

STEREOCHIMIE—LI CONTROLE ORBITALAIRE DE LA STEREOCHIMIE DES REACTIONS—II*

REDUCTIONS PAR LE TRITERTIOBUTOXYALUMINOHYDRURE DE LITHIUM DE CYCLOHEXANONES SUBSTITUEES EN β PAR DES GROUPES NITRILES ET METHYLES EN POSITION AXIALE ET EQUATORIALE

C. AGAMI,^o M. FADLALLAH, A. KAZAKOS et J. LEVISALLES

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

(Received in France 26 July 1978; received in the UK for publication 17 October 1978)

Abstract— $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{Bu})$, reduction of 2-decalones and 5 α -cholestan-3-ones, unsubstituted or β -substituted by axial or equatorial CN or CH₃ groups show relative rates of attack on both sides of cyclohexanones and decalones which can be interpreted in terms of orbital control by axial C-H bonds α and α' to the carbonyl group. With axial methyl groups, the stereoselectivity depends on unequal 1,3 diaxial interactions which induce ring flattening favouring this orbital control.

La mise en évidence des nombreux facteurs qui contrôlent la stéréochimie de la réduction des cyclohexanones par les hydrures, ainsi que l'évaluation de l'importance de ces mêmes facteurs, continue à être un domaine très étudié. Les effets stériques et de torsion sont maintenant bien connus et sur ce plan, le modèle de Felkin³ est très largement utilisé à l'heure actuelle;^{3,4} ce modèle se fonde sur l'hypothèse d'un état de transition proche des réactifs. Les nombreux travaux récents qui appliquent la théorie des orbitales frontières à la réactivité organique⁵ considèrent précisément ce type de réactions.⁶

Cette théorie requiert l'examen de l'orbitale LUMO^o de la cétone qui interagit avec l'orbitale HOMO de l'ion hydrure. Cette orbitale LUMO est composée essentiellement du système π^* du groupe carbonyle auquel sont associées les orbitales σ^* des liaisons α - β .⁷

Une question fondamentale est alors de savoir quelles sont les liaisons α - β qui interviennent. En effet, les liaisons vicinales C-C du cycle et les liaisons C-H axiales peuvent, du fait de leur disposition spatiale par rapport au système π^* , les unes et les autres être prises en considération (Fig. 1). Klein⁸ et Ashby et Boone,⁹

examinant de façon qualitative la déformation du lobe de l'orbitale portée par le carbone siège de la réduction, aboutissent à des conclusions inverses: le premier envisage une interaction avec les liaisons C-C et les seconds avec les liaisons C-H. Nguyen Trong Anh et Eisenstein,¹⁰ après calculs *ab initio* sur des modèles, proposent de façon convaincante une nouvelle interprétation fondée sur une interaction défavorable entre la HOMO de l'hydrure et les liaisons antipériplanaire lors de cette approche. Cela conduit, dans le cas de cyclohexanones, à privilégier l'action des liaisons C-H axiales en α dont l'antipériplanarité est d'autant plus marquée qu'il y a aplatissement^o du cycle.^{11,12}

Nous rapportons ici des travaux¹⁴ qui apportent des présomptions complémentaires en faveur d'un contrôle orbitalaire par les liaisons C-H axiales et de la réalité d'un aplatissement du cycle.

RESULTATS

Les substrats étudiés sont des dérivés cyanés et méthylés de la (5 α) cholestanone-2 et de la méthyl-10 décalone-2 *trans*.

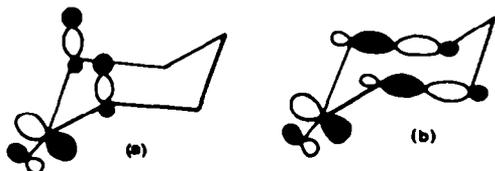
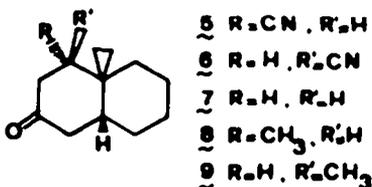
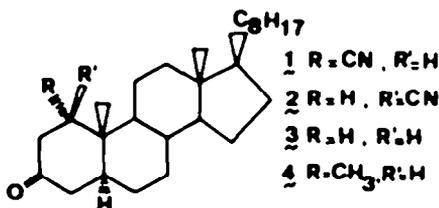


Fig. 1. Disposition spatiale relative de l'orbitale π^* du carbonyle avec: (a) les liaisons C-H axiales, (b) les liaisons C-C du cycle.



* Article précédent dans cette série: RM. 1.

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

¹¹ Cet aplatissement a également été proposé par Doyle *et al.*¹¹ pour lever la gêne de torsion et la gêne stérique entre le groupe carbonyle complexé par Li⁺ et les liaisons C-H équatoriales.

Les réductions sont effectuées par le *tert*-butoxy-aluminohydrure de lithium (TBAL) en excès dans le THF à 30°C. La configuration axiale ou équatoriale des alcools formés est déterminée de façon classique par RMN:¹⁵ la résonance correspondant à l'hydrogène geminé à l'hydroxyle a lieu à champ plus fort pour l'épimère à OH équatorial et présente, pour cet épimère, une largeur à mi-hauteur plus grande (18–25 Hz) que pour l'alcool axial (6–10 Hz). Par ailleurs, en chromatographie sur gel de silice, l'alcool équatorial est toujours le plus retenu sauf pour les alcools substitués en β par un groupe cyano axial.¹⁶

Les résultats de cette étude stéréochimique figurent dans le Tableau 1 où $\Delta\Delta G^\ddagger$ représente la différence:

$$\Delta G_{\text{attaque axiale}}^\ddagger - \Delta G_{\text{attaque équatoriale}}^\ddagger$$

Influence de la substitution par CN

Sur le plan purement stéréochimique, le groupement nitrile en position équatoriale (2 et 6) ne provoque pas une modification sensible de la stéréosélectivité par rapport à la cétone non substituée correspondante (3 et 7); en revanche, la stéréosélectivité de la réduction est inversée lorsque le groupe CN est axial¹⁷ (1 et 5).

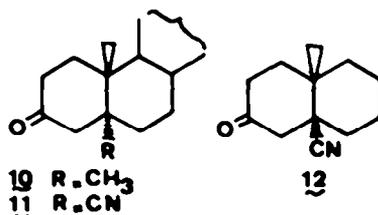
Afin de préciser l'origine de ce phénomène, des expériences de réduction compétitive entre les cétones 5 et 6 et entre les cétones 5 et 7 ont été entreprises (Tableau 2). On constate alors: (a) une quasi-identité dans les vitesses d'attaque équatoriale sur les cétones cyanées 5 and 6; (b) une importante accélération de la vitesse d'attaque axiale lorsque la cétone présente en β un groupe cyano en position équatoriale 6 ($k_{ax}^6/k_{ax}^5 = 13$); (c) une vitesse d'attaque équatoriale supérieure pour la cétone à CN axial 5 par rapport à la cétone non substituée 7 ($k_{eq}^5/k_{eq}^7 = 7$), ce dernier point ayant déjà été

observé.^{17,19} Toutes ces comparaisons sont faites pour des encombrements stériques identiques.

Influence de la substitution par CH₃ et de la position β ou β' du substituant

Si, par rapport à la cétone non substituée, le méthyle en position équatoriale dans 9 n'a pas une influence importante, on constate que ce même groupement en position axiale (4 et 8) conduit à une plus grande proportion d'alcool axial (à cause de la gêne stérique apportée par le méthyle). Cette proportion est cependant moindre (61 et 70% respectivement) que lorsque CH₃ est fixé en position 5a dans la méthyl-5a cholestanone-3 10 où l'on a observé la formation de 83% d'alcool axial.¹⁷

Dans le cas du groupe cyano, ces proportions restent voisines que CN soit en position β ou β' : 82% avec la cétone 1 et 88% pour la cyano-5a cholestanone 11¹⁷ et, en série bicyclique: 85% avec la décalone 5 et 87% avec son homologue cyané en β' 12.



Il est à noter que dans tous les cas l'encombrement stérique est le même, que le groupement soit fixé axialement en β ou en β' .

DISCUSSION DES RESULTATS

Les constatations rapportées ci-dessus à propos des cinétiques de réductions des cétones cyanées concordent avec les hypothèses faisant état de l'influence des

¹⁷Il a été montré par dispersion rotatoire que les cétones 1 et 2 ont un cycle A en conformation chaise.¹⁸

Tableau 1. Proportion de l'attaque équatoriale dans les réductions

Cétone	Alcool axial (%)	$\Delta\Delta G^\ddagger$ (kcal.mol ⁻¹)
1	82	+ 0,92
2	7	- 1,57
3	9 (ref ¹⁷)	- 1,40
5	85	+ 1,00
6	3	- 2,11
7	9	- 1,40
4	61	+ 0,27
8	70	+ 0,51
9	15	- 1,05

Tableau 2. Vitesses relatives d'attaques équatoriales et axiales

	5	6	7
k	0,72 ± 0,05	12 ± 3	1
k _{eq}	0,61 ± 0,05	0,4 ± 0,2	0,09 ± 0,01
k _{ax}	0,11 ± 0,01	11,6 ± 3	0,91 ± 0,03

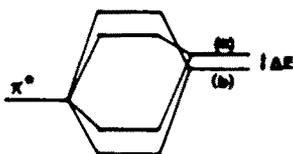


Fig. 2. Interaction de l'orbitale σ^* du carbonyle avec les orbitales σ^* des liaisons C-H axiales: (a) sans substituant en β , (b) avec CN en β .

liaisons axiales.⁹⁻¹¹ Ces liaisons agissent par leurs orbitales σ^* dont le niveau d'énergie est abaissé (ΔE) (Fig. 2) par la présence d'un groupement attracteur d'électrons: il y a donc une perturbation plus importante pour les cétones cyanées que pour leurs homologues non substituées; cette perturbation abaisse le niveau de l'orbitale LUMO. Cette interaction $\sigma^*-\sigma^*$ se traduit en favorisant l'approche du côté opposé (attaque antipériplanaire avec formation de l'alcool équatorial): les liaisons C-H axiales d'un côté de la molécule orientent l'attaque sur l'autre face.¹¹ C'est bien ce qui manifeste le rapport de 13 entre la vitesse d'attaque axiale (opposée à ces liaisons C-H) sur la cétone 6 et la vitesse de cette même attaque sur la cétone 7. L'encombrement stérique et les répulsions électrostatiques entre le groupe cyano axial et le nucléophile ne permettent évidemment pas d'effectuer la même comparaison avec la cétone 5. De même, la nature axiale ou équatoriale du groupement cyano n'a pas d'influence sur l'abaissement de l'orbitale σ^* ce qui explique que les vitesses d'attaques équatoriale sur les isomères 5 et 6 soient proches.

L'augmentation de la vitesse d'attaque équatoriale sur la cyano-5 α cholestanone-3 11 par rapport à la vitesse de cette même attaque sur la cholestanone-3 3 avait été interprétée¹⁷ en considérant un état de transition proche des produits dans lequel il y a stabilisation de la charge négative de l'oxygène par le groupe cyano en position axiale. Cette hypothèse se trouve infirmée par les résultats rapportés ici, où il apparaît que cette augmentation de vitesse se retrouve avec un CN équatorial, position dans laquelle cette interaction est géométriquement impossible.

La différence entre les vitesses d'attaque équatoriale des cétones cyanées 5 et 6 et la cétone 7 ($k_{eq}^5/k_{eq}^7 = 7$, $k_{ax}^5/k_{ax}^7 = 4.5$) peut être attribuée à l'effet attracteur du groupe cyano qui favorise l'attaque nucléophile.

L'augmentation de la proportion d'alcool équatorial dans les réductions de 4 et 8 (correspondant à une différence entre les $\Delta\Delta G^\ddagger$ de 0.7 kcal. mol⁻¹) par rapport à celle que l'on observe avec la méthyl-5 α cholestanone-3¹⁷ 10, s'explique par un aplatissement plus marqué du cycle pour les cétones 4 et 8. La seule différence notable entre les deux positions du méthyle tient à ce qu'en β (pour les composés 4 et 8) ce groupe est fixé sur un carbone secondaire (il a été montré que dans une structure de ce type le cycle A est en conformation chaise²⁰) alors qu'en β' il est à une jonction de cycle. L'interaction 1-3 diaxiale avec l'atome d'hydrogène fixé sur ce même cycle (Fig. 3) est plus facilement soulagée par un écartement entre CH₃ et H dans la première structure, moins rigide, et conduit alors à un aplatissement du cycle.

Ce phénomène ne s'observe pas avec le groupe CN qui supporte beaucoup plus facilement les interactions 1-3 diaxiales: les valeurs d'enthalpie libre conformationnelle (A) sont pour CH₃ et CN respectivement de 1.7 et 0.17 kcal. mol⁻¹.²¹ L'importance des effets observés avec le groupe CN n'est donc pas explicable simplement par des effets stériques et il est donc raisonnable d'invoquer

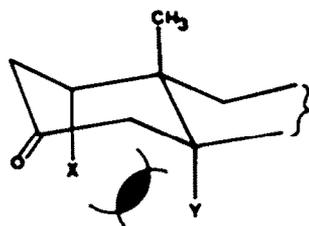


Fig. 3. Interaction 1-3 diaxiale dans les composés 4 et 8 (X = CH₃, Y = H) et dans la cétone 10 (X = H, Y = CH₃).

dans ce cas des effets orbitaux, encore qu'il soit difficile d'en préciser l'ordre de grandeur.

Des travaux sont actuellement en cours pour interpréter dans ce même sens l'augmentation parallèle de l'attaque équatoriale avec l'élongation de la liaison C-C²² en α - β selon la nature de groupes polaires fixés en β , en limitant ces études à la réduction par l'hydrure LiAlH(*t*-BuO)₂.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN ont été enregistrés, en solution dans CDCl₃, sur appareil Jocl C 60 HL (60 MHz) sauf pour certains d'entre eux (où figure la mention: 100 MHz) qui ont été faits sur un appareil Varian XL 100; les déplacements chimiques (δ) sont donnés en ppm et les largeurs à mi-hauteur (Γ) en Hz. Les spectres IR ont été enregistrés, en solution dans CHCl₃, sur spectrophotomètre Beckman 4240 (les nombres d'onde des bandes caractéristiques sont donnés en cm⁻¹). Les points de fusion sont pris sur platine chauffante sous microscope. Les composés caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des résultats microanalytiques à $\pm 0.3\%$ de la théorie, pour les éléments indiqués.

Les réductions se font en introduisant la cétone dans une suspension d'hydrure TBAL dans du THF anhydre sous atmosphère d'azote. Nous avons vérifié que la stéréochimie de la réaction est identique à celle qui résulte de l'action d'une solution d'hydrure dans le THF; pour les études cinétiques, cependant, nous avons opéré avec des solutions d'hydrure. Nous avons de même vérifié qu'il n'y avait pas d'isomérisation des alcools obtenus ni dans le milieu réactionnel ni lors du dépoisonnement.

Le traitement habituel du produit réactionnel comprend les opérations suivantes: versement dans l'eau glacée, extraction à l'éther, lavage 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 en quantité variable d'éther de pétrole (EP) (fraction 35-60) et d'éther éthylique (E).

Réduction de la cyano-1 α cholestanone-3 1

La cétone 1¹⁹ (0.100 g) est mise en contact avec l'hydrure (0.300 g) dans le THF (10 ml) pendant 36 h à 30°. Le traitement habituel permet d'isoler. Cyano-1 α (5 α)cholestanol-3 β (EP/E = 62/38) (0.018 g) F = 162°. IR: 3630 (m), 2240 (f). RMN: massif (1H) à 3.88 (Γ = 25 Hz). C₂₇H₄₇NO (C, E); et Cyano-1 α (5 α)cholestanol-3 α (EP/E = 60/40) (0.082 g) F = 154° (lit.¹⁹: F = 153-155°). IR: 3625 (m), 2235 (f). RMN: massif (1H) à 4.05 (Γ = 9 Hz). La réduction de cette même cétone 1 (0.150 g) par le borohydrure de sodium (0.034 g) en solution méthanol-eau (15 et 2 ml respectivement) pendant 5 h à température ambiante conduit, après traitement habituel, aux alcools 3 β (0.084 g) et 3 α (0.066 g) identiques à ceux décrits ci-dessus.

Réduction de la cyano-1 β cholestanone-3 2

On met en contact la cétone 2¹⁹ (0.128 g) et l'hydrure (0.600 g) dans le THF (15 ml) pendant 36 h à 30°. Le traitement habituel livre. Cyano-1 β (5 α)cholestanol-3 α (EP/E = 65/35) (0.008 g) F = 130°. IR: 3630 (m), 2240 (f). RMN (100 MHz): massif (1H) à 4.10 (Γ = 9 Hz). C₂₇H₄₇NO (C, E); et Cyano-1 β (5 α)cholestanol-3 β (EP/E = 60/40) (0.106 g) F = 156°. IR: 3630 (m), 2240 (m). RMN: massif (1H) à 3.60 (Γ = 18 Hz). C₂₇H₄₇NO (C, E). La réduction de cette même cétone 2 (0.100 g) par le borohydrure de sodium

(0.060 g) en solution méthanol-eau (40 et 10 ml respectivement) pendant 24 h à température ambiante conduit, après traitement habituel, aux alcools 3 α (0.009 g) et 3 β (0.090 g) identiques à ceux décrits ci-dessus.

Méthyl-1 α (5 α)cholestano-3 4

On prépare une solution de diméthylcuprate de lithium en ajoutant, à 0° et sous atmosphère d'azote, une solution (30 ml) de méthyllithium (1N) dans l'éther éthylique à une suspension d'iodeure cuivreux (2.45 g) dans l'éther (20 ml). A cette solution est ajoutée une solution de cholestano-1 one-3 (1 g) dans l'éther éthylique (10 ml), à 0° et sous atmosphère d'azote. On agite pendant 3 h. On verse le produit réactionnel sur de la glace additionnée de chlorure d'ammonium. Le traitement habituel permet d'isoler, après recristallisation dans l'éthanol, la cétone 4 (0.82 g) identique à celle décrite par Mori.²³

Réduction de la méthyl-1 α (5 α)cholestano-3 4

La cétone 4 (0.250 g) est ajoutée à une suspension d'hydruire (0.850 g) dans le THF (15 ml) pendant 5 h à 30°. Le traitement habituel permet d'isoler Méthyl-1 α (5 α)cholestanol-3 α (EP/E = 85/15) 0.146 g. F = 124°. IR: 3620 (m). RMN: massif (1H) à 4.05 (τ = 10 Hz). C₂₇H₅₀O (C, H); et Méthyl-1 α (5 α)cholestanol-3 β (EP/E = 80/20) (0.092 g). F = 136°. IR: 3620 (m). RMN: massif (1H) à 3.58 (τ = 30 Hz). C₂₇H₅₀O.

Cyano-5 α méthyl-6 β bicyclo[4.4.0]décane-3 trans 5 et cyano-5 β méthyl-6 β bicyclo[4.4.0]décane-3 trans 6

On ajoute la bromo-4 méthyl-6 bicyclo[4.4.0]décane-3 trans²⁴ (1 g) par petites portions, en 3 mn, à une suspension de carbonate de calcium (1.6 g) dans le diméthylacétamide (20 ml) à reflux. Le reflux est maintenu 15 mn après la fin de l'introduction. Après traitement habituel, la chromatographie sur gel de silice permet d'isoler la méthyl-6 bicyclo[4.4.0]décane-4 one-3 trans²⁵ (0.38 g) dont le spectre RMN est en accord avec la structure.²⁶

La méthyl-6 bicyclo[4.4.0]décane-4 one-3 (0.75 g) est ajoutée à une solution diméthylformamide-eau (10:1) de cyanure de potassium (0.46 g) et de chlorure d'ammonium (0.30 g). Après chauffage à reflux pendant 2 h et traitement habituel, la chromatographie sur gel de silice (EP/E = 75/25) livre. Cyano-5 β méthyl-6 β bicyclo[4.4.0]décane-3 trans 6 (0.40 g) F = 58°. IR: 2220 (f), 1725 (FF). RMN: singlets (3H) à 2.58 (H en 5 α , 4 α et 4 β) et 1.22 (CH₃). C₁₂H₁₇NO (C, H, N); et Cyano-5 α méthyl-6 β bicyclo[4.4.0]décane-3 trans 5 (0.30 g) F = 98°C. IR: 2215 (f), 1720 (FF). RMN: multiplet (3H) centré à 2.72 (H en 5 β , 4 α et 4 β) et singlet (3H) à 1.20. C₁₂H₁₇NO (C, H, N).

Réduction de la cyano-5 α méthyl-6 β bicyclo[4.4.0]décane-3 trans 5

On met en contact la cétone 5 (0.180 g) avec l'hydruire TBAL (1.83 g) dans le THF (30 ml) pendant 3 h à 30°. Après traitement et chromatographie (EP/E = 50/50), on isole. Cyano-5 α méthyl-6 β bicyclo[4.4.0]décane-3 β trans (0.027 g) IR: 3620 (m), 2220 (f). RMN: massif (1H) à 3.7 (τ = 20 Hz), singlet (3H) à 0.97. C₁₂H₁₉NO (C, H, N); et Cyano-5 α méthyl-6 β bicyclo[4.4.0]décane-3 α trans (0.153 g) F = 77°. IR: 3620 (m), 2235 (f). RMN: massif (1H) à 4.1 (τ = 6 Hz), singlet (3H) à 0.93. C₁₂H₁₉NO (C, H, N).

Réduction de la cyano-5 β méthyl-6 β bicyclo[4.4.0]décane-3 trans 6

Cette réduction suit le même mode opératoire que pour la réduction de la cétone 5 (*vide supra*), avec les mêmes quantités. On isole les produits suivants (EP/E = 50/50). Cyano-5 β méthyl-6 β bicyclo[4.4.0]décane-3 α trans (0.006 g). IR: 3620 (m), 2220 (f). RMN: massif (1H) à 4.1 (τ = 6 Hz), singlet (3H) à 1.00; Cyano-5 β méthyl-6 β bicyclo[4.4.0]décane-3 β trans (0.184 g). IR: 3620 (m), 2220 (f). RMN: massif (1H) à 3.4 (τ = 20 Hz). Cet alcool (0.145 g) est acétylé par l'anhydride acétique (0.9 ml) dans

la pyridine (15 ml); on obtient le dérivé acétylé. Cyano-5 β méthyl-6 β acétyloxy-3 β bicyclo[4.4.0]décane trans (0.172 g) F = 50°. RMN: singlets (3H) à 1.05 et 2.0, massif (1H) à 4.6 (τ = 25 Hz). C₁₄H₂₁NO₂ (C, H, N).

Réduction de la méthyl-6 bicyclo[4.4.0]décane-3 trans 7

On met en contact la cétone 7 (0.200 g) avec l'hydruire TBAL (0.914 g) dans le THF (30 ml) pendant 3 h à température ambiante. Le traitement habituel permet d'isoler le méthyl-6 β bicyclo[4.4.0]décane-3 β trans (0.018 g) et le méthyl-6 bicyclo[4.4.0]décane-3 α trans (0.170 g) identiques à ceux décrits par Casdevall *et al.*²⁴

Réductions compétitives entre les cétones 5 et 7

On ajoute une solution de cétone 5 (0.100 g) et de cétone 7 (0.087 g) dans le THF (20 ml) à une solution d'hydruire TBAL (0.53 g) dans le THF (330 ml). Après 2 mn d'agitation à 20°, la réaction est arrêtée par versement sur eau glacée. Le traitement habituel permet d'isoler, par ordre d'ébullition la cétone 7 (0.050 g) n'ayant pas réagi; le mélange des deux alcools de réduction de 7 (0.038 g); la cétone cyane 5 (0.067 g) n'ayant pas réagi; et le mélange des deux alcools de réduction de 5 (0.032 g). Ces produits sont identifiés par comparaison avec ceux qui résultent de la réduction des cétones 5 et 7 pures (*vide supra*), il en va de même pour les cétones 5 et 7 n'ayant pas réagi.

Réductions compétitives entre les cétones 5 et 6

On ajoute une solution de cétone 5 (0.096 g) et de cétone 6 (0.193 g) dans le THF (50 ml) à une solution d'hydruire TBAL (0.80 g) dans le THF (700 ml). Après 1 mn d'agitation à 20°, la réaction est arrêtée par versement sur eau glacée. Le traitement habituel permet d'isoler, par ordre d'ébullition la cétone 6 (0.037 g) n'ayant pas réagi, la cétone 5 (0.087 g) n'ayant pas réagi et le mélange des alcools de réduction (0.165 g). Les cétones 5 et 6 n'ayant pas réagi sont identifiées par comparaison avec des échantillons authentiques (*vide supra*).

Diméthyl-5 α ,6 β bicyclo[4.4.0]décane-3 trans 8

On fait réagir le diméthylcuprate de lithium et la méthyl-6 bicyclo[4.4.0]décane-4 one-3 (*vide supra*) selon le même mode opératoire que pour la préparation de la méthyl-1 α (5 α)cholestano-3 4. La cétone 8 obtenue est identifiée par comparaison de ses caractéristiques spectrales (IR et RMN) avec celles décrites dans la littérature.²⁷

Réduction de la diméthyl-5 α ,6 β bicyclo[4.4.0]décane-3 trans 8

La cétone 8 (0.180 g) est traitée par l'hydruire TBAL (1.83 g) dans le THF (30 ml) pendant 3 h à 30°. Le traitement habituel permet d'isoler après chromatographie. Diméthyl-5 α ,6 β bicyclo[4.4.0]décane-3 α trans (EP/E = 90/10) (0.122 g). IR: 3620 (m). RMN: massif (1H) à 4.13 (τ = 8 Hz). C₁₂H₂₀O (C, H); et Diméthyl-5 α ,6 β bicyclo[4.4.0]décane-3 β trans (EP/E = 85/15) (0.052 g). IR: 3620 (m). RMN: massif (1H) à 3.80 (τ = 26 Hz). C₁₂H₂₀O (C, H).

Diméthyl-5 β ,6 β bicyclo[4.4.0]décane-3 trans 9

La cétone 9 est obtenue à partir de son isomère 8 par bromation, déshydrobromation et hydrogénation sur palladium selon Costes et Shaw.²⁷

Réduction de la diméthyl-5 β ,6 β bicyclo[4.4.0]décane-3 trans 9

On traite la cétone 9 (0.070 g) par l'hydruire (0.71 g) dans le THF (12 ml) pendant 2 h à 30°. Le traitement habituel livre après chromatographie. Diméthyl-5 β ,6 β bicyclo[4.4.0]décane-3 α trans (EP/E = 80/12) (0.010 g). IR: 3620 (m). RMN (100 MHz): massif (1H) à 4.05 (τ = 9 Hz). C₁₂H₂₀O (C, H); et Diméthyl-5 β ,6 β bicyclo[4.4.0]décane-3 β trans (EP/E = 86/14) (0.056 g). IR: 3620 (m). RMN: massif à 3.70 (τ = 18 Hz). C₁₂H₂₀O (C, H).

Réduction de la cyano-1 α méthyl-6 β bicyclo[4.4.0]décane-3 trans 12

On met en contact la cétone 12²⁸ (0.180 g) avec l'hydruire TBAL (1.82 g) dans le THF (30 ml) pendant 16 h à température ambiante. Le traitement habituel permet d'isoler. Cyano-1 α

²⁷Toutes les expériences en série bicycliques ont été effectuées sur des racémiques dont un seul énantiomère est représenté avec la convention stéréochimique α/β qui s'applique aux énantiomères naturels des stéroïdes.

méthyl-6 β bicyclo[4.4.0]décanol-3 β trans (EP/E = 54/46) (0.017 g). IR: 3620 (m), 2230 (f). RMN: massif (1H) à 4.10 ($T = 20$ Hz), singulet (3H) à 1.80. $C_{12}H_{19}NO$ (C, H, N); et Cyano-1 α méthyl-6 β bicyclo[4.4.0]décanol-3 α trans (EP/E = 50/50) (0.115 g). IR: 3620 (m), 2230 (f). RMN: massif (1H) à 4.05 ($T = 8$ Hz), singulet (3H) à 0.97. $F = 127^\circ$. $C_{12}H_{19}NO$ (C, H, N).

Remerciements—Nous avons plaisir à remercier très vivement les Dr. J. Seyden-Penne et M. Cherest pour de fructueux entretiens.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹C. Agami, J. Levisalles et B. Lo Cicero, *Tetrahedron* 35, 961 (1979).
- ²H. Felkin et M. Cherest, *Tetrahedron Letters* 2205 (1968).
- ³J. D. Morrison et H. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, p. 84. Prentice Hall, New Jersey (1971).
- ⁴T. H. Lowry et K. S. Richardson, *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, p. 421. Harper & Row, New York (1976).
- ⁵L. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*. Wiley, New York (1976).
- ⁶B. Giese, *Ang. Chem. Int. Ed.* 16, 125 (1977); R. Huisgen et R. Schleg, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 7819 (1976).
- ⁷Nguyen Trong Anh, O. Eisenstein, J. M. Lefour et M. E. Tran Huu Dan, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 6146 (1973).
- ⁸J. Klein, *Tetrahedron Letters* 4307 (1973); J. Klein, *Tetrahedron* 30, 3349 (1974).
- ⁹E. C. Ashby et J. R. Boone, *J. Org. Chem.* 41, 2890 (1976).
- ¹⁰Nguyen Trong Anh et O. Eisenstein, *Nouv. J. Chim.* 1, 61 (1977).
- ¹¹J. Haet, Y. Maroni-Barnaud, Nguyen Trong Anh et J. Seyden-Penne, *Tetrahedron Letters* 199 (1976).
- ¹²E. Casadevall et Y. Pouet, *Tetrahedron Letters* 2841 (1976).
- ¹³M. P. Doyle, C. C. Mc Oaker, N. Bell et C. T. West, *J. Org. Chem.* 42, 1922 (1977).
- ¹⁴Note préliminaire: C. Agami, A. Kazakos et J. Levisalles, *Tetrahedron Letters* 4073 (1977).
- ¹⁵N. S. Bhacca et D. Williams, *Application of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, p. 77. Holden Day, San Francisco (1964).
- ¹⁶J. C. Jacquemy, R. Jacquemy et J. Levisalles, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1545 (1965).
- ¹⁷A. Calvet et J. Levisalles, *Tetrahedron Letters* 2157 (1972).
- ¹⁸A. T. Glen, W. Lawrie et J. McLean, *J. Chem. Soc. C* 661 (1966).
- ¹⁹M. Cherest et P. Tacheau, résultats inédits.
- ²⁰B. Peic et J. K. M. Sanders, *J. Chem. Soc. Perkin I* 1219 (1968).
- ²¹J. Hine, *Structural Effects on Equilibria in Organic Chemistry*, p. 114. Wiley, New York (1975).
- ²²C. Agami, A. Kazakos et J. Levisalles, *Tetrahedron Letters* 2035 (1975).
- ²³H. Mori, *Chem. Pharm. Bull. Japan* 10, 386 (1962).
- ²⁴A. Casadevall, E. Casadevall et M. Lasperas, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4506 (1968).
- ²⁵C. Djernesi et D. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 3994 (1958).
- ²⁶D. L. Boger, *Tetrahedron Letters* 17 (1978).
- ²⁷M. Costes et J. E. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 5657 (1970).
- ²⁸D. K. Banerjee et V. B. Angadi, *Tetrahedron* 21, 281 (1965).