

RÉACTIVITÉ DES DIÉNAMINES ÉPICONJUGUÉES DES $\Delta^{3(9)}$ HYDRINDÉNONES-4V

STÉRÉOCHIMIE DE LA FORMATION DES δ -DICÉTONES ET DE DIVERSES ATTAQUES ÉLECTROPHILES

F. WEISBUCH et G. DANA*

Laboratoire de Chimie Organique Structurale, Université de Paris VI, 4 Place Jussieu, 75230-Paris
Cedex 05, France

(Received in France 10 December 1973; Received in the UK for publication 29 January 1974)

Résumé—Les δ -dicétones obtenues par action de la méthylvinylcétone sur les diénamines épiconjuguées des $\Delta^{3(9)}$ -hydrindénones-4 résultent d'une attaque axiale de ces dernières par leur face la plus dégagée, opposée au substituant angulaire $R_{(8)}$ (H ou CH_3). La réaction est hautement stéréosélective lorsque $R_{(8)} = \text{CH}_3$. D'autres réactifs électrophiles examinés (H^+ , I CH_3), montrent la même préférence pour cette face d'accès. La δ -dicétone, initialement formée, comporte alors son groupe oxo-3 butyle-1 volumineux en position axiale, ce qui correspond à l'isomère le moins stable, comme le montre l'étude de l'équilibre réalisé en milieu basique dans un certain nombre de cas. La réaction est donc sous contrôle cinétique d'approche.

Abstract—The cross-conjugated dienamines of $\Delta^{3(9)}$ -hydrindenones react with methylvinylketone (or other electrophilic reagents such as H^+ , I CH_3) at the face opposite to their angular substituent at R(8). The axial attack, in the case of methylvinylketone, leads to the isomer of the δ -diketone in which the bulky oxo-3 butyl-1 group is in an axial position. The thermodynamic equilibrium shows that this isomer is the less stable one. Therefore, kinetic control of the reaction is a steric approach control. The high degree of stereoselectivity of the reaction depends both upon the nature of the substituent R(8) = H or CH₃, and the nature of the electrophilic reagent.

L'alcoylation des diénamines épiconjuguées 2 par la méthylvinylcétone conduit à des δ -dicétones 3 dont la cyclisation stéréosélective en milieu basique permet d'accéder à une série de diénones tricycliques de squelette apparenté aux stéroïdes.¹

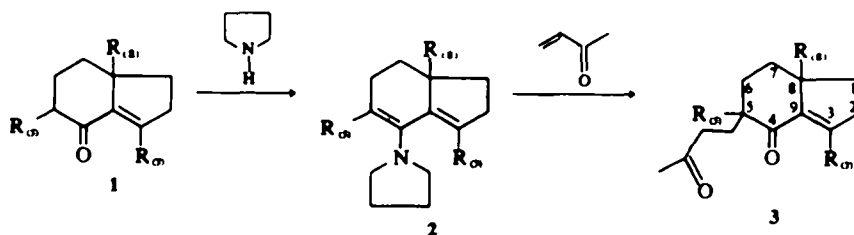
Dans le présent mémoire, nous nous proposons de déterminer la stéréochimie de la réaction d'alcoylation des diénamines en vue d'établir (mémoire suivant) la configuration cis ou trans de ces diénones tricycliques.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Etude du contrôle d'approche

L'expérience montre que la formation des δ -dicétones 3 est une réaction généralement peu stéréosélective (Tableau 1).

Lorsque la fonction cétone en -4 est énolisable ($R_{(5)} = \text{H}$, cas des dicétones 3a et 3b), les deux isomères des δ -dicétones peuvent s'équilibrer en milieu basique dilué et la composition des mélanges initiaux n'est pas rigoureusement invariable.



- a: $R_{(1)} = R_{(2)} = \text{H}$; $R_{(8)} = \text{CH}_3$
- b: $R_{(1)} = R_{(2)} = \text{CH}_3$; $R_{(8)} = \text{H}$
- c: $R_{(1)} = R_{(2)} = \text{CH}_3$; $R_{(8)} = \text{H}$
- d: $R_{(1)} = R_{(2)} = R_{(8)} = \text{CH}_3$
- e: $R_{(1)} = \text{CH}_3$; $R_{(2)} = R_{(8)} = \text{H}$

Tableau 1. Composition des mélanges de δ -dicétones obtenus par alcoylation des diénamines (colonne 1) ou après équilibration (colonne 2)

δ -dicétones	Configuration*	1 Mélange initial	2 Mélange équilibré
3a	cis	49%	35%
	trans	51%	65%
3b	cis	52%	25%
	trans	48%	75%
3c	cis	72%	—
	trans	28%	—
3d	cis	> 95%	—
	trans	< 5%	—

* Configuration des substituants $R_{(5)}$ et $R_{(8)}$ relativement au noyau bicyclique.

En revanche, les dicétones 3c et 3d ($R_{(5)} = \text{CH}_3$) sont stables en milieu basique et la composition du mélange obtenu indique directement la stéréochimie de l'alcoylation.

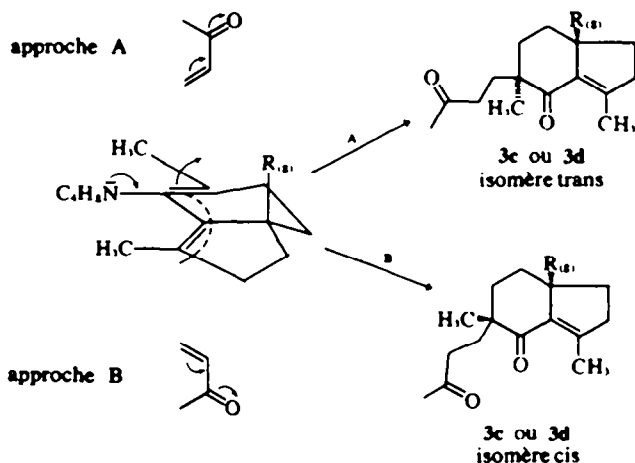
Les valeurs portées dans le Tableau 1 permettent de remarquer que, si la formation des dicétones 3c n'est pas rigoureusement stéréosélective, on obtient, dans le cas de 3d, au contraire, une dicétone presque pure. Cette différence de comportement tient à la présence du méthyle angulaire $R_{(8)}$ qui encombre fortement l'une des faces de la diénamine 2d (par rapport à 2c), ce qui favorise fortement l'approche B (Schéma 1). Il apparaît alors que la cétone 3d obtenue pure, a son groupe oxo-3 butyle-1 en position *trans* par rapport au méthyle angulaire $R_{(8)}$: les deux groupes méthyles $R_{(5)}$ et $R_{(8)}$ sont donc en position *cis*. Nous adopterons cette nomenclature et nous attribuerons à cet isomère la désignation *cis*.

Il est, de plus, possible d'établir les structures *cis* ou *trans* des deux isomères de la dicétone 3c obtenus dans la réaction par étude des effets de solvants en RMN en prenant la dicétone 3d *cis* comme référence. Pour ce composé, le méthyle en 5 apparaît sous forme d'un singulet relativement fin ($\nu/2 = 0.5 \text{ Hz}$) déplacé par le benzène vers les champs faibles (Tableau 2), ce qui correspond à une orientation pseudo-équatoriale du méthyle en α du carbonyle. Le méthyle en 8 donne lieu à un singulet plus large ($\nu/2 = 0.9 \text{ à } 1 \text{ Hz}$) pour lequel le benzène a un effet en sens inverse, ce qui correspond bien à un groupe méthyle en arrière du carbonyle³ et comme on l'observe d'ailleurs pour les dicétones 3b.

On peut noter que le même effet de solvant (+0.13 à 0.18 ppm) est observé pour le méthyle en 8 des hydrindénones elles-mêmes (1d *cis* ou *trans* et 1b) (voir Tableau 3), ce qui confirme l'attribution des deux signaux de la dicétone 3d. Seul l'isomère prédominant de la dicétone 3c a un méthyle en 5 qui présente un comportement analogue à celui de 3d *cis*. Nous attribuons donc la configuration *cis* à cet isomère. Pour l'isomère *trans*, ce serait donc la chaîne oxo-3 butyle-1 qui présenterait la conformation équatoriale, par rapport au noyau bicyclique, le méthyle étant au contraire axial. Il apparaît

Tableau 2. Effet de solvants en RMN pour les méthyles des dicétones 3b, 3c et 3d

		δCCL_4 (ppm)	$\delta \text{C}_6\text{H}_6$ (ppm)	$\Delta \delta_{\text{C}_6\text{H}_6}^{\text{CCL}_4}$ (ppm)
3b <i>cis</i>	$R_{(5)}$	1.06	0.88	+0.18
	$R_{(8)}$	1.01	0.88	+0.13
3c <i>cis</i>	$R_{(5)}$	0.97	1.04	-0.07
	$R_{(8)}$	1.04	0.95	+0.09
3d <i>cis</i>	$R_{(5)}$	1.01	1.09	-0.08
	$R_{(8)}$	1.06	0.93	+0.13

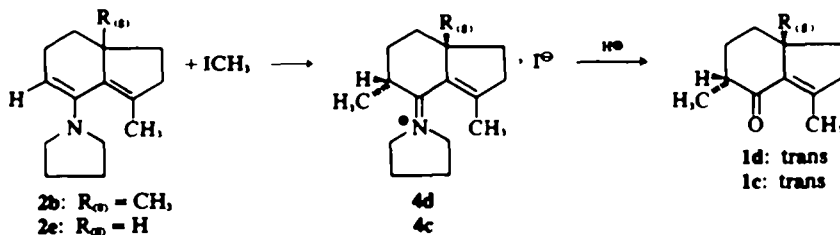


SCHEMA 1.

donc que même en l'absence du méthyle angulaire en 8, l'approche par la face opposée à R_{10} reste privilégiée.

Nous avons pu confirmer ce comportement différent des deux faces de la diénamine au cours de deux autres types d'attaques électrophiles.

Réaction de l'iodure de méthyle



Les diénamines **2b** ou **2e** réagissent rapidement sur l'iodure de méthyle dès la température ambiante, dans le dioxane. Dans les deux cas examinés, la formation du sel d'immonium apparaît totalement stéréosélective. La réaction a été réalisée et suivie directement dans le tube de RMN, mais les deux iodures correspondants **4** ont pu être étudiés purs après cristallisation.

L'hydrolyse douce de ces iodures conduit dans chaque cas à une hydrindénone **1d** ou **1c** *trans*, pure. La configuration *trans* de cette hydrindénone est établie par analogie avec celle des δ -dicétones, par effet de solvant en RMN sur le signal du méthyle en 5 (Tableau 3). On peut rapprocher le comportement du méthyle en 8 des cétones **1b** et **1d** à celui observé pour les dicétones **3b** et **3d** (Tableau 2).

En revanche, par hydrolyse dans des conditions équilibrantes,⁴ on obtient un mélange de deux isomères bien discernables par RMN dans le benzène et que l'on sépare par chromatographie en couche mince sur silice, de façon à étudier l'isomère *cis* pur (Tableau 3).

En conclusion, l'hydrolyse douce est une réaction sous contrôle cinétique; elle conduit aux hydrindénones *trans* **1d** et **1c** de même configuration que les sels d'immonium dont elles proviennent. Les iodures d'immonium ont donc la configuration *trans* et l'attaque de l'iodure de méthyle a lieu sélectivement par la face opposée à R_{10} .

Les diénamines **2c** et **2d** donnent des perchlorates cristallisés,⁴ résultant bien d'une C protonation (méthyle en 5 doublet) ce qui n'était pas obligatoirement prévisible.³ L'expérience montre que le perchlorate **5d** obtenu à partir de **2d** ($R_{10} = CH_3$) est un isomère *cis* pur, dont le spectre de RMN en solution dans $CDCl_3$ est bien différent de l'iodure *trans* correspondant **4d**. Pour écarter l'hypothèse

d'une influence de l'anion sur le spectre de RMN de l'immonium nous avons examiné le spectre du mélange des deux sels (iodure **4d** et perchlorate **5d**): on observe une simple juxtaposition des signaux; il s'agit bien d'un mélange de deux sels de deux cations immoniums différents. Il apparaît donc que, là encore, la protonation se fait sélectivement par la face opposée au méthyle angulaire en 8. L'hydrolyse de ce perchlorate, même dans les conditions douces, s'accompagne d'une équilibration, et on obtient un mélange de deux cétones isomères **1d** *cis* et **1d** *trans*.

Au contraire, le perchlorate **5c** obtenu à partir de la diénamine **2c** est un mélange de deux isomères (75% + 25%). Le spectre de RMN en mélange avec l'iodure correspondant montre que le cation immonium de l'isomère le moins abondant (25%) coïncide avec celui de l'iodure *trans* **4c** précédemment obtenu. La protonation se fait donc de façon moins sélective, mais toujours avec une préférence pour la face opposée à l'hydrogène angulaire en 8.

De ces trois types d'expériences, il ressort donc que la face opposée au substituant angulaire R_{10} dans les diénamines épiconjuguées **2** est toujours la plus privilégiée dans diverses attaques électrophiles, surtout si ce substituant R_{10} est un méthyle. Le groupe entrant se trouve alors en position axiale, et *trans* par rapport à R_{10} .

Etude de la stabilité des dicétones diastérisomères

Les expériences d'équilibration sont réalisées en présence de potasse à 0.05% dans un mélange dioxane-eau préparé de façon à obtenir une solu-

Protonation des diénamines par l'acide perchlorique

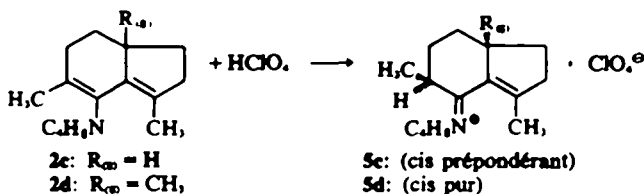
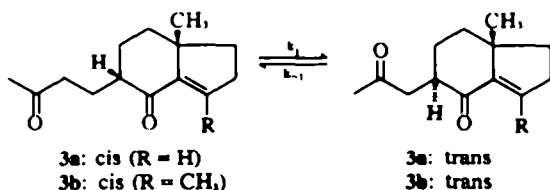


Tableau 3. Effet de solvant en RMN pour les hydrindénones 1c et 1d

	Méthyle en 5, doublet			Méthyle en 8, singlet		
	δ_{CCL_4} (ppm)	$\delta_{\text{C}_6\text{H}_6}$ (ppm) (J)	$\Delta_{\text{CCL}_4}^{\text{C}_6\text{H}_6}$ (ppm)	δ_{CCL_4} (ppm)	$\delta_{\text{C}_6\text{H}_6}$ (ppm)	$\Delta_{\text{CCL}_4}^{\text{C}_6\text{H}_6}$ (ppm)
1d <i>trans</i>	1.09	1.07 (7.1 Hz)	+ 0.02	1.04	0.89	+ 0.15
1d <i>cis</i>	1.09	1.16 (6.1 Hz)	- 0.07	1.08	0.92	+ 0.14
1c <i>trans</i>	1.07	1.05	+ 0.02	—	—	—
1c <i>cis</i>	1.08	1.15 (6.5 Hz)	- 0.07	—	—	—
1b	—	—	—	1.05	0.87	+ 0.18

tion homogène. L'évolution des mélanges est observée par RMN grâce aux deux singlets des méthyles angulaires en 8.



Pour les δ -dicétones 3b le temps de demi-réaction à 43°C est environ d'une heure. L'évolution observée correspond à des constantes de vitesse de l'ordre de $k_1 = 1.25 \times 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$ et $k_{-1} = 4.2 \times 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$.

Dans les deux cas examinés, il apparaît que l'isomère *trans* est le plus stable. En effet, ces dicétones sont formées à partir de deux énamines 2a et 2b méthylées en -8, pour lesquelles on pouvait attendre une attaque hautement stéréosélective conduisant à la dicétonne *cis* pure. Or, il n'en est rien (Tableau 1). L'absence de sélectivité observée peut alors être interprétée simplement en admettant qu'il se forme initialement l'isomère *cis* largement prédominant mais que, au cours des opérations nécessaires à la séparation des produits, les mélanges évoluent et on isole des δ -dicétones déjà partiellement équilibrées, dans un rapport voisin de l'unité. On peut alors reconnaître l'isomère *cis* dans ce mélange à ce que sa concentration continue de décroître lorsqu'on se replace dans des conditions équilibrantes.

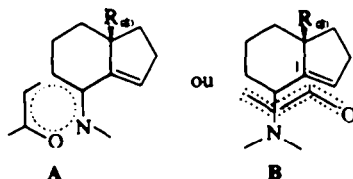
CONCLUSION

La formation des δ -dicétones 3 est une réaction sous contrôle cinétique. L'isomère initialement formé de façon prépondérante correspond à l'entrée axiale⁶ du réactif électrophile par la face la plus dégagée de la diénamine, indépendamment du fait qu'il se forme ainsi l'isomère le moins stable.

La réaction est donc soumise à un contrôle d'approche.⁷

Lorsque le site R_{10} est occupé par un hydrogène, la dicétonne formée est aisément épimérisable et sa formation est suivie d'un équilibre lent pouvant conduire éventuellement à un mélange où prédomine l'isomère thermodynamiquement le plus stable et dans lequel la chaîne volumineuse oxo-3 butyle-1 occupe un site pseudoéquatorial.

Dans la réaction avec ICH_3 ou H^+ cette approche est orientée par les facteurs d'interaction stériques entre le substituant angulaire R_{10} et le groupe entrant. Lorsque le réactif antagoniste est une cétone éthylénique des facteurs électroniques pourraient s'ajouter aux facteurs stériques. On peut par exemple envisager un recouvrement favorable ou



défavorable de l'orbitale π du carbonyle soit avec l'orbitale du doublet de l'azote A, soit avec l'orbitale de la deuxième double liaison éthylénique de l'hydrindénone, B. Ces deux géométries entraînent évidemment des interactions différentes entre la MVC entrant et le substituant R_{10} , et il serait alors possible de modifier la stéréochimie de la réaction par effet de solvant, en effectuant la condensation dans le DMSO par exemple au lieu du dioxanne,⁸ les différents solvants pouvant stabiliser différemment l'une ou l'autre forme de l'état de transition.

PARTIE EXPERIMENTALE*

Les spectres de RMN ont été réalisés en solution (référence TMS interne) sur spectrographe Varian A60. Les spectres IR ont été réalisés sur spectrographe Perkin-Elmer 137G (étalonnage au polystyrène). Les spectres électroniques sont enregistrés sur appareil Spectralux (SAFAS) à double faisceau. Les formules ont été établies par spectrographie de masse à basse énergie (8 eV) sur

*Avec la participation de Mme H. Guiguen.

spectrographe Hitashi-Perkin-Elmer RMU 6E et par analyse.

Tous les composés pour lesquels le mot "analyse" est indiqué suivi d'une formule moléculaire explicite ont fourni des résultats corrects à $\pm 2\%$ pour C et H. Les points de fusion pris au microscope ne sont pas corrigés.

Méthyl-8(oxo-3 butyl-1)-5 $\Delta^{5\alpha}$ hydrindénone-4 3a. Un mélange de 12 mmoles (2.46 g) de diénamine 2a et 29 mmoles (2 g) de méthylvinylcétone (MVC) dans 24 ml de dioxanne sec, est chauffé à reflux pendant 3 h dans un appareil de Dean et Stark.⁹ On hydrolyse avec une solution tampon¹⁰ acide acétique-acétate de sodium-méthanol (220 ml), reflux 8 h. On neutralise avec 38 g de NaOH dans 110 ml d'eau et on dilue avec 160 ml d'eau saturée de NaCl. L'extraction au benzène donne après distillation 2.26 g de la dicétone 3a. Rendement 85%. Eb_{0.1} = 112°; Analyse C₁₅H₂₀O₂. SM, M⁺ = 220. IR $\nu_{C=O}$ = 1712 et 1676 cm⁻¹; $\nu_{C=C}$ = 1617 cm⁻¹. UV λ_{max}^{abs} = 248 nm (ϵ = 6600); 297 nm (ϵ = 295). RMN (CCL₄) isomère *trans*: $\delta_{CH_2(8)}$ = 1.04 ppm, $\delta_{H(1)}$ = 6.13 ppm (t), J = 2.7 Hz, isomère *cis*: $\delta_{CH_2(8)}$ = 1.08 ppm; $\delta_{H(1)}$ = 6.16 ppm (t) J = 2.7 Hz; δ_{CO-CH_3} = 2.07 ppm (commun).

Diméthyl-3,8(oxo-3 butyl-1)-5 $\Delta^{5\alpha}$ hydrindénone-4 (3b). Le procédé précédent appliqué à un mélange de 61 mmole (13.3 g) de diénamine 2b, 0.17 moles (12 g) de MVC dans 60 ml de dioxanne conduit à 13.5 g de la dicétone 3b. Rendement 94%. Eb_{0.1} = 105°; Analyse C₁₇H₂₂O₂; SM, M⁺ = 234. IR $\nu_{C=O}$ = 1715 et 1670 cm⁻¹; $\nu_{C=C}$ = 1625 cm⁻¹. UV λ_{max}^{abs} = 258 nm (ϵ = 7150), et 300 nm (ϵ = 175). RMN (CCL₄) $\delta_{CH_2(8)}$ = 1.92 ppm, δ_{CO-CH_3} = 2.09 ppm. $\delta_{CH_2(8)}$ = 1.01 ppm (isomère *trans*) et 1.07 ppm (isomère *cis*).

Équilibration du mélange des dicétones 3b

On prépare un mélange dioxanne + D₂O dans un rapport 8 pour 5 en volume, dont en fait une solution à 0.05% de KOH. 78 mg du mélange initial de deux isomères (52% *cis* + 48% *trans*) sont dissous dans 0.8 ml de cette solution.

L'évolution du mélange est observée à 43°C dans la sonde du spectrographe RMN pendant une durée de 5 h. On observe simultanément les variations de hauteurs des pics du méthyle angulaire et la décroissance du pic de l'acétyle. Pour ce dernier, le temps de demi-réaction est seulement d'environ 10 minutes.

Lorsqu'un mélange équilibré est distillé et conservé à froid, l'isomère 3b *trans* cristallise spontanément: F = 45° (éther de pétrole).

Diméthyl-3,5(oxo-3 butyl-1)-5 $\Delta^{5\alpha}$ hydrindénone-4 3c. Un mélange de 14 mmoles (3 g) de diénamine 2c et de 57 mmoles (4 g) de MVC dans 30 ml de dioxanne sec est chauffé à reflux pendant 48 h. Après traitement habituel, on distille 2 g de dicétone 3c. Rendement 62%. Analyse C₁₅H₂₂O₂. SM, M⁺ = 234. Eb_{0.1} = 108–110°, deux isomères séparables par CPV sur colonne de silicone SE 30, longueur = 1.20 m, à 220°. IR $\nu_{C=O}$ = 1708 et 1670 cm⁻¹; $\nu_{C=C}$ = 1615 cm⁻¹. UV isomère *cis*: λ_{max}^{abs} = 260 nm (ϵ = 7200), inflexion à 315 nm. RMN voir Tableau 2.

Triméthyl-3,5,8(oxo-3 butyl-1)-5 $\Delta^{5\alpha}$ hydrindénone-4 3d. Le procédé précédent appliqué à un mélange de 10 mmoles (2.31 g) de diénamine 2d et de 50 mmoles

(3.5 g) de MVC dans 15 ml de dioxanne, conduit à 1.4 g de dicétone 3d. Rendement 56%. Analyse C₁₈H₂₄O₂. Eb_{0.1} = 110°. IR $\nu_{C=O}$ = 1715 et 1680 cm⁻¹; $\nu_{C=C}$ = 1625 cm⁻¹. UV λ_{max}^{abs} = 258.5 nm (ϵ = 6200), inflexion à 312 nm. RMN (voir Tableau 2).

Iodure 4d. Un mélange de 37 mmoles (8.075 g) de diénamine 2b, 85 mmoles (12 g) d'iodure de méthyle dans 160 ml de dioxanne sec est chauffé à reflux pendant 2 h. L'iodure cristallise spontanément. Les cristaux sont lavés à l'éther (11.34 g). Rendement = 86%. Analyse C₁₄H₂₀N⁺I⁻, F = 165–167° (acétone). RMN (CDCl₃) $\delta_{CH_2(8)}$ = 1.25 ppm(s); $\delta_{CH_2(1)}$ = 1.32 ppm (d, J = 7 Hz). L'hydrolyse de 1 g d'iodure 4d dans 15 ml de solution de méthanol à 80% tamponnée (0.9 g acétate de Na et 0.6 g acide acétique), (reflux 1 h) conduit après lavage à l'eau à 250 mg d'hydrindénone 1d *trans* pure. Analyse C₁₇H₂₄O. Rendement 50%.

Perchlorate d'immonium 5d. Préparé selon,¹¹ F = 176–180° (méthanol et éther). Analyse C₁₄H₂₀N⁺ClO₄⁻. RMN (CDCl₃) $\delta_{CH_2(8)}$ = 1.18 ppm; $\delta_{CH_2(1)}$ = 1.45 ppm (d, J = 7 Hz). L'hydrolyse ménagée de 285 mg de perchlorate par reflux 1 h dans une solution de 7 ml de dioxanne, 1 ml de méthanol et 1 ml de solution tampon acide acétique-acétate de sodium conduit à un mélange d'hydrindénones 1d (35% *cis* et 65% *trans*).

Iodure d'immonium 4c. Le procédé précédent appliqué à un mélange de 27 mmoles (5.4 g) de diénamine 2e et 63 mmoles de iodure de méthyle, dans 120 ml de dioxanne, conduit à 9 g de cristaux de l'iodure 4c, rendement 82%. Analyse C₁₅H₂₀N⁺I⁻. F = 190–192° (acétone). RMN (CDCl₃) $\delta_{CH_2(5)}$ = 1.3 ppm (d, J = 7.5 Hz).

Perchlorate 5c, déjà décrit.⁴ Analyse C₁₅H₂₀N⁺. ClO₄⁻ (mélange brut).

BIBLIOGRAPHIE

- G. Dana et F. Weisbuch, *C.R. Acad. Sci., Paris* 267C, 1154 (1968)
- F. Weisbuch et G. Dana, *Tetrahedron Letters* 1511 (1969)
- L. M. Jackman et S. Sternhell, *Applications of N.M.R. Spectroscopy in Organic Chemistry*, Vol. 5, p. 112 Pergamon, Oxford (1969); C. R. Armand et J. Huet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4525 (1971)
- F. Weisbuch, Ch. Yamagami et G. Dana, *J. Org. Chem.* 37, 4334 (1972)
- L. Alais, R. Michelot et B. Tchoubar, *C.R. Acad. Sci., Paris* 273C, 261 (1971)
- L. Velluz, J. Valls et G. Nominé, *Angew. Chem.* 77, 185 (1965); Z. G. Hajos et D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* 38, 3244 (1973)
- W. C. Dauben, G. J. Fonken et D. S. Noyce, *J. Am. Chem. Soc.* 76, 2579 (1956); E. L. Eliel et Y. Sanda, *Tetrahedron* 26, 2411 (1970)
- C. J. V. Scanio et R. M. Starrett, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 6, 1539 (1971)
- G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuskovicz et R. Terrell, *Ibid.* 85, 207 (1963)
- F. W. Heyl et M. E. Herr, *Ibid.* 75, 1918 (1953)
- N. F. Firrell et P. W. Hickmott, *J. Chem. Soc. (B)* 293 (1969)