ$, $[M]_D = -14^\circ$ (éther).

La comparaison de cette dernière valeur avec la valeur de rotation $[M]_D = -32^\circ$ du diméthyl-1R,2R cyclopropane¹¹ indique, pour les dérivés de cette synthèse, une pureté optique de 45%.

Chacune de ces fractions est oxydée selon la technique décrite. Une chromatographie soignée sur couche mince préparative de gel de silice des produits brut de réaction permet d'obtenir les cétones pures:

Nonyl-2S cyclopropyl-1R (méthyl) cétone cis 10. $[\alpha]_D = -10.5^\circ$, $[M]_D = -22^\circ$ ($c = 0.1$ éther): $\Delta\epsilon_{\max} = -0.06$ (iso-octane) (IR), (RMN).

Ethyl-2R cyclopropyl-1S (octyl) cétone cis 11. $[\alpha]_D = +10.5^\circ$, $[M]_D = +22^\circ$ ($c = 0.1$ éther): $\Delta\epsilon_{\max} = +0.13$ (iso-octane) (IR).

Nonyl-2R cyclopropyl-1R (méthyl) cétone trans 14. $[\alpha]_D = -35^\circ$, $[M]_D = -75^\circ$ ($c = 0.1$ éther): $\Delta\epsilon_{\max} = -0.24$ (iso-octane) (IR), (RMN).

Ethyl-2R cyclopropyl-1R (octyl) cétone trans 15. $[\alpha]_D = -29^\circ$, $[M]_D = -60^\circ$ ($c = 0.2$ éther): $\Delta\epsilon_{\max} = -0.24$ (iso-octane) (IR).

Méthyl-2 cyclopropyl-1 (méthyl et butyl) cétones 16 à 19

Les réactifs MeLi et BuLi sont préparés selon le procédé classique de condensation du MeI et du BuBr sur le Li, dans l'éther anhydre et sous atmosphère d'azote. Dans les deux cas les solutions de ces réactifs n'ont pas été filtrées mais seulement décantées et prélevées directement à la seringue à travers une pastille de caoutchouc.

Ces réactifs ont été ajoutés aux échantillons des acides méthyl-2 cyclopropane carboxyliques en solution dans l'éther, goutte à goutte et à froid (vers -10° environ) jusqu'à ce que tout dégagement gazeux ait cessé. 50% de l'éther est alors évaporé sous vide. L'excès de réactif est détruit par un peu d'eau dont on ajoute une quantité suffisante pour dissoudre tous les sels minéraux. La phase étherée, lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl est ensuite séchée sur Na₂SO₄ puis concentrée dans un petit ballon soufflé à l'extrémité d'une canne de verre de 40 cm de longueur environ, afin d'éviter au maximum les pertes en cétones, très volatiles. A partir de ces solutions concentrées, les cétones **17**, **18** et **19** ont été obtenues par chromatographie préparative en phase gazeuse. La cétone **16** a été purifiée par chromatographie sur couche mince de gel de silice puis par distillation dans un tube à boule.

Méthyl-2S cyclopropyl-1R (butyl) cétone cis 16. La condensation de 0.2 g d'acide *cis* méthyl-2 cyclopropane carboxylique $[\alpha]_D = -13.2^\circ$ —pureté optique: 47%¹⁴—avec le BuLi fournit, selon la technique décrite, 0.025 g de cette cétone $[\alpha]_D = -18^\circ$, $[M]_D = -25^\circ$ ($c = 0.4$ éther). $\Delta\epsilon_{\max} = -0.34$ (iso-octane) (CPG), (IR).

Méthyl-2R cyclopropyl-1S (méthyl) cétone cis 17. La condensation du MeLi avec 0.3 g d'acide *cis* méthyl-2 cyclopropane carboxylique $[\alpha]_D = +14.3^\circ$ —pureté optique: 50%¹⁴—conduit à 0.2 g de la cétone

recherchée: $[\alpha]_D = +17.5^\circ$, $[M]_D = +17.2^\circ$ ($c = 0.2$ éther): $\Delta\varepsilon_{\max} = +0.22$ (méthylcyclohexane-isopentane 1/3) (IR), (CPG). En RMN, *pic unique* à $\tau = 7.80$ ppm, caractéristique du groupement acétyle.

Méthyl-2R cyclopropyl-1R (butyl) cétone trans 18. 0.2 g d'acide *trans* méthyl-2 cyclopropane carboxylique $[\alpha]_D = -45^\circ$ —pureté optique: 58%¹⁴—fournissent après condensation avec le BuLi 0.115 g de cette cétone: $[\alpha]_D = -64^\circ$, $[M]_D = -89^\circ$ ($c = 0.1$ éther): $\Delta\varepsilon_{\max} = -0.34$ (iso-octane) (IR), (CPG).

Méthyl-2R cyclopropyl-1R (méthyl) cétone trans 19. La condensation de 0.4 g d'acide *trans* méthyl-2 cyclopropane carboxylique $[\alpha]_D = -45^\circ$ (pureté optique 58%) avec le MeLi fournit 0.080 g de cette cétone: $[\alpha]_D = -72^\circ$, $[M]_D = -70^\circ$ ($c = 0.1$ éther) $\Delta\varepsilon_{\max} = -0.32$ (MI), (IR), (CPG). Comme précédemment, le spectre de RMN de cette cétone présente à $\tau = 7.84$ ppm un pic caractéristique du groupement acétyle, *aucun pic* à $\tau = 7.80$ ppm, relatif à la cétone isomère *cis* 17 n'étant détectable.

Remerciements—Nous remercions les services de RMN de l'Université Paul Sabatier de Toulouse pour la réalisation des spectres de RMN mentionnés dans cette étude. Nous remercions également le Laboratoire de Chimie Organique Appliquée de l'Université Paul Sabatier de Toulouse, le Laboratoire de Chimie des Hormones du Collège de France à Paris, les Services Commerciaux et Techniques de la Société Jouan et le Département de Physique de la Société Roussel-Uclaf pour l'aide précieuse qu'ils nous ont apportée dans la réalisation des mesures de dichroïsme circulaire.

REFERENCES

- ¹ J. F. Toccanne, *Tetrahedron* **28**, 363 (1972)
- ² M. Bertrand et H. Monti, *Tetrahedron Letters* 1069 (1968)
- ³ C. R. Johnson et C. W. Schroeck, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 6852 (1968)
- ⁴ J. F. Toccanne et C. Asselineau, *Bull. Soc. Chim.* 2103 (1968)
- ⁵ C. Asselineau, H. Montrozier et J. C. Promé, *Ibid.* 1911 (1969)
- ⁶ J. F. Toccanne et C. Asselineau, *Ibid.* 4519 (1968)
- ⁷ H. R. Hudson, *Synthesis* 112 (1969)
- ⁸ R. G. Kelso, K. W. Greenlee, J. M. Derfer et C. E. Boord, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 1751 (1955)
- ⁹ D. T. Longone et A. H. Miller, *Chem. Comm.* 447 (1967)
- ¹⁰ R. U. Lemieux et E. von Rudloff, *Can. J. Chem.* **33**, 1701 (1955); E. von Rudloff, *Ibid.* **34**, 1413 (1956); E. von Rudloff, *Ibid.* **43**, 1784 (1965)
- ¹¹ W. von E. Doering et W. Kirmse, *Tetrahedron* **11**, 272 (1960)
- ¹² E. L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds*. McGraw-Hill, New York (1962)
- ¹³ J. H. Brewster, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 5475: 5483: 5493 (1959)
- ¹⁴ R. G. Bergman, *Ibid.* **91**, 7405 (1969)
- ¹⁵ C. Rappe et W. H. Sachs, *Tetrahedron* **24**, 6287 (1968)
- ¹⁶ H. W. Amburn, K. C. Kauffman et H. Schecter, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 530 (1969)
- ¹⁷ D. W. Boykin, A. B. Turner et R. E. Lutz, *Tetrahedron Letters* 817 (1967)
- ¹⁸ J. Seyden-Penne, P. Arnaud, J. L. Pierre et M. Plat, *Ibid.* 3719 (1967)
- ¹⁹ J. F. Toccanne, *Tetrahedron* **28**, 389 (1972)
- ²⁰ R. M. Roberts et R. G. Landolt, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 2281 (1965)
- ²¹ W. G. Dauben, G. W. Shaffer et E. J. Deviny, *Ibid.* **92**, 6273 (1970)