

# RECHERCHES DANS LA SERIE DES METALLOCENES—XXVII

## STEREOCHIMIES COMPAREES DE FERROCENYL CYCLOHEXENONES CHIRALES PORTANT UN CARBONE ASYMETRIQUE QUATERNAIRE EN POSITION $\alpha$ OU $\beta$ . PURETES OPTIQUES PAR DILUTION ISOTOPIQUE

H. DES ABBAYES et R. DABARD

Laboratoire de Chimie des Organométalliques, E.R.A. C.N.R.S. No. 477, Université de Rennes, 35031  
Rennes-Cedex, France

(Received in France 6 December 1974; Received in the UK for publication 24 March 1975)

**Résumé**—Les deux couples diastéréoisomères d' $\alpha$ -phényl  $\alpha$ -méthyl et de  $\beta$ -phényl  $\beta$ -méthyl ferrocénylcyclohexénones optiquement actives sont préparés à partir d'acide (+)-(S)-phényl-2 méthyl-2 succinique. Les puretés optiques sont établies par dilution isotopique avec les racémiques marqués au tritium. On en déduit qu'en série  $\alpha$  comme en série  $\beta$ , la cyclisation diastérogène des acides  $\gamma$ -ferrocényl butyriques en cétones est sous contrôle cinétique pur et conduit préférentiellement à l'isomère qui porte le groupe le plus volumineux en endo, sans racémisation notable du carbone asymétrique inducteur.

**Abstract**—The two diastereoisomeric pairs of  $\alpha$ -phenyl  $\alpha$ -methyl and  $\beta$ -phenyl  $\beta$ -methyl ferrocenyl cyclohexenones were prepared in optically active series from a single chiral precursor, (+) phenyl-2 methyl-2 succinic acid, the S configuration of which was established by chemical correlation. The chiral precursor and the four ketones were shown to be optically pure by isotopic dilution with tritium labelled racemates. We infer that diastereogenic cyclisation of the  $\gamma$ -ferrocenyl butyric acids into ketones is under pure kinetic control and leads mainly to the isomer bearing the bulkiest group in an endo position.

Divers problèmes de stéréochimie ont été étudiés lors de la synthèse des ferrocénylcyclohexénones homocondensées portant en  $\alpha$  ou  $\beta$  de la fonction cétone un seul groupe alcoyle.<sup>1</sup> Mais, pour les dérivés  $\alpha$  substitués tout au moins, il n'a pas été possible de préciser la part "cinétique" intervenant dans la stéréosélectivité observée lors de la cyclisation des acides précurseurs. La présence d'un hydrogène en  $\alpha$  de la fonction cétone autorise en effet un équilibre "thermodynamique" après cyclisation. D'autre part, les séries  $\alpha$  et  $\beta$  sont atteintes au départ de deux acides précurseurs différents; l'absence de corrélation de pureté optique entre les deux acides rend difficile la discussion comparative des résultats stéréochimiques de la cyclisation. Le présent mémoire propose la synthèse des couples de cétones diastéréoisomères dialcoylées 8, 9 et 10, 11 à partir d'un acide précurseur unique 1 (Fig. 1). Les deux substituants ( $\text{CH}_3$  et  $\text{C}_6\text{H}_5$ ) ont été choisis pour apporter des encombrements relatifs nettement différenciés,<sup>2,3</sup> afin que les observations stéréochimiques soient significatives. L'établissement de l'ensemble de ces données constitue en outre un préalable indispensable à une étude de stéréochimie dynamique dont les résultats définitifs seront publiés ultérieurement.

### Syntheses et configurations relatives

L'unique précurseur chiral 1 des quatre cétones 8, 9, 10 et 11 est dédoublé avec la brucine. Les chlorures d'acides isomères dérivés des esters-acides 2 et 3 se condensent sur le ferrocène pour fournir les céto-esters 4 et 5\*. L'usage de

l'anhydride de l'acide 1 est nettement moins avantageux (Tableau 1).

Tableau 1.

Réactif	Rdt global de condensation %	% isomères	
		4	5
Anhydride du diacide 1	45	85	15
Chlorure de l'acide- ester 2	83	95	5
Chlorure de l'acide- ester 3	75	9	91

La cyclisation des acides 6 et 7 par l'anhydride trifluoroacétique conduit aux deux couples diastéréoisomères 8, 9 et 10, 11 attendus.

**Configurations relatives.** L'examen de modèles de 'Dreiding' incite à admettre qu'en raison du fort encombrement stérique du squelette ferrocényle, la position la plus probable d'un substituant "endo" est quasi-équatoriale; le cycle orthocondensé présente alors les conformations privilégiées indiquées sur la Fig. 2. Les configurations relatives des deux éléments chiraux des quatre cétones peuvent alors être établies en analysant les effets du squelette ferrocényle et du groupement phényle sur les déplacements chimiques en RMN des protons convenablement situés.

**Effet du squelette ferrocényle.** La répartition des zones de blindage et de déblindage autour du squelette ferrocénique<sup>3,6</sup> laisse prévoir qu'une position exo axiale du groupement méthyle imposera aux protons de ce dernier un déplacement chimique plus faible qu'une position endo équatoriale.

\*Les chlorures d'acide  $\gamma$ -esters dissymétriques réagissant selon Friedel-Crafts sur le benzène s'isomérisent notablement.\* L'isomérisation constatée ici est faible, en raison de la très grande réactivité du ferrocène.

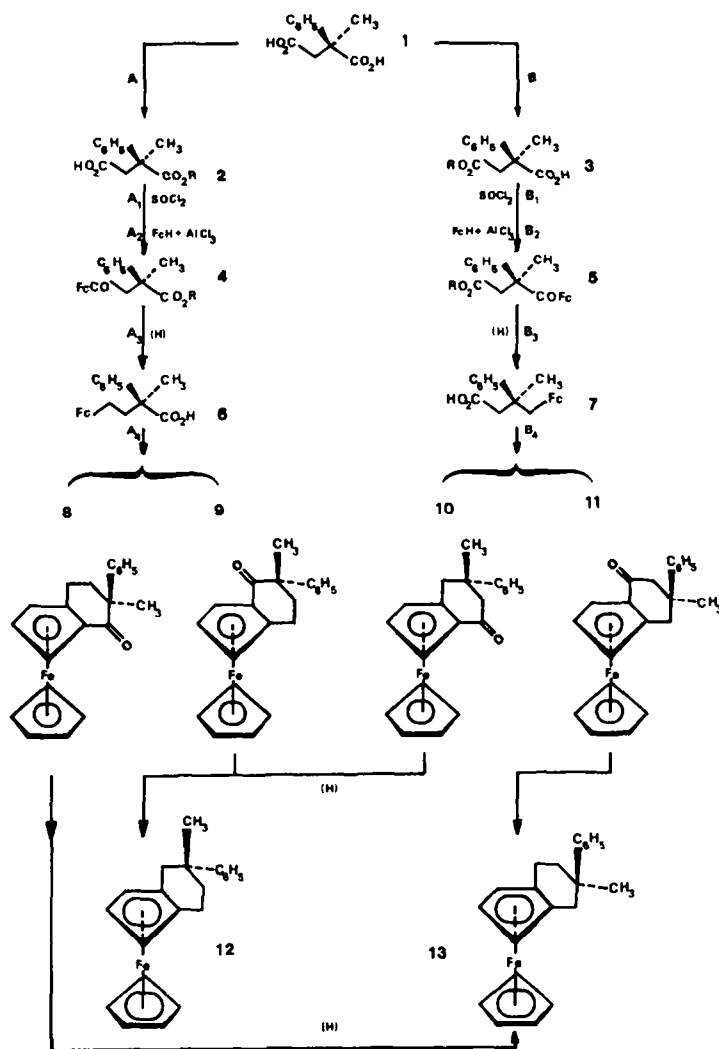


Fig. 1.

**Effet du substituant phényle.** Cet effet est nettement affirmé sur les protons du cycle cyclopentadiényle non substitué, bien que son analyse soit a priori complexe. Il semble cependant raisonnable d'admettre que l'effet diamagnétique global sera plus marqué pour les structures présentant un groupe phényle endo.

Une filiation chimique assure l'accord entre les attributions de configuration pour les deux couples  $\alpha$  et  $\beta$  substitués: par réduction complète, les cétones 8 et 11 conduisent au même carbure 13, et les cétones 9 et 10 au même carbure 12. Le Tableau 2 montre la cohérence interne des attributions réalisées selon ces critères.

La connaissance des configurations relatives des cétones 8 à 11 montre que la cyclisation des acides 6 et 7 conduit préférentiellement à la cétone pour laquelle le

Tableau 2.

Composé	$\delta\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	$\delta\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_6\text{H}_5$
8	1.58	endo	4.22	exo
9	1.45	exo	4.10	endo
10	1.25	exo	4.08	endo
11	1.43	endo	4.13	exo
12	1.15	exo	4.03	endo
13	1.40	endo	4.00	exo

substituant phényle, le plus volumineux, occupe la position endo, avec une stéréosélectivité nettement plus accusée pour l'acide  $\alpha$  6 (89%) que pour l'acide  $\beta$  7 (60%).

#### Configurations absolues et puretés optiques

Les résultats précédents ne peuvent être attribués à un contrôle cinétique pur de la cyclisation des acides 6 et 7 que si la permanence de la configuration absolue du carbone asymétrique inducteur est assurée. Dans un travail dont les premières conclusions ont été publiées,<sup>7</sup> nous avons observé que, sous certaines conditions, le carbone asymétrique quaternaire des quatre cétones 8, 9, 10 et 11, présumé invariant, peut subir une racémisation notable. L'établissement des configurations absolues et de

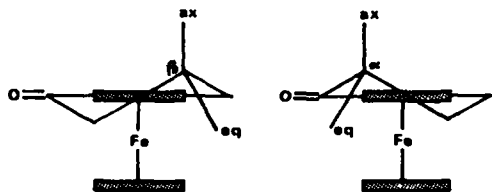


Fig. 2.

leur permanence au cours des synthèses précédentes paraissait dès lors indispensable.

**Configuration absolue du précurseur chiral 1.** L'énantiomère (-) 1 ( $[\alpha]_D^{25} = -20^\circ$ , EtOH) libéré des eaux-mères de la première cristallisation des sels de brucine a été relié chimiquement à la (+) phényl-2 méthyl-2 cyclopentanone de configuration R connue<sup>8</sup> par une double homologation d'Arndt-Eistert suivie d'une cyclisation de Dieckmann. Cette filiation est en accord avec une autre corrélation signalée dans une note préliminaire.<sup>9</sup>

**Configuration absolue du plan chiral métallocénique.** Les configurations absolues du plan chiral métallocénique des cétones 8 à 11 se déduisent de celle du carbone chiral et des configurations relatives des deux éléments chiraux établies précédemment. Elles sont décrites (Tableau 5) selon les conventions de Cahn, Ingold et Prelog.<sup>10</sup> La cohérence entre les configurations métallocéniques établies dans les deux séries ( $\alpha$  et  $\beta$  substituées) est assurée par corrélation chimique: la réduction complète des cétones 8 ou 11 conduit au même carbure 12 ( $[\alpha]_D^{25} = +58^\circ$ ; c = 1;  $\text{CHCl}_3$ ).

Les courbes de dichroïsme circulaire de deux cétones diastéréoisomères, de configurations métallocéniques opposées\*, présentent des effets dichroïques contraires (Fig. 3). L'effet dichroïque est de même sens pour les cétones 9, 11 et pour la (+) ferrocénylcyclohexénone non substituée, de même chiralité métallocénique Sp.<sup>11</sup>

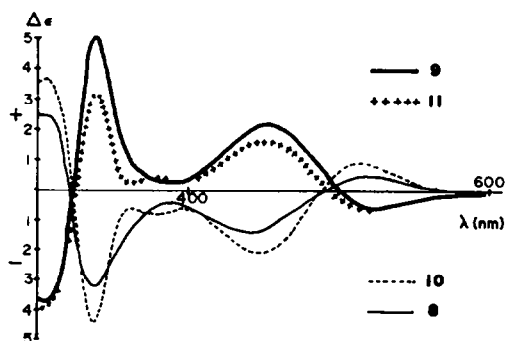
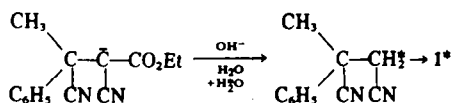


Fig. 3.

#### Puretés optiques

La pureté optique de l'acide 1 précurseur chiral a été comparée à celle des quatre cétones 8, 9, 10 et 11 au moyen de la méthode de dilution isotopique<sup>12</sup> avec le tritium comme marqueur.

**Marquage de l'acide 1 racémique.** Au cours de la synthèse de l'acide 1<sup>13</sup> intervient un anion stabilisé par résonance. Ce dernier, par hydrolyse en présence d'eau tritiée, conduit au dinitrile, puis au diacide 1 marqué au tritium sur le groupement méthylène.



\*La cyclisation d'acides  $\gamma$ -ferrocénylbutyriques portant en position  $\alpha$  un carbone asymétrique racémisable conduit à un couple de cétones diastéréoisomères de même chiralité métallocénique.<sup>11</sup>

<sup>†</sup>Ce site de marquage a été choisi en vue d'études de stéréochimie dynamique dont les résultats seront publiés ultérieurement.

L'acide 1\* radioactif conserve son activité spécifique par recristallisation dans l'eau (0.3  $\mu\text{Ci}/\text{mmole}$ ).

**Marquage des cétones 8, 9, 10, 11 racémiques.** Le ferrocène précurseur a été marqué au tritium sur chaque cycle en hydrolysant à l'eau tritiée le dérivé dilithien obtenu selon Bishop *et al.*<sup>14</sup> Les cétones qui en résultent présentent une radioactivité spécifique de l'ordre de 6  $\mu\text{Ci}/\text{mmole}$ . Le Tableau 3 donne la comparaison des pouvoirs rotatoires expérimentaux et des rotations maximales obtenues par la méthode de dilution isotopique.

Tableau 3.

Substance	$(\alpha)_D$ mesuré	$(\alpha)_D$ max. calculé
1	+27	+26
4	+90	+94
5	+160	+160
8	-347	-351
9	+380	+382
10	-40	-40
11	+262	+252

La pureté optique de l'acide (+) 1 précurseur peut également être établie au moyen de la corrélation chimique réalisée précédemment: l'acide (-) 1 ( $[\alpha]_D^{25} = -20^\circ$ , EtOH) conduit à la phényl-2 méthyl-2 cyclopentanone ( $[\alpha]_D^{25} = +72^\circ$ , toluène). Compte tenu de la rotation maximale de cette cétone ( $[\alpha]_D^{25} = +92^\circ$ , toluène),<sup>8</sup> on en déduit celle de l'acide (+) 1, soit +26°, en accord avec la valeur trouvée par dilution isotopique. Cette méthode soulève cependant une difficulté récemment signalée par Horeau et Guette.<sup>15</sup> Le pouvoir rotatoire de certains diacides peut ne pas être proportionnel à la pureté énantiomérique dans des solvants peu polaires en raison probable d'associations diastéréoisomères des antipodes en solution. Cependant, dans des solvants hydroxylés, comme l'éthanol que nous avons utilisé, le phénomène disparaît totalement et le pouvoir rotatoire est alors proportionnel à la pureté énantiomérique.

#### CONCLUSION

Par un choix convenable de deux substituants d'encombrements différents ( $\text{CH}_3$  et  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), on montre que la cyclisation diastéréogène des acides  $\gamma$ -ferrocényl butyriques portant ces deux substituants en position  $\alpha$  ou  $\beta$  de la fonction acide conduit préférentiellement à la cétone ayant en position "endo" le substituant le plus encombrant. Des mesures de puretés optiques établissent l'invariance de la configuration du carbone asymétrique inducteur au cours de ces synthèses. On en déduit que la cyclisation précédente est sous contrôle cinétique pur; elle fournit des couples de cétones optiquement pures de configurations métallocéniques opposées.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

##### Appareillage

**Points de fusion** (banc chauffant "Kofler") **Chromatographie en phase vapeur** (C.P.V.) (appareil Varian-Aerograph 1200; détecteur à ionisation de flamme; gaz vecteur: azote; colonne: Ø 0.32 cm, longueur 1.50 m, phase stationnaire: succinate de diéthylène glycol (D.E.G.S.) déposé à 15% sur chromosorb W 60/80 traité à l'H.M.D.S.). **Spectrographie infra-rouge** (I.R.) (appareil Infracord 137, Perkin-Elmer). **R.M.N.** (Spectromètre Varian A-60-A. Solvant usuel  $\text{CDCl}_3$ ). Description des signaux ( $\delta$ (TMS en ppm) s, singulet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; m, massif. **Pouvoirs rotatoires** (polarimètre Quick Roussel-Jouan. Cellule 0.5 dm, température:  $25^\circ\text{C}$ . Concentrations exprimées en g/l). **Dichroïsme circulaire** (appareil Philips, cuve 0.5 cm,

sensibilité 1-5. Solvant: dioxane). *Mesures de radioactivité*  $\beta$  (spectromètre à scintillation liquide SL 30 intertechnique. Liquide scintillant utilisé: PPO (2,5 diphenyloxazole), scintillateur primaire 4g; diméthyl POPOP (1,4 bis (4-méthyl 5-phényl oxazole-2-yl) benzène), scintillateur secondaire 0-50 g dans 1 l de toluène). Analyses (tous les composés dont la formule moléculaire est donnée ont fourni des résultats analytiques (C et H) s'écartant au maximum de  $\pm 0.3\%$  de la théorie).

#### Acides (+) S et (-) R phényl-2 méthyl-2 succiniques et dérivés

*Dédoublement de l'acide phényl-2 méthyl-2 succinique par la brucine.* Mettre en suspension 26 g d'acide phényl-2 méthyl-2 succinique racémique<sup>16</sup> dans 100 ml de  $\text{CHCl}_3$ , et dissoudre 48 g de brucine dans 200 ml de  $\text{CHCl}_3$ . Mélanger les deux solutions. Porter à reflux 20 min. Filtrer, sécher sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporer sous vide. Reprendre la pâte brune résiduelle par 300 ml d'acétonitrile bouillant. Laisser reposer une nuit. On récolte 36 g de cristaux (l'acide résultant présente un pouvoir rotatoire  $[\alpha]_D^{25} = +20^\circ$  ( $c = 4$ , EtOH)). Ces cristaux, peu solubles dans l'acétonitrile, sont dissous dans 1 l de  $\text{CHCl}_3$ . Concentrer à 250 ml, ajouter 200 ml d'acétonitrile bouillant et abandonner à l'air pendant 8 jours. Filtrer les cristaux qui ont précipité (25 g) et laver à l'éther anhydre.

*Acide (+) S phényl-2 méthyl-2 succinique 1.* Dissoudre les cristaux précédents dans 250 ml de  $\text{CHCl}_3$ . Ajouter une solution de 4 g de soude dans 20 ml d'eau. Agiter 1/2 h. Décanter et acidifier la couche aqueuse, par HCl concentré. Porter au réfrigérateur. On récolte 8-8 g d'acide (+) S, qui peut être estérifié directement sans autre purification, ou recristallisé dans 40 ml d'eau bouillante.  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$ ,  $F = 149^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25} = +27^\circ$  ( $c = 4$ , EtOH).

*Acide (-) R phényl-2 méthyl-2 succinique.* La solution-mère dans l'acétonitrile, résultant de la première cristallisation du sel de brucine est évaporée sous vide; le résidu pâteux est repris par 100 ml de  $\text{CHCl}_3$  et le sel traité comme plus haut.  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$ ,  $F = 143^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25} = -20^\circ$  ( $c = 4$ , EtOH). Ce mélange est utilisé tel quel pour la corrélation chimique.

*Diester méthylique (+) S et esters-acides (+) S 2 et 3.* Préparés comme les racémiques<sup>13</sup> à partir de l'acide (+) S 1. Diester (+) S,  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$ ,  $E_b = 119^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25} = +17^\circ$  ( $c = 5$ , 2, EtOH). Ester-acide 2 (+) S,  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$ ,  $F = 96^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25} = +21^\circ$  ( $c = 1.86$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{C}-\text{CH}_3$  (s) 1.72;  $\delta\text{CH}_2$  (q) 2.79; 2.95; 3.25; 3.54;  $\delta\text{OCH}_3$  (s) 3.68;  $\delta\text{C}_4\text{H}_3$  (m) 7.35;  $\delta\text{OH}$  (s) 8.73. Ester-acide 3 (+) S,  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$ ,  $F = 90^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{25} = +35^\circ$  ( $c = 1.9$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta\text{C}-\text{CH}_3$  1.71 (s);  $\delta\text{CH}_2$  (q) 2.68; 2.95; 3.19; 3.45;  $\delta\text{O}-\text{CH}_3$  (s) 3.63;  $\delta\text{C}_4\text{H}_3$  7.40 (m);  $\delta\text{OH}$  (s) 9.01.

L'ester-acide 3 (+) a pu être dédoublé directement par trois cristallisations du sel de strychnine du racémique dans l'acétonitrile.

#### Corrélation chimique

Certaines conditions opératoires sont très voisines de celles de Hoffman et Cram<sup>8</sup> et ne seront pas décrites ici.

*Double homologation d'Arndt-Eistert.* Le diacide 1 (-) R (6g), traité selon<sup>13</sup> conduit au diester méthylique (-) R (5.8 g) ( $[\alpha]_D^{25} = -12.5^\circ$ ,  $c = 5$ , EtOH). Ce dernier fournit l'ester-acide 2 (-) R (4.6 g) qui est dissous dans 30 ml de  $\text{SOCl}_2$ . Après 3 h à  $20^\circ\text{C}$ , évaporer sous vide, et entraîner les dernières traces de  $\text{SOCl}_2$  au benzène. La solution étherée du chlorure d'acide-ester, traitée par le diazométhane fournit incomplètement la diazocétoneester correspondante, qui est transposée selon<sup>8</sup> sans purification. Le résidu est saponifié par KOH dans  $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$  à reflux pendant 12 h. Après traitement usuel et estérification par MeOH du produit acide brut, on obtient une huile (Eb, 130-150°, 2.4 g,  $[\alpha]_D^{25} = -18^\circ$ ,  $c = 3.6$ , EtOH) constituée de diester succinique (26%, provenant du chlorure d'acide-ester non transformé par le diazométhane) et de diester glutarique attendu (74%) (Analyse par CPV: colonne DEGS, 1.50 m,  $\theta$  180°C). Ce mélange, après un traitement en tout point identique au précédent, fournit en définitive une huile (Eb, 140-150°, 1.14 g;  $[\alpha]_D^{25} = -18^\circ$ ,  $c = 3.7$ , EtOH) constituée de diester succinique (2%) glutarique (26%) et adipique (72%) (analyse par CPV).

*Cyclisation selon Dieckmann.* Phényl-2 méthyl-2 cyclopentanone (+)R. Le mélange précédent est traité selon<sup>8</sup> Produits utilisés: benzène anhydre 50 ml; hydrure de sodium 2 g; MeOH

anhydre 0.4 ml. Après traitement usuel, on isole une huile brute dont l'analyse en CPV montre la disparition totale des trois diesters et la présence de cyclopentanone plus quelques traces d'impuretés. Cette dernière est purifiée par chromatographie en couche épaisse sur gel de silice (Merck) (élution éther 10—éther de pétrole 90). Après révélation légère à l'iode, on isole 0.07 g de phényl-2 méthyl-2 cyclopentanone pure (RMN conforme<sup>8</sup>:  $[\alpha]_D^{25} = +72^\circ$  ( $c = 3.2$ , toluène). ( $[\alpha]_D^{25} = +92^\circ$  (toluène) pour la cétone optiquement pure<sup>8</sup>).

#### Pureté optique de l'acide (+) 1

*Préparation de l'acide (+) phényl-2 méthyl-2 succinique 1 marqué au tritium.* Les conditions de la littérature<sup>16</sup> sont adaptées ainsi. Placer 10 g de phényl-3 carbéthoxy-2 ène-2 butyronitrile dans 30 ml d'éthanol à  $95^\circ$ . Porter à l'ébullition. Ajouter 15 ml de solution aqueuse contenant 10 g de KCN et 2  $\mu\text{l}$  d'eau tritiée à 5 Ci/ml. Refroidir. Ajouter 10 g de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  anhydre. Maintenir l'ébullition pendant 3 h, jeter sur l'eau, extraire à l'éther. Saponifier le cyano-3 phényl-3 butyronitrile obtenu dans 100 ml de potasse aqueuse à 20% contenant 10  $\mu\text{l}$  d'eau tritiée à 5 Ci/ml. Maintenir le reflux pendant 3 jours. Acidifier par HCl concentré, extraire à l'éther. La solution étherée est lavée de nombreuses fois à l'eau acidulée, pour éliminer les atomes de tritium facilement échangeables de l'acide 1. Ce dernier est recristallisé deux fois dans le minimum d'eau bouillante; la radioactivité spécifique n'est pas abaissée par recristallisation dans l'eau.

*Mesure de l'activité spécifique de l'acide radioactif (+) 1.* Préparer une solution méthanolique (1 mg/ml) de l'acide précédent. En placer 1 ml dans 10 ml de toluène scintillant. Activité: 0.3  $\mu\text{Ci}/\text{mmole}$ .

*Pureté optique de l'acide (+) 1.* Peser  $n = 0.4$  g d'acide (+) 1 optiquement actif,  $[\alpha]_D^{25} = +27^\circ$  ( $c = 4$ , EtOH) et  $m = 0.2$  g d'acide racémique 1 marqué au tritium (activité So = 3.150 cpm/mg). Dissoudre le mélange dans 20 ml d'eau bouillante. Laisser refroidir. On récolte 0.2 g de cristaux dont l'activité est de Si = 1.690 cpm/mg et le pouvoir rotatoire  $[\alpha]_D^{25} = +5^\circ$  ( $c = 4$ , EtOH). L'application de la formule suivante<sup>12</sup> conduit pour l'acide 1 à une rotation absolue de  $[\alpha]_D^{25} = +26^\circ$ , EtOH).

$$(\alpha)^2 = [S_n^2(\alpha)^2 - S_0 m n (\alpha \chi_1)] / [S_n(m+n)^2 - S_0 m(m+n)].$$

$\alpha$ -Phényl  $\alpha$ -methyl et  $\beta$ -phényl  $\beta$ -methyl ferrocenylcyclohex-enones 8, 9, 10 et 11

*Céto-esters 4 et 5.* Préparer les chlorures d'acide-esters isomères dérivés des esters-acides 2 et 3 (voir en haut). Verser une solution de chlorure d'acide-ester dans le dichlorométhane en 1/2 h, sous atmosphère d'azote, sur une solution de 7.5 g de ferrocène dans 60 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , contenant une suspension de 4 g de chlorure d'aluminium anhydre. Reprendre par l'eau glacée. Après traitement usuel, fixer l'huile brute, en solution dans le dichlorométhane sur une colonne contenant 150 g d'acide silicique. Une première élution à l'hexane élimine le ferrocène en excès. Le chloroforme élue le mélange de céto-esters. Le céto-ester désiré, en quantité largement prédominante, est purifié par simple recristallisation dans l'hexane. Rendements de 70 à 85%; IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 4  $\nu_{\text{C=O}}$  cétone 1670  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=O}}$  ester 1725  $\text{cm}^{-1}$ ; 5  $\nu_{\text{C=O}}$  cétone 1655  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=O}}$  ester 1725  $\text{cm}^{-1}$ . RMN compatible.

*Cétones 8, 9, 10 et 11.* Les céto-esters 4 et 5 sont réduits selon Clemmensen: 100 g d'amalgame de zinc sont recouverts d'une solution toluénique de céto-ester (4 ou 5) portée à reflux. Ajouter peu à peu HCl dilué au 1/2 pendant 8 h. La solution toluénique d'ester réduit est décantée. L'amalgame est ensuite lavé de nombreuses fois au toluène pour récupérer l'ester restant, fortement adsorbé. RMN compatible. Les esters réduits conduisent aux acides 6 et 7 par saponification ( $\text{KOH}-\text{MeOH}$  à reflux 3 h). 4 g d'acide brut (6 ou 7) traités par l'anhydride trifluoroacétique (12 g) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à reflux (2 h) fournissent les deux cétones diastéréoisomères cherchées (6  $\rightarrow$  8 + 9, Rdt 60%; 7  $\rightarrow$  10 + 11, Rdt 90%). Les cétones sont aisément séparées sur plaque épaisse de gel de silice (éluant éther 10—éther de pétrole 90). IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{C=O}} \sim 1670 \text{ cm}^{-1}$  pour les quatre cétones. RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) Tableau 4.

*Carbures 12 et 13.* Dans 10 ml d'éther anhydre, introduire 0.038 g de  $\text{LiAlH}_4$ , puis, en agitant à  $0^\circ\text{C}$ , 0.133 g de  $\text{AlCl}_3$ . Amener

à température ambiante. Ajouter lentement 0.1 g de cétone dissoute dans l'éther anhydre. Reflux 7 h. Carbure purifié par chromatographie sur plaque de gel de silice (éluant pentane). RMN (CDCl<sub>3</sub>) Tableau 5.

**Marquage au tritium des quatre cétones 8, 9, 10 et 11 racémiques.** Le ferrocène (0.1 M) est métallé par le couple n-butyllithium N-tétraméthyl éthylène diamine dans l'hexane, selon Bishop *et al.*<sup>14</sup> La solution de ferrocényldilithium, refroidie à -20°C est reprise par 5 ml d'eau tritiée à 1 mC/ml. La solution hexanique est lavée ensuite de nombreuses fois à l'eau, séchée évaporée. Les quatre cétones 8, 9, 10 et 11 préparées à partir de ce ferrocène présentent, ainsi que les divers intermédiaires, une

M. le Prof. Gautheron (Laboratoire de Polarographie Organique, Faculté des Sciences de Dijon) pour le relevé des courbes de dichroïsme circulaire figurant dans ce travail.

## BIBLIOGRAPHIE

- <sup>14</sup> J. Tirouflet, B. Gautheron et R. Dabard, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 96 (1965); <sup>15</sup> B. Gautheron et R. Dabard, *Ibid.*, 3370 (1968); <sup>16</sup> B. Gautheron et J. Tirouflet, *C.R. Acad. Sci.* 265, 273 (1967); <sup>17</sup> B. Gautheron et R. Broussier, *Ibid.* 276, 895 (1973); <sup>18</sup> B. Gautheron, *Ibid.* 267, 1359 (1968); <sup>19</sup> B. Gautheron et R. Broussier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3636 (1971); <sup>20</sup> B. Gautheron et R. Broussier,

Tableau 4. RMN (CDCl<sub>3</sub>)

Composé	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	Fc		
			C <sub>5</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
8	1.58 s	m entre 2.57 et 2.42	4.22 s	4.43 m 4.92 m	7.23 s
9	1.45 s	2.67 m	4.10 s	4.48 d 4.85 t	m entre 7.20 et 7.60
10	1.25 s	m 2.80; 2.97 3.17; 3.33	4.08	m 4.55 4.83	7.40 m
11	1.43 s	3.27 3.05	4.13	m 4.33; 4.55 4.65	7.16 s
12	1.15 s	m: 2.26; 2.36; 2.57 3.05; 3.30		4.01 s	m de 7.25 à 7.60
13	1.40 s	m: 2.12; 2.17; 2.27 2.92.		4.03 s m de 3.85 à 4.2	7.17 s

Tableau 5.

Composé	Formule	Racémique F <sup>a</sup>	Optiquement actif		
			F <sup>a</sup>	Pouvoir rotatoire	Configuration absolue <sup>a</sup>
4	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub> Fe	90°	106°	+90° <sup>b</sup>	Sc
5	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub> Fe	113°	133°	+160° <sup>b</sup>	Sc
8	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> OFe	145°	166°	-347° <sup>b</sup>	6Sc, 2Rp
9	—	135°	129°	+380° <sup>b</sup>	6Sc, 2Sp
10	—	107°	145°	+40° <sup>b</sup>	5Rc, 2Rp
11	—	151°	134°	+252° <sup>b</sup>	5Rc, 2Sp
12	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> Fe	liq.			
13	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> Fe	101°	130°	+58° <sup>c</sup>	3Rc, 1Rp

<sup>a</sup> Recristallisé dans l'hexane; <sup>b</sup> c ~ 0.5 (toluène) λ = 589 nm; <sup>c</sup> c = 1 (CHCl<sub>3</sub>) λ = 546 nm; <sup>d</sup> Sc, Rc centre chiral; SP, Rp plan chiral.

activité spécifique de l'ordre de 6 μC/mM (comptage: 1 ml de solution toluénique à 0.5 mg/ml de cétone dans 10 ml de toluène scintillant).

**Exemple de calcul de pureté optique.** Dissoudre dans 7 ml d'hexane bouillant m = 10.3 mg de cétone 8 racémique marquée au tritium (activité spécifique S<sub>0</sub> = 38.600 cpm/mg) et n = 20.5 mg de cétone 8 optiquement active à tester (α = -347°). Après refroidissement, on récupère 18.5 mg de cristaux, de pouvoir rotatoire α<sub>1</sub> = -330° et d'activité spécifique S<sub>1</sub> = 8.700 cpm/mg. L'application de la formule citée en haut conduit à une rotation maximale A = -351° pour la cétone 8.

**Remerciements**—Nous remercions très vivement MM. les Prof. Jouan et Duval (Laboratoire de Neurobiologie Moléculaire, Complexe Scientifique de Rennes-Beaulieu) d'avoir aimablement mis à notre disposition un spectromètre β à scintillation liquide, et

*Tetrahedron Letters* 513 (1971); <sup>21</sup> J. P. Letourneux, B. Gautheron et R. Broussier, *C.R. Acad. Sci.* 278, 925 (1974); <sup>22</sup> H. Falk et K. Schlögl, *Monatsh. Chem.* 96, 1065 (1965).

<sup>23</sup> E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal et G. A. Morrison, *Conformational Analysis*, Wiley, New York (1965).

<sup>24</sup> D. Varch et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 224 (1973).

<sup>25</sup> G. A. Olah, *Friedel Crafts and Related Reactions*, Vol. III, Part I, p. 540. Interscience, New York (1964).

<sup>26</sup> L. N. Mulay et M. E. Fox, *J. Chem. Phys.* 38, 760 (1963).

<sup>27</sup> T. D. Turbitt et W. E. Watts, *Tetrahedron* 28, 1227 (1972).

<sup>28</sup> H. des Abbayes et R. Dabard, *J. Organometal. Chem.* 61, C51 (1973).

<sup>29</sup> Th. D. Hoffman et D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 1000 (1969).

<sup>30</sup> R. K. Hill et N. Gilman, *J.C.S. Chem. Comm.* 619 (1967).

<sup>31</sup> R. S. Cahn, C. Ingold et V. Prelog, *Angew. Chem. Internat. Edit.* 5, 385 (1966).

- <sup>11</sup>K. Schlögl, *Stereochemistry of metallocenes*, *Topics in Stereochemistry*, Vol. 1, p. 83. Interscience, New York (1967).
- <sup>12</sup>M. Raban, K. Mislow, *Topics in Stereochemistry*, Vol. 2, p. 202. Interscience, New York (1967); et références citées.
- <sup>13</sup>H. Le Moal, A. Foucaud, R. Carrie, D. Danion et C. Fayat, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 828 (1964).
- <sup>14</sup>J. J. Bishop, A. Davison, M. L. Katcher, D. W. Lichtenberg, R. E. Merrill et J. C. Smart, *J. Organometal. Chem.* 27, 241 (1971).
- <sup>15</sup>A. Horeau et P. Guette, *Tetrahedron* 30, 1923 (1974); et références citées.
- <sup>16</sup>H. Le Moal, A. Foucaud, R. Carrie, J. Hamelin et C. Sevellec, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 579 (1964).