

207. Synthèses stéréospécifiques et étude organoleptique comparée de onze triméthyl-2,2,3-exo-norbornyl-5-exo-cyclohexanols racémiques

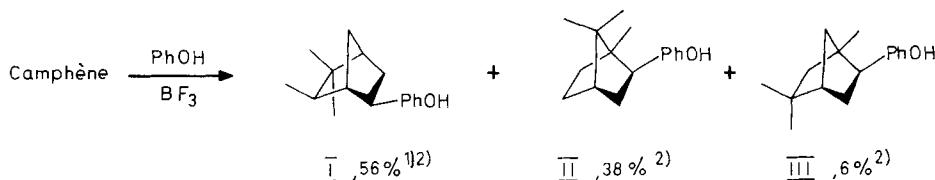
par **Edouard Demole**

FIRMENICH & CIE, Laboratoire de Recherches, Genève

(4 IX 69)

Summary. The stereospecific syntheses of the eleven racemic 2,2,3-exo-trimethyl-exo-5-norbornyl-cyclohexanols related to the formula VI have been achieved. Moreover, the fragrant properties of these isomeric and stereomeric cyclohexanols have been carefully estimated by a team of four well-experienced perfumers. In good agreement with our earlier observations [1ab], it was concluded that the axial 3-(2,2,3-exo-trimethyl-exo-5-norbornyl)-cyclohexanols, *threo* (XXIV) and *erythro* (XXIX), are the only isomers which display a very powerful and genuine sandalwood odour. The other cyclohexanols were found to be about 20–100 times less fragrant (4 compounds), or practically odourless (5 compounds).

Introduction. – Nos travaux antérieurs [1a,b] et ceux d'ERMAN [2] ont montré que les terpénylphénols formés au cours de l'alcoylation du phénol par le camphène en présence de BF_3 possèdent les structures générales I, II et III, dans lesquelles les isomères *ortho* prédominent. Ce résultat signifie que la réaction procède stéréospécifiquement (formation apparemment exclusive de dérivés *exo*) et qu'elle implique une migration prépondérante d'hydrure en 1,3 (formation des triméthyl-2,2,3-exo-norbornyl-5-exo-phénols I).



Par ailleurs, nous avons constaté [1a,b] que les *terpénylcyclohexanols* résultant de l'hydrogénéation catalytique des phénols I, II et III³⁾ ont des propriétés organoleptiques très remarquablement conditionnées par leur structure: les terpényl-2 et -4-cyclohexanols axiaux ou équatoriaux et les terpényl-3-cyclohexanols équatoriaux sont en effet faiblement odorants ou inodores, contrairement aux terpényl-3-cyclohexanols axiaux qui se singularisent par une *odeur puissante de santal*. En fait, les (triméthyl-2,2,3-exo-norbornyl-5-exo)-3-cyclohexanols *thréo* (XXIV) et *érythro* (XXIX), ou *isocamphyl-3-cyclohexanols*⁴⁾ *trans*, sont les principaux responsables de

¹⁾ Les formules chirales du présent travail correspondent aux substances *racémiques*.

²⁾ Proportions approximatives. La configuration *exo* de I et II a été établie par dégradation chimique, celle de III paraît extrêmement probable.

³⁾ Ces phénols sont eux-mêmes inodores.

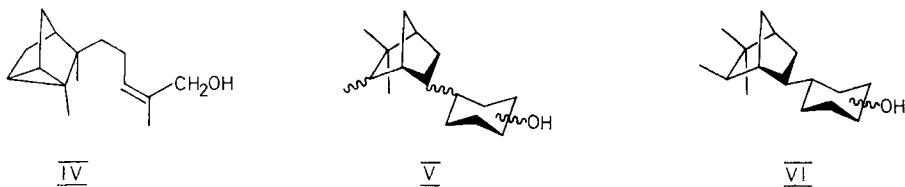
⁴⁾ Dénomination simplifiée que nous utiliserons désormais pour les (triméthyl-2,2,3-exo-norbornyl-5-exo)-cyclohexanols.

l'odeur de santal⁵), appréciée depuis longtemps dans certains mélanges de terpényl-cyclohexanols préparés par des procédés empiriques («santalidol» [3], etc.)⁶.

Il est pour l'instant impossible d'expliquer l'origine des propriétés organoleptiques exceptionnelles des terpényl-3-cyclohexanols axiaux. En effet, notre hypothèse antérieure [1b] mettant ces alcools au bénéfice d'une ressemblance moléculaire spécifique et olfactivement déterminante avec les *santalols* se trouve aujourd'hui infirmée par le fait que la double liaison de l' α -santalol (IV) est *cis* [5], et non *trans* comme assumé à l'époque [6]. D'autre part, la suggestion de STOLL [7], selon laquelle le comportement organoleptique des terpénylcyclohexanols pourrait dépendre de leur polarité respective, reste spéculative et n'apporte aucun éclaircissement immédiat. Enfin, la théorie dite «stéréochimique» de l'olfaction [8] ne permet pas davantage de rendre raisonnablement compte du caractère odorant exceptionnel et spécifique des terpényl-3-cyclohexanols axiaux.

Le présent travail n'a pas la prétention de résoudre ce problème, mais seulement d'en préciser mieux les données. Nous avons synthétisé dans ce but un groupe de 11 isocamphyl-cyclohexanols isomères et stéréo-isomères, caractérisé chimiquement ces substances, et procédé à leur étude organoleptique comparée avec l'assistance d'un collège de parfumeurs professionnels⁷.

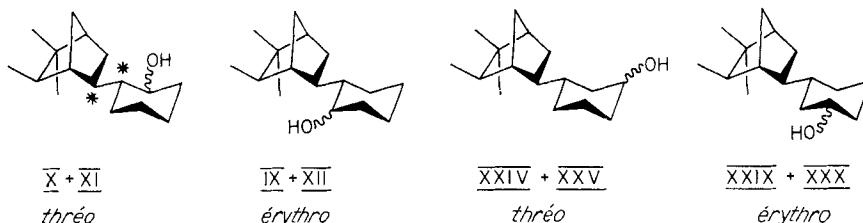
1. Stéréochimie des isocamphyl-cyclohexanols. — Il existe théoriquement 88 isocamphyl-cyclohexanols isomères et stéréo-isomères racémiques répondant à la formule générale V. Nous n'avons envisagé de synthétiser que ceux dont le reste isocamphyle possède la configuration *exo/exo* caractéristique des produits de condensation du phénol et du camphène. Ceci représente encore 22 substances, ou plus exactement 11 si l'on considère que le groupe isocamphyle est obligatoirement *équatorial* et fige ces cyclohexanols dans l'unique conformation VI [9].



Les 11 isocamphyl-cyclohexanols VI comprennent quatre stéréo-isomères substitués en 2, quatre en 3, deux en 4 et enfin un isomère substitué en 1. On relèvera que la chiralité du reste cyclohexanol des isocamphyl-2 et -3-cyclohexanols entraîne, dans ces séries, l'apparition de paires *diastéréo-isomères* dont la terminologie *thréo* ou *érythro* est fixée par la règle séquentielle de CAHN, INGOLD & PRELOG [10]. Selon cette règle, on définit d'abord la configuration des deux centres chiraux impliqués (C* de la formule X + XI ci-dessous), puis dénomme *thréo* et *érythro* les diastéréo-isomères respectivement *RR*, *SS* et *RS*, *SR* des isocamphyl-2 et -3-cyclohexanols. On

- ⁵⁾ Nos constatations concernant les propriétés organoleptiques des terpénylcyclohexanols ont été vérifiées par synthèse [1ab] et confirmées par les travaux de KHEIFITS *et al.* [4].
- ⁶⁾ Voir [1a] pour un bref historique de la question. Relevons que les terpénylcyclohexanols furent utilisés durant près de 20 ans en parfumerie dans l'ignorance de leur structure chimique exacte.
- ⁷⁾ Nous remercions très vivement MM. M. ERNI, F. FABRON, P. LÉGET et U. SÄUBERLI, FIRMENICH & CIE, Genève, d'avoir bien voulu procéder à ces examens délicats.

obtient ainsi les corrélations illustrées par les formules suivantes, qui correspondent bien entendu, dans le cadre du présent travail, aux substances *racémiques*.



2. (\pm)-Isocamphyl-2-cyclohexanols. -- L'hydrogénéation catalytique du (\pm)-*o*-isocamphylphénol (VII) [11], F. 76–78°⁸⁾, en milieu acétique et en présence de platine, livre un mélange⁹⁾ de 15% d'isocamphyl-cyclohexane (VIII), 29% d'isocamphyl-2-cyclohexanol axial *érythro* (IX), 33% d'isocamphyl-2-cyclohexanol axial *thréo* (X), 14% d'isocamphyl-2-cyclohexanol équatorial *thréo* (XI) et 9% d'isocamphyl-2-cyclohexanol équatorial *érythro* (XII). On constate une stéréosélectivité partielle en faveur des formes *axiales* et *thréo*¹⁰⁾. La nature diastéréo-isonomiére des deux paires de cyclohexanols axiaux et équatoriaux ainsi produites a été vérifiée par dégradation chimique : les isocamphyl-2-cyclohexanols axiaux *érythro* (IX) et *thréo* (X) conduisent en effet tous deux à l'hydroxy-5-*exo*-isocamphane *exo* (XV)¹¹⁾ par clivage stéréospécifique¹²⁾ du reste cyclohexanol au moyen des réactions représentées par les formules XIII à XV. Ce résultat montre qu'aucune stéréomutation imprévue¹³⁾ n'intervient durant l'hydrogénéation de l'*o*-isocamphylphénol (VII) et que les quatre isocamphyl-2-cyclohexanols formés correspondent effectivement aux deux paires diastéréo-isonomères prévues par la théorie. L'attribution des structures respectivement *thréo* ou *érythro* aux cyclohexanols individuels repose sur leur oxydation en cétones correspondantes et l'examen de celles-ci par RMN. (*vide infra*).

2a. Isocamphyl-2-cyclohexanols axiaux, *thréo* (X) et *érythro* (IX). On peut aisément séparer les isocamphyl-2-cyclohexanols axiaux des épimères équatoriaux par chromatographie directe du mélange d'hydrogénéation de VII sur Al₂O₃ (benzène). La fraction éluee immédiatement après l'isocamphyl-cyclohexane (VIII) contient en effet

⁸⁾ Ce F. peut varier de 76 à 85° suivant les préparations [2].

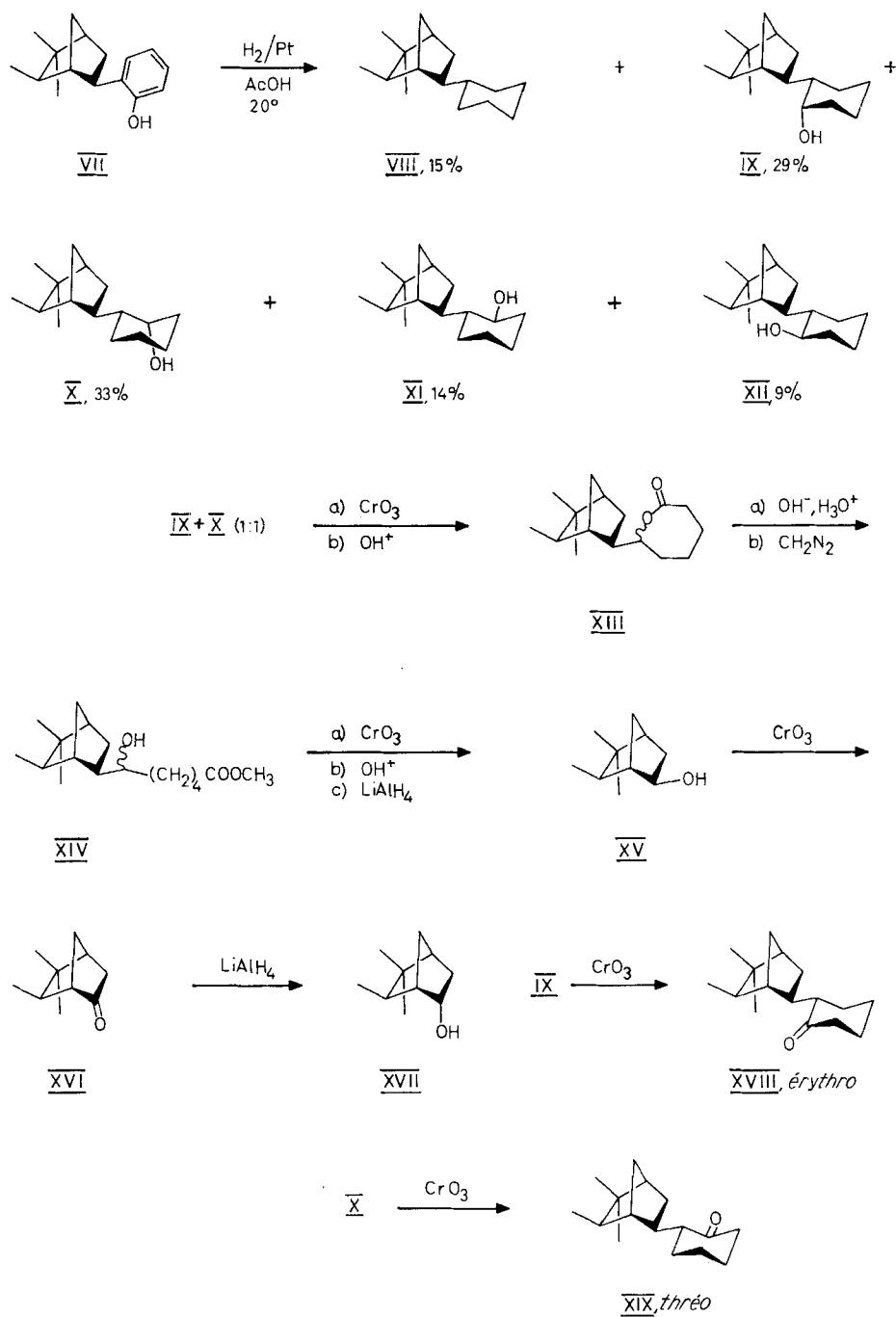
⁹⁾ Ce mélange est entièrement analysable par chromatographie en phase gazeuse *après acétylation* (carbowax 15%, 180°, colonne de 5 m). Voir la partie expérimentale pour les temps de rétention relatifs des quatre acétates d'isocamphyl-2-cyclohexanols.

¹⁰⁾ Nous avons complété l'hydrogénéation catalytique de VII par une réduction chimique (LiAlH₄) destinée à éliminer certaines substances carbonylées résiduelles, mais ceci ne saurait modifier d'une manière marquante la composition du mélange réduit.

¹¹⁾ On obtient l'isocamphanol XV avec un rendement de 70% par rapport aux isocamphyl-2-cyclohexanols. Sa configuration *exo/exo* a été vérifiée par oxydation en isocamphanone-5 *exo* XVI et par comparaison directe, négative, avec l'hydroxy-5-*endo*-isocamphane *exo* (XVII). Voir la partie expérimentale.

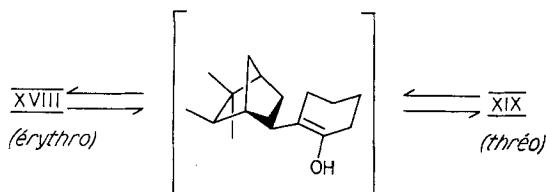
¹²⁾ Les réactions de BAEYER & VILLIGER procédant stéréospécifiquement avec rétention de configuration [12], l'isocamphanol XV possède la stéréo-isonomie exacte du reste terpélique des isocamphyl-2-cyclohexanols dégradés.

¹³⁾ On pouvait par exemple craindre la formation partielle d'isocamphyl-2-cyclohexanols *endo* malgré la faible probabilité d'une telle réaction [13].

Isocamphyl-2-cyclohexanols¹⁾

les deux isocamphyl-2-cyclohexanols *axiaux* IX et X, caractérisés par leurs spectres IR. (ν C=O = 950, 980 cm⁻¹) [14] et de RMN. [δ = 3,9–4,0 (1 H, *m* étroit, —CH—O équatorial [15])]. Les épimères *équatoriaux* XI et XII constituent la fraction chromatographique suivante: IR., ν C=O = env. 1050 cm⁻¹; RMN., δ = 3,3 (1 H, *m* large, —CH—O axial). Il est plus difficile de résoudre les deux paires d'alcools diastéréoisomères ainsi obtenues. Une excellente méthode préparative, valable dans le cas particulièrement favorable de la paire axiale IX et X, consiste à fractionner les acétates correspondants par distillation: ce procédé commode a grandement facilité l'exécution du présent travail. Il nous a permis d'isoler à l'état pur les acétates *thréo* (F. 34–36°) et *érythro* (F. 59,5–60,5°), à partir desquels nous avons ensuite régénéré les isocamphyl-2-cyclohexanols *axiaux*, *thréo* (X) et *érythro* (IX): ces deux alcools constituent les premiers termes de la série des onze isomères prévus et possèdent les propriétés indiquées dans le tableau 4 (rubriques 1 et 2).

L'assignation des structures *thréo* et *érythro* exige la conversion des isocamphyl-2-cyclohexanols en cyclohexanones correspondantes, *thréo* (XIX) et *érythro* (XVIII), qui présentent certaines propriétés spécifiques. On réalise l'oxydation dans des conditions *non épimérisantes* [16] afin d'éviter l'énolisation et l'interconversion des deux cétones diastéréo-isomères:



Ces dernières se distinguent par leur densité (*thréo*, $d_4^{20} = 0,9944$; *érythro*, 0,9868) et par leurs spectres IR. et de masse, qui présentent quelques différences d'ordre quantitatif. Ce n'est toutefois qu'en RMN. qu'un détail significatif sur le plan structural apparaît dans les signaux des méthyles (tableau 1).

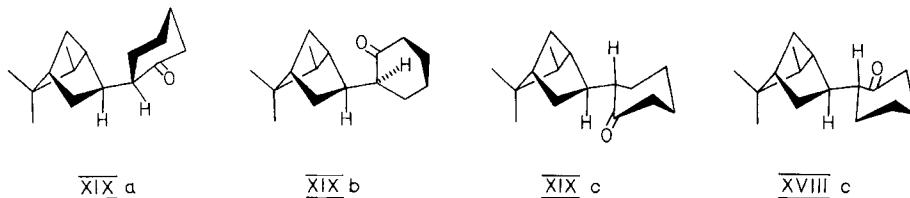
Tableau 1. Spectres de RMN. des isocamphyl-2-cyclohexanones

| Isocamphyl-2-cyclohexanones | $\text{CH}_3\text{CH} <$ (<i>exo</i>) | $\text{CH}_3\text{C} \leqslant$ (<i>exo</i>) | $\text{CH}_3\text{C} \leqslant$ (<i>endo</i>) |
|-----------------------------|--|---|--|
| <i>thréo</i> (XIX) | 0,83, <i>d</i> , <i>J</i> = 6 cps | 0,84, <i>s</i> | 0,97, <i>s</i> |
| <i>érythro</i> (XVIII) | 0,82, <i>d</i> , <i>J</i> = 6 cps (valeurs δ dans CCl_4) | 0,84, <i>s</i> | 0,92, <i>s</i> |

On constate que l'un des méthyles tertiaires de l'isocamphyl-2-cyclohexanone *thréo* (XIX) subit un décalage paramagnétique d'environ 5 cps par rapport à l'isomère *érythro* (XVIII)¹⁴: cette différence minime reste parfaitement significative vu l'etroitesse et la précision des signaux impliqués; elle montre que l'un des méthyles

¹⁴⁾ On sait que deux composés diastéréo-isomères peuvent présenter, autour de certains de leurs atomes, des différences d'environnement magnétique suffisant à permettre leur distinction [17] [18]. Tel est ici le cas des isocamphyl-2-cyclohexanones *thréo* (XIX) et *érythro* (XVIII), mais on notera que cette différence disparaît presque entièrement chez les isocamphyl-3-cyclohexanones correspondantes XXXI et XXXII, où le groupe fonctionnel se trouve plus éloigné des centres chiraux.

tertiaires de la cétone *thréo* pénètre de manière marquée dans la zone de déblindage associée au carbonyle. Parmi les diverses conformations non éclipsées XIXa, XIXb et XIXc de cette cétone, le conformère antipériplanaire [10] XIXc présente un minimum d'interactions intramoléculaires non liées et devrait être favorisé. Or, cette conformation permet précisément au méthyle *endo* de se placer à peu près dans le plan du carbonyle et à 0,55 nm de celui-ci, ce qui devrait autoriser un déblindage perceptible. Chez la cétone *érythro* représentée dans la conformation correspondante XVIIIc, la distance entre le méthyle *endo* et le carbonyle atteint par contre 0,6 nm et une partie du reste isocamphyle fait écran entre ces deux groupes: on peut donc s'attendre à observer un déblindage moins prononcé du méthyle *endo* chez ce diastéréoisomère. Nous assignons par conséquent la structure *thréo* (XIX) à celle des isocamphyl-2-cyclohexanones qui présente, en RMN., un méthyle *endo* relativement déblindé¹⁵⁾. Par voie de corrélation, ceci fixe également la diastéréo-isométrie des huit isocamphyl-2- et -3-cyclohexanol préparés au cours du présent travail.



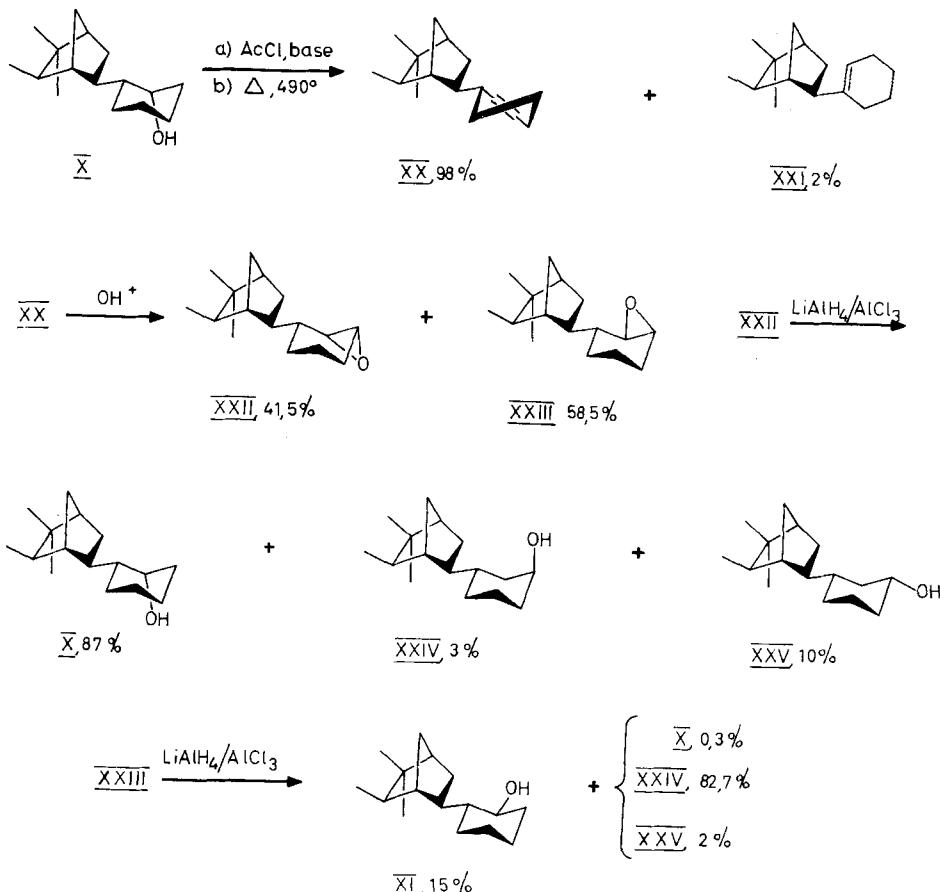
2b. *Isocamphyl-2-cyclohexanols équatoriaux, thréo (XI) et érythro (XII).* Ces diastéréo-isomères s'obtiennent par réduction des isocamphyl-2-cyclohexanones *thréo* (XIX) et *érythro* (XVIII) précédentes avec LiAlH₄¹⁶⁾: chaque cétone fournit dans ces conditions un mélange de cyclohexanols contenant 30 à 40% d'épimère équatorial, qu'il suffit de séparer par chromatographie. Ainsi préparés, les isocamphyl-2-cyclohexanols équatoriaux *thréo* (XI) et *érythro* (XII) présentent les propriétés indiquées au tableau 4 (rubriques 3 et 4).

3. (\pm)-Isocamphyl-3-cyclohexanols. - On accède à cette classe d'alcools en «isomérisant» les isocamphyl-2-cyclohexanols axiaux précédents grâce à une suite de réactions stéréospécifiques comprenant la pyrolyse de leur acétate, l'époxydation des éthyléniques obtenus et la réduction chimique des époxydes. Ces réactions permettent de déplacer en 3 l'hydroxyle des isocamphyl-2-cyclohexanols initiaux, tout en respectant leur diastéréo-isomérie *thréo*, *érythro*: on évite ainsi la difficulté de devoir ultérieurement séparer les isocamphyl-3-cyclohexanols diastéréo-isomères¹⁷⁾, et conserve le bénéfice du fractionnement analogue déjà réalisé dans le cas particulièrement favorable des isomères substitués en 2.

¹⁵⁾ L'exactitude de cette assignation pourrait être confirmée par l'étude des chiralités respectives des restes «isocamphyle» et «cyclohexanone» d'une isocamphyl-2-cyclohexanone *optiquement active* déterminée.

¹⁶⁾ C'est afin d'éviter leur épimérisation éventuelle que nous avons réduit ces cyclohexanones dans des conditions *cinétiques* (LiAlH₄) plutôt que *thermodynamiques* (Na/EtOH), malgré l'inconvénient de ne former ainsi que peu des cyclohexanols équatoriaux désirés [19].

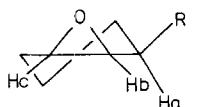
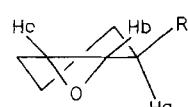
¹⁷⁾ Les isocamphyl-3-cyclohexanols *thréo* et *érythro* possèdent des propriétés physiques extrêmement voisines laissant mal augurer des possibilités de séparation par distillation ou chromatographie.

Isocamphyl-3-cyclohexanols¹⁾

3a. Isocamphyl-3-cyclohexanol axial thréo (XXIV). Pyrolysé à 490° sous 10 Torr, l'acétate de l'isocamphyl-2-cyclohexanol axial *thréo* (X) livre 90% d'isocamphyl-3-cyclohexène *thréo* (XX) contenant environ 2% d'éthylénique trisubstitué XXI. La *cis*-élimination s'effectue donc presque entièrement dans la direction imposée par la stéréochimie du cyclohexanol de départ, un résultat en tous points conforme aux observations de PASTO & KLEIN [20] et de RICHER & FREPPEL [21] sur la pyrolyse de *t*-butyl-2-cyclohexanol axial. L'isocamphyl-3-cyclohexène *thréo* (XX) ainsi obtenu représente l'élément de transition permettant de passer des isocamphyl-2-aux isocamphyl-3-cyclohexanols. Epoxydé par l'acide *m*-chloroperoxybenzoïque, il conduit à un mélange d'époxydes *cis* (XXII) (41,5%) et *trans* (XXIII) (58,5%), résolvable par chromatographie en phase gazeuse (TCEP 15%¹⁸⁾, 160° , colonne de 2,5 m). La stéréo-isométrie de ces deux époxydes est parfaitement définie par la RMN : dans la forme *cis* (voir les formules partielles XXIIa et XXIIIa ci-dessous) les deux protons Hb et Hc résonnent ensemble à environ 2,95 (δ) ; chez l'isomère *trans*, le

¹⁸⁾ TCEP = tris-(cyano-2-éthoxy)-1,2,3-propanc.

proton H_b subit un blindage relatif et donne naissance à un doublet centré à 2,65 ($J = 3,5$ cps). Nous attribuons cet effet essentiellement à l'anisotropie diamagnétique de la liaison C-C voisine qui relie le groupe isocamphyle R au reste de la molécule. La géométrie de l'époxyde *trans* XXIIIa rend ce phénomène parfaitement vraisemblable [22], de même que l'absence apparente de couplage entre H_a et H_b, ceux-ci formant entre eux un angle dièdre voisin de 90°¹⁹⁾. Le fait que le méthyle *endo* résonne à un champ légèrement plus élevé chez l'époxyde *trans* ($\delta = 0,95$) que chez l'époxyde *cis* ($\delta = 0,98$) suggère d'autre part une conformation privilégiée anti-périplanaire analogue à XIXc pour ces substances.

XXIIa, cisXXIIIa, trans

Une seconde méthode conduisant aux mêmes assignations stéréochimiques que ci-dessus consiste à réduire les deux époxydes dans les conditions décrites par RICK-BORN & QUARTUCCI ($\text{LiAlH}_4 + \text{AlCl}_3$) [24]. Cette réaction respecte la règle d'ouverture *trans-diaxiale* de FÜRST & PLATTNER [25] et conduit en grande partie aux cyclohexanols attendus (tableau 2).

Tableau 2. Réduction des époxydes thréo cis et trans

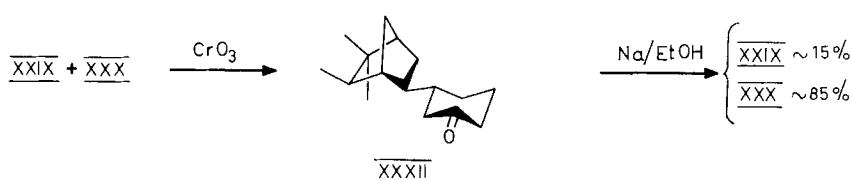
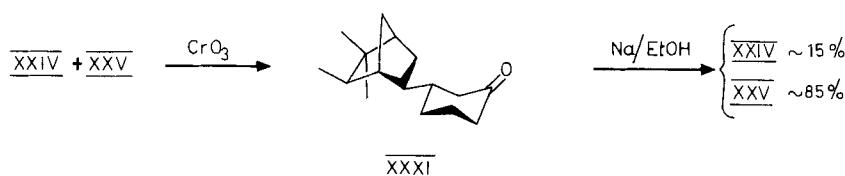
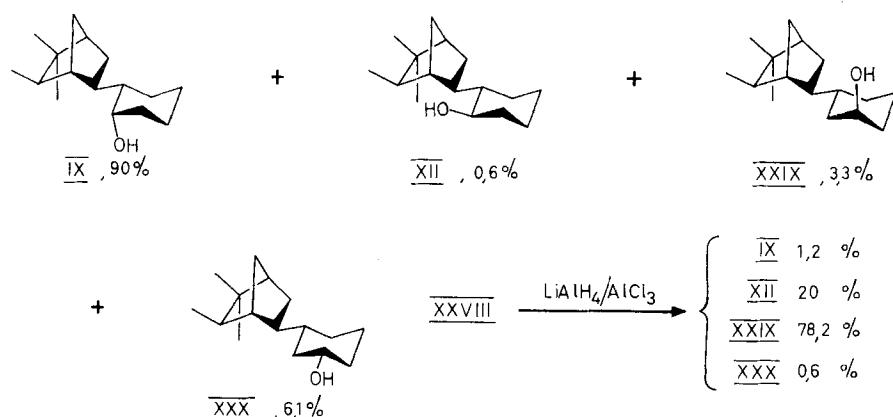
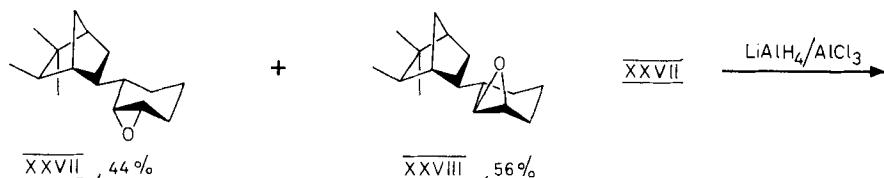
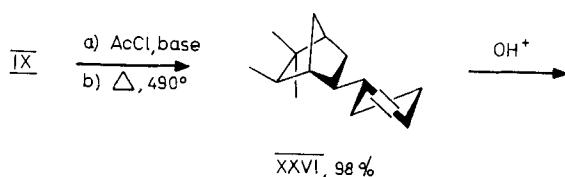
| Époxydes thréo réduits | Isocamphyl-2- cyclohexanols <i>thréo</i> obtenus ²⁰⁾ | | Isocamphyl-3- cyclohexanols <i>thréo</i> obtenus ²⁰⁾ | |
|---------------------------|---|--------------------|---|---------------------|
| | axial (X) | équatorial (XI) | axial (XXIV) | équatorial (XXV) |
| <i>cis</i> (XXII) | 87% | - | 3% | 10% |
| <i>trans</i> (XXIII) | 0,3% | 15% | 82,7% | 2% |

La stéréospécificité moyenne observée (85%) constitue une excellente preuve chimique de la configuration *cis* ou *trans* des époxydes initiaux. Remarquons cependant que la réduction de l'époxyde *trans* (XXIII) fournit une quantité anormalement élevée d'isocamphyl-2-cyclohexanol équatorial XI, ce qui ne saurait s'expliquer par l'intervention d'un rearrangement partiel et intermédiaire de cet époxyde en isocamphyl-2-cyclohexanone XIX durant la réaction [24]²¹⁾: on aurait obtenu, dans ce cas, une proportion prédominante d'épimère axial X [19]. L'isocamphyl-2-cyclohexanol équatorial XI provient plus vraisemblablement d'une réduction directe de l'époxyde *trans* (XXIII) suivant un processus *contraire* à la règle de FÜRST & PLATTNER [25]; on conçoit en effet que l'approche *normale* de l'hydrure en *cis* et à proximité

¹⁹⁾ Nous supposons que la règle de KARPLUS [23] reste applicable dans le cas particulier.

²⁰⁾ Séparations par chromatographie en phase gazeuse (carbowax 5%, 200°, colonne de 2,5 m).

²¹⁾ L'isocamphyl-3-cyclohexanol équatorial XXV obtenu à partir de l'époxyde *cis* (XXII) pourrait *a priori* provenir de la réduction de l'isocamphyl-3-cyclohexanone XXXI formée par réarrangement ou par réoxydation. Mais ceci semble malgré tout improbable, les conditions de la réduction ne favorisant pas ces réactions secondaires [24].

Isocamphyl-3-cyclohexanols (suite)

immédiate du groupe isocamphyle de XXIII puisse être suffisamment empêchée pour permettre à d'autres mécanismes de réduction, encore mal connus [26] [21], de se faire jour.

Isolé par chromatographie du mélange de réduction des deux époxydes précédents, l'isocamphyl-3-cyclohexanol axial *thréo* (XXIV) possède les propriétés indiquées dans le tableau 4 (rubrique 5). Accessoirement, nous avons vérifié que l'isocamphyl-2-cyclohexanol axial *thréo* (X) présent dans le même mélange est parfaitement identique à la première préparation décrite plus haut sous 2a.

3b. Isocamphyl-3-cyclohexanol axial érythro (XXIX). On obtient cet alcool en répétant les réactions précédentes d'acétylation, pyrolyse, époxydation et réduction à partir de l'isocamphyl-2-cyclohexanol axial *érythro* (IX). La pyrolyse procède sensiblement de la même manière qu'en série *thréo*, comme d'ailleurs l'époxydation subséquente qui fournit un mélange d'époxydes *érythro cis* (XXVII) (44%) et *trans* (XXVIII) (56%)²⁰⁾²²⁾. Par réduction [24], ces époxydes conduisent aux mélanges attendus de cyclohexanols (tableau 3).

Dans l'ensemble, la stéréospécificité moyenne des deux réductions (84%) reste comparable à celle observée en série *thréo*. Comme dans ce dernier cas, la proportion anormalement élevée d'isocamphyl-2-cyclohexanol équatorial XII dérivant de l'époxyde *trans* (XXVIII) suggère une inversion partielle du cours stérique normal de la réduction sous l'influence du reste isocamphyle. Par chromatographie du mélange de réduction des deux époxydes stéréo-isomères, on sépare l'isocamphyl-3-cyclohexanol axial *érythro* (XXIX), qui possède un F. presque identique à celui du diastéréoisomère *thréo* (XXIV) (tableau 4, comparer les rubriques 5 et 6). Toutefois, les deux alcools présentent un F. du mélange (1:1) abaissé d'au moins 20°. Isolé au cours de la même séparation chromatographique, l'isocamphyl-2-cyclohexanol axial *érythro* (IX) s'est révélé parfaitement identique à la première préparation décrite sous 2a.

Tableau 3. Réduction des époxydes *érythro cis et trans*

| Époxydes <i>érythro</i> réduits | Isocamphyl-2-cyclohexanols <i>érythro</i> obtenus ²⁰⁾ | | Isocamphyl-3-cyclohexanols <i>érythro</i> obtenus ²⁰⁾ | |
|---------------------------------|--|---------------------|--|---------------------|
| | axial (IX) | équatorial (XII) | axial (XXIX) | équatorial (XXX) |
| <i>cis</i> (XXVII) | 90% | 0,6% | 3,3% | 6,1% |
| <i>trans</i> (XXVIII) | 1,2% | 20% | 78,2% | 0,6% |

*3c. Isocamphyl-3-cyclohexanols équatoriaux *thréo* (XXV) et *érythro* (XXX).* La séparation chromatographique du produit de réduction des deux époxydes *thréo cis* (XXII) et *trans* (XXIII) mentionnée sous 3a livre une fraction terminale constituée d'isocamphyl-3-cyclohexanol axial *thréo* (XXIV), accompagné d'un peu d'épimère équatorial XXV. Nous avons oxydé ce mélange en isocamphyl-3-cyclohexanone *thréo* (XXXI), puis réduit cette cétone dans des conditions favorisant la formation du cyclohexanol équatorial (Na/EtOH) [27]: le produit ainsi obtenu contient jusqu'à

²²⁾ En RMN, les deux époxydes *érythro* présentent des particularités analogues à celles déjà observées dans le cas de la paire *thréo* XXII et XXIII. Ainsi, les deux protons époxydiques ne se séparent nettement que chez le stéréo-isomère *trans* XXVIII.

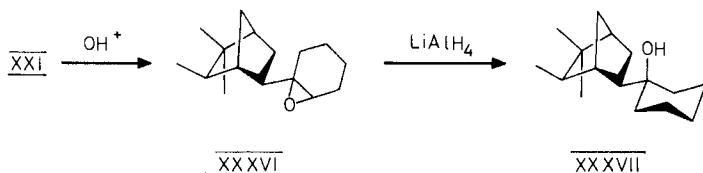
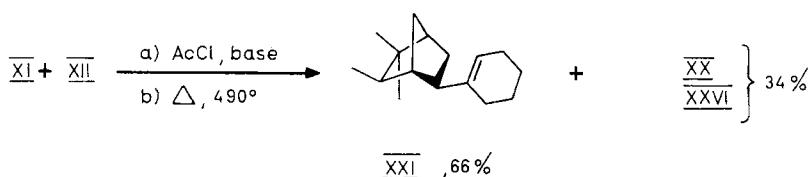
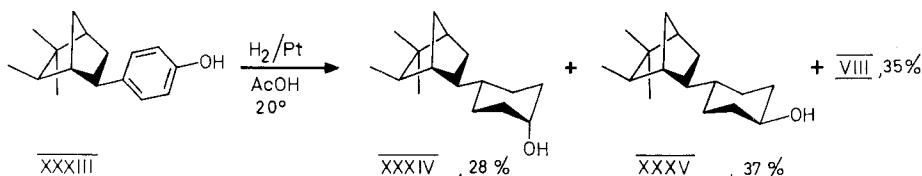
85% d'isocamphyl-3-cyclohexanol équatorial *thréo* (XXV), aisément isolé par chromatographie. Pour les propriétés de cet alcool, voir le tableau 4 (rubrique 7).

Le diastéréo-isomère *érythro* (XXX) (tableau 4, rubrique 8) résulte également de l'oxydation et de la réduction successives du mélange correspondant d'isocamphyl-3-cyclohexanols *érythro* axial (XXIX) et équatorial (XXX), obtenu à la fin de la chromatographie mentionnée sous 3b.

4. (\pm)-Isocamphyl-4-cyclohexanols axial (XXXIV) et équatorial (XXXV). - L'hydrogénéation catalytique du (\pm)-*p*-isocamphylphénol (XXXIII) [11], F. 98-99°, livre 28% d'isocamphyl-4-cyclohexanol axial (XXXIV), 37% d'isocamphyl-4-cyclohexanol équatorial (XXXV) et 35% d'isocamphyl-cyclohexane (VIII)²⁰⁾ (Pt/AcOH). Nous avons séparé les deux alcools stéréo-isomères par chromatographie et résumé leurs propriétés dans le tableau 4 (rubriques 9 et 10).

5. (\pm)-Isocamphyl-1-cyclohexanol (XXXVII). - La préparation de cet isomère tertiaire exige l'acétylation du mélange d'isocamphyl-2-cyclohexanols équatoriaux *thréo* (XI) et *érythro* (XII) décrit sous 2a, suivie de la pyrolyse des acétates obtenus. A 490° sous 10 Torr, cette dernière opération livre 66% d'isocamphyl-1-cyclohexène (XXI) et 34% d'isocamphyl-3-cyclohexènes *thréo* (XX) et *érythro* (XVI). La pyrolyse des acétates équatoriaux s'effectue donc dans les deux directions autorisées par leur stéréochimie, avec toutefois une certaine sélectivité en faveur de l'éthylénique le plus substitué²³⁾ [21] [28]. Isolé par chromatographie puis traité par l'acide *m*-

*Isocamphyl-4- et -1-cyclohexanols*¹⁾



²³⁾ Rappelons que les acétates axiaux livrent seulement 2% d'isocamphyl-1-cyclohexène (XXI) à la pyrolyse.

chloroperoxybenzoïque, l'isocamphyl-1-cyclohexène (XXI) fournit l'époxyde XXXVI, vraisemblablement sous forme de deux diastéréo-isomères que nous n'avons pas séparés. La réduction de cet époxyde par LiAlH_4 ²⁴⁾ et la purification du produit réduit, par chromatographie préparative sur couches minces conduisent enfin à l'isocamphyl-1-cyclohexanol (XXXVII) (tableau 4, rubrique 11).

6. Propriétés physiques et organoleptiques des isocamphyl-cyclohexanols. – Les chiffres du tableau 4 montrent que les isocamphyl-cyclohexanols axiaux sont régulièrement moins polaires que leurs congénères équatoriaux, et que la même différence relative se manifeste entre les diastéréo-isomères *érythro* et *thréo* de chaque classe d'alcools.

En *spectrométrie de masse*, le rapport des intensités ioniques $(M - \text{H}_2\text{O})/M$ reste constamment plus faible en série axiale qu'en série équatoriale, sauf dans le cas des isocamphyl-4-cyclohexanols XXXIV et XXXV. Le comportement de ces deux alcools semble contredire le fait généralement admis que l'élimination d'eau s'effectue en 1,3 ou, de préférence, en 1,4 chez les cyclohexanols soumis à l'impact électronique [29] : conformément à ce mécanisme, BRION & HALL [30] ont par exemple observé que le *t*-butyl-4-cyclohexanol *trans* (équatorial) se déhydrate plus facilement que l'isomère *cis* (axial). Nous nous garderons cependant de conclure que les isocamphyl-4-cyclohexanols font exception à cette règle sans avoir d'abord confirmé nos résultats : en effet, nous avons mesuré nos spectres de masse dans des conditions de haute température²⁵⁾ susceptibles de provoquer des aberrations [30] [31].

Tableau 4. *Propriétés physiques des isocamphyl-cyclohexanols*

| Isomères | F. ^{a)} | Rf × 100 ^{b)} | R. ^{c)} | SM. ^{d)} | RMN. ^{e)} |
|--|------------------|------------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| 1 -2-, axial <i>thréo</i> (X) | 84 – 86° | 77,5 | 1,29 | 7 | 3,90 |
| 2 -2-, axial <i>érythro</i> (IX) | 84,5– 86,5° | 78,0 | 1,24 | 4 | 3,97 |
| 3 -2-, équatorial <i>thréo</i> (XI) | 52,5– 54,5° | 71,6 | 1,47 | 28 | 3,35 |
| 4 -2-, équatorial <i>érythro</i> (XII) | 81,5– 84° | 72,1 | 1,46 | 32 | 3,30 |
| 5 -3-, axial <i>thréo</i> (XXIV) | 91 – 93° | 59,0 | 1,72 | 2,5 | 3,97 |
| 6 -3-, axial <i>érythro</i> (XXIX) | 92,5– 94,5° | 61,3 | 1,72 | 2,9 | 3,94 |
| 7 -3-, équatorial <i>thréo</i> (XXV) | 100 – 103° | 45,8 | 1,99 | 8 | 3,40 |
| 8 -3-, équatorial <i>érythro</i> (XXX) | 62 – 64° | 49,3 | 1,99 | 5 | 3,35 |
| 9 -4-, axial (XXXIV) | 86,5– 88,5° | 52,1 | 1,80 | 2,4 | 3,87 |
| 10 -4-, équatorial (XXXV) | 74 – 77° | 36,6 | 1,99 | 0,7 | 3,35 |
| 11 -1-, XXXVII | 48 – 51° | 78,5 | 1,00 | 3 | – |

^{a)} F. non corrigés.

^{b)} Rf en chromatographie sur couche mince [silicagel G (MERCK); benzène/acétate d'éthyle 4:1].

^{c)} Temps de rétention relatifs en chromatographie gazeuse (carbowax 5%, 200°, colonne de 5 m).

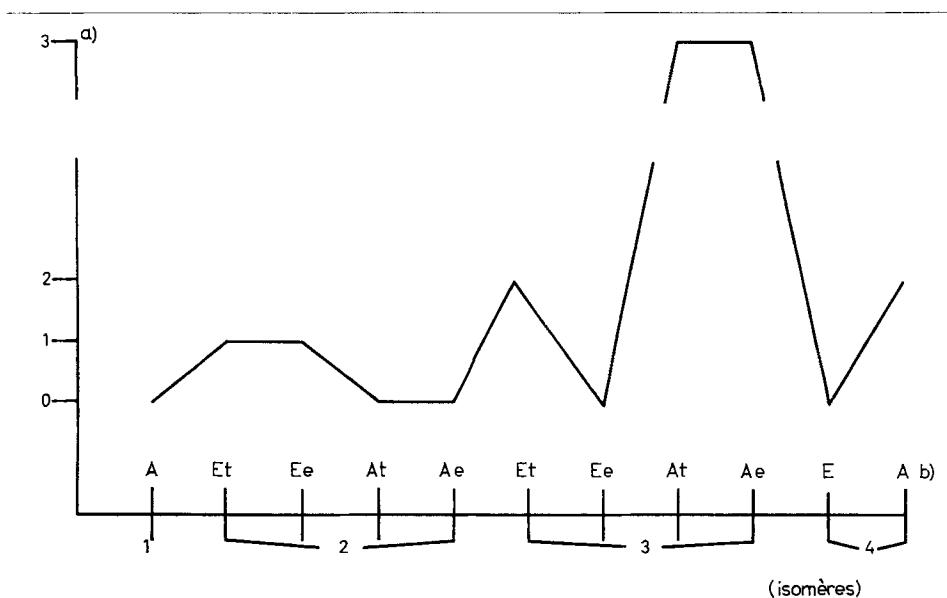
^{d)} $(M - \text{H}_2\text{O})/M$.

^{e)} $\delta > \text{CH}-\text{O}$ (CCl_4).

²⁴⁾ Cette réduction nécessite des conditions légèrement forcées (tétrahydrofurane, 50°, 3 h), probablement dues à l'influence stérique défavorable du groupe isocamphyle. Nous avons préféré éviter l'emploi d'hydrures mixtes [24], plus réactifs, de crainte de déshydrater XXXVII.

²⁵⁾ Température de la source 250–270°; température d'introduction des substances 150°; énergie du faisceau électronique 70 V; courant d'ionisation 20–60 μA .

Sur le plan *organoleptique*, les onze isocamphyl-cyclohexanols du tableau 4 ont été étudiés comparativement par un collège de quatre parfumeurs expérimentés^{a)}. De l'avis unanime de ces spécialistes dont nous résumons les conclusions dans le tableau 5, les isocamphyl-3-cyclohexanols axiaux *thréo* (XXIV) et *érythro* (XXIX) présentent bien les propriétés odorantes exceptionnelles et spécifiques observées antérieurement [1a, b]. Cinq des neuf autres isomères se révèlent pratiquement

Tableau 5. *Propriétés organoleptiques des isocamphyl-cyclohexanols*

^{a)} 0, pratiquement inodore; 1, odeur faiblement boisée; 2, odeur faible de santalol; 3, odeur très puissante du genre santalol. Très approximativement, 3 correspond à une intensité odorante valant 20 à 100 fois celle de 1.

^{b)} A, axial; E, équatorial; e, *érythro*; t, *thréo*.

Déterminations olfactives effectuées à la température ambiante sur « touches » de papier spécial.

inodores et quatre possèdent une odeur relativement faible, qualitativement plus ou moins différente de celle des isocamphyl-3-cyclohexanols axiaux.

Nous remercions MM. HANS WUEST et DOMINIQUE BERTHET de leur collaboration technique, le premier pour avoir effectué quelques expériences préliminaires, le second pour son habileté expérimentale remarquable qui a grandement facilité la réalisation de l'ensemble des présentes recherches. Nous exprimons enfin notre reconnaissance à la Direction de la Maison FIRMENICH & CIE, Genève, pour son aimable appui.

Partie expérimentale

Les déterminations physico-chimiques ont été effectuées au moyen des appareils suivants: spectromètre IR. PERKIN-ELMER N° 125 à double faisceau (avec lequel nous avons mesuré les spectres sur les substances liquides pures, ou sur les solides dispersés dans le KBr); spectromètre de masse ATLAS N° CH4 IV-58 (ATLAS-WERKE AG, Bremen); appareil VARIAN A-60 pour la RMN.

[standard interne $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$, solvant CCl_4]; chromatographe PERKIN-ELMER N° 881 pour les chromatographies en phase gazeuse. Les F. sont non corrigés.

A. (\pm)-Isocamphyl-2-cyclohexanols axiaux *érythro* (IX) et *thréo* (X). - Hydrogénérer 47,1 g de (\pm)-*o*-isocamphylphénol (VII) [11], F. 76-78°, en présence de 2,35 g de PtO_2 dans 170 ml d'acide acétique glacial. Après 5 h à 20°, l'absorption d'hydrogène s'arrête à 108% de la théorique. Filtrer le catalyseur, éliminer l'acide acétique sous vide; reprendre le concentrat dans l'éther anhydre, traiter 20 min à 20° par un excès de LiAlH_4 . Isoler les isocamphyl-2-cyclohexanols bruts (48,5 g) de la manière habituelle. Un échantillon du produit obtenu, acétyle dans les conditions décrites ci-dessous puis étudié par chromatographie en phase gazeuse, conduit aux résultats du tableau 6.

Tableau 6. Analyse par chromatographie en phase gazeuse du mélange des isocamphyl-2-cyclohexanols bruts acétyle

| Constituants | % | R. a) |
|---|----|-------|
| Isocamphyl-cyclohexane (VIII) | 15 | 1,00 |
| Isocamphyl-2-cyclohexanol axial <i>érythro</i> (IX) (acétate) | 29 | 3,94 |
| Isocamphyl-2-cyclohexanol axial <i>thréo</i> (X) (acétate) | 33 | 4,58 |
| Isocamphyl-2-cyclohexanol équatorial <i>thréo</i> (XI) (acétate) | 14 | 4,85 |
| Isocamphyl-2-cyclohexanol équatorial <i>érythro</i> (XII) (acétate) | 9 | 5,21 |

a) Temps de rétention relatifs, carbowax 15%, 180°, colonne de 5 m.

Tableau 7. Chromatographie (alumine) de 48,5 g d'isocamphyl-2-cyclohexanols bruts^{a)}

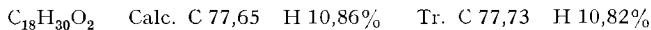
| Fraction | Solvant | ml | g élués | |
|----------|----------------------------|-------|-------------|------------------------------|
| 1 | benzène | 400 | 2,9 | |
| 2 | benzène | 200 | 2,3 | |
| 3 | benzène | 200 | 2,3 | |
| 4 | benzène | 7000 | 11,3 | |
| 5 | benzène/éther 1:1 | 3000 | 7,9 | cyclohexanols axiaux |
| 6 | benzène/éther 1:3 | 2000 | 1,3 | |
| 7 | éther | 2500 | 3,3 | |
| 8 | éther/acétate d'éthyle 3:1 | 500 | 2,6 | |
| 9 | éther/acétate d'éthyle 3:1 | 500 | 5,3 | |
| 10 | éther/acétate d'éthyle 3:1 | 500 | 2,7 | |
| 11 | éther/acétate d'éthyle 1:3 | 500 | 0,9 | |
| 12 | éther/acétate d'éthyle 1:3 | 1500 | 1,8 | cyclohexanols équatoriaux |
| 13 | alcool éthylique | 2000 | 4,0 | |
| | | Bilan | 48,6 (100%) | |

a) Fractionnement suivi par chromatographie sur couche mince (silicagel G, benzène/butanone 4:1, acide phosphomolybdique).

Chromatographier les isocamphyl-2-cyclohexanols bruts sur 1250 g d'alumine (neutre, activité I) comme indiqué dans le tableau 7. Réunir et distiller sous 0,001 Torr les fractions 2 à 8 de cette chromatographie: fr. 1 Eb. 99-103°, 1,311 g; fr. 2 Eb. 103-110°, 26,248 g; fr. 3 Eb. 110°, 3,314 g. La fraction 2 représente les isocamphyl-2-cyclohexanols axiaux *érythro* (IX) et *thréo* (X): IR.: $\nu = 950, 980 \text{ (C-O), } 3400 \text{ cm}^{-1} (\text{OH})$; SM.: ion moléculaire $m/e 236$; RMN.: $\delta = 3,8-4,1$ (1 H, *m*, $-\text{CH}_2\text{O}$ équatorial).

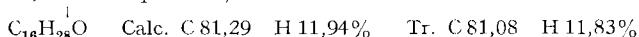
Acétylation selon [32]: mélanger 8,42 g (35,6 mmoles) de la fr. 2 précédente avec 6,3 g (52 mmoles) de N,N-diméthylaniline, agiter, introduire rapidement 3,3 g (42 mmoles) de chlorure d'acétyle à 35°, porter 45 min à 50°, abandonner le tout 3 jours à 20°. Reprendre à l'éther en pré-

sence d'acide sulfurique à 10%, traiter comme d'habitude, distiller l'extrait neutre obtenu: Eb. 103°/0,001 Torr, 9,611 g (97%). L'examen du produit par chromatographie en phase gazeuse dans les conditions déjà décrites (tableau 6) montre qu'il s'agit d'un mélange des acétates des isocamphyl-2-cyclohexanols axiaux *érythro* (IX, 50,7%) et *thréo* (X, 49,3%); $d_4^{20} = 0,9953$; $n_D^{20} = 1,4831$; IR.: $\nu = 1240$ ($\text{CH}_3\text{COO}-$) et 1740 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$); SM.: ion moléculaire m/e 278, ion principal m/e 43; RMN.: $\delta = 0,8-1,0$ (9 H, $s+d$), 1,0-1,9 (17 H, m), 1,97 (3 H, s), 4,9-5,3 (1 H, $m+m$).

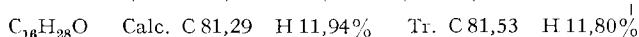


Fractionner ces acétates sous 0,001 Torr au moyen d'une colonne à bande tournante de haute efficacité²⁶⁾. Trois distillations successives permettent de séparer jusqu'à 70% du mélange initial (Eb. 94°) en ses deux constituants respectifs lesquels cristallisent à l'état pur. L'acétate de l'isocamphyl-2-cyclohexanol axial *érythro* (IX) distille en premier et présente les propriétés suivantes après purification complémentaire par cristallisation dans l'alcool éthylique à 0°: F. 59,5-60,5°; IR.: $\nu = 1240$ ($\text{CH}_3\text{COO}-$) et 1740 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$); SM.: ion moléculaire m/e 278, ion principal m/e 43; RMN.: $\delta = 0,8-1,0$ (9 H, $s+d$), 1,0-1,9 (17 H, m), 1,99 (3 H, s), 5,16 (1 H, m étroit). L'acétate de l'isocamphyl-2-cyclohexanol axial *thréo* (X) distille en second lieu et présente des caractéristiques très voisines: F. 34-36°; IR.: $\nu = 1240$ ($\text{CH}_3\text{COO}-$) et 1740 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$); SM.: ion moléculaire m/e 278, ion principal m/e 43; RMN.: $\delta = 0,7-1,0$ (9 H, $s+d$), 1,0-1,9 (17 H, m), 1,99 (3 H, s), 5,03 (1 H, m étroit). Réduire ces deux acétates de la manière habituelle au moyen de LiAlH_4 [33]. On obtient ainsi, respectivement:

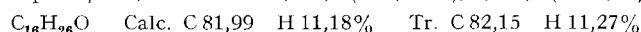
1. *L'isocamphyl-2-cyclohexanol axial érythro (IX)*, F. 84,5-86,5° après recristallisation éthéro-pétrolique à 0°; IR.: $\nu = 950, 980$ ($\text{C}-\text{O}$), 3400 cm^{-1} (OH); SM.: ion moléculaire m/e 236, ion principal m/e 81; RMN.: $\delta = 0,85$ (3 H, s), 0,85 (3 H, d , $J = 6$ cps), 0,93 (3 H, s), 0,93-2,0 (18 H, m), 3,97 (1 H, m étroit, $-\text{CH}-\text{O}$ équatorial).



2. *L'isocamphyl-2-cyclohexanol axial thréo (X)*, F. 84-86° après recristallisation éthéro-pétrolique à 0°; IR.: $\nu = 950, 980$ ($\text{C}-\text{O}$), 3300 cm^{-1} (OH); SM.: ion moléculaire m/e 236, ion principal m/e 218; RMN.: $\delta = 0,7-1,0$ (9 H, $s+d$), 1,0-2,1 (18 H, m), 3,90 (1 H, m étroit, $-\text{CH}-\text{O}$ équatorial).

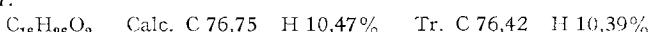


B. Dégradation des isocamphyl-2-cyclohexanols axiaux *érythro* (IX) et *thréo* (X) en isocamphanol XV. – 1. Dissoudre 25,2 g (106 mmoles) du mélange 1:1 (fractions 2-8 de la chromatographie tableau 7) des isocamphyl-2-cyclohexanols axiaux *érythro* (IX) et *thréo* (X) dans 40 ml d'éther, ajouter à +10° en agitant une solution de 10,6 g de dichromate de sodium hydraté dans 8 g d'acide sulfurique concentré, complétée à 50 ml avec de l'eau [16]. Laisser agiter 5 jours à 20°, extraire à l'éther et traiter comme d'habitude. On obtient 25,8 g (103%) de produit brut dont un échantillon, purifié par chromatographie et distillation, présente les propriétés suivantes: Eb. 95-98°/0,001 Torr; $d_4^{20} = 0,9914$; $n_D^{20} = 1,4962$; IR.: $\nu = 1705 \text{ cm}^{-1}$ ($\text{C}=\text{O}$); SM.: ion moléculaire m/e 234, ion principal m/e 98; RMN.: $\delta = 0,7-1,2$ (9 H, $s+d$), 1,2-2,5 (17 H, m).



Il s'agit du mélange env. 1:1 des isocamphyl-2-cyclohexanones *érythro* (XVIII) et *thréo* (XIX).

2. Agiter 15 jours à 20° 14,1 g (60 mmoles) du mélange précédent avec 15,2 g (75 mmoles) d'acide *m*-chloroperoxybenzoïque (pureté env. 85%) dans 140 ml de chloroforme. Filtrer, rincer le précipité à l'éther de pétrole (Eb. 30-50°), concentrer le filtrat, reprendre le résidu à l'éther, laver avec carbonate de sodium à 5% et eau. On obtient 16,1 g (107%) de produit brut. Après recristallisation éthéro-pétrolique, F. 73-76°; IR.: $\nu = 1720 \text{ cm}^{-1}$ ($\text{C}=\text{O}$); SM.: ion moléculaire m/e 250; RMN.: $\delta = 0,7-1,0$ (9 H, $s+d$), 1,0-2,2 (14 H, m), 2,2-2,7 (2 H, m), 3,4-4,1 (1 H, m). Il s'agit de l'*ε-lactone XIII*.



3. Porter 2 h $1\frac{1}{2}$ à reflux un mélange de 8,5 g (34 mmoles) de lactone XIII, 2,85 g (51 mmoles) de potasse caustique, 30 ml d'eau et 20 ml d'alcool éthylique. Evaporer l'alcool sous vide, reprendre à l'éther, isoler la fraction acide de la manière habituelle. On obtient après cristallisation dans un

²⁶⁾ «Auto-annular teflon spinning band distillation system», NESTER/FAUST CORP., Newark, Delaware, USA.

mélange hexane/benzène 7,7 g (84,5%) de produit F. 86-88°; IR.: $\nu = 1720$ (C=O), env. 2300-3600 cm^{-1} (OH chélaté); SM.: ion moléculaire m/e 268 (faible); RMN.: $\delta = 0,7\text{-}1,1$ (9 H, $s+d$), 1,1-2,0 (14 H, m), 2,0-2,5 (2 H, t déformé), 3,0-3,5 (1 H, m), 6,68 (2 H, s) (solvant: exceptionnellement $\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_3$ Calc. C 71,60 H 10,52% Tr. C 71,74 H 10,61%

Il s'agit de l'*ε-hydroxy-acide* apparenté à la lactone XIII. L'*ester méthylique XIV* correspondant, obtenu avec un rendement de 98,5% par l'action d'un excès de diazométhane en solution éthérrée, présente les propriétés suivantes: Eb. 145-148°/0,001 Torr; $d_4^{20} = 1,0174$; $n_D^{20} = 1,4823$; IR.: $\nu = 1730$ (C=O), 3450 cm^{-1} (OH); SM.: ion $M - 18$ m/e 264; RMN.: $\delta = 0,7\text{-}1,1$ (9 H, $s+d$), 1,1-2,0 (14 H, m), 2,0-2,6 (3 H, m), 2,6-3,4 (1 H, m), 3,60 (3 H, s).

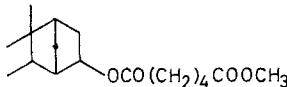
$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_3$ Calc. C 72,30 H 10,71% Tr. C 72,56 H 10,64%

4. Dissoudre 7,32 g (26 mmoles) d'*hydroxy-ester XIV* dans 10 ml d'éther, introduire à +15°, en agitant, une solution de 2,6 g de dichromate de sodium hydraté dans 1,95 g d'*acide sulfurique concentré*, complétée à 13 ml avec de l'eau. Laisser agiter 36 h à 20°, extraire à l'éther et traiter comme d'habitude. On obtient 6,7 g (92%) de produit brut ou 4,15 g (57%) après purification par chromatographie silicique: Eb. 134-142°/0,001 Torr; $d_4^{20} = 1,0318$; $n_D^{20} = 1,4783$; IR.: $\nu = 1700$, 1725 cm^{-1} (2 C=O); SM.: ion moléculaire m/e 280; RMN.: $\delta = 0,88$ (3 H, s), 0,88 (3 H, d , $J = 6$ cps), 0,98 (3 H, s), 1,1-2,0 (11 H, m), 2,0-2,7 (5 H, m), 3,62 (3 H, s).

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3$ Calc. C 72,82 H 10,06% Tr. C 72,90 H 10,03%

Il s'agit du *céto-ester* correspondant à l'*hydroxy-ester XIV*. L'*oxydation* de ce dernier peut aussi bien s'effectuer au moyen du réactif de Poos *et al.* (CrO_3 /pyridine) [34], qui n'*épimérisé* pas le centre asymétrique en α du groupe cétonique formé.

5. Agiter 1 mois à 20° 5,235 g (18,7 mmoles) du *céto-ester* précédent et 4,2 g (20,7 mmoles) d'*acide m-chloroperoxybenzoïque* à 85% dans 45 ml de chloroforme. Filtrer, rincer le précipité à l'éther de pétrole (Eb. 30-50°), concentrer le filtrat, reprendre le résidu à l'éther, laver avec soude caustique à 5% et eau, concentrer, distiller sous 0,001 Torr. On obtient 4,99 g (90%) de produit Eb. 130° représentant l'*adipate mixte d'isocamphanyle et de méthyle XXXVII*; $d_4^{20} = 1,035$; $n_D^{20} =$



XXXVIII

1,4718; IR.: $\nu = 1725$ cm^{-1} (C=O); SM.: ion moléculaire faible m/e 296, ion principal m/e 143 ($M - 153$, perte du radical isocamphanyloxy-); RMN.: $\delta = 0,7\text{-}1,1$ (9 H, $s+d$), 1,1-2,0 (11 H, m), 2,0-2,6 (4 H, m), 3,62 (3 H, s), 4,4-4,7 (1 H, m). - Introduire au reflux une solution de 447 mg (1,50 mmole) de XXXVIII dans 2,5 ml d'éther anhydre sur un mélange agité de 150 mg de LiAlH_4 avec 2 ml du même solvant. Maintenir 2 h à reflux, abandonner 2 h à 20°, traiter comme d'habitude. On obtient 219 mg (94%) de produit homogène à l'examen par chromatographie en phase gazeuse et sur couche mince; Eb. 99-100°/10 Torr; F. env. 33°²⁷⁾; IR.: $\nu = 1040$ (C-O), 3350 cm^{-1} (OH); SM.: ion moléculaire m/e 154, ion principal m/e 95; RMN.: $\delta = 0,89$ (9 H, s apparent), 1,0-2,3 (7 H, m), 3,5-3,8 (2 H, m).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$ Calc. C 77,86 H 11,76% Tr. C 77,85 H 11,64%

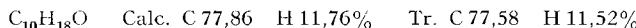
Il s'agit de l'*hydroxy-5-exo-isocamphane exo (XV)* dont la configuration résulte des deux expériences suivantes:

a) Introduire une solution de 534 mg (3,46 mmoles) d'*isocamphanol XV* dans 2 ml de pyridine anhydre sur un mélange agité de 536 mg (5,36 mmoles) de CrO_3 dans 6 ml de même solvant [34]. Laisser agiter 30 min à 0°, une nuit à 20°, reprendre dans 30 ml d'eau, traiter comme d'habitude. On obtient 525 mg (99%) d'*exo-isocamphanone XVI* brute, purifiée par sublimation à 70°/15 Torr;

27) F. 47° selon HACKER *et al.* [35]. Les F. peu élevés sont difficiles à déterminer avec précision dans cette série.

F. 69–71°²⁸⁾; IR.: $\nu = 1740 \text{ cm}^{-1}$ (C=O); SM.: ion moléculaire m/e 152, ion principal m/e 108; RMN.: $\delta = 0,99$ (3 H, d, $J = 6$ cps), 1,04 (6 H, s), 1,2–1,8 (2 H, m), 1,8–2,3 (5 H, m). Cette substance est parfaitement identique à l'*exo*-isocamphanone XVI *authentique* [1a], ce qui démontre la configuration *exo* du méthyle secondaire de XV.

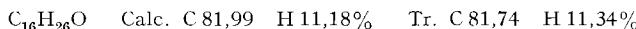
b) Introduire au reflux une solution de 332 mg (2,18 mmoles) d'*exo*-isocamphanone XVI dans 2,5 ml d'éther anhydre sur une suspension agitée de 33 mg (0,87 mmole) de LiAlH₄ dans 2 ml de même solvant. Maintenir 2 h à reflux, traiter comme d'habitude. On obtient 389 mg d'*endo*-isocamphanol XVII²⁹⁾ brut. Après purification par chromatographie silicique et double sublimation à 110°/10 Torr, F. 105° (litt.: F. 101° [35]); RMN.: $\delta = 0,84$ (3 H, d, $J = 6$ cps), 0,89 (3 H, s), 1,04 (3 H, s), 1,1–2,2 (7 H, m), 2,7 (1 H, s, OH), 3,9–4,2 (1 H, m).



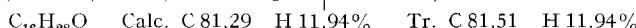
L'isocamphanol *endo* (XVII) diffère nettement du stéréo-isomère *exo* (XV) résultant de la dégradation des isocamphyl-2-cyclohexanols axiaux IX et X, tant par ses F. et propriétés spectrales que par son comportement chromatographique sur couche mince (Rf XV = 0,60, XVII = 0,70; silicagel G, benzène/butanone 4:1, acide phosphomolybdique). Ce résultat achève de démontrer la configuration entièrement *exo* de XV.

6. L'ensemble de la dégradation précédente (B, 1–5) peut également être exécuté sans qu'on n'isole ni purifie aucun des intermédiaires. Dans ces conditions, on obtient un rendement global de 70% en isocamphanol XV pur à partir du mélange initial (env. 1:1) des isocamphyl-2-cyclohexanols axiaux *thréo* (X) et *érythro* (IX).

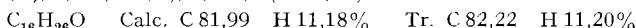
C. (\pm)-Isocamphyl-2-cyclohexanols équatoriaux *érythro* (XII) et *thréo* (XI). – 1. L'oxydation de l'isocamphyl-2-cyclohexanol axial *érythro* (IX) par la méthode de BROWN & GARG [16] livre la cyclohexanone correspondante XVIII avec un rendement de 76%; Eb. 95°/0,001 Torr; $d_4^{20} = 0,9868$; $n_D^{20} = 1,4965$; IR.: $\nu = 1700 \text{ cm}^{-1}$ (C=O); SM.: ion moléculaire m/e 234; RMN.: $\delta = 0,82$ (3 H, d, $J = 6$ cps), 0,84 (3 H, s), 0,92 (3 H, s), 1,0–2,5 (17 H, m).



Réduite quantitativement au moyen de LiAlH₄ dans l'éther, cette cétone conduit à un mélange env. 2:1 d'isocamphyl-2-cyclohexanols *érythro* axial (IX) et équatorial (XII). Isoler ce dernier épimère par chromatographie sur alumine en présence de benzène contenant une proportion croissante d'acétate d'éthyle, ou éventuellement par chromatographie préparative en phase gazeuse³⁰⁾. Après recristallisation éthéro-pétrolique à 0°, l'isocamphyl-2-cyclohexanol équatorial *érythro* (XII) présente les propriétés suivantes: F. 81,5–84°; IR.: $\nu = 1050$ (C=O), 3350 cm^{-1} (OH); SM.: ion moléculaire m/e 236; RMN.: $\delta = 0,84$ (3 H, d, $J = 6$ cps), 0,87 (3 H, s), 0,97 (3 H, s), env. 1,0–2,2 (18 H, m), 3,30 (1 H, m large, -CH₂O axial).



2. En répétant les opérations précédentes à partir de l'isocamphyl-2-cyclohexanol axial *thréo* (X), on obtient l'isocamphyl-2-cyclohexanone *thréo* (XIX), Eb. 95°/0,001 Torr; $d_4^{20} = 0,9944$; $n_D^{20} = 1,4966$; IR.: $\nu = 1700 \text{ cm}^{-1}$ (C=O); SM.: ion moléculaire m/e 234; RMN.: $\delta = 0,83$ (3 H, d, $J = 6$ cps), 0,84 (3 H, s), 0,97 (3 H, s), 1,0–2,5 (17 H, m).



On obtient ensuite l'isocamphyl-2-cyclohexanol équatorial *thréo* (XI), F. 52,5–54° après recristallisation éthéro-pétrolique à 0°; IR.: $\nu = 1050$ (C=O), 3350 cm^{-1} (OH); SM.: ion moléculaire m/e 236; RMN.: $\delta = 0,83$ (3 H, d, $J = 6$ cps), 0,84 (3 H, s), 0,95 (3 H, s), env. 1,0–2,3 (17 H, m), 2,95 (1 H, s, OH), 3,35 (1 H, m large, -CH₂O axial).



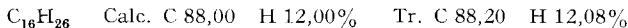
D. (\pm)-Isocamphyl-3-cyclohexanol axial *thréo* (XXIV). – 1. Pyrolyse de l'acétate de l'isocamphyl-2-cyclohexanol axial *thréo* (X). L'appareil à pyrolyse, en silice, se compose d'un ballon

²⁸⁾ Voir ²⁷⁾. L'*exo*-isocamphanone XVI: F. 68° selon HACKER *et al.* [35], F. 81–83° selon KHEIFITS *et al.* [36], F. 74° selon DEMOLE [1a]. L'*endo*-isocamphanone: F. 109° [1a].

²⁹⁾ La configuration *endo* de l'OH de XVII est déduite du fait établi [37] que l'hydrure s'additionne préférentiellement en *exo* sur les bicyclo[2.2.1]heptanones telles que XVI.

³⁰⁾ Carbowax 5%, 200°, colonne préparative de 3,5 m.

de 50 ml chauffé à 300° et surmonté d'une colonne de 55 cm (diamètre 1,5 cm), elle-même portée à 490–500°. On opère sous 10 Torr, introduit progressivement l'acétate de X (env. 3 g/h) dans le ballon, et recueille les produits de pyrolyse à la sortie de la colonne. Le pyrolysat contient une proportion non négligeable d'acétate inchangé, que l'on sépare de l'éthylénique formé par filtration sur une colonne d'alumine (activité I, neutre) en présence d'éther de pétrole (Eb. 30–50°) suivi d'acétate d'éthyle; on pyrolyse ensuite l'acétate ainsi récupéré. Après trois recyclages semblables, le rendement global de la pyrolyse atteint 90% en *isocamphyl-3-cyclohexène thréo* (XX), Eb. 79°/0,001 Torr; $d_4^{20} = 0,9383$; $n_D^{20} = 1,5029$; SM.: ion moléculaire *m/e* 218; RMN.: $\delta = 0,83$ (3 H, *d*, $J = 6$ cps), 0,85 (3 H, *s*), 0,92 (3 H, *s*), env. 1,0–2,1 (15 H, *m*), 5,55 (2 H, *s* élargi).



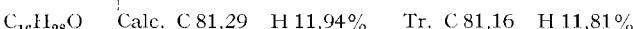
D'après l'examen par chromatographie en phase gazeuse (silicone 15%, 200°, colonne de 5 m) l'éthylénique XX contient environ 2% d'*isomère trisubstitué* XXI.

2. *Epoxydation de l'isocamphyl-3-cyclohexène thréo* (XX). Mélanger et agiter 20 h à 20° 4,8 g (22 mmoles) d'*isocamphyl-3-cyclohexène thréo* (XX) avec 5,09 g (25 mmoles) d'acide *m*-chloroperoxybenzoïque (pureté env. 85%) dans 50 ml de chloroforme. Filtrer, rincer le précipité à l'éther de pétrole (Eb. 30–50°), concentrer le filtrat, reprendre le résidu à l'éther de pétrole, laver avec carbonate de sodium à 10% et soude caustique à 2%, traiter comme d'habitude. On obtient 5,10 g (99%) d'un mélange d'époxydes *cis* (XXII) (40,6%), *trans* (XXIII) (57,4%), et trisubstitué (XXXVI) (2%), séparables par chromatographie semi-préparative en phase gazeuse (TCEP¹⁸) 15%, 160°, colonne de 2,5 m). L'*époxyde cis* XXII présente les propriétés suivantes: SM.: ion moléculaire *m/e* 234; RMN.: $\delta = 0,84$ (3 H, *d*, $J = 6$ cps), 0,87 (3 H, *s*), 0,98 (3 H, *s*), env. 1,0–2,2 (15 H, *m*), 2,95 (2 H, *m* étroit). Le stéréo-isomère *trans* XXIII présente d'autre part les caractéristiques suivantes: SM.: ion moléculaire *m/e* 234; RMN.: $\delta = 0,84$ (3 H, *d*, $J = 6$ cps), 0,87 (3 H, *s*), 0,95 (3 H, *s*), env. 1,0–2,3 (15 H, *m*), 2,65 (1 H, *d*, $J = 3,5$ cps), 2,92 (1 H, *m*).

3. *Réduction des époxydes XXII et XXIII selon [24]*. Dissoudre 94 mg (0,70 mmole) de chlorure d'aluminium dans 3,5 ml d'éther anhydre (0°), ajouter 81 mg (2,13 mmoles) de LiAlH₄. Agiter, refroidir à 0°, introduire 735 mg (3,13 mmoles) d'époxyde dissous dans 6,5 ml d'éther anhydre. Laisser agiter 2 h à 20°, 20 min à reflux, 2 h à 20°, traiter comme d'habitude en décomposant avec chlorure d'ammonium. On obtient 782 mg d'un mélange de cyclohexanols bruts analysable par chromatographie en phase gazeuse (carbowax 5%, 200°, colonne de 2,5 m).

Réduit dans ces conditions, l'*époxyde cis* XXII fournit 87% d'*isocamphyl-2-cyclohexanol axial thréo* (X), 10% d'*isocamphyl-3-cyclohexanol équatorial thréo* (XXV) et 3% d'*isocamphyl-3-cyclohexanol axial thréo* (XXIV). L'*époxyde trans* XXIII fournit d'autre part 82,7% d'*isocamphyl-3-cyclohexanol axial thréo* (XXIV), 15% d'*isocamphyl-2-cyclohexanol équatorial thréo* (XI), 2% d'*isocamphyl-3-cyclohexanol équatorial thréo* (XXV) et 0,3% d'*isocamphyl-2-cyclohexanol axial thréo* (X).

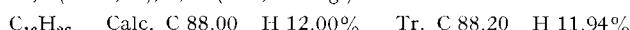
Effectuée dans un but préparatif, la réduction identique de 4,63 g (19,8 mmoles) d'un *mélange* d'*époxydes cis* XXII (41,5%) et *trans* XXIII (58,5%) conduit à 4,5 g (96%) de cyclohexanols. Par chromatographie sur alumine (activité I, neutre) en présence de benzène contenant une proportion croissante d'acétate d'éthyle, on isole de ce produit 676 mg d'*isocamphyl-3-cyclohexanol axial thréo* (XXIV) pur: F. 91–93° après recristallisation éthéro-pétrolique à 0°; IR.: $\nu = 970$ –1000 (C=O), 3300 cm^{-1} (OH); SM.: ion moléculaire *m/e* 236; RMN.: $\delta = 0,6$ –2,2 (26 H, *m*), 2,77 (1 H, *s*, OH), 3,97 (1 H, *m* étroit, $-\text{CH}_2\text{O}$ équatorial).



L'*isocamphyl-2-cyclohexanol axial thréo* (X) isolé en tête de cette même chromatographie se révèle identique à la première préparation effectuée sous A.

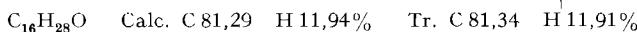
E. (\pm)-Isocamphyl-3-cyclohexanol axial érythro (XXIX). — On répète les opérations précédentes (D, 1–3) à partir de l'acétate de l'*isocamphyl-2-cyclohexanol axial érythro* (IX) et obtient successivement:

1. *L'isocamphyl-3-cyclohexène érythro* (XXVI), Eb. 74°/0,001 Torr; $d_4^{20} = 0,9343$; $n_D^{20} = 1,5033$; SM.: ion moléculaire *m/e* 218; RMN.: $\delta = 0,83$ (3 H, *d*, $J = 5,5$ cps), 0,85 (3 H, *s*), 0,91 (3 H, *s*), env. 1,0–2,1 (15 H, *m*), 5,62 (2 H, *s* élargi).



2. Les époxydes *cis* XXVII (43,1%), *trans* XXVIII (54,9%) et trisubstitué XXXVI (2%). L'époxyde *cis* XXVII présente les propriétés suivantes: SM.: ion moléculaire *m/e* 234; RMN.: $\delta = 0,87$ (3 H, *d*, $J = 6$ cps), 0,87 (3 H, *s*), 0,94 (3 H, *s*), env. 1,0–2,0 (15 H, *m*), 2,97 (2 H, *m* étroit). L'époxyde *trans* XXVIII peut être isolé et purifié par cristallisation fractionnée du mélange dans l'alcool éthylique à 0°: F. 58,5–59,5°; SM.: ion moléculaire *m/e* 234; RMN.: $\delta = 0,87$ (3 H, *d*, $J = 5,5$ cps), 0,87 (3 H, *s*), 0,93 (3 H, *s*), env. 1,0–2,0 (15 H, *m*), 2,77 (1 H, *d*, $J = 3,5$ cps), env. 2,90 (1 H, *m*). $C_{16}H_{26}O$ Calc. C 81,99 H 11,18% Tr. C 82,21 H 11,29%

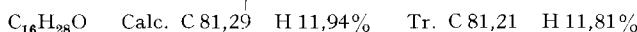
3. *L'isocamphyl-3-cyclohexanol axial érythro (XXIX)*, F. 92,5–94,5° après recristallisation éthéro-pétroliques à 0°; IR.: $\nu = 970, 980$ (C=O), 3300 cm^{-1} (OH); SM.: ion moléculaire *m/e* 236; RMN.: $\delta = 0,6$ –2,1 (26 H, *m*), 2,88 (1 H, *s*, OH), 3,94 (1 H, *m* étroit, $-\text{CH}_2\text{O}$ équatorial).



La réduction [24] des époxydes érythro *cis* XXVII et *trans* XXVIII procède avec une stéréospécificité comparable à celle déjà observée dans la série *thréo* (D, 3). Voir les tableaux 2 et 3, partie théorique, pour les résultats détaillés.

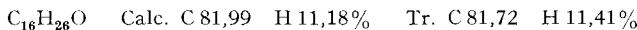
F. (\pm)-Isocamphyl-3-cyclohexanols équatoriaux *thréo* (XXV) et *érythro* (XXX). – 1. L'oxydation d'un mélange d'isocamphyl-3-cyclohexanols *thréo*, équatorial (XXV) et axial (XXIV)³¹⁾, avec le réactif de Poos *et al.* [34], livre 97% d'*isocamphyl-3-cyclohexanone thréo* (XXXI), Eb. 91–95°/0,001 Torr; $d_4^{20} = 0,9891$; $n_D^{20} = 1,4982$; IR.: $\nu = 1705\text{ cm}^{-1}$ (C=O); SM.: ion moléculaire *m/e* 234; RMN.: $\delta = 0,84$ (3 H, *d*, $J = 5,5$ cps), 0,85 (3 H, *s*), 0,92 (3 H, *s*), env. 1,0–2,7 (17 H, *m*). $C_{16}H_{26}O$ Calc. C 81,99 H 11,18% Tr. C 81,89 H 11,08%

2. Réduire l'*isocamphyl-3-cyclohexanone thréo* (XXXI) par le sodium et l'alcool éthylique [27]. On obtient environ 90% d'un mélange d'*isocamphyl-3-cyclohexanol thréo* équatorial (XXV, 85%) et axial (XXIV, 15%), séparables par chromatographie préparative en phase gazeuse³⁰⁾. Ainsi purifié, l'*isocamphyl-3-cyclohexanol thréo équatorial* (XXV) présente les propriétés suivantes: F. 100–103°; IR.: $\nu = 1040$ (C=O), 3300 cm^{-1} (OH); SM.: ion moléculaire *m/e* 236; RMN.: $\delta = 0,6$ –2,2 (26 H, *m*), 3,40 (1 H, *m* large, $-\text{CH}_2\text{O}$ axial), 3,55 (1 H, *s*, OH).

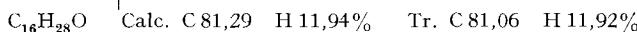


3. Répéter les deux opérations précédentes (F, 1–2) à partir d'un mélange d'*isocamphyl-3-cyclohexanols érythro équatorial* (XXX) et axial (XXIX). On obtient successivement:

a) *L'isocamphyl-3-cyclohexanone érythro (XXXII)*, Eb. 95°/0,001 Torr; $d_4^{20} = 0,9903$; $n_D^{20} = 1,4988$; IR.: $\nu = 1705\text{ cm}^{-1}$ (C=O); SM.: ion moléculaire *m/e* 234; RMN.: $\delta = 0,85$ (3 H, *d*, $J = 5,5$ cps), 0,87 (3 H, *s*), 0,94 (3 H, *s*), env. 1,0–2,7 (17 H, *m*).

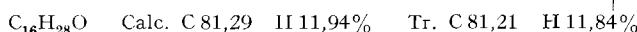


b) *L'isocamphyl-3-cyclohexanol équatorial érythro (XXX)*, F. 62–64°; IR.: $\nu = 1020$ –1040 (C=O), 3300 cm^{-1} (OH); SM.: ion moléculaire *m/e* 236; RMN.: $\delta = 0,6$ –2,2 (26 H, *m*), 3,0 (1 H, *s*, OH), 3,35 (1 H, *m* large, $-\text{CH}_2\text{O}$ axial).



G. (\pm)-Isocamphyl-4-cyclohexanols axial (XXXIV) et équatorial (XXXV). – Hydrogénier 4,5 g (19,5 mmoles) de (\pm)-*p*-isocamphylphénol (XXXIII) [11], F. 98–99°, en présence de 0,225 g de PtO₂ dans 16 ml d'acide acétique glacial. Après 10 h à 20°, l'absorption d'hydrogène s'arrête à 120% de la théorie. On obtient après traitement habituel 5,30 g de produit hydrogéné brut comprenant 28% d'*isocamphyl-4-cyclohexanol axial* (XXXIV), 37% de stéréo-isomère équatorial XXXV et 35% d'*isocamphyl-cyclohexane* (VIII), séparable par chromatographie en phase gazeuse³⁰⁾ ou sur alumine (neutre, activité 1, benzène contenant une proportion croissante d'acétate d'éthyle).

Propriétés de l'*isocamphyl-4-cyclohexanol axial* (XXXIV): F. 86,5–88,5° après recristallisation éthéro-pétroliques à 0°; IR.: $\nu = 950$ –970 (C=O), 3250 cm^{-1} (OH); SM.: ion moléculaire *m/e* 236; RMN.: $\delta = \text{env. } 0,6$ –2,2 (26 H, *m*), 3,25 (1 H, *s*, OH), 3,87 (1 H, *m* étroit, $-\text{CH}_2\text{O}$ équatorial).



³¹⁾ Ce mélange d'épimères représente la fraction finale de la chromatographie sur alumine mentionnée au paragraphe D, 3.

Propriétés de l'*isocamphyl-4-cyclohexanol équatorial (XXXV)*: F. 74–77° après recristallisation éthero-pétrolique à 0°; IR.: $\nu = 1050$ (C=O), 3300 cm^{-1} (OH); SM.: ion moléculaire m/e 236; RMN.: $\delta = 0,6\text{--}2,2$ (26 H, *m*), 3,35 (1 H, *m* large, $-\text{CH}_2\text{O}$ axial), 3,90 (1 H, *s*, OH).

L'oxydation selon Poos *et al.* [34] des deux isocamphyl-4-cyclohexanols stéréo-isomères conduit à 70% d'*isocamphyl-4-cyclohexanone*: Eb. 105°/0,001 Torr; F. 41–44°; $d_4^{20} = 0,9886^{32}$; $n_D^{20} = 1,4993^{32}$; IR.: $\nu = 1710\text{ cm}^{-1}$ (C=O); SM.: ion moléculaire m/e 234; RMN.: $\delta = 0,84$ (3 H, *d*, $J = 5,5$ cps), 0,87 (3 H, *s*), 0,93 (3 H, *s*), env. 1,0–2,0 (13 H, *m*), 2,0–2,7 (4 H, *m*).



H. (\pm)-Isocamphyl-1-cyclohexanol (XXXVII). – Acétyler dans les conditions déjà décrites sous A les fractions 9 à 13 réunies de la chromatographie tableau 7 (rendement 95%).

- Pyrolyser les acétates équatoriaux ainsi obtenus, comme indiqué précédemment pour les épimères axiaux (D, 1). Cette opération livre 80 à 90% d'un mélange d'éthyléniques que l'on chromatographie sur 100 parties d'alumine (activité I, neutre) en présence d'hexane. L'*isocamphyl-1-cyclohexène (XXI, env. 66% du mélange)* est élué en tête du chromatogramme et présente les propriétés suivantes après distillation: Eb. 72°/0,001 Torr; $d_4^{20} = 0,9400$; $n_D^{20} = 1,5057$; SM.: ion moléculaire m/e 218; RMN.: $\delta = 0,84$ (3 H, *d*, $J = 5,5$ cps), 0,86 (3 H, *s*), 0,96 (3 H, *s*), 1,0–2,4 (16 H, *m*), 5,30 (1 H, *m*). $\text{C}_{16}\text{H}_{26} \quad \text{Calc. C } 88,00 \quad \text{H } 12,00\% \quad \text{Tr. C } 88,28 \quad \text{H } 12,02\%$

Agiter 24 h à 20° un mélange de 1,274 g (5,84 mmoles) d'*isocamphyl-1-cyclohexène (XXI)* avec 1,4 g (6,90 mmoles) d'acide *m*-chloroperoxybenzoïque (pureté env. 85%) dans 10 ml de chloroforme. Filtrer, rincer le précipité à l'éther de pétrole (Eb. 30–50°), concentrer le filtrat, reprendre le résidu à l'éther de pétrole, laver avec carbonate de sodium à 10% et soude caustique à 2%, traiter comme d'habitude. On obtient 1,286 g (94%) d'*époxyde XXXVI* pur; SM.: ion moléculaire m/e 234; RMN.: $\delta = 0,83$ (3 H, *d*, $J = 5,5$ cps), 0,84 (3 H, *s*), 0,92 (3 H, *s*), 1,0–2,1 (16 H, *m*), 2,81 (1 H, *d* apparent, $J = 12$ cps). Réduire 1,285 g (5,48 mmoles) d'*époxyde XXXVI* en présence de 250 mg (6,6 mmoles) de LiAlH_4 dans 15 ml de tétrahydrofurane anhydre. Après 3 h à 50°, traiter comme d'habitude. On obtient 1,231 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie préparative sur couche mince (plaques préparatives MERCK, silicagel F₂₅₄, épaisseur 2 mm, benzène/acétate d'éthyle 4:1). Cette séparation livre une première fraction (env. 20%) constituée d'*époxyde XXXVI* inchangé, suivie de l'*isocamphyl-1-cyclohexanol (XXXVII, env. 80%)*, F. 48–51°; SM.: ion moléculaire m/e 236; RMN.: $\delta = 0,84$ (3 H, *d*, $J = 5,5$ cps), 0,86 (3 H, *s*), 0,94 (3 H, *s*), 1,0–2,2 (19 H, *m*). $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O} \quad \text{Calc. C } 81,29 \quad \text{H } 11,94\% \quad \text{Tr. C } 81,53 \quad \text{H } 11,75\%$

Voir également le tableau 4 (p. 2076) pour la comparaison des propriétés générales des onze isocamphyl-cyclohexanols du présent travail.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] E. DEMOLE, a) *Helv.* 47, 319 (1964); b) *ibid.* 47, 1766 (1964).
- [2] W. F. ERMAN, *J. Amer. chem. Soc.* 86, 2887 (1964).
- [3] L. A. KHEIFITS, E. A. SIMANOVSKAYA, V. N. BELOV, P. V. IVANOV, E. S. SHAPIRO & M. YA. BRAINES, *Masloboino-Zhirovaya Prom.* 23, 35 (1957) [*Chem. Abstr.* 51, 17107d (1957)].
- [4] L. A. KHEIFITS & I. S. AULTSCHENKO, «Synthese der Riechstoffe aus Terpenphenolen», conférence donnée à Genève le 17 novembre 1966 par S. VOITKEVITSCH.
- [5] R. G. LEWIS, D. H. GUSTAFSON & W. F. ERMAN, *Tetrahedron Letters* 1967, 401.
- [6] G. BRIEGER, *Tetrahedron Letters* 1963, 2123; 1964, 541.
- [7] M. STOLL, *La France et ses Parfums* 8, 227 (1965).
- [8] J. E. AMOORE, *Proc. sci. Sect. Toilet Goods Assoc.*, Suppl. 37, 2 (1962); *Nature* 198, 271 (1963); *Ann. New York Acad. Sci.* 116, 467 (1964); B. FULLMAN, *Nature* 199, 912 (1963).
- [9] S. WINSTEIN & N. J. HOLNESS, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 5562 (1955).
- [10] R. S. CAHN, C. K. INGOLD & V. PRELOG, *Experientia* 12, 81 (1956); *Angew. Chem.* 78, 413 (1966).
- [11] L. A. KHEIFITS, G. I. MOLDOVANSKAYA, E. V. BROUN & V. N. BELOV, *Z. obsc. Khim.* 30, 1716 (1960) [*Chem. Abstr.* 55, 1681i (1961)].

³²) A l'état surfondu.

- [12] C. H. HASSALL, «Organic Reactions», vol. 9, p. 73, John Wiley & Sons, Inc., New York 1957.
- [13] A. M. KHAN, F. J. McQUILLIN & I. JARDINE, *J. chem. Soc. [C]* 1967, 136.
- [14] W. HÜCKEL & Y. RIAD, *Liebigs Ann. Chem.* 637, 37 (1960); D. H. R. BARTON, *J. chem. Soc.* 1953, 1036.
- [15] A. H. LEWIN & S. WINSTEIN, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 2464 (1962); E. L. ELIEL, M. H. GIANNI & T. H. WILLIAMS, *Tetrahedron Letters* 1962, 741; R. U. LEMIEUX, R. K. KULLNIG, H. J. BERNSTEIN & W. G. SCHNEIDER, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 6098 (1958).
- [16] H. C. BROWN & C. P. GARG, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 2952 (1961).
- [17] M. VAN GORKOM & G. E. HALL, *Quart. Rev.* 22, 14 (1968).
- [18] J. A. DALE & H. S. MOSHER, *J. Amer. chem. Soc.* 90, 3732 (1968).
- [19] H. L. GOERING, R. L. REEVES & H. H. ESPY, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 4926 (1956).
- [20] D. J. PASTO & F. M. KLEIN, *J. org. Chemistry* 33, 1468 (1968).
- [21] J. C. RICHER & C. FREPPEL, *Canad. J. Chemistry* 46, 3709 (1968).
- [22] R. H. BIBLE, JR., «Interpretation of Nuclear Magnetic Resonance Spectra», p. 18, Plenum Press, New York 1965.
- [23] M. KARPLUS, *J. chem. Physics* 30, 11 (1959); 33, 1842 (1960); *J. Amer. chem. Soc.* 85, 2870 (1963).
- [24] B. RICKBORN & J. QUARTUCCI, *J. org. Chemistry* 29, 3185 (1964).
- [25] A. FÜRST & PL. A. PLATTNER, *Helv.* 32, 275 (1949); E. EARL ROYALS & J. C. LEFFINGWELL, *J. org. Chemistry* 31, 1937 (1966).
- [26] N. A. LE BEL & G. G. ECKE, *J. org. Chemistry* 30, 4316 (1965); D. K. MURPHY, R. L. ALUMBAUGH & B. RICKBORN, *J. Amer. chem. Soc.* 91, 2649 (1969).
- [27] K. D. HARDY & R. J. WICKER, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 640 (1958); J. W. HUFFMAN & J. T. CHARLES, *J. Amer. chem. Soc.* 90, 6486 (1968).
- [28] W. HÜCKEL & D. RÜCKER, *Liebigs Ann. Chem.* 666, 30 (1963).
- [29] M. M. GREEN, R. J. COOK, W. RAYLE & E. WALTON, *Chem. Commun.* 1969, 81; M. M. GREEN & R. J. COOK, *J. Amer. chem. Soc.* 91, 2129 (1969); L. DOLEJS & V. HANUS, *Coll. czechoslov. chem. Commun.* 33, 332 (1968).
- [30] C. E. BRION & L. D. HALL, *J. Amer. chem. Soc.* 88, 3661 (1966).
- [31] V. I. ZARETSKII, N. S. WULFSON, V. G. ZAIKIN, L. M. KOGAN, N. E. VOISHVILLO & I. V. TORGOV, *Tetrahedron* 22, 1399 (1966); J. KARLINER, H. BUDZIKIEWICZ & C. DJERASSI, *J. org. Chemistry* 31, 710 (1966).
- [32] G. OHLOFF, *Helv.* 41, 845 (1958).
- [33] N. G. GAYLORD, «Reduction with Complex Metal Hydrides», p. 391, Interscience Publ., Inc., New York 1956.
- [34] G. I. POOS, G. E. ARTH, R. E. BEYLER & L. H. SARETT, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 422 (1953).
- [35] K. HACKER, G. KEICHER & K. H. MILLENBERGER, *Tetrahedron Letters* 1965, 2987.
- [36] L. A. KHEIFITS, G. I. MOLDOVANSKAYA & L. M. SHULOV, *Zh. organ. Khim.* 1, 1057 (1965) [Chem. Abstr. 63, 14914c (1965)].
- [37] E. L. ELIEL & D. NASIPURI, *J. org. Chemistry* 30, 3809 (1965).