

UNE γ -LACTONE D'UN TYPE RARE: L'ACIDE *TRANS* π -CAMPANIQUE

M.-J. BRIENNE et J. JACQUES

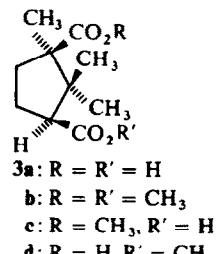
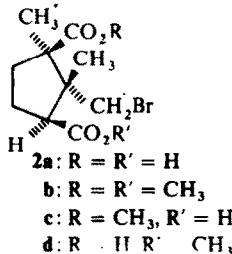
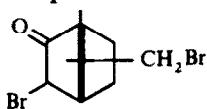
Laboratoire de Chimie organique des Hormones*, Collège de France, 11 place Marcelin Berthelot
Paris Vème

(Received in France 26 May 1970; Received in the UK for publication 2 June 1970)

Résumé—Selon Kipping et Pope (1896), l'acide π -bromocamphorique, traité par la soude se transforme en acide *trans* π -camphanique. On démontre que celui-ci possède la structure exceptionnelle d'une γ -lactone accolée en *trans* à un cycle pentagonal. Cette démonstration s'appuie sur diverses preuves chimiques, ainsi que sur une discussion détaillée du dichroïsme circulaire de divers dérivés apparentés.

Abstract—According to Kipping and Pope (1896), treatment of π -bromocamphoric acid by an equivalent of alkali leads to *trans* π -camphanic acid. We prove that this compound has the exceptional structure of a γ -lactone *trans*-fused with a 5-membered ring. This demonstration is supported by chemical evidence and discussion of CD of various related derivatives.

LE (+) α,π -DIBROMOCAMPHRE, préparé à partir du (+) camphre, possède la structure 1: il a été démontré sans ambiguïté¹ que le bromé situé sur un des méthyles du pont est *trans* (*distal*) par rapport au carbonyle. Oxydé par l'acide nitrique, il fournit l'acide (+) π -bromocamphorique 2a. Cette réaction ne s'accompagne d'aucun réarrangement du squelette carboné puisque le zinc et l'acide acétique transforment cet acide en acide camphorique 3a.



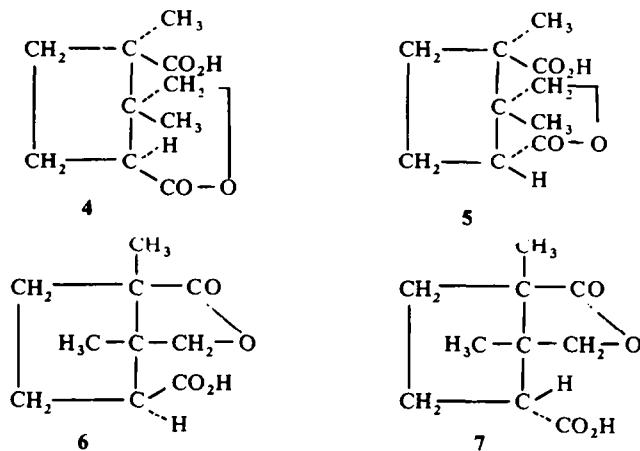
Dans trois mémoires datant de 1896–1897, Kipping et Pope^{2–4} ont décrit quelques-unes des remarquables transformations que peuvent subir ces molécules.

Le traitement de l'acide π -bromocamphorique par un équivalent de soude diluée en solution aqueuse, à l'ébullition, conduit au sel de sodium d'une lactone-acide, qu'ils appellent acide *trans* π -camphanique. Une saponification (avec un excès d'alcali) transforme ce dernier en hydroxy-diacide, l'acide π -hydroxycamphorique, lequel, par distillation, est déshydraté pour donner une nouvelle lactone, l'acide *cis* π -camphanique. L'hydroxy-diacide qui lui correspond, extrêmement instable, se relaxtonise avec la plus grande facilité, contrairement à son isomère, l'acide π -hydroxycamphorique, à partir duquel il est impossible de revenir à l'acide *trans* π -camphanique,

Kipping et Pope représentaient l'isomérie des acides *trans* et *cis* π -camphaniques par les formules 4 et 5. L'ouvrage classique de Simonsen^{5*}, sans justification explicite, attribue à ces acides les formules rectifiées 6 et 7 qui ne préjugent pas de la stéréochimie du groupe CH₂Br dans l'acide π -bromocamphorique 2a de départ (et par conséquent de la jonction *cis* ou *trans* des deux cycles).

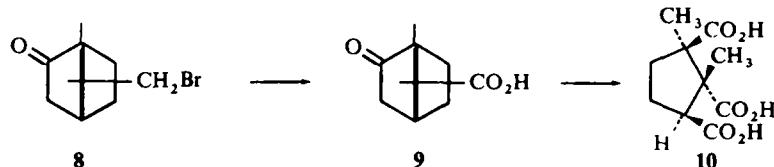
* Associé au C.N.R.S.

Ayant eu l'occasion de reprendre la préparation de ces acides, nous avons été conduits à en réétudier la structure et à en découvrir l'intérêt qui tient à la rareté de ce type de lactone : nos résultats sont l'objet du présent travail.



(A) Structure de l'acide trans π -camphanique (et de son isomère cis)

Le passage de l'acide π -bromocamphorique 2a à l'acide *trans* π -camphanique ne coïncide avec aucun réarrangement du squelette carboné. En effet, ainsi que Kipping l'a montré,² l'acide *trans* π -camphanique fournit par oxydation l'acide *trans* campho-tricarboxylique 10 ; or cet acide, selon Asahina et Ishidate,⁶ peut être également obtenu par oxydation de l'acide *trans* isocétopinique 9, lui-même préparé (en trois étapes) à partir du π -bromocamphre 8.

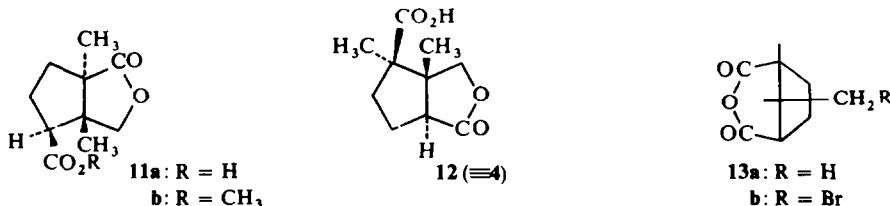


Dans ces conditions l'acide *trans* π -camphanique ne peut posséder qu'une des deux structures 11a ou 12.

Les transformations chimiques suivantes peuvent être considérées comme des indications décisives en faveur de la structure 11a:

(1) Il est prouvé que l'anhydride camphorique **13a** traité par le méthanol fournit le monoester **3d** résultant de l'attaque du méthanol sur le carbone le moins empêché stériquement.⁷

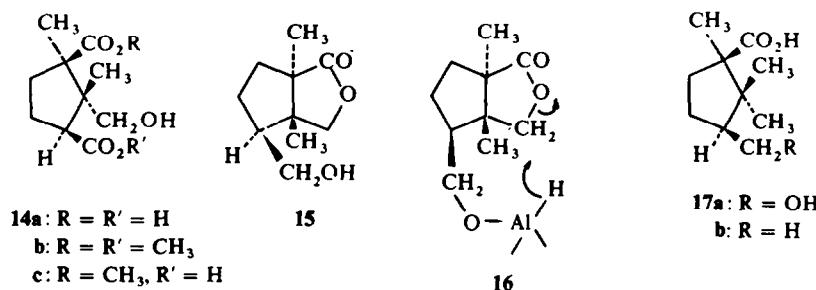
La méthanolysé de l'anhydride π -bromocamphorique 13b donne également un monoester auquel il paraît légitime pour les mêmes raisons que précédemment,



d'attribuer la structure analogue **2d**. Cet ester-acide, traité par les bases aqueuses dans les conditions où l'acide π -bromocamphorique **2a** se lactonise, conduit directement au *trans* π -camphanate de méthyle **11b**. Cette transformation prouve évidemment que c'est la fonction acide tertiaire libre qui donne lieu à la formation de la lactone.

(2) Le traitement du *trans* π -camphanate de méthyle **11b** par l'hydrure de lithium et d'aluminium en suspension dans un mélange éther-pyridine, conditions où la fonction lactone devrait rester inattaquée,⁸ conduit à deux produits. Le premier, le moins abondant, est une hydroxy-lactone d'après son spectre IR; son spectre de RMN et son dichroïsme circulaire, que nous discuterons plus loin, permettent de lui attribuer sans ambiguïté la structure **15**. Le second produit, prépondérant, est l'*acide hydroxy-campholique* **17a** dont la structure est directement prouvée par la comparaison avec un échantillon authentique obtenu à partir de l' α -campholide **18**.⁹

La formation inattendue de cet hydroxy-acide constitue, en soi, une preuve définitive de la structure **11a** de l'acide *trans* π -camphanique puisque l'hydrogénolyse de la lactone aurait dû conduire, dans le cas de la formule **12**, à l'hydroxy-acide correspondant au β -campholide **19**.⁹



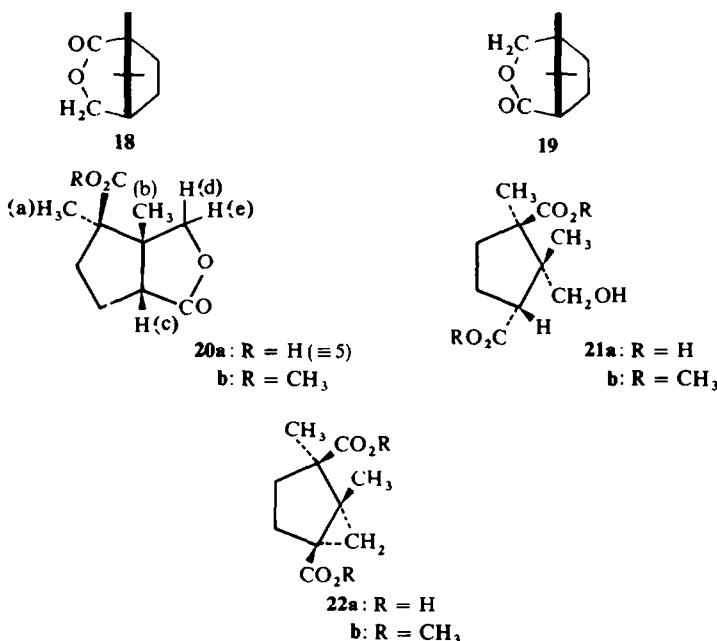
La formation de l'hydroxyacide **17a** à partir de **11b** peut par ailleurs s'expliquer par la réduction préalable de la fonction ester relativement peu encombrée, la facilité de l'hydrogénolyse de la lactone résultant alors de l'intervention d'un alcoxyaluminohydride du type **16**.

Si l'on tient pour acquise la structure **11a** pour l'isomère *trans*, la structure **20a** de l'acide *cis* π -camphanique n'exige pas une longue discussion.

Nous avons observé que l'épimérisation de la fonction acide secondaire de l'acide π -hydroxycamphorique **14a** est réalisée en solution dans l'acide chlorhydrique concentré à 150° pendant 24 heures plus commodément que par la distillation préconisée par Kipping; l'hydroxyacide intermédiaire **21a** (non isolable à l'état libre) se déhydrate dans le milieu en γ -lactone (**20a**) accolée en *cis* à un cycle pentagonal et, de ce fait, très stable. On isomérise de la même façon l'acide *trans* π -camphanique lui-même **11a**. Nous avons vérifié que l'épimérisation de l'acide camphorique **3a** en acide isocamphorique **25a** a lieu dans les mêmes conditions.

(B) Sur le mécanisme de formation de l'acide *trans* π -camphanique.

La transformation de l'acide π -bromocamphorique **2a** en acide *trans* π -camphanique



11a appelle quelques commentaires, en ce qui concerne son mécanisme et la stéréosélectivité observée.*

L'intervention intermédiaire de l'acide π -hydroxycamphorique 14a (non lactonisable) étant exclue, la formation du cycle γ -lactonique à partir du bromo-acide ne peut avoir lieu que par déplacement direct du brome par un ion carboxylate.

On conçoit que cette lactonisation, malgré la nature néopentylique du bromure qui y participe, soit considérablement accélérée par son caractère intramoléculaire. Mais, par ailleurs, la facilité de cette réaction n'est pas sans rappeler d'autres cas connus d'estéification ou de lactonisation où intervient le même processus de substitution nucléophile, lequel permet d'effectuer des réactions impossibles lorsque c'est l'hydroxyle de l'alcool qui attaque le carbone de l'acide.[†]

Contrairement à ce qui se passe dans ce dernier cas, il est clair, par exemple, qu'un fort encombrement au voisinage de la fonction acide gêne moins le cours de la réaction quand c'est l'oxygène du carboxyle qui va déplacer le brome que lorsque c'est le carbone du carboxyle qui est le siège de la réaction.

Il reste cependant à rendre compte, dans ce schéma, de la formation préférentielle de l'isomère 11a où seul l'*ion carboxylate* le plus substitué entre en jeu, alors qu'*a priori*

* En fait l'acide *trans* π -camphanique 11a peut être isolé par cristallisation avec un rendement de 75–80%. L'extraction à l'éther de la phase aqueuse au sein de laquelle il a précipité permet d'isoler une fraction acide qui, analysée par RMN à 100 Mc, révèle la présence d'hydroxy acide 14a (environ 10%) ainsi que des signaux compatibles avec une structure lactonique du type 12 (environ 10%). Les difficultés de séparation nous ont fait renoncer à un examen plus poussé de cette substance.

† A cette catégorie de réactions se rattache notamment la formation de β -lactones à partir des β -bromacides¹⁰ ou l'estéification de certains acides très encombrés: Werner et Seybold¹¹ ont, par exemple, observé que la réaction du 2,4,6-tribromo- ou du 2,4,6-trinitro-benzoate de sodium avec le sulfate de méthyle est exothermique et fournit, à froid, les esters méthyliques correspondants qui ne peuvent pas être obtenus par estéification des acides par le méthanol.

les deux fonctions carboxylate de la structure camphorique sont susceptibles de déplacer le brome.

D'après les rares données cinétiques¹² portant sur les substitutions nucléophiles SN_2 d'halogénures par des sels d'acides carboxyliques et qui essayent d'établir une relation entre pouvoir nucléophile et basicité, il semble difficile de prévoir une réactivité nucléophile plus grande pour l'ion carboxylate en 1 (de type pivalate) que pour l'ion carboxylate en 3 (du type isobutyrate).

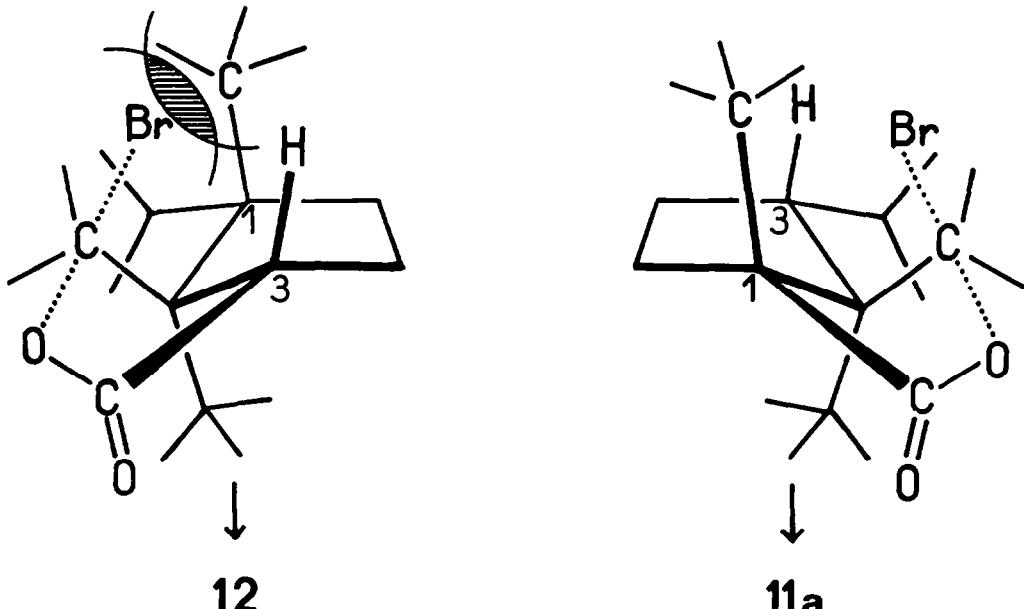


FIG 1. Représentation schématique des états de transition conduisant, à partir d'un anion π -bromocamphorate, aux acides *trans* π -camphaniques isomères 12 et 11a.

Par contre, si l'on examine les deux états de transition (Fig 1) qui, à partir de l'acide π -bromocamphorique 2a, conduisent respectivement aux acides isomères 11a et 12, il apparaît clairement que, dans ce dernier, un mécanisme SN_2 demanderait à la liaison C—Br d'être dans une position qui provoque une très nette interaction entre l'halogène partant et le méthyle-1, interaction qui n'existe pas quand c'est l'autre ion carboxylate qui provoque le déplacement du brome.

Si cette hypothèse est exacte, on peut penser que le monoester de l'acide π -bromocamphorique de structure 2c devrait permettre d'accéder à l'ester de l'acide *trans* π -camphanique 12 encore inconnu, dans des conditions plus sévères que celles qui permettent, comme nous l'avons vu, de passer du bromo-camphorate isomère 2d au *trans* π -camphanate "normal" 11b.

Comme on sait^{5b} que la saponification ménagée (par un défaut de potasse dans l'alcool à ébullition) du camphorate de méthyle 3b conduit au monoester 3c, résultat de l'attaque par l'ion hydroxyle du carboxylate le moins encombré et que, dans les mêmes conditions, le π -hydroxycamphorate diméthylique 14b fournit l'acide-ester correspondant 14c, on pouvait espérer que le π -bromocamphorate diméthylique 2b conduirait, dans un premier temps, au mono-ester cherché 2c et que le sel de ce mono-acide fournirait ensuite directement l'ester-lactone attendue.

En fait le seul produit obtenu par traitement du π -bromocamphorate diméthylique **2b** par une quantité limitée de potasse méthanolique est un diester (neutre) ayant, d'après l'analyse, perdu HBr et dont les spectres IR et RMN correspondent au dérivé cyclopropanique **22b**. Ce résultat correspond évidemment à une réaction classique (bien que considérée comme moins facile dans le cas des esters γ -halogénés) de préparation des dérivés cyclopropaniques (voir, par exemple¹³).

L'arrachement de l'hydrogène tertiaire en α de la fonction ester semble facile dans ce type de composés puisque le camphorate diméthylique **3b** et son analogue π -hydroxylé **14b** sont partiellement isomérisés dans ces conditions. La formation du cyclopropane par élimination 1-3 d'HBr est certainement facilitée par la présence de contraintes stériques : celles-ci doivent défavoriser considérablement la saponification de l'ester alors qu'elles n'interviennent pas ou sont même favorables dans les réactions de cyclisation, particulièrement dans le cas de petits cycles.

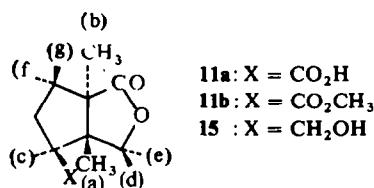
(C) Spectres de RMN des dérivés trans et cis π -camphaniques.

(1) Dérivés trans π -camphaniques. L'analyse des spectres de RMN des lactones **11a**, **11b** et **15** dont les principales caractéristiques sont rassemblées dans le Tableau 1, met en évidence leur parenté de structure. Dans ces trois cas on observe notamment :

des pics larges pour les méthyles tertiaires (a) et (b) avec une structure fine plus ou moins résolue,

les protons du cycle lactonique, H(d) et H(e), forment au système AB, le proton le plus déblindé, H(e) ayant une structure fine due à un couplage avec des protons non vicinaux.

TABLEAU 1. SPECTRES* DE RMN DES DÉRIVÉS *trans* π -CAMPHANIQUES



	Déplacements chimiques (en ppm)							
	CH ₃ (a)	CH ₃ (b)	H(c)	H(d)†	H(e)†	H(f)	H(g)	CH ₂ OH
11a	1.21	1.35	3.06	4.00	4.46	~1.5	~1.9	—
11b	1.14	1.34	3.00	3.96	4.44	~1.5	~1.9	—
15	1.16	1.33	—	3.96	4.38			~3.6

* Enregistrés à 100 MHz à l'aide d'un spectrographe Varian HA 100 dans CDCl₃ en utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne.

† Jed = 9 Hz.

La technique de double résonance indique que CH₃(a) est couplé avec H(e) et le proton tertiaire H(c), alors que CH₃(b) est couplé avec H(g). Ces couplages correspondent à des arrangements de liaisons H—C—C—C—H en W, très apparents d'après les modèles, dans le système rigide oxa-3 bicyclo [3.3.0]octanone-2 *trans*.

Il est clair que le seul examen des spectres de RMN de l'acide *trans* π -camphanique et de son ester ne permettait pas de choisir entre les deux possibilités structurales **11** ou **12**.

La présence d'un système ABX dans le spectre de l'alcool *trans* π -camphanique **15** indique que les protons méthyléniques du groupe CH_2OH sont couplés avec le proton tertiaire H(c), ce qui n'est compatible qu'avec la structure **15**.

(2) *Dérivés cis* π -camphaniques. Les spectres de l'acide *cis* π -camphanique **20a** et de son ester méthylique **20b** présentent *grossièrement* le même aspect que les précédents (Tableau 2). Cependant, dans aucun cas, on n'observe directement ou par double résonance, de couplages entre protons non vicinaux, les méthyles tertiaires (a) et (b) et les protons du cycle lactonique H(d) et H(e) (système AB) formant des signaux fins.

TABLEAU 2. SPECTRES* DE RMN DES DÉRIVÉS *cis* π -CAMPANHIQUES **20a** ET **b**

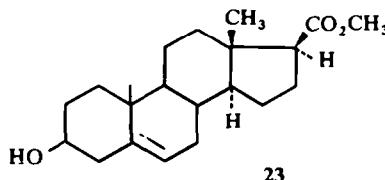
	Solvant	Déplacements chimiques en ppm				J_{de} (Hz)
		$\text{CH}_3(a)$ et $\text{CH}_3(b)$	H(c)	H(d)	H(e)	
20a	$\text{DMSO}-d_6$	1.04-1.10	2.8	3.89	4.34	10
20b	$\text{DMSO}-d_6$	1.05-1.09	—	3.89	4.33	10
	CDCl_3	1.11-1.16	2.85	3.86	4.38	10

* Enregistrés à 100 MHz (voir note au bas du Tableau 1).

(D) *Dichroïsme circulaire des acides et des lactones des séries camphorique et camphanique*

L'interprétation de l'effet Cotton de l'acide (+) *trans* π -camphanique **11a** (ainsi que celui de son isomère *cis* **20a** que nous discuterons plus loin) est compliquée par l'existence des deux chromophores-acide et lactone-coexistants dans la même molécule. L'absence de données bibliographiques sur ce sujet nous a paru justifier un examen assez large des composés de cette famille.

Les résultats de Gotarelli, Klyne et Scopes¹⁴ ont montré que le chromophore carbonyle des acides carboxyliques ou de leurs esters présent dans les acides 17β -étianiques de configuration naturelle (**23**, par exemple) possède un effet Cotton positif.



Nous avons vérifié que l'acide campholique **24a** (provenant du (+) camphre) dans lequel l'environnement en configuration absolue est quasi antipode de celui qu'on trouve dans le noyau D stéroïde, présente un effet Cotton de signe opposé. L'acide isocamphorique **25a** (issu du (+) camphre) dans lequel les deux groupes carboxyles

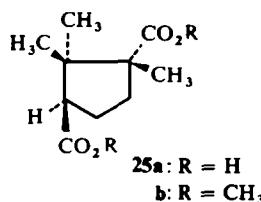
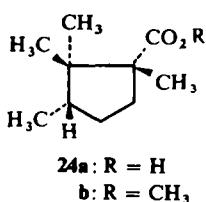


TABLEAU 3. DICHROISMES CIRCULAIRES DES ACIDES ET DES ESTERS DES SÉRIES CAMPHORIQUE ET CAMPHANIQUE
(EN SOLUTION DANS LE MÉTHANOL, CONCENTRATION: 1·5 A 2g/l)

		$\Delta\epsilon^{\max}$	$\lambda^{\max} (\text{m}\mu)$
(+) π -Bromocamphorate de diméthyle	2b	+0·307	215
Acide (+) π -hydroxycamphorique	14a	+0·358	215
(+) π -Hydroxycamphorate de diméthyle	14b	+0·915	215
Acide (+) camphorique	3a	+0·706	215
(+) Camphorate de diméthyle	3b	+0·993	214·5
Hydroxy- 3β $\Delta 5$ -étianate de méthyle	23	+4·55	214
Acide (+) campholique	24a	-1·46	217
(+) Campholate de méthyle	24b	-1·42	215·5
Acide (-) isocamphorique	25a	-1·93	215
(-) Isocamphorate de diméthyle	25b	-2·395	213
Acide (+) <i>trans</i> π -camphanique	11a	-0·177 +1·215	235 210
(+) <i>trans</i> π -Camphanate de méthyle	11b	-0·394 +1·46	233 208
		(isooctane)	{ -0·47 +1·72 } 239 211·5
Alcool (+) <i>trans</i> π -camphanique	15	-0·735	226·5
Acide (-) <i>cis</i> π -camphanique	20a	-1·37	216

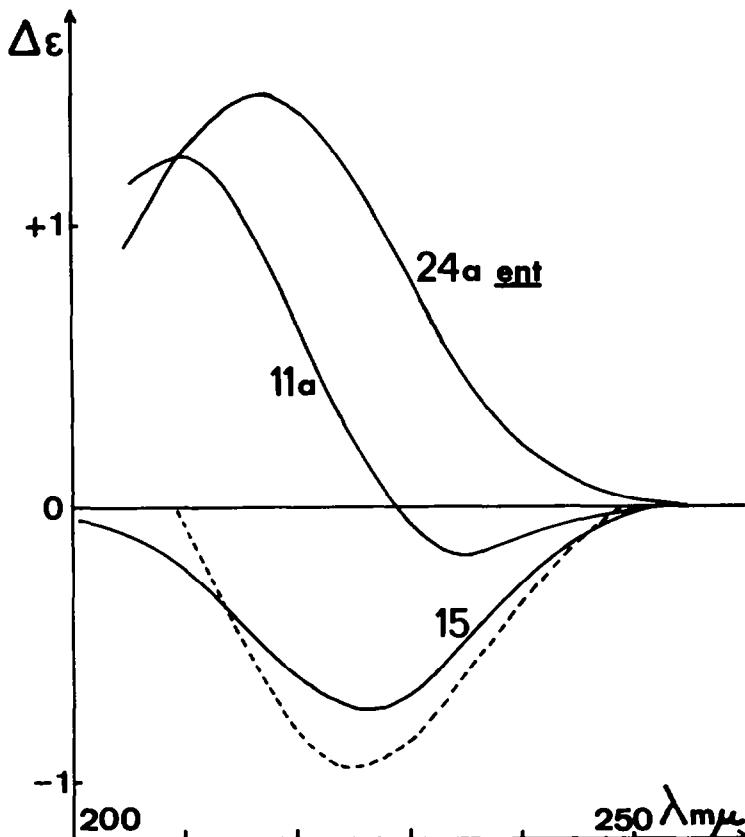


FIG 2. Courbes de D.C. de l'acide campholique 24a ent (antipode de 24a), de l'acide *trans* π -camphanique 11a et de l'alcool *trans* π -camphanique 15. En pointillée, courbe calculée pour 15 à partir des courbes précédentes.

sont par rapport au gem-diméthyle, dans des positions sensiblement identiques présente un dichroïsme de même signe et supérieur à celui de l'acide campholique.

L'acide camphorique **3a** possède un effet Cotton positif et sensiblement moindre que les précédents, ce qui semble signifier, par comparaison avec l'acide campholique **24a** que, dans cet arrangement, l'effet du carboxyle secondaire l'emporte en intensité sur celui du carboxyle tertiaire.

Des données rassemblées dans le Tableau 3, on retiendra que, dans le cas des acides libres ou des esters méthyliques correspondants, le maximum de la bande dichroïque se situe très régulièrement à 213–217 m μ .*

(1) *Dérivés trans π -camphaniques.* Si dans l'acide *trans* π -camphanique, on ne considère que le chromophore acide, on constate que l'arrangement est analogue à celui des acides 17 β -étianiques (série 14 α) dans le cas de la structure **11**; on peut donc prévoir un effet Cotton *positif* pour ce chromophore. La structure **12**, quasi antipode de **11** laisserait alors attendre un effet Cotton *négatif*.

L'application de la règle de Legrand-Bucourt¹⁵ au chromophore γ -lactone de l'acide *trans* π -camphanique dans une conformation enveloppe, fait prévoir, considérant le signe du dièdre O—CO—C—C, un effet Cotton *négatif* dans l'hypothèse de la structure **11** et un effet Cotton *positif* dans le cas de la structure **12**.

La courbe de dichroïsme circulaire de l'acide *trans* π -camphanique (Fig 2) présente un minimum $\Delta\epsilon_{235} = -0.177$ et un maximum $\Delta\epsilon_{210} = +1.215$. Son allure indique clairement qu'elle est le résultat de deux composantes, l'une négative, l'autre positive. Si l'on admet que la partie positive correspond à la contribution du chromophore acide ayant son maximum à 217 m μ et en lui attribuant arbitrairement l'intensité de l'acide campholique (ce qui, comme nous l'avons vu plus haut, représente un ordre de grandeur minimum) on peut calculer que la partie négative de la courbe a son minimum aux environs de 225 m μ .

Le maximum dichroïque des acides et des esters est souvent très voisin de celui des lactones^{16, 17} bien que celui de ces dernières, dans un certain nombre d'exemples, paraîsse se situer à des longueurs d'ondes plus fortes; Wolf¹⁸ indique des maxima pouvant atteindre 235–237 m μ pour des δ -lactones stéroïdes (en notant que le maximum peut varier assez nettement avec la stéréochimie de la jonction du cycle lactone avec un autre cycle carboné, ou éventuellement avec la conformation du cycle oxygéné.)

Ces incertitudes ont été levées, dans le cas qui nous intéresse, par la préparation et l'examen de la lactone-alcool **15**, dont la courbe de DC est représentée dans la Fig 2. Cette lactone possède un dichroïsme négatif ($\Delta\epsilon = -0.735$) avec un maximum à 226.5 m μ , en excellent accord avec la valeur calculée plus haut.

La confrontation des courbes de DC de l'acide et de l'alcool *trans* π -camphaniques apporte donc une preuve supplémentaire de leurs structures respectives **11a** et **15**.

(2) *Dérivés cis π -camphaniques.* La courbe de DC de l'acide *cis* π -camphanique présente une seule bande négative, $\Delta\epsilon_{216}^{\max} = -1.37$. Ce résultat est en accord avec une additivité plus ou moins effective† des contributions partielles des 2 chromophores.

On peut en effet attendre pour le chromophore lactone une contribution négative si

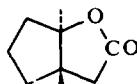
* On notera incidemment que les courbes correspondant aux acides (ou aux esters) camphorique, π -hydroxycamphorique et π -bromocamphorique confirment leur parenté structurale et stéréochimique.

† L'additivité des contributions partielles de chromophores présents dans une même molécule n'est possible que lorsque les chromophores n'ont pas d'interactions entre eux susceptibles de modifier les conformations. Cette condition est probablement remplie dans les cas qui nous intéressent, par suite de l'éloignement des 2 chromophores. L'exemple de l'acide *trans*- π -camphanique en est une confirmation.

l'on s'appuie sur les résultats obtenus par Klyne et coll. pour des composés possédant ce système oxa-3 bicyclo [3.3.0]ctanone-2 *cis*.^{19,*}

Quant au chromophore acide, sa situation, quasi antipode de celle d'un acide étianique de configuration (14 β), doit elle aussi, conduire à un effet Cotton négatif.

D'après une discussion récente²⁰ sur l'existence et la stabilité des systèmes γ -lactoniques accolés en *trans* à un cycle pentagonal, la *kulactone*, produit naturel appartenant à la série de l'euphane, serait le premier et le seul exemple de composé possédant un système d'oxa-2 bicyclo [3.3.0]octanone-3 *trans* (**26**). Nous croyons avoir apporté la démonstration



que l'acide *trans* π -camphanique possède un système d'un type voisin, lui aussi d'une grande rareté.

Nous remercions vivement Mme L. Lacombe pour sa contribution concernant la spectrographie de RMN.

PARTIE EXPERIMENTALE†

Acide (+) π -bromocamphorique 2a (Acide (1R, 2R, 3S) diméthyl-1,2 bromométhyl-2 cyclopentane-dicarboxylique-1,3). 40 g de dibromocamphre 1 préparés selon Corey et al.,¹ 300 cm³ d'acide nitrique (*d* = 1,33) et 30 cm³ d'acide acétique sont chauffés à reflux pendant 3 h.30. On concentre, dilue à l'eau et extrait à l'éther. Les traitements habituels permettent de séparer l'acide 2a (12,5 g) qui cristallise après acidification des eaux alcalines et les produits neutres (22,4 g).

Un échantillon est recristallisé dans l'acétone-pentane: F = 228°; $[\alpha]_D^{22} = +38^\circ$, $[\alpha]_{D78}^{22} = +39.7^\circ$ (alcool absolu, *c* = 4). (Litt.² F = 216–217°; $[\alpha]_D^{20} = +40.8^\circ$).

Acide (\pm) π -bromocamphorique. Préparé selon le mode opératoire précédent à partir de l' α , π -dibromocamphre (ou du π -bromocamphre) racémique. F = 209° (Litt.³ F = 203–204°).

(+) *π -Bromocamphorate de diméthyle‡ 2b* [(1R, 2R, 3S) diméthyl-1,2-bromométhyl-2 cyclopentane-dicarboxylate-1,3 de méthyle]. Préparé par action du diazométhane sur l'acide précédent et recristallisé dans le méthanol aqueux: F = 48–50°. § $[\alpha]_{D78}^{22} = +46.5^\circ$; $[\alpha]_{D64}^{22} = +140.8^\circ$ (éthanol, *c* = 1,08) (Analyse C₁₂H₁₉BrO₄: Calculé C, 46,93; H, 6,24. Trouvé C, 46,95; H, 6,3%).

(\pm) *π -Bromocamphorate de diméthyle.* Recristallisé dans l'hexane, F = 94°. (Analyse C₁₂H₁₉BrO₄: Calculé C, 46,93; H, 6,24. Trouvé C, 47,1; H, 6,4%).

* L'application de la règle de Legrand-Bucourt n'est pas évidente dans ce système flexible où, selon les conformations, on prévoit des effets Cotton opposés.

† Les points de fusion ont été déterminés au banc Kofler. Les spectres IR de contrôle ont été enregistrés à l'aide d'un Infracord 337 (Perkin-Elmer). Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un spectro-polarimètre 141 (Perkin-Elmer). Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés à 60 MHz sur un spectrographe R 12 (Perkin-Elmer), ou à 100 MHz sur un appareil Varian HA 100. Les dichroismes circulaires ont été mesurés à l'aide d'un dichrographe Jouan en utilisant des concentrations de 1,5 à 2,0 g/l. Les chromatographies en phase vapeur des esters ont été effectuées sur un appareil Aerograph 200 équipé d'un détecteur à ionisation de flamme avec l'hélium comme gaz vecteur, en utilisant des colonnes (longueur: 3 m; diamètre: 1/8 pouce) soit de 5% de silicone SE 30, soit de 10% de carbowax 20 M sur chromosorb W 60/80. Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS que nous remercions vivement.

‡ Le composé F = 114–115°, indiqué par Kipping² comme étant ce diester, est probablement l'ester monométhyle 2d.

§ Enregistré à l'aide d'un microcalorimètre différentiel (DSC1 Perkin-Elmer).

(+) π -Bromocamphorate acide de méthyle **2a** (Acide (1R, 2R, 3S) diméthyl-1,2-bromométhyl-2 méthoxy-carbonyl-3 cyclopentanecarboxylique-1). 150 mg d'anhydride π -bromocamphorique (+) dissous dans 0,5 cm³ de méthanol sont chauffés à 145° en tube scellé pendant 19 heures. On ajoute de l'eau, extrait à l'éther et lave au bicarbonate de sodium.

L'acidification de ces fractions alcalines par HCl concentré fournit 125 mg de monoester qu'on recristallise deux fois dans le cyclohexane : 100 mg, F = 116°, $[\alpha]_{D}^{22} = +51.7^\circ$, $[\alpha]_{364}^{22} = +151.3^\circ$ (éthanol, c = 1). (Analyse C₁₁H₁₇BrO₄ : Calculé C, 45.06; H, 5.84. Trouvé C, 44.8; H, 5.8%).

Acide (+) *trans* π -camphanique **11a**. 7 g d'acide **2a** dans 10 cm³ eau sont neutralisés par de la soude ~3N en présence de phénol phtaléine. Après 25 mn à ébullition, on concentre, refroidit puis acidifie par addition de 5 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. On essore 3,85 g d'acide *trans* π -camphanique, hydraté, qu'on recristallise dans l'acétate d'éthyle-pentane ; F = 167°, $[\alpha]_{D}^{22} = +8.5^\circ$; $[\alpha]_{364}^{22} = +31.9^\circ$ (éthanol, c = 1.3) (Litt.² F = 164–165°; $[\alpha]_D^{20} = +9.85^\circ$); UV : $\lambda_{\text{max}} = 219 \mu\text{m}$, ε = 150 (MeOH); IR : 1780 et 1720 cm⁻¹ (Nujol), 1775 et 1700 cm⁻¹ (CHCl₃) : respectivement ν_{C=O} lactone et ester.

Dans une autre expérience, à partir de 280 mg d'acide π -bromocamphorique **2a**, nous avons isolé, cristallisé, 115 mg (53%) d'acide *trans* **11a**. Les eaux-mères, saturées de sel et extraites deux fois à l'éther, fournissent 83 mg (42%) partiellement cristallisés. L'analyse du spectre de RMN (à 100 MHz dans CDCl₃) de cette dernière fraction montre qu'elle est constituée d'un mélange dans le rapport 1/2/1 d'acide **14a**, d'acide *trans* **11a** et vraisemblablement de son isomère **12** (~10% du mélange total). En effet, on distingue notamment un système AB qu'on peut attribuer à un groupe CH₂—O d'un cycle lactonique ; on met en évidence comme pour l'acide *trans* **11a** un couplage fin entre le proton *a* le plus déblindé ($\delta = 4.24$ ppm) et un des méthyles tertiaires ; le proton *b* ($\delta = 4.0$ ppm) est confondu avec le proton H_d de l'acide **11a**. Nous n'avons pas réussi à isoler cet acide lactonique hypothétique **12** à l'état de pureté ; nous n'observons notamment aucune séparation des esters méthyliques de **11a** et de **12** en CPV et en chromatographie sur couche mince de gel de silice.

Acide (\pm) *trans* π -camphanique. En suivant le même mode opératoire, on obtient 1,5 g d'acide racémique à partir de 2,8 g d'acide π -bromocamphorique racémique. On recristallise dans l'acétate d'éthyle : F 170° (Litt.³ F = 164–165°).

(+) *trans* π -Camphanate de méthyle **11b**

(1) Préparé par action du diazométhane sur l'acide **11a** et recristallisé dans le cyclohexane : F = 110°; $[\alpha]_{D}^{22} = +14.7^\circ$, $[\alpha]_{364}^{22} = +48.4^\circ$ (éthanol, c = 2); IR_{C=O} : 1780 et 1730 cm⁻¹ (Nujol); 1780 et 1735 cm⁻¹ (CHCl₃). (Analyse C₁₁H₁₆O₄ : Calculé C, 62.25; H, 7.6. Trouvé C, 62.2; H, 7.8%).

(2) 60 mg de monoester **2a** sont neutralisés par la soude 0,1 N en présence de phénolphtaléine. Après 10 mn à ébullition, on refroidit et extrait à l'éther 35 mg de *trans* π -camphanate de méthyle.

Acide (+) π -hydroxycamphorique **14a** (Acide (1R, 2R, 3S) diméthyl-1,2 hydroxyméthyl-2 cyclopentane-dicarboxylique-1,3).

Une solution de 2,8 g d'acide π -bromocamphorique **2a** dans 40 cm³ de soude ~N est chauffée à reflux 45 mn. On extrait à l'éther, lave à la soude diluée. Les fractions alcalines, acidifiées et saturées de chlorure de sodium sont extraites 2 fois à l'éther. Par évaporation de l'éther on obtient 2 g d'acide brut qui est purifié par l'intermédiaire de son sel de dicyclohexylamine (3,4 g) dans 30 cm³ de dioxane-éther (anhydres) 50/50. Après recristallisation dans le dioxane on obtient 4,7 g de sel. Après plusieurs heures de chauffage à 100° sous haut vide l'analyse correspond à celle d'un mono-sel. (Analyse C₁₀H₁₆O₅, C₁₂H₂₃N : Calculé C, 66.46; H, 9.89. Trouvé C, 66.6; H, 10.1%).

On décompose le sel (4,7 g) par la soude 2N et extrait l'amino à l'éther. Les fractions alcalines acidifiées et saturées de chlorure de sodium et extraites à l'éther conduisent à 1,62 g d'acide **14a** pur. F = 130–131°, $[\alpha]_{D}^{22} = +32.7^\circ$; $[\alpha]_{364}^{22} = +97.2^\circ$ (éthanol, c = 1.05). (Litt.² F = 130–131°; $[\alpha]_D^{20} = +28^\circ$ (c = 6.4)).

Acide (\pm) π -hydroxycamphorique. En opérant comme précédemment, à partir de 5,6 g d'acide π -bromocamphorique racémique on obtient 8,6 g de sel de dicyclohexylamine. La décomposition de 8,2 g de ce sel par la soude fournit 3,05 g d'acide racémique, F = 160°. (Analyse C₁₀H₁₆O₅ : Calculé C, 55.54; H, 7.46. Trouvé C, 55.9; H, 7.5%).

(+) π -hydroxycamphorate de diméthyle **14b**. Préparé à partir d'1 g d'acide **14a** (+) par action du diazométhane ; l'ester, légèrement coloré est chauffé en solution dans l'éther en présence de norite. Après filtration de la solution et évaporation de l'éther on recueille 1,1 g d'ester (liquide incolore), $[\alpha]_{D}^{22} = +45.5^\circ$; $[\alpha]_{364}^{22} = +140.4^\circ$ (éthanol, c = 1); RMN : 2CH₃ tertiaires, $\delta = 0.9$ et 1.28 ppm ; 2CH₃ (ester) $\delta = 3.68$ et 3.7 ppm ; CH₂OH, $\delta = 3.75$ ppm (à 60 MHz dans CDCl₃).

Acide (-) *cis* π -camphanique **20a**. On chauffe en tube scellé 500 mg d'acide (+) *trans* π -camphanique **11a**

dissous 2 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, à 150° pendant 24 heures. En refroidissant, l'acide *cis*- π -camphanique cristallise (450 mg). On recristallise dans le méthanol, après traitement par la norite: 355 mg, F = 234°. $[\alpha]_{578}^{20} = -7.1^\circ$ (c = 4, alcool absolu); $[\alpha]_{578}^{40} = -8.2^\circ$ (éthanol).* [Litt.² $[\alpha]_D^{40} = -47.7^\circ$ (alcool, c = 4); F = 226°], UV: $\lambda_{max} = 215 \text{ m}\mu$, ε = 97 (MeOH); IR: $\nu_{C=O} = 1740 \text{ cm}^{-1}$ (Nujol). (Analyse C₁₀H₁₄O₄: Calculé C, 60.59; H, 7.12. Trouvé C, 60.4; H, 7.0%).

Acide (\pm) cis- π -camphanique. A partir d'1 g d'acide π -hydroxycamphorique racémique traité dans les conditions décrites ci-dessus, on obtient 800 mg d'acide brut qu'on recristallise dans le méthanol.†

(-) *cis*- π -Camphanate de méthyle 20b. Préparé par action du diazométhane sur l'acide (-) 20a et recristallisé dans l'hexane, F = 75° (Litt.² F = 74.5-75.5°); $[\alpha]_{578}^{22} = -17.4^\circ$; $[\alpha]_{364}^{22} = -57^\circ$ (c = 1.155, éthanol); IR: $\nu_{C=O} = 1760$ et 1740 cm⁻¹ (Nujol); 1770 et 1725 cm⁻¹ (CHCl₃).

Réduction du (+) trans π -camphanate de méthyle 11b par AlLiH₄ dans un mélange éther-pyridine

A une solution de 450 mg de *trans* π -camphanate de méthyle 11b dans 20 cm³ d'éther et 5 cm³ de pyridine, on ajoute goutte à goutte 5 cm³ d'une solution éthérée d'hydrure de lithium et d'aluminium (~0.4 M/l) et agite 4 heures à température ambiante.

On hydrolyse par 150 µl d'eau et essore le précipité qu'on lave abondamment à l'éther. Cette solution éthérée, débarrassée de la pyridine par lavage à l'acide chlorhydrique dilué, fournit 82 mg de lactone-alcool, l'alcool *trans* 15. En réextrait la phase acide plusieurs fois à l'éther on obtient encore 60 mg. On recristallise dans l'éther anhydre: F 142-144°. $[\alpha]_{578}^{22} = -19.2^\circ$ (éthanol, c = 0.76); IR: $\nu_{C=O} = 1770$ -1790 cm⁻¹ et $\nu_{OH} = 3620$ et 3350 cm⁻¹; pas de bande C=O ester vers 1740 cm⁻¹ (CHCl₃). (Analyse C₁₀H₁₆O₃: Calculé C, 65.19; H, 8.75. Trouvé C, 65.5; H, 9.0%).

On dissout d'autre part le précipité minéral obtenu précédemment dans l'acide chlorhydrique dilué et extrait à l'éther. On obtient ainsi 190 mg d'acide 17 qu'on recristallise dans l'acétate d'éthyle-hexane: F 120-121°, $[\alpha]_{578}^{24} = +56.2^\circ$; $[\alpha]_{364}^{24} = +150^\circ$ (éthanol absolu, c = 3.15).

Ce produit est identique (mêmes F et spectres IR) à un échantillon préparé à partir de l'acide camphorique (+) selon Salmon-Legagneur et Vène.⁹ RMN: 3 méthyles tertiaires δ = 0.82; 1.16; 1.24 ppm; CH₂OH: multiplet centré à δ = 3.65 ppm (CDCl₃). (Analyse C₁₀H₁₈O₃: Calculé C, 64.49; H, 9.74. Trouvé C, 64.2; H, 10.0%).

Saponification partielle du (+) π -hydroxy camphorate de méthyle 14b par la potasse méthanolique

Une solution de 4 mmoles (970 mg) d'ester 14b et 4.4 mmoles de potasse dans 10 cm³ de méthanol, est chauffée à reflux pendant 30 mn. Après dilution à l'eau, on extrait les produits neutres (200 mg) à l'éther.

Malgré un pic unique en CPV, correspondant à l'ester initial, ce produit est, d'après le spectre de RMN, un mélange contenant environ 85% de cet ester et 15% d'un produit isomère, vraisemblablement le π -hydroxy-isocamphorate de méthyle 21b que nous n'avons pas cherché à isoler (2 méthyles tertiaires: δ = 0.8 et 1.24 ppm dans CDCl₃).

Les fractions alcalines après acidification sont saturées de chlorure de sodium et extraites à l'éther. On recueille 675 mg de monoester (+) 14c de l'acide π -hydroxycamphorique, qu'on recristallise dans l'acétate d'éthyle-hexane: 230 mg, F = 105°. $[\alpha]_{578}^{22} = +36.3^\circ$; $[\alpha]_{364}^{22} = +114.8^\circ$ (éthanol, c = 1). (Analyse C₁₁H₁₈O₅: Calculé C, 57.38; H, 7.88. Trouvé C, 57.2; H, 7.75%).

Les eaux-mères de cristallisation (400 mg) sont estérifiées par le diazométhane en un mélange de *cis*- π -camphanate de méthyle 20b (~70%) et de π -hydroxycamphorate de diméthyle 14b (~30%) identifiés par IR et CPV (carbowax 20 M à 200°).

Action de la potasse méthanolique sur le (\pm) π -bromocamphorate de méthyle 2b

Une solution de (\pm) π -bromocamphorate de diméthyle (3.1 mmoles; 960 mg) et 3.5 mmol de potasse dans 7 cm³ de méthanol sont chauffés à reflux pendant ½ heure. En opérant de façon usuelle pour séparer les produits neutres et acides, on ne recueille qu'une fraction neutre (690 mg) constituée essentiellement d'ester 22b et

* Nous avons cru nécessaire de vérifier dans deux solvants le pouvoir rotatoire que nous indiquons et qui s'écarte d'une façon inexplicable de la valeur donnée par Kipping.²

† D'après les thermogrammes de fusion (enregistrés au microcalorimètre DSC1 Perkin-Elmer) le composé actif présente deux transitions: à 209° et 228°; le racémique en présente trois: à 168° à 206° (seulement à la première fusion) et à 231°. Nous avons vérifié qu'un cristal isolé du composé racémique est optiquement actif. Nous reviendrons dans un travail d'ensemble sur ce cas de dédoublement spontané.

d'une petite quantité de π -bromocamphorate de diméthyle qui n'a pas réagi. La purification de l'ester par cristallisation, difficile à ce stade est effectuée par l'intermédiaire de l'acide qui est estérifié par le diazométhane (mode opératoire décrit ci-dessous).

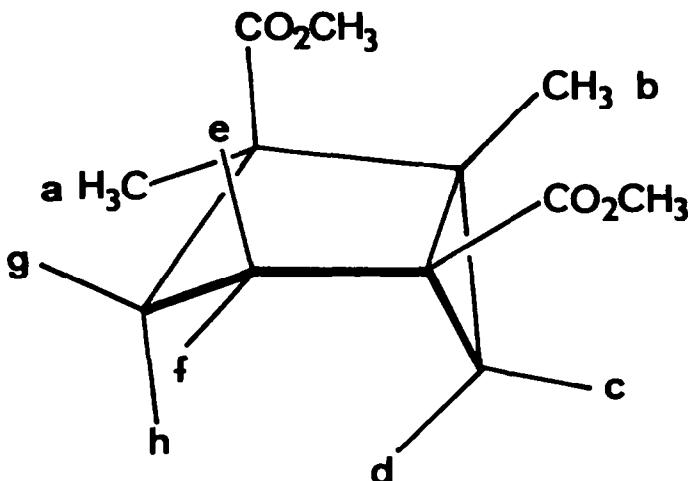
Acide (\pm) diméthyl-1,2 bicyclo[3.1.0]hexane dicarboxylique-2,5 22a

(1) La saponification du mélange d'esters précédent 22b et 2b (100 mg), par la soude dans le méthanol aqueux (2 heures à ébullition), conduit après les traitements usuels, à 60 mg d'acide qu'on recristallise dans le méthanol aqueux. Cet acide se sublime vers 260°. (Analyse $C_{10}H_{14}O_4$: Calculé C, 60-59; H, 7-12. Trouvé C, 61-0; H, 7-1%).

(2) Le traitement du π -bromocamphorate de méthyle (300 mg) par un excès de potasse (1 cm³ de potasse méthanique \approx 6N) à reflux 15 mn conduit directement après dilution à l'eau et acidification, à 195 mg d'acide pur.

(\pm) Diméthyl-1,2 bicyclo[3.1.0]hexane dicarboxylate-2,5 de diméthyle 22b

Préparé par action du diazométhane sur l'acide 22a et recristallisé dans le méthanol aqueux: F = 45-46-5° (DCS1 Perkin-Elmer). (Analyse $C_{12}H_{18}O_4$: Calculé C, 63-70; H, 8-02. Trouvé C, 63-75; H, 8-15%). RMN (à 100 MHz).



Singulet, $\delta = 1\cdot11$ ppm: CH_3 (a); singulet, $\delta = 1\cdot26$ ppm: CH_3 (b); singulets, $\delta = 3\cdot26$ et $3\cdot34$ ppm: $2(CO_2CH_3)$; doublet, $\delta = 1\cdot14$ ppm: H (c); doublet, $\delta = 0\cdot61$ ppm: H (d), $J_{cd} = 5$ Hz; multiplet (8 raies), $\delta = 2\cdot85$ ppm attribué à H (e), couplé avec H (f), H (g) et H (h); multiplet centré à $\delta = 0\cdot74$ ppm: probablement H (h) dont le fort déplacement vers les champs élevés peut être dû à sa situation au-dessus du cycle cyclopropanique dans la conformation indiquée sur le schéma.

Multiplet centré à $\delta = 1\cdot68$ ppm: H (f) et H (g). La technique de double résonance met en évidence également des couplages à longue distance entre CH_3 (b) et H (d) d'une part, et H (c) et H (e) d'autre part, compatibles avec des arrangements $H-C-C-C-H$ en W.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ E. J. Corey, M. Ohno, S. W. Chow et R. A. Scherrer. *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 6305 et références citées (1959)
- ² F. S. Kipping. *J. Chem. Soc.* **69**, 913 (1896)
- ³ F. S. Kipping et W. J. Pope, *Ibid.* **71**, 962 (1897)
- ⁴ F. S. Kipping et W. J. Pope, *Ibid.* **71**, 989 (1897)
- ⁵ ^a J. L. Simonsen, *The Terpenes* (2ème éd.) vol. II, p. 498; ^b p. 485 (1957)
- ⁶ Y. Asahina et M. Ishidate, *Ber. Dtsch. Chem. Ger.* **66**, 1673 (1933)
- ⁷ J. Walker, *J. Chem. Soc.* **61**, 1088 (1892)

- ⁸ R. Mirsa, *Chem. Abstr.* **47**, 10545 (1953); voir également N. D. Berova et B. J. Kurtev, *Tetrahedron* **25**, 2301 (1969)
- ⁹ F. Salmon-Legagneur et J. Vène, *Bull. Soc. Chim.* **4**, 448 (1937)
- ¹⁰ H. E. Zaugg, *Organic Reactions* Vol. **8**, p. 305, Wiley, New York (1954)
- ¹¹ A. Werner et W. Seybold, *Ber. Dtsch. Chem. Ger.* **37**, 3658 (1904)
- ¹² K. Okamoto, H. Kushino, I. Nitta et H. Shingu, *Bull. Chem. Soc. Japan* **40**, 1900 et mémoires suivants (1967)
- ¹³ M. Julia, S. Julia et B. Bemont, *Bull. Soc. Chim.* **304** (1960)
- ¹⁴ G. Gotarelli, W. Klyne et P. M. Scopes, *J. Chem. Soc.* 1366 (1967)
- ¹⁵ M. Legrand et R. Bucourt, *Bull. Soc. Chim.* **2241** (1967)
- ¹⁶ J. D. Renvick et P. M. Scopes, *J. Chem. Soc. C*, 2574 (1968)
- ¹⁷ A. F. Beecham, *Tetrahedron Letters*, No 19, 2355 (1968)
- ¹⁸ H. Wolf, *Ibid.*, No 16, 1075 (1965)
- ¹⁹ J. P. Jennings, W. Klyne et P. M. Scopes, *J. Chem. Soc.* 7211 (1965)
- ²⁰ F. C. Chang et Chao-Kuo Chiang, *Tetrahedron Letters*, No 11, 891 (1969)