

ENANTIOSELECTIVITE ET STEREOSELECTIVITE DANS L'HYDRODIMERISATION DE CETONES α,β -ETHYLENIQUES TRICYCLIQUES RACEMIQUES

E. TOUBOUL et G. DANA*

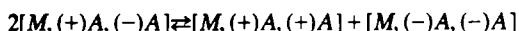
Laboratoire de Chimie Organique Structurale, Université Pierre et Marie Curie 4 place Jussieu, 75230 Paris Cedex 05, France

(Received in France 2 October 1974; Received in the UK for publication 7 March 1975)

Abstract—The electrolytic reduction of the racemic ethylenic ketones **3**, conjugated with an aromatic ring, leads to only one dimeric diol instead of the six expected diastereoisomers. The reaction is highly enantioselective (junction between two ketones having the same absolute configuration) and highly stereoselective (only one of three possible diastereoisomeric diols was obtained). When the aromatic ring is unconjugated with ethylenic ketone, as in **1**, the selectivity of the hydrodimerisation is less pronounced.

Résumé—Les cétones éthyléniques racémiques **3**, conjuguées à un noyau benzénique, conduisent à une dimérisation à la fois rigoureusement énantiosélective (soudure de deux cétones de même configuration absolue) et rigoureusement stéréosélective (formation d'un glycol unique au lieu des six diastéréoisomères possibles).¹ Avec les cétones **1** dans lesquelles le noyau benzénique n'est pas conjugué au groupement énone, on observe une énantiosélectivité et une stéréosélectivité nettement moins remarquables.

La différence de stabilité pouvant exister entre les associations labiles de molécules de même configuration absolue ou de configurations inverses dans un mélange d'énantiomères en solution est responsable d'un certain nombre d'anomalies dans les propriétés physiques de ces mélanges: pouvoir rotatoire (effet Horeau),² spectroscopie UV³, ou RMN.⁴... Des différences d'interactions diastéréoisomères existent également dans les complexes à ligands chiraux et sont responsables du déplacement des équilibres de formation de ces complexes. L'équilibre schématique suivant peut, selon les cas⁵ être déplacé dans un sens ou dans l'autre.



Dans le présent travail, nous nous proposons de montrer le rôle de ces interactions dans une réaction faisant intervenir la soudure irréversible de deux molécules chirales en chimie organique: la réduction à potentiel contrôlé des cétones insaturées racémiques **1** et **3** conduit essentiellement à des α -glycols **2** ou **4** dans lesquels deux cétones de même configuration absolue (glycols homocétoniques) ou au contraire de configurations inverses (glycols hétérocétoniques) se sont soudées.^{1,6}

Les diols **2a**, **2b** et **4a** comportent quatre carbones asymétriques: deux qui proviennent de la cétone de départ (C_4 et C_4') et deux qui ont pris naissance au cours de la réduction (C_1 et C_1'). De la configuration relative des deux

derniers (C_1 et C_1') résulte le caractère érythro ou thréo de la liaison centrale. De la configuration relative des deux premiers (C_4 et C_4') résulte le caractère homo ou hétérocétonique du glycol.

Pour le diol **4b**, $R = CH_3$, il y a un carbone asymétrique supplémentaire en C_6 (et C_6'). Toutefois, sa configuration absolue étant liée à celle du carbone C_4 (et C_4') par la structure même du produit de départ, nous n'en tiendrons pas compte.

Dans chaque cas, les six glycols diastéréoisomères possibles se répartissent donc en deux familles: trois glycols homocétoniques (tous dédoublables) dans lesquels les carbones 4 et 4' ont la même configuration absolue:

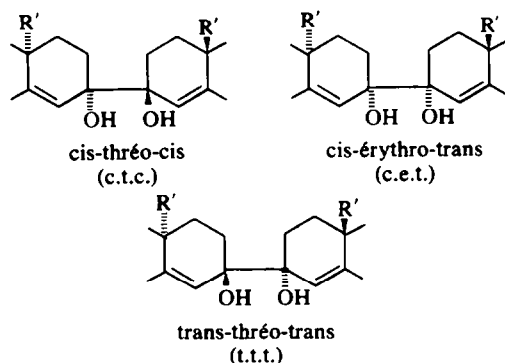
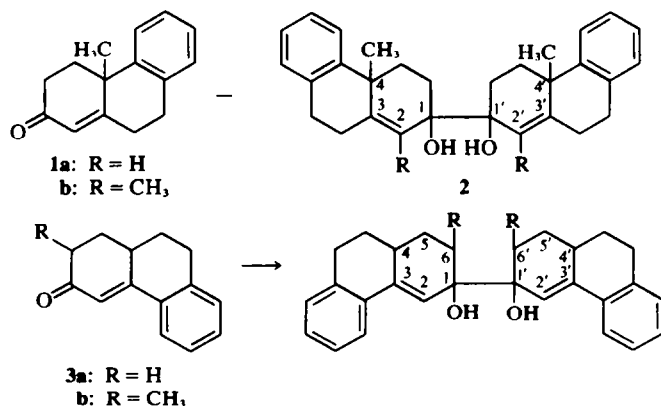


Schéma 1. Structure et désignation des diols homocétoniques.



et trois glycols hétérocétoniques (dont un seul est dédoublable), dans lesquels les carbones 4 et 4' ont des configurations absolues inverses:

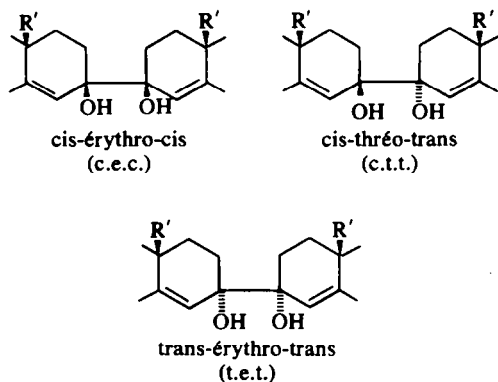


Schéma 2. Structure et désignation des diols hétérocétoniques.

Si, au cours de la réduction d'une cétone racémique, α est la somme des rendements de la réduction dans les différents glycols homocétoniques et β la somme des rendements dans les différents glycols hétérocétoniques nous désignerons par E , *énantiosélectivité de la réaction*, le rapport $E = (\alpha - \beta)/(\alpha + \beta)$.

Ce rapport est nul s'il se forme autant de diols homo et hétérocétoniques. Il est égal à +1 ou -1, suivant qu'il se forme uniquement des glycols homocétoniques ou hétérocétoniques.

Identification et dosage des diastéréoisomères, méthode d'attribution des structures

Les différents diols obtenus ont été étudiés après purification (ou important enrichissement) par cristallisation éventuellement suivie d'une chromatographie en couche mince (CCM) sur silice sans plâtre (PF₂₅₄₊₃₆₆) (éther de pétrole et éther non anhydres). D'autres qualités de silice et d'autres solvants ont été essayés, mais conduisent à la déshydratation des diols.

L'identification et le dosage des diastéréoisomères dans le produit de la réaction sont possibles par RMN à 60 MHz. L'expérience montre que si on effectue le spectre dans le mélange DMSO d_6 + CDCl₃ (1:1) les signaux de résonance des protons hydroxyliques apparaissent pour les différents isomères, à des positions caractéristiques, stables et reproductibles entre 3-7 et 4-9 ppm. On peut noter que pour le diol érythro (c.e.t.) en série homocétonique et le diol thréo (c.t.t.) en série

hétérocétonique, les deux hydroxyles ne sont pas magnétiquement équivalents: ces deux diols donnent lieu à l'apparition de deux raies de résonance (intensité 1 proton par raie). Les quatre autres isomères donnent chacun un singulet unique d'intensité deux protons.

Le signal du proton oléfinique peut éventuellement donner lieu aux mêmes remarques et confirmer les résultats précédents (étude en solution dans CDCl₃ pur).

Les glycols homocétoniques sont reconnaissables à ce qu'on les obtient dans la réduction des cétones optiquement pures. Les glycols hétérocétoniques sont ceux qui se forment éventuellement en plus des précédents dans la réduction des cétones racémiques. La réduction des cétones optiquement pures est donc effectuée à seule fin de déterminer par comparaison quels sont les glycols homocétoniques dans les mélanges obtenus par réduction des cétones racémiques.

En conséquence, la structure érythro ou thréo de chaque diol est définitivement établie à partir de son spectre de RMN (équivalence ou non-équivalence des deux OH) et de la détermination de la série homo ou hétérocétonique (c'est à dire de son mode d'obtention: formation ou non formation au cours de la réduction des cétones optiquement pures).

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Trois cétones ont été dédoublées. Elles ont donc pu être réduites d'une part sous forme d'énantiomères purs et d'autre part, en "réduction mixte" en tant que mélange racémique: ce sont les cétones 1a,⁸ 1b et 3a.⁹ La cétone 3b a été étudiée sous forme de mélange racémique seulement.

Dans le Tableau 1, nous avons indiqué la position des signaux de résonance des OH des divers stéréoisomères observés. Dans le Tableau 2, nous indiquons la composition des divers mélanges de diols obtenus, soit à partir d'une cétone optiquement pure, soit à partir du racémique, et cela pour des réductions effectuées à potentiel contrôlé en milieu tamponné à pH 6 ou à pH 11.

Etude de la série des diols 4

La réduction de la cétone racémique (\pm)3a, effectuée à pH 6 donne un glycol racémique unique (\pm)4a dont les deux groupes hydroxyles sont magnétiquement équivalents. Dans les mêmes conditions, les cétones optiquement pures (+)3a et (-)3a donnent chacune également un glycol unique, respectivement (+)4a et (-)4a, et dont les hydroxyles sont magnétiquement équivalents.

Le glycol (\pm)4a obtenu à partir de la cétone racémique est alors identifié au mélange équimolaire des diols énantiomères (+)4a et (-)4a: identité des spectres de RMN en solution dans le DMSO + CDCl₃ ou dans CDCl₃ pur, identité des spectres IR des solides cristallisés dans les mêmes conditions, ainsi que de leurs diagrammes de poudre par rayons X ou leurs points de fusion, purs ou en mélange (voir Partie Expérimentale).

Le diol (\pm)4a obtenu par réduction de la cétone racémique est donc un diol homocétonique: comme ses hydroxyles sont équivalents, c'est l'un des isomères thréo. Par analogie avec les résultats observés pour la série suivante (diols 2a et 2b) nous admettrons qu'il s'agit probablement de l'isomère cis-thréo-cis.

Il apparaît donc que, dans ce cas, la réaction est rigoureusement énantiosélective ($E = +1$), comme si, dans la solution, la probabilité de rencontre et de soudure des deux cétones inverses optiques était nulle; les

Tableau 1. Spectre RMN des diols. Déplacements chimiques des protons hydroxyliques des α -diols (Echelle δ en ppm, référence TMS interne, solution 5% dans le mélange DMSO d_6 + CDCl₃, 1:1). Spectres effectués à 60 MHz (Spectrographe Varian A 60)

Diol	Série homocétonique			Série hétérocétonique		
	c.t.c.	c.e.t.	t.t.t.	c.e.c.	c.t.t.	t.e.t.
2a	4-27	4-03 } 3-87 }	4-00	4-20	4-10 } 3-90 }	3-80
2b	4-87	3-98 } 3-80 }	4-50	4-28	4-83 } 4-63 }	3-77
4a	4-37	4-25 } 4-23 }			4-27 } 4-20 }	
4b	3-90					

Tableau 2. Les dosages sont effectués par RMN (mesure des aires des pics des différents signaux OH). Les valeurs indiquées pour les cétones racémiques sont obtenues en faisant la moyenne entre les mesures correspondant à plusieurs réductions. La précision est de l'ordre de 3 à 5%. Pour les cétones dédoublées, nous avons effectué une mesure unique (les signaux obtenus sont d'ailleurs moins fins qu'avec les cétones racémiques: voir partie expérimentale)

Diol	cétone	cond.	c.t.c.	c.e.t.	t.t.t.	c.e.c.	c.t.t.	t.e.t.	E
2a	(+)1a	pH 6	88	12	0	—	—	—	—
		pH 11	20	60	20	—	—	—	—
	(±)1a	pH 6	52	8	0	30	10	0	0.20
		pH 11	16	39	10	7	22	6	0.30
2b	(+)1b	pH 11	(35)*	(45)	(20)	—	—	—	—
		pH 6	62	2	0	32	4	0	0.28
	(±)1b	pH 11	15	34	13	9	25	4	0.24
		pH 6	100	0	0	—	—	—	—
4a	(+)3a	pH 11	81	18	0	—	—	—	—
		pH 6	100	0	0	0	0	0	1.0
	(±)3a	pH 11	79	17	0	0	4	0	0.92
		pH 6	100	0	0	0	0	0	1.0
4b	(±)3b	pH 11	100	0	0	0	0	0	1.0
		pH 6	100	0	0	0	0	0	1.0

*Incertitude importante en raison de la faible quantité de cétone dédoublée disponible (réduction effectuée sur 26 mg).

soudures ne s'établissent qu'entre cétones de même configuration absolue.

A pH 11, la réduction de la cétone racémique (±)3a est légèrement moins sélective puisqu'il se forme trois diols racémiques distincts (Tableau 2). L'un de ces diols (79%) est identique à celui obtenu à pH 6, les deux autres ont leurs hydroxyles magnétiquement non-équivalents. L'examen des Schémas 1 et 2, montre que deux diols seulement présentent cette propriété; le diol cis-érythro trans, homocétonique et le diol cis-thréo-trans, hétérocétonique. L'attribution de chacune de ces deux structures à chacun des deux diols observés peut donc être établie simplement par réduction des cétones optiquement pures; les diols formés étant homocétoniques, le diol absent dans le mélange obtenu sera nécessairement le diol hétérocétonique. Soulignons bien que la structure des deux diols ayant leur OH non-équivalents se trouve ainsi complètement et définitivement établie. Les résultats expérimentaux sont consignés dans le Tableau 2. Compte tenu de ces résultats, l'enantiosélectivité de la réduction de la cétone (±)3a à pH 11 est de 0.92.

La cétone racémique (±)3b conduit aussi bien à pH 6 qu'à pH 11, à un diol racémique unique. La réaction est dans ce cas rigoureusement énantiosélective ($E = +1$ ou $E = -1$). Etant donnée l'analogie des structures avec le cas de la cétone (±)3a, nous avons attribué la même structure homocétonique cis-thréo-cis au diol obtenu (Tableau 2, $E = +1$ à pH 6 et 11).

Etude de la série des diols 2

La réduction des cétones (±)1a et (±)1b est beaucoup moins sélective que dans les cas précédents puisque à pH 6, il se forme quatre isomères et à pH 11, les six isomères possibles (Tableau 2). L'attribution des structures homocétoniques ou hétérocétoniques de ces isomères est effectuée comme précédemment par comparaison avec la réduction des cétones optiquement pures (+)1a et (+)1b. Ceci permet de déterminer avec précision l'enantiosélectivité de la réaction dans chaque cas (Tableau 2).

Les mélanges obtenus dans la réduction à pH 11 contiennent outre l'isomère cis-trans, les deux isomères cis-cis ou trans-trans de chaque série homo ou hétérocétonique. L'attribution de structure de ces deux

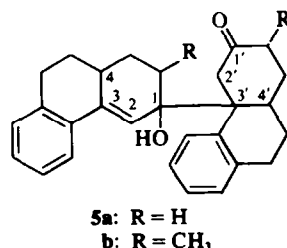
derniers semble possible par RMN et examen des modèles moléculaires. On observe en effet que les hydroxyles cis par rapport à R' (Schémas 1 et 2) sont probablement pseudo-équatoriaux. Comme de tels hydroxyles sont réputés résonner à plus bas champ⁷ que les hydroxyles pseudo-axiaux, nous convenons provisoirement d'appeler cis-cis l'isomère de chaque paire dont l'hydroxyle résonne à plus bas champ (Tableau 1).

Il apparaît alors que le diol cis-thréo-cis est l'isomère prédominant dans la réduction des cétones 1 à pH 6. (Un milieu plus basique favorise la formation des diols cis-trans). C'est par analogie avec ce résultat que nous avons proposé la structure cis-thréo-cis au diol obtenu de façon prédominante ou exclusive, à partir des cétones 3.

Parallèlement au problème de l'enantiosélectivité, on peut remarquer que la stéréosélectivité de la réduction est elle même différente pour les deux séries de cétones 1 et 3. En effet la réduction d'une cétone énantiomère conduit dans le cas des cétones 1 (dans des conditions de pH données), à un nombre supérieur de diols diastéréoisomères et de plus en quantités plus voisines que pour les cétones 3. Il semble d'ailleurs qu'il existe une relation entre énantio et stéréosélectivité puisque les deux phénomènes vont de pair (voir Tableau 2).

Signalons la formation de quelques produits secondaires au cours de ces réductions (Tableau 3).

Ainsi les cétones 3 conduisent-elles à un γ -cétol¹⁰ par soudure de deux cétones en 1-3'.



Là encore, la configuration absolue des carbones asymétriques 4 et 4' n'est pas altérée par la réaction et il apparaît à nouveau, un problème d'enantiosélectivité de la soudure.

Dans le cas de la cétone racémique (±)3a, il se forme deux γ -cétols 5a diastéréoisomères (rapport 4:1). Ces

Tableau 3. Les rendements sont calculés à partir des quantités de substances obtenues après purification (cristallisation et CCM préparative) (en totalisant toutes les fractions obtenues).

Cétone de départ	Conditions pH	α -glycols	Rendements γ -cétoles	réduction simple
(±)1a	6	89%	0	1%
	11	87%	0	3%
(±)1b	6	78%	0	12%
	11	78%	0	11%
(±)3a	6	79%	11%	0
	11	65%	1%	6%
(±)3b	6	72%	18%	0
	11 ^a	61%	0	24%
	11 ^b	42%	0	42%

^aDurée de la réduction 10 h; ^b24 heures. La transformation progressive du glycol en cétone saturée résulte dans ce cas d'une coupure du glycol, observée en milieu basique, donnant un mélange de cétone saturée et de la cétone de départ (voir partie expérimentale).

cétoles ont été identifiés par CCM avec ceux formés à partir de la cétone dédoublée. Ceci semble bien indiquer que dans ce type de soudure comme pour la formation des α -diols, l'hydrodimérisation reste rigoureusement énantiosélective.

La cétone racémique 3b conduit également à deux γ -cétoles d'abondance voisine. Mais cette cétone n'ayant pas encore été dédoublée, on ne peut rien dire de l'énantiosélectivité de leur formation.

DISCUSSION

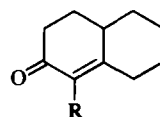
La formation des hydrodimères des cétones (α -diols ou γ -cétoles) étant irréversible, les soudures privilégiées observées ne sont pas simplement régies par des considérations de stabilité du produit final, comme dans le cas des complexes.⁵ On peut penser soit à un problème de facilité d'approche, soit à un problème de stabilité ou de réactivité d'un précurseur activé, labile, dont la formation serait, elle, réversible (cas des semi-pinacols souvent rencontrés dans les processus photochimiques¹¹).

$$2[(+)\text{M}, (-)\text{M}]^* \rightleftharpoons [(+)\text{M}, (+)\text{M}]^* + [(-)\text{M}, (-)\text{M}]^*.$$

Chaque type de précurseur homo ou hétérocétonique (paire de deux radicaux, deux radicaux-anions ou d'une molécule et d'un radical, adsorbés sur l'électrode ou en solution), peut évoluer soit dans le sens de la rupture (dismutation de deux radicaux conduisant notamment à la formation de la cétone saturée) soit dans le sens de la soudure (formation de l' α -glycol ou du γ -cétol).

La grande différence de comportement entre les deux séries de cétones, conjuguées ou non conjuguées au noyau benzénique, tient sans doute à la différence de stabilité du radical intermédiaire (ou du radical anion pour les milieux fortement basiques). Pour les cétones 3, l'électron célibataire est délocalisé de façon plus importante dans l'espèce intermédiaire qui est alors plus stable (ou a une plus grande durée de vie) que les cétones 1. Notons à ce sujet que la réduction des cétones bicycliques 6 conduit à des mélanges complexes d' α -diols.

Pour la cétone 6b par exemple ($R = \text{CH}_3$),⁶ nous avons trouvé une énantiosélectivité de l'ordre de 0.2 à pH 6 et 0.3 à pH 11. Le comportement de ces cétones est donc voisin de celui des cétones 1; la présence du noyau benzénique n'a d'importance pour la sélectivité de la réduction, que dans la mesure où il est conjugué à la



- 6a: $R = \text{H}$
 6b: $R = \text{CH}_3$
 6c: $R = \text{C}_2\text{H}_5$

cétone éthylénique. De même, la réduction de la carvone¹² a été effectuée sur un échantillon racémique et sur les énantiomères sans que les auteurs signalent aucun phénomène de sélectivité remarquable; là encore, il s'agit d'une énone simple (monocyclique) pour laquelle le radical intermédiaire est peu délocalisé et a donc une durée de vie relativement faible par rapport aux cétones 3.

Il apparaît donc que la stabilité, donc la durée de vie de l'espèce intermédiaire est un facteur primordial dans les phénomènes observés. Il est probable que, lors de leur rencontre, les espèces intermédiaires à longue durée de vie peuvent se redistribuer de façon à former les paires les plus stables avant de subir la soudure irréversible en α -diol, γ -cétol (ou ϵ -dicétone). La différence de stabilité entre paires labiles intermédiaires $[(+)\text{M}, (+)\text{M}]$ ou $[(+)\text{M}, (-)\text{M}]$ tient à la présence d'interactions diastéréoisomères spécifiques et pour une paire donnée, il ne fait pas de doute que certaines "dispositions relatives" des deux espèces (conformation de la paire) sont plus stables que d'autres. Ceci expliquerait tout à fait le parallélisme entre l'énantiosélectivité et la stéréosélectivité. Lorsque l'espèce intermédiaire est très réactive (peu stable) toute rencontre peut conduire à une soudure: la configuration absolue des partenaires en présence et leur disposition relative ne joue qu'un rôle minime et on n'observe que peu d'échanges (énantiosélectivité faible) et peu de retournements des molécules (stéréosélectivité faible).

Le rôle de l'électrode (en cours d'étude) sur la stabilité des complexes intermédiaires ou la facilité d'approche des réactants reste d'ailleurs à préciser. D'autres systèmes, présentant des cas de conjugaison et de réactivité diverses, sont actuellement examinés.

CONCLUSION

Les résultats obtenus dans les réductions à potentiel contrôlé des deux séries de cétones racémiques 1 et 3 montrent que lors de la formation des hydrodimères les

soudures ne s'établissent pas indifféremment entre les molécules de cétones de même configuration absolue ou de configurations inverses.

Dans les quatre cas examinés, les soudures homocétoniques sont privilégiées. Pour les cétones conjuguées au noyau benzénique, ce type de soudure peut devenir exclusif, en même temps que la réduction devient hautement stéréosélective.

Cette plus grande conjugaison, qui constituerait un facteur de stabilisation du radical intermédiaire dans la réduction serait à l'origine des deux phénomènes de sélectivité observés et de leur parallélisme.

PARTIE EXPERIMENTALE

Mode opératoire général

Les réductions à potentiel contrôlé ont été effectuées en compartiment séparé sous balayage d'azote à une température maintenue entre 15 et 20°C. Les cétones sont dissoutes dans un mélange éthanol + solution aqueuse d'électrolytes (4:1). La composition de cette dernière solution permet d'ajuster le pH: (a) solution 2M de CH_3COOH et M de $\text{CH}_3\text{COO}^-\text{K}^+$ (pH = 6); (b) solution 0.2M de KOH (pH = 11). Les mesures physiques ont été effectuées sur les appareils suivants: Spectrographe Varian A60 (TMS interne) pour la RMN, Perkin-Elmer 21 ou 237 (étalonnage par film de polystyrène) pour l'IR, Spectralux Safas ou Varian Tecktron 635 pour l'UV, Hitachi-Perkin Elmer RMU-6E pour la masse, pH mètre ISIS 400 pour les pH, microscope à platine chauffante Leitz pour les points de fusion ($^{\circ}\text{C}$, non corrigée). Les diagrammes de poudre (diffraction de la raie monochromatique $\text{K}\alpha$ du cuivre $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) ont été obtenus avec un montage Seeman Bohlin par transmission (circonférence de la chambre de diffraction: 240 mm). Tous les composés pour lesquels le mot "Analyse" est indiqué, suivi d'une formule explicite, ont fourni des résultats analytiques corrects à $\pm 0.2\%$ pour C et H.

Réduction de la cétone (+)1a

La cétone (+)1a⁸ (150 mg) est réduite à pH 6 ($E = -1.4 \text{ V}$) pour donner 110 mg d'un mélange de deux diols 2a (c.t.c. et c.e.t.) cristallisés homogènes par CCM ($[\alpha]_D^{22} = +200^{\circ}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$) et dosés par RMN (11:1). Le filtrat est fractionné par CCM et conduit à 20 mg d'un mélange de mêmes diols (3:2). Le résidu contient les cétones de réduction simple et un jeu de cétone de départ. RMN, 2a c.t.c. (CDCl_3): $\delta \text{H}(2-2') = 5.57 \text{ ppm(s)}$, $\delta \text{CH}_3 = 1.38 \text{ ppm(s)}$; 2a c.e.t. (CDCl_3): $\delta \text{H}(2-2') = 5.48$ et 5.80 ppm , $\delta \text{CH}_3 = 1.27$ et 1.48 ppm .

A pH 11, (-1.7 V), on obtient à partir de 300 mg de cétone une solution des trois diols 2a homocétoniques que l'on fractionne par CCM. Par ordre d'élution, on sépare 52 mg du diol (+)2a t.t.t. ($[\alpha]_D = +240^{\circ}(\text{C}_6\text{H}_5\text{N})$, $F = 234^{\circ}(\text{déc})$, RMN(CDCl_3) $\delta \text{H}(2-2') = 5.77 \text{ ppm(s)}$ $\delta \text{CH}_3 = 1.42 \text{ ppm(s)}$, et 210 mg du mélange des deux diols c.t.c. et c.e.t. (1:3), ($[\alpha]_D^{22} = 223^{\circ}$). On calcule alors $[\alpha]_D^{22} = +197^{\circ}(\text{C}_6\text{H}_5\text{N})$ pour l'isomère c.t.c., et $[\alpha]_D^{22} = +232^{\circ}(\text{C}_6\text{H}_5\text{N})$ pour l'isomère c.e.t.

Réduction de la cétone (±)1a

La réduction à pH 6 (-1.4 V) de 10 g de la cétone racémique (±)1a¹³ s'accompagne de la formation d'un précipité. On recueille une fraction cristallisée de 6.5 g des diols 2a, isomères c.t.c. et c.e.c. (méso), mélangés dans un rapport 7:3, dosés par RMN, mais non séparables par CCM. RMN, 2a c.e.c. (CDCl_3): $\delta \text{H}(2-2') = 5.48 \text{ ppm(s)}$, $\delta \text{CH}_3 = 1.38 \text{ ppm(s)}$. A partir des eaux mères, on sépare par CCM, les trois fractions suivantes par ordre d'élution; 150 mg de cétones saturées (25% isomère cis + 75% isomère trans) identifiés par deux méthodes d'hydrogénation sélective,¹⁴ soit par le lithium dans NH_3 liquide (isomère trans $\delta \text{CH}_3 = 1.30 \text{ ppm}$), soit par voie catalytique (H_2/Pd) en solution hydroalcoolique de soude (isomère cis pur, $\delta \text{CH}_3 = 1.39 \text{ ppm}$), 900 mg du diol 2a c.t.t. pur, $F = 166^{\circ}(\text{déc.})$, RMN(CDCl_3): $\delta \text{H}(2-2') = 5.87$ et 5.73 ppm , $\delta \text{CH}_3 = 1.47$ et 1.23 ppm , et 1.6 g du mélange des diols 2a c.e.c. (méso) et c.e.t. dans un rapport 3:4.

La réduction à pH 11 (-1.7 V) de 10 g de la même cétone (±)1a conduit à 5.2 g de cristaux, mélange de 4 isomères séparés par

CCM en deux fractions (t.t.t. et c.t.t. d'une part et c.t.c. et c.e.t. d'autre part) dans un rapport global 3:6:7:10.

A partir des eaux-mères de la réduction, on isole par CCM quatre fractions; 400 mg de cétones saturées (40% cis et 60% trans), 1 g de diols 2a c.t.t. et t.t.t. (7:3), 0.5 g du diol 2a t.e.t. (méso) pur $F = 245^{\circ}(\text{déc})$, RMN(CDCl_3): $\delta \text{H}(2-2') = 5.68 \text{ ppm}$, $\delta \text{CH}_3 = 1.40 \text{ ppm}$, et 2 g des diols 2a c.e.c. (méso) et c.e.t. (3:7).

Les différents diols de cette série 2a donnent par spectrographie de masse en injection directe les signaux caractéristiques suivants $\text{M}-\text{H}_2\text{O} = 408$ (4%), $\text{M}-2\text{H}_2\text{O} = 390$ (50%), $\text{M}-2\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3 = 375$ (63%), et $\text{M}/2 = 213$ (100%).

Ces diols 2a ont été obtenus par voie photochimique (10%) à partir de la cétone (±)1a.¹⁵ Les auteurs ont isolé une fraction cristallisée, sans décrire sa composition.

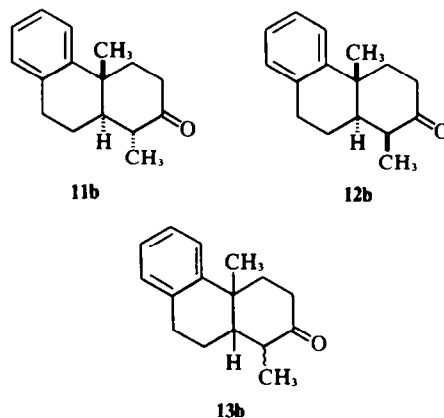
Réduction de la cétone (+)1b

Cette cétone a été obtenue par alcoylation de l'énamine de la cétone (+)1a avec un rendement de 5%. (La formation de l'énamine avec la pyrrolidine est quantitative). A partir de 500 mg de (+)1a, on isole par CCM et recristallisation 26 mg de cétone (+)1b pure, $F = 60-65^{\circ}$, ($[\alpha]_D^{22} = +285^{\circ}(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$). La réduction de ces 26 mg à pH 11 (-1.7 V) conduit à un mélange des trois diols 2b (homocétoniques), décrits dans la partie théorique.

Réduction de la cétone (±)1b

La réduction à pH 6 (-1.4 V) de 10 g de la cétone racémique (±)1b¹⁶ conduit à une fraction cristallisée de 6.2 g des diols 2b c.t.c. et c.e.c. dans un rapport 2:1, séparables par CCM. Isomère c.t.c.: $F = 213^{\circ}(\text{déc})$; RMN(CDCl_3): $\delta \text{CH}_3 = 1.23$ et 1.88 ppm . Isomère c.e.c. (méso): $F = 208^{\circ}(\text{déc})$; RMN(CDCl_3) $\delta \text{CH}_3 = 1.33$ et 1.70 ppm .

A partir des eaux-mères, on sépare par CCM les cinq fractions suivantes par ordre d'élution; 900 mg d'une cétone saturée 11b, $F = 91^{\circ}$ Analyse $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}$, $\nu_{\text{C=O}} = 1705 \text{ cm}^{-1}$, δCH_3 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$) = $1.06 \text{ ppm}(\text{CCl}_4)$ et $1.06 \text{ ppm}(\text{C}_6\text{H}_6)$ (méthyle équatorial),¹⁷ $\delta \text{CH}_3(\text{s}) = 1.33 \text{ ppm}(\text{CCl}_4)$ et $1.00 \text{ ppm}(\text{C}_6\text{H}_6)$, 320



mg d'une cétone saturée 12b, $F = 109^{\circ}$, analyse $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}$; $\nu_{\text{C=O}} = 1695 \text{ cm}^{-1}$; δCH_3 (d, $J = 7 \text{ Hz}$) = $1.18 \text{ ppm}(\text{CCl}_4)$ et $0.84 \text{ ppm}(\text{C}_6\text{H}_6)$ (méthyle axial),¹⁷ $\delta \text{CH}_3(\text{s}) = 1.33 \text{ ppm}(\text{CCl}_4)$ et $1.03 \text{ ppm}(\text{C}_6\text{H}_6)$. Cet isomère 12b se transforme en 11b par équilibration en milieu basique. La jonction trans de ces deux isomères est établie par hydrogénation sélective (Li dans NH_3 liquide) et par oxydation sélective du CH_2 benzylique en carbonyle (action de CrO_3),¹⁸ 965 mg de mélange des deux diols 2b isomères c.t.c. déjà décrit et c.t.t. (2:1), séparables par CCM. RMN (isomère c.t.t.) (CDCl_3) $\delta \text{CH}_3 = 1.05$, 1.43 , 1.97 et 2.03 ppm , 425 mg du diol 2b c.e.c. (méso) pur, déjà décrit, et 300 mg du diol 2b c.e.t. pur. $F = 168^{\circ}(\text{déc.})$ RMN (CDCl_3) $\delta \text{CH}_3 = 1.30$, 1.43 , 1.55 et 1.92 ppm .

La réduction à pH 11 (-1.7 V) de 10 g de la même cétone (±)1b conduit à 6 g de cristaux, mélange des cinq isomères c.t.c., c.e.c., t.t.t., c.e.t., c.t.t. directement dosés par RMN (3:2:2:7:6). Les eaux-mères sont séparées par CCM en six fractions; 300 mg de la cétone saturée 13b, $F = 67^{\circ}$, analyse $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}$, $\nu_{\text{C=O}} = 1710 \text{ cm}^{-1}$; RMN, δCH_3 (d, $J = 6 \text{ Hz}$) = $1.03(\text{CCl}_4)$ et $1.02(\text{C}_6\text{H}_6)$ (méthyle

équatorial) et $\delta\text{CH}_3(\text{s}) = 1.28$ (CCl_4) et 0.97 ppm (C_6H_6). Cet isomère est obtenu de façon prépondérante par hydrogénation sur palladium de **1b** en milieu basique, 750 mg de la cétone **11b**, 650 mg du mélange de deux diols **2b** c.t.c. déjà décrit et t.t.t. (2:3), homogène en CCM RMN (isomère t.t.t.) (CDCl_3) $\delta\text{CH}_3 = 1.40$ et 1.87 ppm, 250 mg de diol **2b** c.t.c., déjà décrit, 125 mg de diol **2b** c.e.c. (mésos), déjà décrit, et 800 mg du mélange de diols **2b** t.e.t. (mésos) et c.e.c. (3:5), RMN (isomère t.e.t.) (CDCl_3): $\delta\text{CH}_3 = 1.40$ et 1.92 ppm.

Les différents diols de la série **2b** donnent en spectrographie de masse en injection directe sous 12 eV les pics caractéristiques suivants: $\text{M}-\text{H}_2\text{O} = 436$ (3%), $\text{M}-2\text{H}_2\text{O} = 418$ (100%), $\text{M}-2\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3 = 403$ (58%), $\text{M}-72 = 382$ (11%). Dans cette série le pic $\text{M}/2$ apparaît à 70 eV.

Réduction des cétones (+)**3a** et (-)**3a**

La réduction de 200 mg de la cétone (+)**3a**⁹ à pH 6 (-1.35 V) conduit à 121 mg de cristaux du diol **4a**, isomère (+) c.t.c. pur, $F = 214^\circ$ (déc) (acétone), $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +436.5^\circ$ et $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +539^\circ$ ($\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$), RMN (CDCl_3 , DMSO d_6): δH (2-2') = 6.57 ppm, IR (KBr): $\nu_{\text{OH}} = 3560, 3530 \text{ cm}^{-1}$, diagramme de poudre (Rayons X) (Distances réticulaires en Å): Glycol dextrogyre: $d(\text{Å}) = 7.47$ (F); 7.28 (f); 6.68 (F); 5.92 (TF); 5.47 (f); 5.07 (tf); 4.95 (m); 4.86 (f); 4.83 (tf); 4.75 (f); 4.73 (f); 4.43 (F); 4.41 (f); 4.29 (m); 4.15 (tf); 4.06 (F); 4.04 (F); 3.75 (tf); 3.47 (tf); 3.41 (m); 3.17 (tf); 3.09 (m); 2.96 (m); 2.68 (tf); 2.63 (tf) et 2.59 (F). Par purification, les eaux-mères conduisent encore à 42 mg du même diol.

La réduction à pH 11 (-1.6 V) de 200 mg de la même cétone (+)**3a** conduit à un mélange purifié par CCM. On isole 110 mg du mélange des deux diols **4a** (+) c.t.c. et (-) c.e.t. (9:2), $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +287^\circ$ ($\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$). On calcule alors pour l'isomère (-) c.e.t. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -390^\circ$ ($\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$); RMN (CDCl_3 , DMSO- d_6) pour cet isomère (-) c.e.t.: δH (2-2') = 6.57 et 6.48 ppm. La réduction à pH 6 et à pH 11 de la cétone (-)**3a**⁹ conduit de la même façon aux diols **4a** inverses optiques des précédents.

Réduction de la cétone racémique (\pm)**3a**

La réduction à pH 6 (-1.35 V) de 10 g de la cétone racémique (\pm)**3a**¹⁹ conduit à un mélange cristallisé (8 g) d'un diol **4a** (isomère c.t.c.) et d'un γ -cétole **5a** (isomère unique $F = 190^\circ$, déc) que l'on sépare par cristallisation fractionnée dans le toluène (12:1).

Diol c.t.c. racémique, $F = 228^\circ$ (déc) (acétone); RMN (CDCl_3 , DMSO d_6) $\delta\text{C}=\text{CH} = 6.57$ ppm; IR (KBr), $\nu_{\text{OH}} = 3590, 3520, 3500$ et 3390 cm^{-1} . Diagramme de poudre (Rayons X) (d en Å): $d(\text{Å}) = 11.2$ (F); 10.6 (f); 9.07 (tf); 7.33 (tf); 6.40 (tf); 6.31 (F); 6.05 (tf); 5.69 (f); 5.42 (F); 4.86 (F); 4.58 (tf); 4.52 (f); 4.29 (m); 4.08 (TF); 3.63 (F); 3.38 (tf); 3.31 (tf) et 2.60 (F).

Ce diol racémique est identifié au mélange équimolaire des diols (+) c.t.c. et (-) c.t.c. (après recristallisation de ce mélange dans l'acétone), par toutes ses propriétés physiques et spectroscopiques.

γ -cétole **5a** premier isomère $F = 190^\circ$ (déc). Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_2$. IR (KBr): $\nu_{\text{OH}} = 3500 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{CO}} = 1695 \text{ cm}^{-1}$, RMN (CDCl_3): $\delta_{\text{OH}} = 1.17$ ppm (s, 1 proton) (3.73 ppm dans DMSO d_6 + CDCl_3), $\delta\text{H}(2) = 6.25$ ppm (d, $J = 1 \text{ Hz}$, 1 proton); RMN ($\text{C}_6\text{D}_6\text{N}$) $\delta\text{H}_A(2') = 3.2$ ppm (d, $J_{\text{AB}} = 14 \text{ Hz}$) (partie A d'un système AB).

Les eaux-mères sont séparées par CCM en 3 fractions; 310 mg du γ -cétole **5a** déjà décrit, 190 mg du diol **4a** c.t.c. déjà décrit. 190 mg d'un γ -cétole **5a** isomère du précédent. $F = 173^\circ$ (déc) Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_2$. IR (KBr): $\nu_{\text{OH}} = 3560 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{CO}} = 1710 \text{ cm}^{-1}$; RMN (CDCl_3): $\delta_{\text{OH}} = 1.38$ ppm (s, 1 proton) (4.02 ppm dans DMSO d_6 + CDCl_3), $\delta\text{H}(2) = 5.80$ ppm (d, $J = 1 \text{ Hz}$, 1 proton); $\delta\text{H}_A(2') = 3.3$ ppm (d, $J_{\text{AB}} = 14 \text{ Hz}$) (partie A d'un système AB).

La réduction à pH 11 (-1.6 V) de 5 g de la même cétone racémique (\pm)**3a** conduit à une fraction cristallisée (2.5 g) contenant deux diols c.t.c. et c.e.t. (4:1) déjà décrits. Les eaux-mères sont purifiées par CCM et conduisent à 4 fractions; 300 mg de cétones saturées cis et trans (3:7) dont l'une est décrite, 50 mg du γ -cétole $F = 190^\circ$, 650 mg du mélange des diols **4a** c.t.c. et c.e.t. (9:1) déjà décrits, 130 mg du diol c.t.t. souillé d'unetrace du γ -cétole $F = 173^\circ$. RMN (DMSO d_6 + CDCl_3), δH (2-2') = 6.50 et 6.27 ppm.

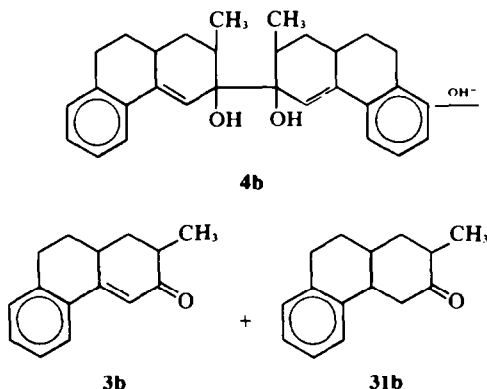
Le diol **4a**, c.t.c., donne par SM à 7.5 eV les pics caractéristiques

suivants: $\text{M}-\text{H}_2\text{O} = 380$ (12%), $\text{M}-2 \text{H}_2\text{O} = 362$ (19%), $\text{M}/2 + 1 = 200$ (37%), $\text{M}/2 = 199$ (100%).

Réduction de la cétone (\pm)**3b**

La réduction de 10 g de cétone (\pm)**3b**²¹ à pH 6 (-1.35 V) conduit à une fraction cristallisée de 5 g composée d'un diol **4b** unique, isomère c.t.c., $F = 215^\circ$ (déc); RMN(CDCl_3): δH (2-2') = 6.84 ppm (d, $J = 1 \text{ Hz}$), $\delta_{\text{OH}} = 1.90$ ppm, $\delta\text{CH}_3 = 1.04$ ppm (d, $J = 6 \text{ Hz}$); SM (12 eV): $\text{M}-\text{H}_2\text{O} = 408$ (9%), $\text{M}-2\text{H}_2\text{O} = 390$ (100%), $\text{M}/2 = 213$ (11%), $\text{M}/2 - 1 = 212$ (28%).

Ce diol se décompose lentement en milieu basique (KOH en solution N/10 EtOH) à température ambiante pour donner un mélange de la cétone éthylénique **3b** de départ et des cétones saturées correspondantes. Le diol **4a** traité dans le même milieu, se décompose par chauffage, mais conduit seulement à des polymères.



L'extraction des eaux-mères à l'éther conduit à une nouvelle fraction cristallisée de 2.5 g contenant le diol précédant et deux γ -cétoles isomères (3:1:1) dosés par RMN dans CDCl_3 . Le résidu de cristallisation est purifié par CCM. On obtient 2 fractions; 850 mg du mélange du diol **4b** c.t.c. et d'un γ -cétole **5b** que l'on purifie par action de la potasse (décomposition du diol): $F = 164^\circ$ (déc) Analyse $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_2$; IR (KBr) $\nu_{\text{OH}} = 3525 \text{ cm}^{-1}$ et $\nu_{\text{CO}} = 1695 \text{ cm}^{-1}$. RMN(CDCl_3): $\delta\text{H}(2) = 6.17$ ppm (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1 proton); $\delta_{\text{OH}} = 1.17$ ppm (s, 1 proton) ($\delta_{\text{OH}} = 4.08$ ppm dans DMSO d_6 + CDCl_3); $\delta\text{CH}_3 = 0.93$ ppm (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 3 protons) et 0.83 ppm (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 3 protons). RMN ($\text{C}_6\text{D}_6\text{N}$): $\delta\text{H}_A(2') = 3.33$ et $\delta\text{H}_B(2') = 3.15$ ppm ($J_{\text{AB}} = 14.5 \text{ Hz}$), 445 mg d'un γ -cétole isomère du précédent **5b**, $F = 180^\circ$ (déc); Analyse $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_2$, IR (KBr): $\nu_{\text{OH}} = 3500$ et $\nu_{\text{CO}} = 1710 \text{ cm}^{-1}$, RMN (CDCl_3) $\delta\text{H}(2) = 5.55$ ppm (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1 proton), $\delta_{\text{OH}} = 1.20$ ppm (s, 1 proton) ($\delta_{\text{OH}} = 3.90$ dans DMSO d_6 + CDCl_3), $\delta\text{CH}_3 = 1.10$ (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3 protons) et 0.83 ppm (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3 protons). $\delta\text{H}_A(2') = 3.5$ ppm (d, $J = 14 \text{ Hz}$, 1 proton). RMN ($\text{C}_6\text{D}_6\text{N}$): $\delta\text{H}_A(2') = 3.97$ ppm, $\delta\text{H}_B(2') = 3.15$ ppm ($J_{\text{AB}} = 14 \text{ Hz}$). La réduction de 10 g de la cétone (\pm)**3b** à pH 11 (-1.6 V) (durée 10 h) conduit à une fraction cristallisée de 4.5 g du diol **4b** c.t.c. déjà décrit. Les eaux-mères, purifiées par CCM donnent deux fractions; 2.4 g des cétones saturées cis et trans, et 2 g du diol **4b** c.t.c. Si on poursuit la réduction pendant une durée supérieure à 10 h, on observe la disparition progressive du diol **4b** alors que le rendement en cétones saturées augmente simultanément (on peut observer notamment la dissolution progressive du précipité de diol initialement formé) cette réaction secondaire résulte de la fragilité du diol en milieu basique, déjà décrite.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹E. Touboul et G. Dana, *C. R. Acad. Sc.* **C278**, 1063 (1974).
- ²A. Horeau, *Tetrahedron Letters* 3121 (1969); et A. Horeau et J. P. Guette, *Tetrahedron* **30**, 1923 (1974).
- ³J. H. Dunlop, D. F. Evans, R. D. Guillard et G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A*, 1260 (1966).
- ⁴T. Williams, R. G. Pitcher, P. Bommer, R. Gutzwiller et M. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 1872 (1969).
- ⁵L. Tschugaev et N. Sokolov, *Ber.* **42**, 55 (1909); ⁶A. P. Smirnov, *Ber.* **42**, 55 (1909); ⁷A. P. Smirnov, *Ber.* **42**, 55 (1909).

- Helv. Chim. Acta* 3, 77 (1920); ^cF. M. Jacker et H. B. Blumendal, *Z. anorg. allg. Chem.* 175, 161 (1928); ^dJ. Corey et J. C. Baillar, *J. Am. Chem. Soc.* 81, 2620 (1959); ^eW. E. Bennet, *Ibid.* 81, 246 (1959); ^fC. C. McDonald et W. P. Philips, *Ibid.* 85, 3736 (1963).
- ⁶E. Touboul, Thèse, Paris (1974).
- ^{7a}R. U. Lemieux, R. K. Kulling, H. J. Bernstein et N. G. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 6098 (1958); ^bB. Casu, M. Reggiani, C. G. Gallo et A. Vigevani, *Tetrahedron Letters* 2839 (1964); ^cJ. Mounet, J. Huet et J. Dreux, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3006 (1971).
- ⁸W. R. Adams, O. L. Chapman, J. B. Sieja et W. J. Welstead, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 162 (1966).
- ⁹E. Touboul et G. Dana, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2269 (1974).
- ¹⁰J. Wiemann, *Ibid.* 2545 (1964).
- ¹¹V. Franzen, *Ann.* 633, 1 (1960).
- ¹²J. Grimshaw et J. Trocha-Grimshaw, *J. chem. Soc. Perkin I* 2584 (1973).
- ¹³J. Delobelle et M. Fetizon, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1632 (1961).
- ¹⁴E. Wenkert et T. E. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 2318 (1956).
- ¹⁵H. E. Zimmermann, R. G. Lewis, J. J. McCullough, A. Padwa, S. W. Staley et M. Semmelhack, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 159 (1966).
- ¹⁶D. Mansuy et M. Julia, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2683 (1972).
- ^{17a}L. M. Jackman et S. Sterhell *Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, Vol. 5, p. 112, Pergamon, Oxford (1969); ^bC. R. Armand et J. Huet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4525 (1971).
- ^{18a}E. Wenkert et B. T. Jackson, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 211 (1958).
- ^bE. Wenkert et J. W. Chamberlin, *Ibid.* 81, 688 (1959).
- ¹⁹H. Christol, M. Mousseron et R. Sallé, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 556 (1958).
- ²⁰A. P. Boyakhchyan et G. T. Tatevosyan, *Arm. Khim. Zh.* 22, 955 (1969).
- ²¹E. Bergmann, R. Ikan et H. Weiler-Feichelefeld, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 290 (1957).