

STÉRÉOCHIMIE—L*

CONTRÔLE ORBITALAIRE DE LA STÉRÉOCHIMIE DES RÉACTIONS—I

MÉTHYLATION COMPARÉE D'ANIONS ÉNOLATES ET DIÉNOLATES

C. AGAMI[†], J. LEVISALLES et B. LO CICERO

Université Paris VI, Chimie Organique (ERA 127), 4 place Jussieu, Paris 5^{ème}, France

(Received in France 17 July 1978; Received in the UK for publication 17 October 1978)

Abstract—Alkylation by methyl iodide of enolates of decalons and octalons involves different stereoselectivity when an olefinic double bond is present. Examination of secondary orbital interactions between frontier orbitals explains why the electrophilic reagent (LUMO) approach takes place in different spatial areas depending whether it concerns an enolate or a dienolate anion (HOMO).

Le cours stérique de l'alkylation d'énolates de cyclohexanones a fait l'objet de nombreuses études.¹⁻³ L'importance de la création d'un centre chiral au point d'alkylation lors de la synthèse totale de stéroïdes⁴ justifie la recherche des conditions favorisant la stéréosélectivité de cette étape et l'élaboration de théories explicatives.

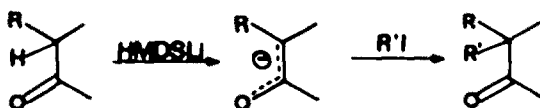
Ces travaux font apparaître une stéréosélectivité généralement faible dépendant à la fois de contraintes stériques et stéréoelectroniques. La mise en évidence par Toromanoff et Bucourt^{5,6} des contraintes conformationnelles a fourni un outil supplémentaire pour prédire la stéréochimie de l'alkylation, mais cette théorie présente l'inconvénient formel de s'appuyer sur l'hypothèse critiquée^{1,2} d'un état de transition proche des produits.

Nous rapportons ici des recherches qui semblent nécessiter en plus la prise en compte de facteurs orbitaux.⁷

Nguyen Trong Anh⁸ a récemment démontré que la présence d'une liaison antipériplanaire avait une influence considérable sur la stéréochimie de l'attaque d'un nucléophile sur une cétone et qu'il s'agit là d'un contrôle orbitalaire de type $\sigma^* \leftarrow \pi^*$ sur la LUMO du substrat;⁹ il semble par ailleurs que ce facteur de l'antipériplanarité d'une liaison en α du centre réactif puisse aussi s'appliquer au cas d'une attaque électrophile.¹⁰ Des considérations analogues sur le rôle de ce type de liaisons ont conduit Liotta¹¹ à proposer une théorie fondée sur une distorsion des orbitales dans la HOMO d'un système voisin de l'énolate subissant une attaque électrophile. L'importance de ces distorsions cependant a été récemment mise sérieusement en question.¹²

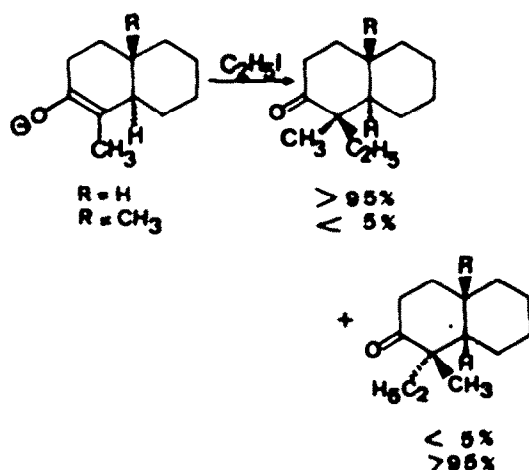
L'examen de la stéréochimie de réactions en α d'un groupe carbonyle présente la difficulté de devoir tenir compte de l'intervention possible de l'isomérisation de l'énolate cinétique et de l'épimérisation du produit primaire obtenu. Pour éviter ces problèmes, les réactions de

méthylations que nous décrivons ont été conduites en milieu aprotique, la base servant à préparer l'énolate étant l'hexaméthyldisilylamidure de lithium (HMDSL),¹² afin de n'obtenir que l'énolate cinétique. Pour que la question d'une éventuelle épimérisation du produit puisse être écartée, toutes les expériences concluentes ont été faites sur un anion énolate dépourvu d'atome d'hydrogène sur le carbone anionique:



Enolates de cyclohexanones saturées

A notre connaissance, l'unique résultat dénué de toute ambiguïté (absence certaine d'épimérisation et de réactions parasites) a été décrit par Matthews *et al.*¹³ avec l'énolate obtenu selon la méthode de Stork¹⁴ à partir d'une Δ^4 octalone-3:



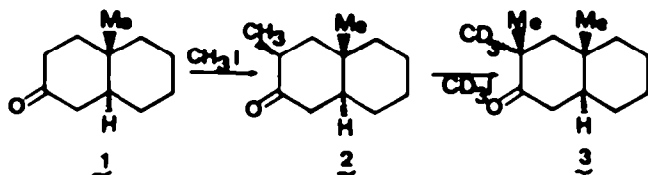
Il est clair, par cet exemple, qu'en l'absence de facteur stérique l'alkylation conduit à une entrée axiale de l'électrophile, souvent décrite dans d'autres séries.¹⁵

Pour déterminer la stéréochimie de l'alkylation en position α' dans cette même série, les réactions suivantes ont été entreprises à partir de décalone-2 *trans*:¹⁶

* Stéréochimie—XII: Réf. 34.

[†] Les orbitales frontières sont désignées de façon abrégée: HOMO (orbitale moléculaire occupée la plus haute) et LUMO (orbitale moléculaire vacante la plus basse).

[‡] Les réactions ont été conduites sur des racémiques; seul un énantiomère est représenté ici. La stéréochimie α et β des substituants correspond à la convention adoptée pour l'antipode naturel des stéroïdes.



Le méthyle est introduit exclusivement en position équatoriale⁴ dans les deux transformations 1→2 et 2→3 à cause de la gêne stérique provoquée par le méthyle angulaire. Cette gêne est d'autant plus forte que l'électrophile attaque le centre carboné de l'anion carbeniate-éolate de façon non-perpendiculaire⁵ afin de minimiser les répulsions orbitales. On admet en effet que, du point de vue de la théorie des orbitales frontières,¹⁶ l'électrophile agit par son orbitale LUMO sur la HOMO de l'éolate; il y a alors une interaction défavorable entre l'électrophile et le lobe de l'orbitale p de l'oxygène situé du même côté (Fig. 1).

Cette répulsion se traduit sur le plan stéréochimique par une approche de l'électrophile très voisine de la région où se trouve le méthyle angulaire (Fig. 2 où les coefficients des orbitales dans l'HOMO ont été déter-

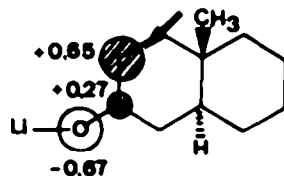
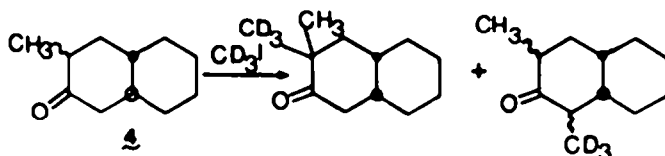


Fig. 2.

La même suite de réactions n'a pu être menée à bien avec la décalone-2 *trans* 4¹⁷ dépourvue de méthyle angulaire, car il y a dans ce cas compétition entre l'alkylation des deux énolates cinétiques possibles¹⁸ conduisant à un mélange que nous n'avons pu analyser:



minés par calcul *ab initio* sur un éolate lithié modèle décrit dans la Partie Expérimentale).

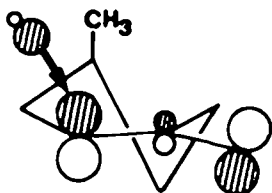
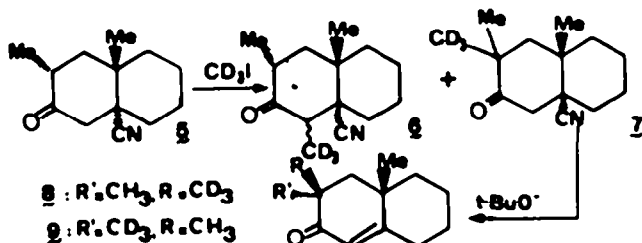


Fig. 1.

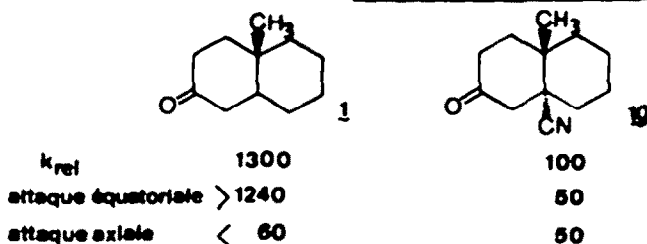
Dans le cadre de synthèses de l'acide déhydroabétique, Wenkert,¹⁹ Kuehne²⁰ et leurs collaborateurs ont décrit des méthylation de cétones substituées par des fonctions polaires sur le carbone siège de l'alkylation. Avec la cétone cyanée 5, l'action de l'iodure de méthyle tridéutérié se fait de façon non régiospécifique, conduisant aux cétones alkylées 6 (40%) et 7 (60%). L'analyse de la stéréochimie du composé 7 a pu se faire de façon indirecte après élimination d'acide cyanhydrique en milieu basique et obtention des produits 8 et 9 identiques et dans les mêmes proportions que ceux obtenus par alkylation directe de l'octalone correspondante (*vide infra*).



⁴ Les composés sont identifiés par effet de solvant en RMN (*vide infra*).

La différence de stéréosélectivité entre les alkylations des cétones 2 et 5, due à la présence d'un groupe cyano dans 5, s'explique par une différence dans les vitesses de

réactions. Une méthylation compétitive menée avec la cétone 1 et son homologue cyané 19 conduit aux résultats suivants.

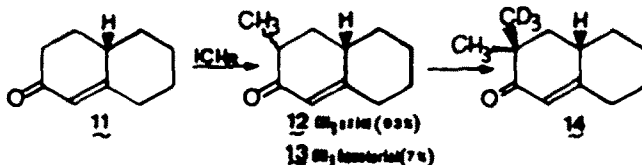


La diminution de vitesse de la méthylation équatoriale peut se comprendre de la façon suivante:²⁰ l'état de transition est plus proche des produits lorsque la réactivité de l'énolate diminue (effet attracteur d'électrons du groupe cyano) et donc une conformation pré-bateau de cet état de transition² (obtenue par l'attaque équatoriale) est défavorisée.²

Enolates de cyclohexanones

Bucourt *et al.*²¹ ont montré qu'en série 19-nortestostérone, la méthylation en 2 de l'énolate cinétique d'un système céto-3 Δ^4 stéroïde conduit exclusivement à un produit d'alkylation axiale; en l'absence d'effet stérique le contrôle stéréochimique est prépondérant.

Ce résultat est généralisable à la série bicyclique étudiée ici, comme le montre le schéma suivant.



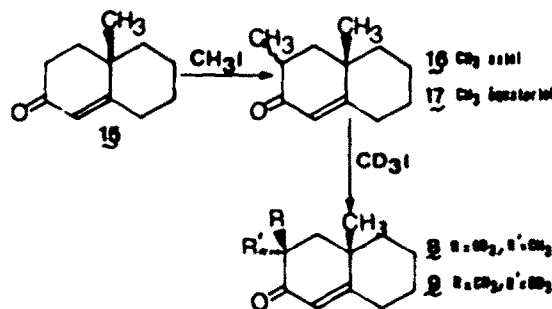
La monoalkylation de l'octalone 11 conduit aux deux épimères 12 et 13 avec une importante proportion (93%) du composé 12 où l'alkylation s'est faite par la face β . Bien que dans ces conditions opératoires nous n'ayons jamais observé d'épimérisations, une telle réaction (rendant compte de la formation de 13) ne peut être totalement exclue. Par traitement en milieu très basique, l'équilibre 12 \rightleftharpoons 13 peut être constaté avec une constante $K = 2.3$ ($\Delta G^\circ = -0.57$ kcal. mol⁻¹ à 338 K). L'étonnante stabilité relative de l'épimère à méthyle axial 12 (pour le produit saturé correspondant 4, $\Delta G^\circ = -1.61$ kcal. mol⁻¹ à 293 K¹⁷) peut s'expliquer par l'absence d'une interaction 1-3 diaxiale CH₂-H dans 12, alors qu'elle est présente dans 4. Un phénomène similaire (apparenté à l'effet alkyl-3 cétone) a été rapporté²² pour le tridéutériométhyl-3 méthylène-1 cyclohexane avec $\Delta G^\circ = -0.8$ kcal. mol⁻¹ pour l'équilibre: CD₃^{axial} \rightleftharpoons CD₃^{équatorial} (au lieu de -1,6 kcal. mol⁻¹ pour le méthylcyclohexane).

L'obtention du produit 14 à partir de l'énolate monométhylé, où le problème d'une épimérisation éventuelle ne peut se poser, montre que l'alkylation se fait exclusivement par la face β .

Par analogie avec ce qui est décrit ci-dessus en série

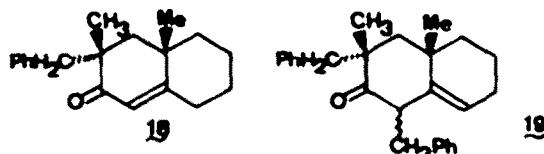
saturée, on s'attendrait à ce que la gêne stérique apportée par un méthyle angulaire inhibe totalement l'attaque par la face β ; ce n'est pas ce qui est observé lors de la

méthylation de la cétone 15 ainsi que le montre le schéma suivant.

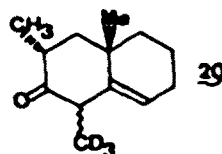


Dans les deux alkylations successives, on observe environ 50% de composé alkylé axialement (16 et 8) et 50% de composé alkylé équatorialement (17 et 9). Par chauffage en milieu basique, la cétone 16 à méthyle axial est complètement épimérisée en 17.

L'alkylation de la cétone 17 par l'iodure de benzyle, plus volumineux, se fait exclusivement par la face α conduisant aux composés 18 et 19 (dans le rapport 10/1):



La méthylation de cette même octalone 17 par l'iodure de méthyle deutérié en présence d'un agent cryptant spécifique du cation lithium²³ ("Kryptofix 211") conduit au même mélange 8 et 9 et dans les mêmes proportions respectives que dans la méthylation sans cryptant; ce mélange est maintenant accompagné d'une quantité importante (63%) du produit de méthylation de l'énolate thermodynamique 20:



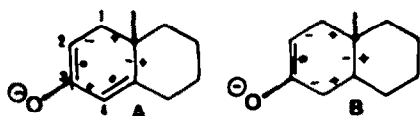
¹ L'attaque "équatoriale" doit en réalité être considérée comme une attaque axiale conduisant à une conformation pré-bateau, avec retournement ultérieur de la conformation bateau en conformation chaise.¹

L'obtention de **20** concorde avec l'observation bien connue¹² d'une équilibration des énolates possibles favorisée par la dissociation de la paire d'ions énolate $^-/\text{Li}^+$ dans un milieu solvant les cations. Le résultat de l'alkylation de l'énolate cinétique "nu" montre que le cation lithium n'intervient pas dans la stéréochimie de la méthylation.

Données conformationnelles

L'importante différence de stéréosélectivité entre l'alkylation des anions énolates dérivés de cyclohexanones saturées et éthyléniques, déjà observée par d'autres²⁴ dans des séries analogues, mérite d'être expliquée, et des arguments orbitales, originaux en ce qui concerne cette réaction,⁹ peuvent en rendre compte très simplement. Il importe toutefois auparavant de voir si l'examen des données conformationnelles n'est pas suffisant.

La comparaison des systèmes A et B.

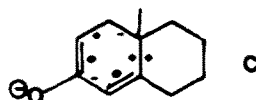


où A est en conformation 1-3 diphasaire *quasi-trans*²⁵ et B en conformation demi-chaise montre que, malgré un aplatissement du cycle dans la structure A, l'encombrement stérique pour l'approche perpendiculaire sur la

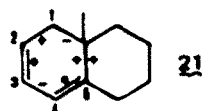
¹ Nous remercions vivement les Drs. Cohen et Lemoine (Société Roussel-Uclaf) pour avoir bien voulu effectuer ce calcul avec le programme GEMO.

carbone 2 est identique pour A et B; si ce n'est une différence de 10° dans les angles dièdres $\text{HC}_2\text{C}_1\text{H}$ qui se traduit par un encombrement plus significatif pour l'atome H pseudo-équatorial en 1 β .

Le système A peut théoriquement verser en conformation *quasi-cis* C.



dans laquelle la face β présente un bien moindre encombrement. Cette conformation a toujours été considérée^{25,26} comme d'énergie supérieure à la forme *quasi-trans*. Un calcul récent⁷ montre que cette différence est $1,7 \text{ kcal. mol}^{-1}$ (en faveur de la forme *quasi-trans*) pour le composé **21**



avec un angle dièdre $\text{C}_2\text{C}_1\text{C}_3$, d'environ 0° . Ce caractère parfaitement *s-cis* favorise la conjugaison des deux doubles liaisons dont le caractère énergétiquement favorable n'est pas aussi probant pour un système à conjugaison croisée tel que A.

L'intervention simultanée, dans le cas de diénolates, d'un conformère C de haute énergie conduisant à une alkylation en β (la face α est ici encombrée du fait de la plèvre de la molécule) et d'un conformère A de basse

Tableau I. Effets de solvants sur les groupes méthyles

Composé	Position du groupe CH_3	δ_{OCl_4}	$\delta_{\text{C}_6\text{D}_6}$	$\Delta\delta$
2	10 β	1,08	0,77	+ 0,31
	3 α	0,95	1,01	- 0,06
3	10 β	1,03	0,77	+ 0,26
	3 β	1,15	1,05	+ 0,10
8	10 β	1,32	1,00	+ 0,32
	3 α	1,05	1,17	- 0,12
9	10 β	1,32	1,00	+ 0,32
	3 β	1,13	1,12	+ 0,01
12	3 β	1,03	1,03	0
13	3 α	1,01	1,13	- 0,12
14	3 α	1,00	1,17	- 0,17
16	10 β	1,27	0,83	+ 0,44
	3 β	1,20	1,14	+ 0,06
17	10 β	1,27	0,83	+ 0,44
	3 α	1,03	1,12	- 0,11
18	10 β	1,26	0,88	+ 0,38
	3 β	1,17	1,15	+ 0,02
20	10 β	1,17	0,95	+ 0,22
	3 α	1,11	1,11	0

énergie menant à une alkylation en α est une interprétation possible qui ne nous semble pas être la meilleure. Il faut par ailleurs remarquer que le cours stérique de la benzylation (conduisant à 18) montre que lorsque le réactif est plus volumineux, l'alkylation se fait exclusivement par la face α .

Données orbitales

De la même façon qu'il y a non-perpendicularité de l'attaque sur un anion énolate (Figs. 1 et 2) du fait d'une répulsion orbitale, il y a, avec un diénolate, un déplacement du vecteur d'approche de l'électrophile à cause d'une répulsion orbitale avec les lobes de la double liaison en 4-5 dans la HOMO (Fig. 3).

Il est possible d'expliquer de façon similaire la différence de stéréochimie entre les réductions de cétones saturées et α , β -éthyléniques.²⁷

Alors que l'attaque de l'électrophile sur l'énolate (Fig. 2) se fait dans une région voisine du méthyle angulaire et conduit donc à une grande stéréosélectivité avec formation d'un dérivé alkylé en α , au contraire, dans le cas d'un diénolate (Fig. 3) cette même attaque se fait dans une région où l'encombrement stérique est à peu près égal sur les deux faces et conduit à une réaction non-stéréosélective.

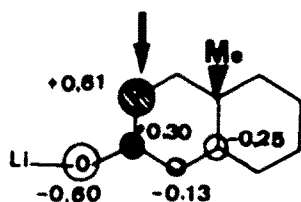


Fig. 3.

Etablissement des configurations par RMN

Les attributions de configuration des groupes méthyles ont été faites de façon classique²⁸ par examen d'effets de solvants (C_6D_6/CCl_4) en RMN (Tableau 1). Le benzène induit un déplacement de la résonance des méthyles axiaux vers les champs forts et des méthyles équatoriaux vers les champs faibles. Il est à remarquer que l'on n'observe pas la même amplitude relative ($\Delta\delta^a/\Delta\delta^b$) en série saturée et en série insaturée; ce phénomène avait déjà été observé.²⁹

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres ultra-violet ont été enregistrés dans l'éthanol sur spectrophotomètre Beckman DK2A, les spectres RMN en solution dans CCl_4 sur appareil Jol C60 (les déplacements chimiques sont donnés en τ par rapport au TMS) et les spectres IR en solution dans CCl_4 sur spectrophotomètre Beckman 4240 (les nombres d'ondes des bandes caractéristiques sont donnés en cm^{-1}). Les points de fusion sont pris sur platine chauffante sous microscope. Les microanalyses élémentaires ont été effectuées au Service de Microanalyse de l'Université Paris VI, elles ont fourni des résultats satisfaisants à $\pm 0,3\%$ de la théorie pour les éléments indiqués.

La préparation des semi-carbazones (S.-C.) a été réalisée de façon classique: le chlorhydrate de semi-carbazide (1,1 mole) et l'acétate de sodium (1,25 mole) en solution aqueuse sont ajoutés à la cétone (1 mole) dans l'éthanol (recristallisation dans l'éthanol).

La solution dans le THF de l'amidure de lithium (HMDSL) dérivé de l'hexaméthylsilazane est faite de la façon suivante:

²⁷Notes remercions vivement le Dr. A. Sevin (Paris) pour avoir bien voulu réaliser ces calculs.

on ajoute une solution de butyllithium (1,6 N) dans l'hexane à une solution de HMDS (excès de 10% par rapport au lithien) dans l'éther éthylique (10 ml pour 1 g de HMDS) à température ambiante. Après 0,5 h de chauffage à reflux, le solvant est chassé sous vide et est remplacé par du tétrahydrofurane anhydre (même volume). Cette solution est ajoutée à la solution de cétone dans le THF. Toutes ces opérations sont conduites sous atmosphère d'argon, à température ambiante.

Par traitement habituel du produit réactionnel, on extrait: verveement dans l'eau glacée, extractions à l'éther, lavages à l'eau et séchage sur sulfate de sodium. Après évaporation sous vide de l'éther, les produits sont chromatographiés sur une colonne de gel de silice; l'éluant est un mélange d'éther de pétrole (EP) (fraction 35/60) et d'éther éthylique (E) dans les proportions indiquées. La séparation de fractions de mélange nécessite quelquefois deux chromatographies.

Calculs d'orbitales moléculaires

Les calculs *ab initio* ont été effectués au centre CIRCB de l'Université d'Orsay sur ordinateur Gaus 70 (STO-3G)²⁸ avec des valeurs standard d'angles et de liaisons²⁹ (distance O-Li: 2 Å). Les molécules modélisées étudiées sont $H_2C=CH-OLi$ et $H_2C=C(OLi)-CH=CH_2$ (*s-cis*). Les énergies des HOMO sont respectivement de $-0,176$ u.a. et $-0,178$ u.a.

Diméthyl-4 α , 6 β bicyclo [4.4.0] décane-3 trans 2

Une solution de HMDSL dans le THF (à partir de 0,0036 mole de butyllithium) est introduite dans une solution de méthyl-6 bicyclo [4.4.0] décane-3 trans³¹ (0,448 g) dans le THF (10 ml); après 30 mn d'agitation à 20°, on ajoute l'iodure de méthyle (1,15 g) et poursuit l'agitation 3 h à 20°C.

Après traitement habituel, on isole (a) La triméthyl-4,4,6 bicyclo [4.4.0] décane-3 trans (0,040 g) (éluant EP/E: 90/2). IR: 1715 (FF). RMN: singlets à 1,03 (6H) et 1,15 (3H). $C_{13}H_{22}O$ (C, H); (b) Une fraction intermédiaire de mélange (0,062 g); (c) La cétone 2 (0,244 g) (éluant EP/E: 90/2). IR: 1715 (FF). RMN: singlet (3H) à 1,08 et doublet à 0,93 ($J = 6$ Hz). $C_{13}H_{20}O$ (C, H). S.-C.: $F = 217^\circ$; (d) La cétone 1 de départ 0,072 g (EP/E: 95/5) n'ayant pas réagi.

Diméthyl-4 α , 6 β méthyl (D_3)-4 α bicyclo [4.4.0] décane-3 trans 3

Une solution de HMDSL (à partir de 0,0015 mole de BuLi) est introduite dans une solution de cétone 2 (0,180 g) dans le THF (10 ml). On y ajoute l'iodure de méthyle (D_3) (0,435 g) et agit 24 h à température ambiante. Après traitement habituel, on isole (éluant: EP/E: 90/2) (a) La cétone 3 (0,059 g). IR: 2220 (m), 1710 (FF). RMN: singlets (3H) à 1,03 et 1,15. $C_{13}H_{19}D_3O$ (C, H); (b) Une fraction intermédiaire de mélange (0,079 g); (c) La cétone de départ 2 (0,058 g) n'ayant pas réagi.

Diméthyl-4 α , 6 β cyano-1 α bicyclo [4.4.0] décane-3 trans 5

La solution d'amidure (obtenue à partir de 0,0045 mole de BuLi) est introduite dans une solution de méthyl-6 cyano-1 bicyclo [4.4.0] décane-3 trans³² (0,430 g) dans le THF (5 ml); on y ajoute l'iodure de méthyle (1,92 g) et agit 5 h à température ambiante. Après traitement habituel, on isole (a) La triméthyl-4,4,6 cyano-1 bicyclo [4.4.0] décane-3 trans (0,094 g) (EP/E: 85/15). IR: 2230 (f), 1710 (FF). RMN: singlets à 2,5 (2H), 1,1 (3H) et 1,17 (6H). $C_{14}H_{21}NO$ (C, H, N). (b) La cétone 5 (0,178 g) (EP/E: 80/20). IR: 2215 (f), 1720 (FF). RMN: singlets à 2,46 (2H) et 1,26 (3H), doublet ($J = 6$ Hz) à 1,26. $C_{13}H_{19}NO$ (C, H, N); (c) La cétone de départ (0,088 g) (EP/E: 75/25) n'ayant pas réagi.

Diméthyl-4 α , 6 β méthyl (D_3)-2 cyano-1 bicyclo [4.4.0] décane-3 trans 6 et diméthyl-4, 6 méthyl (D_3)-4 cyano-1 bicyclo [4.4.0] décane-3 trans 7

On traite la cyanocétone 5 (0,226 g) par HMDSL (obtenue à partir de 0,0015 mole de BuLi); on ajoute à cette solution l'iodure de méthyle (D_3) (0,493 g) et agit 24 h à température ambiante. Après traitement habituel, on isole: (a) Le mélange des cétones alkylées 6 et 7 (0,160 g) (EP/E: 85/15) IR: 2215 (f), 1710 (FF). RMN: multiplet à 2,4, singlet à 1,1 et doublets ($J = 6$ Hz) à 1,23 et 1,13; (b) La cétone de départ 5 (0,056 g) (EP/E: 80/20).

Diméthyl-4,6 méthyl (D₂)-4 bicyclo [4.4.0] décane-1 one-3 8 et 9

On ajoute une solution de *t*-butylate de potassium (0.075 mole) dans le *t*-butanol (2 ml) au mélange des deux cyanocétone 6 et 7 (0.166 g) en solution benzène-*t*-butanol (2.5 ml et 1 ml respectivement). Après 15 mn de chauffage à reflux, on procède au traitement habituel et isole (a) La diméthyl-4a, 6 β méthyl (D₂)-2 bicyclo [4.4.0] décane-1 one-3 provenant de 6 (0.036 g) (EP/E: 96/4). IR: 2220 (m), 1665 (PF), 1610 (F). RMN: singulet (3H) à 1.25 et doublet (3H) à 1.05 ($J = 6$ Hz). C₁₃H₁₇D₂O (C, E); (b) Le mélange des cétones 8 et 9 (0.053 g) (EP/E: 95/5) identiques aux composés obtenus de façon directe à partir de 17 (*vide infra*).

Méthyl-4 bicyclo [4.4.0] décane-1 one-3 12 et 13

Une solution de HMDSL_i dans le THF (obtenue à partir de 0.0072 mole de BuLi) est introduite dans une solution d'octalone²³ 11 (0.81 g) dans le THF (10 ml). Après 0.5 h d'agitation, on ajoute l'iodeure de méthyle (2.27 g) et poursuit l'agitation pendant 0.5 h. Après traitement habituel et deux chromatographies sur gel de silice, on isole (échant: EP/E: 94/6) (a) La cétone à méthyle équatorial 13 (0.65 g). IR: 1680 (PF), 1630 (F). RMN: singulet (1H) à 5.60 et doublet (3H) à 1.01 ($J = 6$ Hz). UV: $\lambda_{max} = 238$ nm, $\epsilon = 13585$. C₁₁H₁₄O (C, E). S.-C.: F = 218°; (b) Une fraction de mélange (0.04 g); (c) La cétone à méthyle axial 12 (0.05 g). IR: 1680 (PF), 1630 (F). RMN: singulet (1H) à 5.75 et doublet (3H) à 1.03 ($J = 6$ Hz). UV: $\lambda_{max} = 238$ nm, $\epsilon = 15080$. C₁₁H₁₄O (C, E). S.-C.: F = 201°.

Épimérisation 12/13

Cette réaction est effectuée avec chacun des deux épimères 12 ou 13 purs. A une solution d'une cétone épimère (0.20 g) dans le méthanol (28 ml), on ajoute une solution aqueuse (8 ml) d'hydroxyde de potassium à 7.5%. Après 3 h de chauffage à reflux, le produit réactionnel est traité de façon habituelle. Dans les deux cas on isole, après chromatographie sur gel de silice, les deux cétones épimères 12 et 13 dans les proportions respectives de 30 et 70%.

Méthyl-4 méthyl (D₂)-4 bicyclo [4.4.0] décane-1 one-3 14

Une solution de HMDSL_i (obtenue à partir de 0.0018 mole de BuLi) dans le THF est mise à réagir avec la cétone 13 (0.22 g) dans le THF (30 ml). On y ajoute l'iodeure de méthyle (D₂) (0.58 g). Après 1 h d'agitation à température ambiante, le traitement habituel livre (a) La méthyl-4 méthyl (D₂)-2 bicyclo [4.4.0] décane-1 one-3 (0.040 g) (EP/E: 98/2). IR: 2240 (m), 1715 (PF), 1680 (F). RMN: doublet (3H) à 0.95 ($J = 6$ Hz), multiplet (1H) à 5.5; (b) La méthyl-4 méthyl (D₂)-2 bicyclo [4.4.0] décane-1 one-3 (0.029 g) (EP/E: 97/3). RMN: doublet (3H) à 1.08 ($J = 6$ Hz), absence de résonance due à un H vinylique; (c) La cétone 14 (0.130 g) (EP/E: 96/4). IR: 2220 (m), 1680 (PF), 1635 (m), RMN: singulets à 1.00 (3H) et 5.5 (1H). UV: $\lambda_{max} = 237$ nm, $\epsilon = 13645$. C₁₂H₁₂D₂O (C, E).

Diméthyl-4,6 bicyclo [4.4.0] décane-1 one-3 16 et 17

On opère, à partir de méthyl-6 bicyclo [4.4.0] décane-1 one-3 19¹¹ (0.81 g), de façon exactement identique à l'expérience de méthylation de l'octalone 11 (*vide supra*). L'agitation est poursuivie pendant 3 h. On isole après deux chromatographies sur gel de silice (échant: EP/E: 95/5) (a) La triméthyl-4,4,6 bicyclo [4.4.0] décane-1 one-3 (0.067 g). IR: 1680 (PF), 1625 (m). RMN: singulets à 1.30, 1.12 et 1.03, singulet (1H) à 5.5. UV: $\lambda_{max} = 238$ nm, $\epsilon = 13025$. C₁₃H₁₇O (C, E). S.-C.: F = 210°; (b) Le mélange des cétones 16 et 17 (0.71 g). IR: 1680 (PF), 1625 (m). RMN: singulet à 1.27, doublets (intensité relative 1:1) à 1.03 et 1.20. C₁₃H₁₇O (C, E); (c) La cétone 15 de départ (0.05 g).

Épimérisation 16/17

Le mélange précédent de 16 et 17 (0.100 g) en solution éthanolique (10 ml) est mis en contact d'une solution aqueuse (5 ml) d'hydroxyde de potassium à 5% pendant 0.5 h à reflux. Après traitement habituel, on isole la cétone 17 (0.091 g). IR: 1680 (PF), 1625 (m). RMN: singulet (3H) à 1.27, doublet (3H) à 1.03 ($J = 4$ Hz) singulet (1H) à 5.53. UV: $\lambda_{max} = 238$ nm, $\epsilon = 14448$. C₁₂H₁₆O (C, E). S.-C.: F = 217°.

Diméthyl-4,6 méthyl (D₂)-4 bicyclo [4.4.0] décane-1 one-3 8 et 9

On fait réagir une solution de HMDSL_i (préparée à partir de 0.0036 mole de BuLi) dans le THF (20 ml) avec la cétone 17 (0.400 g) dans 10 ml de THF. Après 0.5 h d'agitation, on y ajoute l'iodeure de méthyle (D₂) (4.2 g). L'agitation est poursuivie 72 h à température ambiante. Le traitement habituel permet d'isoler (échant: EP/E = 96/4) (a) Le mélange de cétones 8 et 9 (0.283 g). IR: 2220 (f), 1675 (PF), 1635 (F). RMN: singulets à 1.32 (3H), 5.5 (1H), 1.13 et 1.05 (intensité relative 1:1). UV: $\lambda_{max} = 237$ nm, $\epsilon = 13688$. C₁₃H₁₇D₂O (C, E). S.-C.: F = 214°; (b) Une fraction intermédiaire (0.026 g); (c) La cétone de départ 17 (0.072 g) n'ayant pas réagi.

Diméthyl-4,6 benzyl-4 bicyclo [4.4.0] décane-1 one-3 18

Une solution de HMDSL_i (obtenue à partir de 0.0033 mole de BuLi) dans le THF (10 ml) est ajoutée à une solution de cétone 17 (0.450 g) dans le THF (5 ml). Après 0.5 h d'agitation, on ajoute l'iodeure de benzyle (0.545 g). L'agitation est poursuivie 3 h à température ambiante. Le traitement habituel livre (a) La diméthyl-4,6 dibenzyl-2,4 bicyclo [4.4.0] décane-1 one-3 19 (0.050 g) (EP/E: 97/3). IR: 1700 (F), 1680 (f). RMN: singulets (3H) à 0.71 et 0.83, triplet (1H) à 5.66 ($J = 3$ Hz), massif (16H) à 7.05; (b) La diméthyl-4,6 benzyl-4 bicyclo [4.4.0] décane-1 one-3 18 (0.492 g) (EP/E: 96/4). IR: 1665 (PF), 1625 (F). RMN: singulets (3H) à 1.17 et 1.26, singulet (1H) à 5.55, quadruplet (2H) à 2.83 ($J_{AB} = 13$ Hz), massif (5H) à 7.05. UV: $\lambda_{max} = 239$ nm, $\epsilon = 14348$. C₁₉H₂₀O (C, E). (c) Une fraction de mélange contenant les composés 18 et 17 (0.072 g).

Diméthyl-4,6 méthyl (D₂)-2 bicyclo [4.4.0] décane-1 one-3 20

On opère de la même façon que pour la méthylation de la cétone 17 (*vide supra*), avec les mêmes quantités, mais on ajoute à la solution de HMDSL_i (avant mise en contact avec 17) le tétraoxa-4,7,13,18 diazi-1,10 bicyclo [8.5.5] éicéane ("Kryptolix 211") (0.5 ml). Le traitement habituel livre (échant EP/E: 98/2) (a) La cétone 20 (0.253 g). IR: 1710 (F), 1660 (f). RMN: triplet (1H) à 5.50, singulet (3H) à 1.17 et doublet à 1.11 ($J = 6$ Hz). C₁₃H₁₇D₂O (C, E). S.-C.: F = 219°; (b) Le même mélange de 7 et 8 obtenu à partir de 17 sans cryptal (0.147 g); (c) La cétone 17 de départ (0.080 g).

Remerciements—Nous avons plaisir à remercier les Drs. Nguyen Trong Anh et Toromanoff pour de fructueuses discussions et Madame Charvin pour son aide sur le plan technique.

BIBLIOGRAPHIE

- H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2^{Ed.}, Chap. 9. Benjamin, Menlo Park (1972).
- L. M. Jackson et B. C. Lange, *Tetrahedron* 33, 2737 (1977).
- M. Coma, *Rec. Chem. Progr.* 34, 43 (1963).
- J. Vallès, J. Vallès et G. Nomme, *Angew. Chem. Intern. Ed.* 4, 181 (1965).
- J. Vallès et E. Toromanoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 758 (1961).
- E. Toromanoff et R. Bucourt, *Tetrahedron Letters* 3523 (1976).
- R. Bucourt, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2000 (1964).
- C. Agami, *Tetrahedron Letters* 2801 (1977).
- Nguyen Trong Anh et O. Eisenstein, *Nouveaux J. Chimie* 1, 61 (1977).
- J. Huot, Y. Maroni-Bernard, Nguyen Trong Anh et J. Seyden-Penne, *Tetrahedron Letters* 159 (1976).
- C. L. Liotta, *Tetrahedron Letters* 519 (1975).
- M. Fieser et L. F. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 3, p. 172. Wiley, New York (1972).
- R. S. Matthews, S. J. Giripati et E. A. Folkers, *Chem. Comm.* 708 (1970).
- G. Stork, P. Rosen et N. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 275 (1965).
- J. D'Angelo, *Tetrahedron* 32, 2979 (1976).
- L. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*. Wiley, New York (1976).
- L. Micon, A. Casadevall et E. Casadevall, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 984 (1970).

- ¹⁶H. O. House et B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **30**, 1341 (1965).
- ¹⁷E. Wenkert, A. Afonso, J. Bredenberg, C. Kaneko et A. Tahara, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 2038 (1964).
- ¹⁸M. E. Koehn et J. A. Nelson, *J. Org. Chem.* **35**, 161 (1970).
- ¹⁹L. Nedelec, J. C. Gasc et R. Baccourt, *Tetrahedron* **30**, 3263 (1974).
- ²⁰J. B. Lambert et R. R. Clikeman, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 4283 (1976).
- ²¹J. M. Lehn, *Acc. Chem. Res.* **11**, 49 (1978).
- ²²M. Tanibe et D. F. Grove, *Chem. Comm.* 564 (1973). P. Beak et T. L. Chaffin, *J. Org. Chem.* **35**, 2275 (1970). K. M. Patel et W. Reusch, *J. Org. Chem.* **40**, 1504 (1975).
- ²³R. Baccourt, dans *Topics in Stereochemistry*, Vol. 8. Interscience, New York (1974).
- ²⁴R. Baccourt, N. C. Cohen et G. Lemoine, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 903 (1975).
- ²⁵E. Torosmannoff, dans *Topics in Stereochemistry*, Vol. 2. Interscience, New York (1967). J. E. Baldwin, *Chem. Comm.* 738 (1976).
- ²⁶N. S. Bhacca et D. H. Williams, *Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, p. 165. Holden-Day, San Francisco (1964).
- ²⁷Y. Yamato et H. Kaneko, *Tetrahedron* **21**, 2501 (1965).
- ²⁸J. A. Pople et M. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4253 (1967).
- ²⁹A. Casadevall, E. Casadevall et M. Lasperas, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4506 (1968).
- ³⁰D. K. Banerjee et V. B. Angadi, *Tetrahedron* **21**, 281 (1965).
- ³¹G. Stork, A. Brizzolara, H. Landerman, J. Szmuszko et R. Terrel, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 207 (1963).
- ³²M. Andoin et J. Levisalles, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 695 (1975).