

CONFORMATION ET REACTIVITE DE SYSTEMES (4.n.0) BICYCLIQUES A JONCTION TRANS—XIX

SYNTHESE, CONFORMATION ET CONFIGURATION DE METHYL-4 ET HALOGENO-4 BICYCLO (4.2.0) OCTANOLS-3 ET OCTANONES-3 TRANS. EQUILIBRES D'EPIMERISATION DES BICYCLO (4.2.0) OCTANONES α -SUBSTITUEES

E. CASADEVALL, C. LARGEAU, P. MOREAU et M. BOUISSET
Laboratoire associé au CNRS No. 161, Ecole Nationale Supérieure de Chimie,
11, rue P. et M. Curie, Paris Vème, France

(Received in France 29 November 1972; Received in the UK for publication 1 February 1973)

Résumé—La synthèse de bicyclo (4.2.0) octanols-3 et octanones-3 *trans* α -substitués est rapportée. La conformation de ces composés et la configuration des substituants ont été établies par des méthodes spectrométriques UV, IR et RMN.

La position dans différents solvants, des équilibres d'épimérisation des bicyclo (4.2.0) octanones substituées en position 4, a été déterminée et comparée aux résultats obtenus pour des composés analogues et appartenant aux séries décalinique et bicyclo (4.3.0) nonanique *trans*.

Abstract—4-substituted *trans* bicyclo (4.2.0) octan-3 ols et octan-3 ones were prepared. The conformation of these compounds and the configuration of the α -substituents were established by UV, IR and NMR spectroscopy.

The epimerisation equilibrium constants for α -substituted bicyclo (4.2.0) octanones (substituents = F, Cl, Br, Me) were determined.

INTRODUCTION

Ce mémoire entre dans le cadre d'une étude comparative des systèmes (4.n.0) bicycliques à jonction *trans*.¹⁻⁷ Son but est de mettre en évidence l'influence, sur la conformation et la réactivité du cycle en C₆, de la tension qui résulte au niveau de ce cycle, d'une jonction 1-2 *trans* avec un cycle plus petit. Cette étude nécessitait de disposer d'une série de dérivés bicyclo (4.2.0) octaniques *trans* non encore décrits.

C'est la synthèse de ces composés et leur analyse, tant sur le plan conformationnel que sur celui de la configuration des substituants, qui font l'objet de la première partie de ce mémoire.

La deuxième partie est consacrée à l'étude, dans différents solvants, de l'équilibre d'épimérisation des halogéno-4 bicyclo (4.2.0) octanones-3.

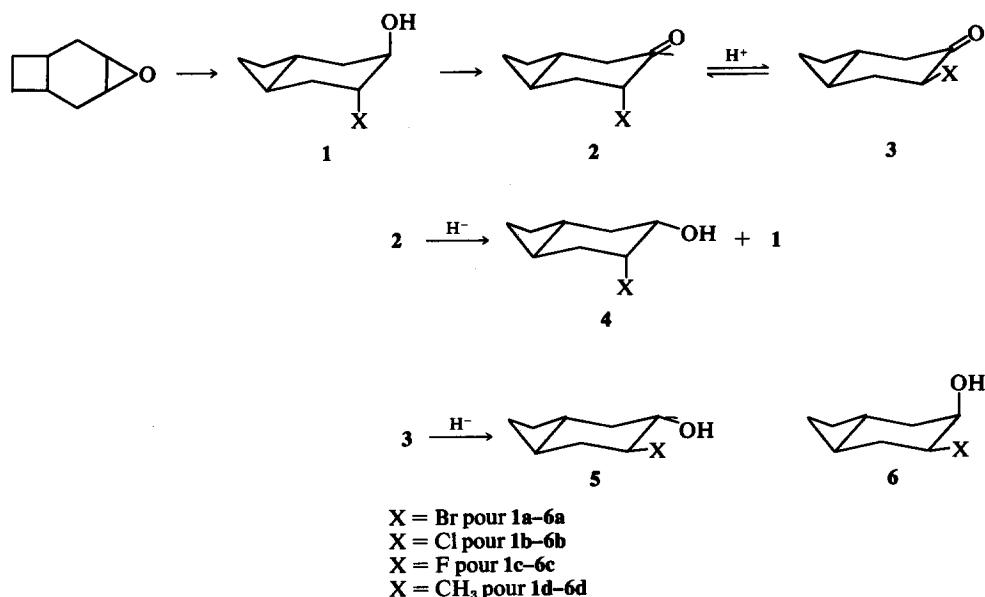
Synthèse des bicyclo (4.2.0) octanols-3 et octanones-3 trans α -substitués

Nous avons indiqué dans une publication antérieure,⁵ la synthèse stéréospécifique du bicyclo (4.2.0) octène-3 *trans*.^{*} A partir de ce composé (schéma 1) nous avons obtenu, par époxydation suivie de l'ouverture de l'époxyde formé par le réactif nucléophile approprié, les bicyclo (4.2.0) octanols-3 substitués en position 4 par un substituant axial. Les réactifs que nous avons utilisés sont: BrH, ClH et FK-2FH pour les halohydrines, le méthyl lithium pour le méthyl alcool et la diméthylamine pour le diméthylamino alcool.[†]

Contrairement à ce que nous avons observé dans les séries décalinique et bicyclo (4.3.0) nonanique précédemment étudiées,^{1,2,3,17} où l'ouverture des époxydes en position para par rapport à la jonction conduisait de façon stéréospécifique et quantitative, aux alcools α -substitués pour lesquels l'hydroxyle et le substituant sont *trans* diaxiaux, nous avons, en série bicyclo octanique *trans*, à côté du composé *trans* diaxial prédominant ($\geq 90\%$), décelé la présence d'un composé isomère. Pour les dérivés fluorés et méthylés, cet isomère a été identifié comme étant l'alcool à substituant et hydroxyle en positions équatoriales. Ceci indique que pour l'ouverture de l'époxyde, deux états de transition sont ici concurrents:⁸ l'un, avec une conformation pré-chaîse du cycle en C₆, qui conduit à l'isomère diaxial, l'autre, avec une conformation "pré-twist" de ce cycle, qui conduit à

*Le suffixe *trans* qualifie, dans ce mémoire, la jonction des cycles.

†Nous indiquons dans la partie expérimentale, le mode de synthèse et de purification de ce composé. Il a fait l'objet d'une étude spectroscopique IR et de RMN en variation de température, qui a été rapportée dans un autre mémoire.⁹ Cette étude a permis de montrer que, contrairement à ce que l'on observe pour les autres dérivés bicyclo (4.2.0) octaniques dont il est question ici, l'espèce qui prédomine à la température ambiante dans les solutions du diméthylamino-4a bicyclo (4.2.0) octanol-3a, est celle pour laquelle le cycle en C₆ présente une conformation flexible.



Les composés 1 pour lesquels $X = \text{I}$ et $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ sont également décrits.

SCHÉMA 1

l'isomère diéquatorial; le cycle en C_6 des alcools obtenus est cependant en conformation chaise. Cette interprétation est en accord avec la facilité accrue que manifeste le cycle en C_6 des dérivés bicyclo (4.2.0) octaniques trans,⁹ à passer en conformation flexible.

Les bicyclo (4.2.0) octanols-3 à substituant axial 1 résultant de l'ouverture de l'époxy-3,4 bicyclo (4.2.0) octane ont été oxydés.

Les bicyclo octanones α -substituées 2 à substituant axial obtenues ont été réduites par le borohydrure de sodium. Ceci nous a permis d'obtenir les alcools α -substitués 4 à substituant axial et hydroxyle équatorial; Les cétones 2 ont ensuite été équilibrées en milieu acide. A partir des mélanges équilibrés, les bicyclo octanones à substituant équatorial 3 ont été séparées par cristallisation fractionnée. Ces bicyclo octanones ont alors été réduites par le borohydrure de sodium. Nous avons ainsi recueilli, à partir de chaque cétone, deux bicyclo octanols isomères à substituant équatorial et à hydroxyle équatorial pour 5 et axial pour 6.

Conformation et configuration des bicyclo (4.2.0) octanols-3 et octanones-3 trans α -substitués.

Nous avons groupé dans le Tableau 1, les constantes physiques et les caractères spectroscopiques des bicyclo octanones α -substituées. Les données rapportées dans ce tableau nous ont permis de confirmer les configurations des substituants que les modes de synthèse utilisés pour préparer ces composés permettaient de prévoir. Elles ont de plus permis de préciser la con-

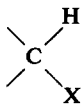
formation du cycle en C_6 de ces cétones. En effet, si l'on se rapporte au Tableau 1, l'examen de la position des bandes d'absorption UV et IR du carbonyle pour les halogénocétones 2 et 3 permet de faire les observations suivantes:

En IR, les épimères 3a, 3b, 3c présentent, par rapport à la bicyclo (4.2.0) octanone-3, les plus forts déplacements de l'absorption $\nu_{\text{C=O}}$ vers les fréquences élevées.

En UV, l'effet bathochrome résultant de la présence d'un halogène en α d'un carbonyle, est beaucoup plus important pour les épimères 2a, 2b, 2c. Cet effet est accompagné d'une exaltation importante du coefficient d'absorption pour 2a et 2b. Sur la base des règles généralement acceptées¹⁰ en séries stéroïde et cyclohexanique, ces observations permettent d'attribuer une position de l'halogène perpendiculaire au plan du carbonyle pour les épimères 2 et parallèle pour les épimères 3.

Ceci étant acquis, les spectres de RMN¹¹ permettent de déterminer la conformation du cycle qui porte les substituants. En effet, la somme des constantes de couplage peu élevée, observée pour le proton situé sur le même atome de carbone que l'halogène pour les composés 2 n'est compatible qu'avec une structure pour laquelle ce proton se trouve situé dans l'angle formé par les deux liaisons C-H du méthylène voisin. Si l'on tient compte de la position normale de l'halogène par rapport au plan du carbonyle, ceci n'est possible que pour une conformation chaise du cycle substitué. Inversement pour les composés 3, la somme des constantes de couplage élevée pour le proton géminé à l'halogène n'est compatible qu'avec un proton se projetant

Tableau 1. Caractères spectroscopiques des halogéno-4 bicyclo (4.2.0) octanones-3

Structure et formule	F°C	IR (CCl ₄)	UV (C ₂ H ₅ OH)		RMN (CDCl ₃)			
		$\nu_{C=O}$ (en cm ⁻¹)	λ_{max} (en nm)	ϵ	δ (en ppm)	J (en Hz)		
								
C=O	liq.	1715	287	24				
Br-4a, 2a	liq.	1717	309	114	t	4.35	6	
Cl-4a, 2b	liq.	1717 1727 ^c	304	53	t	4.25	7	
F-4a, 2c	50° ^a	1720 1727 ^b	299	22	t ₂	4.75	6.5	48
Br-4e, 3a	60°	1725 1740 ^b	289	44	q	4.45	17.5	
Cl-4e, 3b	41°	1730 1750 ^b	287	35	q	4.37	17	
F-4e, 3a	29°	1740	292	35	q ₂	4.79	17	47

^aPour la forme hydratée de 2b; la forme anhydre est liquide.^bÉpaulement sur la bande principale qui est soulignée.^cBande dédoublée. Ce dédoublement ne doit pas être considéré comme ayant une origine conformationnelle.²⁵

en dehors de l'angle des liaisons C–H du méthylène voisin. Etant donné la position coplanaire des liaisons C=O et C–X, ceci n'est possible que pour un cyclohexane en conformation chaise.

Par analogie, on peut admettre que pour les méthyl cétones (Tableau 2), les groupements méthyles sont respectivement: axial pour 2d et équatorial pour 3d, puisque le schéma utilisé pour leur préparation est identique à celui des α -halogénocétone correspondantes.

Les caractéristiques des halogéno-4 bicyclo (4.2.0) octanols-3 rapportées dans le Tableau 3, confirment les attributions de conformation et de configuration qui ont été faites pour les halogéno-4 bicyclo octanones.

Pour les composés 1, produits prédominants de l'ouverture de l'époxy-3,4 bicyclo octane par un hydracide, l'absence de liaison H en IR, et en RMN, la somme des constantes de couplage faible pour les protons H₃ et H₄ indiquent des substituants axiaux dans un cycle en conformation chaise.

Pour les composés 4, résultant de la réduction par BH₄Na des halogéno cétones 2, les positions respectivement axiales et équatoriales de l'halogène et de l'hydroxyle, sont mises en évidence:

En IR par le déplacement vers les basses fréquences (par rapport à celles de l'alcool non sub-

stitué) de l'absorption ν_{OH} , ce qui caractérise une liaison H intramoléculaire¹² et, comparativement aux alcools 1, par une fréquence plus haute de l'absorption ν_{C-O} .

En RMN par la somme des constantes de couplage qui est faible (6–7 Hz) pour le proton H₃ et élevée (17–20 Hz) pour le proton H₄.^{13, 14}

Pour les halogéno bicyclo octanols 5 et 6 qui résultent de la réduction par BH₄Na des cétones 3, une structure diéquatoriale a été attribuée au produit prédominant 5, et une structure *cis* (halogène équatorial, hydroxyle axial) au produit 6.

Cette attribution est basée tout d'abord sur les caractères spectroscopiques de ces composés:

En IR d'une part, le déplacement vers les basses fréquences de l'absorption ν_{OH} pour 5 et 6 est en accord avec une configuration diéquatoriale ou équatoriale–axiale de l'halogène et de l'hydroxyle. D'autre part, la fréquence de vibration ν_{C-O} plus élevée pour 5 que pour 6 indique un hydroxyle équatorial pour le premier et axial pour le second de ces alcools.

En RMN, dans CCl₄ comme solvant, les signaux pour les protons H₄ et H₅ sont malheureusement superposés pour les composés 5a, 5b et 6a, 6b. Lorsqu'on passe du CCl₄ au DMSO comme solvant, on observe alors pour 5b un massif étalé de 3.1 à 3.9 ppm, dont l'intensité correspond à

Tableau 2. Caractères spectroscopiques des méthyl-4 bicyclo (4.2.0) octanones-3

Structure et formule	IR (CCl ₄) ν (cm ⁻¹)		UV (C ₂ H ₅ OH)		(a) RMN (CCl ₄)	
	$\nu_{C=O}$	ν_{CH_3}	λ_{max} (nm)	ϵ	δ CH ₃ (ppm)	J (Hz)
Me-4a, 2d	1705	1375	275	62	d 1.1	7
Me-4e, 3d	1705	1375	282	31	d 1.0	6

^ad = doublet.

Tableau 3. Caractères spectroscopiques des halogéno-4 bicyclo (4.2.0) octanols-3

structure	Formule	F°C	IR (CCl ₄) ν en cm ⁻¹		RMN δ (solvant) en ppm J en Hz						
			ν_{O-H}	ν_{C-O}	δ (CCl ₄)	signal du proton H ₃ δ (DMSO)	J* J ^{HH}	δ (CCl ₄)	signal du proton H ₄ δ (DMSO)	J* J ^{HH}	J _{FH}
OH-3a (6)			3620	980	945	4.03	7				
					1030						
OH-3e (6)			3620	1035	950	3.50	18				
OH-3a, I-4a ^(b)		68	3620	980	1010						
					1020	4.23		4.42			
OH-3a, Br-4a	1a	65	3620	980		4.15 ^(a)	7	4.15 ^(a)	4.30	6	
OH-3a, Cl-4a	1b	66	3620	970	1000						
					1020	4.05 ^(a)	7	4.05 ^(a)	4.15	5	
OH-3a, F-4a	1c	39	3625	1000	940	4.00	8	4.50	4.52	5	45
OH-3e, Br-4a	4a	64	3560	1040	950	3.30	15	4.58		6	
OH-3e, Cl-4a	4b	65	3560	1040	960	3.58	17	4.40		7	
OH-3e, F-4a	4c	59	3600	1080	985	3.40 ^(c)	19	4.72		6	59
					1015						
OH-3e, Br-4e	5a	54	3570	1040	950	3.66 ^(a)		3.66 ^(a)			
OH-3e, Cl-4e	5b	46	3570	1040	950	3.60 ^(a)	17	3.60 ^(a)	3.70	17	
OH-3e, F-4e	5c	29	3610	1080	985	3.40 ^(a)		4.20		19	44
OH-3a, Br-4e	6a	liq.	3570	1010	960	4.00 ^(a)		4.00 ^(a)			
OH-3a, Cl-4e	6b	liq.	3570	1000	960	3.90 ^(a)		3.90 ^(a)		18	43
OH-3a, F-4e	6c	liq.	3610	1020	1005	4.00 ^(a)		4.40			

* J = largeur à mi-hauteur.

^(a)Signaux des protons H_x et H_{OH} superposés.^(b)Ce composé a été obtenu au cours de la réaction de MeLi sur l'époxy-3,4 bicyclo octane, lorsque le MeLi. Utilisé pour la réaction était préparé par réaction de IMe sur le lithium métal (voir partie expérimentale).^(c)Pour la fluorhydrine 4c la relation trans (180°) du proton H₃ et du fluor vicinal se manifeste de plus par une constante de couplage large fluor-proton (J_{FH3} = 35 Hz) qui entraîne un dédoublement du signal du proton H₃.

deux protons et dont la largeur totale indique qu'il s'agit de la juxtaposition des signaux de deux protons axiaux respectivement géminés à un hydroxyle et à un halogène en position équatoriale. Pour les composés 5c et 6c, par suite du couplage du proton H_4 avec le fluor, une superposition seulement partielle des signaux nous a permis de mesurer pour le signal du proton H_4 une largeur à mi-hauteur égale à 18–19 Hz, ce qui confirme la configuration équatoriale du fluor.

Une confirmation supplémentaire des structures attribuées aux halogéno alcools 5a, 5b et 6a, 6b a été obtenue par le traitement alcalin de ces composés. Ce traitement conduit à l'époxy-2,3 bicyclo octane à partir des composés 5, ce qui corrobore une relation diéquatoriale de l'halogène et de l'hydroxyle. Il conduit à la bicyclo octanone-3 à partir des composés 6, ce qui entraîne, compte tenu des données précédentes, des configurations respectivement équatoriale et axiale pour l'halogène et l'hydroxyle.

Pour les méthyl bicyclo octanols, la configuration attribuée aux groupements méthyles repose essentiellement sur le mode de synthèse des composés. La configuration des groupements hydroxyles est, par contre, confirmée par les mêmes données IR et RMN que nous venons d'invoquer pour les composés halogénés (Tableau 4).

Remarque sur les spectres de RMN

Equilibres d'épimérisation des halogéno-4 bicyclo (4.2.0) octanones

La déformation du cycle cyclohexanique des

*Nous devons à l'obligeance de M. J. J. Dunand de la Société Thomson l'enregistrement de ce spectre et les expériences de découplage de spin.

dérivés bicyclo (4.2.0) octaniques *trans* a été montrée de façon indubitable par la détermination aux RX de la structure de composés de cette série.¹⁵ Cette déformation, qui consiste en un plissement de la conformation chaise au niveau du dièdre de jonction et en un aplatissement du dièdre en para, dièdre défini par les atomes de carbone C_2 , C_3 , C_4 et C_5 , ne se manifeste pas d'une manière évidente sur les spectres de RMN des composés que nous avons étudiés, en ce qui concerne les constantes de couplage des protons géminés aux substituants.

En effet, la comparaison des spectres des halogéno bicyclo (4.2.0) octanols et octanones, à ceux des composés analogues des séries t-butyl cyclohexaniques et décaliniques *trans* qui ont été précédemment rapportés,^{1-7,17} montre que ces constantes de couplage, telles qu'on peut les évaluer à partir des largeurs des signaux, ont des valeurs extrêmement voisines.

Pour la chloro-4e bicyclo (4.2.0) octanone-3, une étude RMN à 225 Mc a été effectuée.* Le spectre obtenu est représenté sur le schéma 2. Des expériences de découplages de spin et une deutération en α du carbonyle ont permis d'attribuer les signaux 1, 2, 3 et 4, qui sont chacun représentatif d'un proton. 1, est le proton axial au pied de l'halogène, 2 le proton équatorial en α' du C=O; 3, le proton axial sur le C_5 , et 4 le proton axial en α' du C=O. Ces expériences ont également permis de déterminer les constantes de couplage du proton au pied de l'halogène avec les protons $H_{\beta e}$ et $H_{\beta a}$. Elles sont respectivement égales à: $J_{ae} = 6$ Hz et $J_{aa} = 10$ Hz, et la valeur de la constante de couplage (J_{gem}) des protons axial et équatorial du méthylène en α du C=O, est égale à 13 Hz.

Ces différentes valeurs de J sont comparables à

Tableau 4. Caractères spectroscopiques des méthyl-4 bicyclo (4.2.0) octanols-3

Structure	Formule	F°C	IR (CCl ₄) ν (cm ⁻¹)		RMN (CCl ₄) ^a δ (ppm) J (Hz)			
			ν_{OH}	$\nu_{C=O}$	<div style="text-align: center;"> </div>			
					δ	J^b	δ	J
Me-4a, OH-3a	1d	34	3620	990 1010 1020	d 3-73	5	d 1-0	7
Me-4a, OH-3e	4d	liq	3610	1030 1050 965 990	m 3-66	17	d 0-96	7
Me-4e, OH-3e	5d	liq	3610	1030 980	m 3-10	17	d 0-98	5
Me-4e, OH-3a	6d	47	3620	965 995 975 1010	d 3-78	5	d 0-97	5

^ad = doublet, m = multiplet.

^bJ = largeur à mi-hauteur.

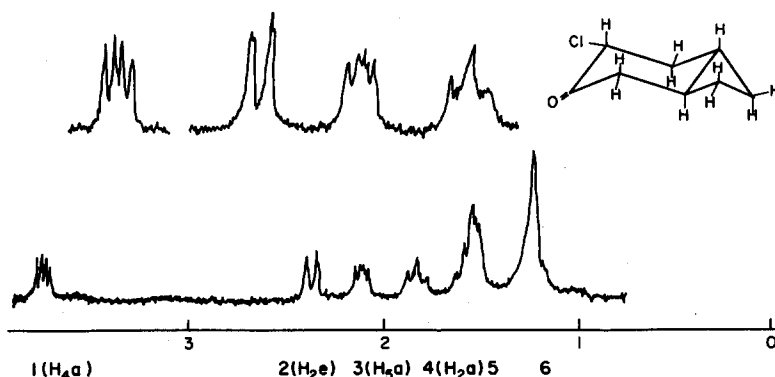


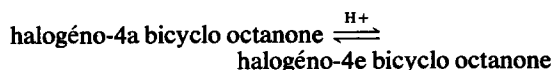
Schéma 2. Spectre à 225 Mc de la chloro-4e bicyclo [4.2.0] octanone-3 *trans* (Solvant: C_6D_6 , référence interne: TMS). Les signaux 1, 2, 3 et 4 sont représentatifs de 1 proton, les massifs 5 et 6 respectivement de 3 et 4 protons.

celles généralement observées pour une structure cyclohexanique^{16, 20, 21} et confirment donc bien une conformation chaise pour le cycle en C_6 de cette halogénocétone.

La seule différence, peut-être imputable à la déformation du cycle en C_6 , que nous avons observée par rapport aux séries voisines sur les spectres de RMN des bicyclo (4.2.0) octanones α -halogénées, se manifeste au niveau des déplacements chimiques respectifs des protons axial et équatorial au pied de l'halogène. Si on constate dans les solvants neutres (CCl_4 - $CHCl_3$) pour ces composés, comme pour la plupart des cétones cycliques α -halogénées,^{1, 2, 17, 18} qu'un proton équatorial, au pied de l'halogène et en α du carbonyle, est plus blindé qu'un proton axial ayant le

même environnement, par contre, la différence des déplacements chimiques ($\delta_{He}-\delta_{Ha}$) passe de 0.2-0.4 ppm, valeur généralement mesurée, à une valeur égale ou inférieure à 0.12 ppm.* Il s'ensuit que si l'on enregistre simultanément à 60 Mc les spectres de deux halogéno bicyclo octanones épimères, les signaux de ces protons seront superposés, puisque la différence des déplacements chimiques est inférieure ou au mieux égale à la largeur (17 Hz pour un proton axial et 6 Hz pour un proton équatorial) de ces signaux.

Cette superposition était un handicap pour l'étude des équilibres d'épimérisation

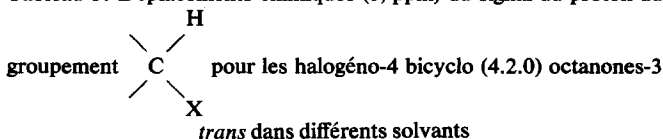


*On peut considérer que la déformation du cycle en C_6 pour les dérivés bicyclo (4.2.0) octaniques, qui a pour effet de ramener dans un même plan les atomes de carbone C_2 , C_3 , C_4 et C_5 tend à faire perdre, au moins en partie, aux protons portés par ces atomes, leur caractère strictement axial ou équatorial. Il est possible que ceci soit à l'origine de ce rapprochement des signaux des protons axial et équatorial géminés à l'halogène.

que nous avions projetée d'effectuer par RMN.

En effet, des travaux antérieurs²² nous ont montré que cette méthode est la plus sûre et la plus précise pour effectuer la détermination des pourcentages de cétones halogénées présentes à l'équilibre, en particulier lorsque l'utilisation de la chromatographie en phase vapeur n'est pas possible en raison de l'instabilité des composés;

Tableau 5. Déplacements chimiques (δ , ppm) du signal du proton du



Nature et configuration de X	Br		Cl		F	
	a	e	a	e	a	e
Solvants:						
CCl_4	4.28	4.35	4.13	4.25		
$CHCl_3$	4.35	4.45	4.25	4.37	4.75	4.79
C_6H_6	4.16	3.96	4.08	3.95		
$C_6H_5NO_2$	4.43	4.72	4.30	4.52	4.82	4.96
DMSO	4.55		4.48	4.62		

or, c'est le cas pour les bicyclo octanones chlorées et bromées. Afin de contourner la difficulté qui se présentait, nous avons enregistré les spectres de ces composés dans différents solvants connus pour leur aptitude à modifier les déplacements chimiques des protons en α du carbonyle.^{18,19} Les résultats obtenus sont indiqués dans le Tableau 5.

L'examen de ce tableau montre que le nitrobenzène est, des solvants utilisés, celui qui paraît le mieux convenir pour l'étude envisagée.

Nous avons donc équilibré en milieu acide, à une température de 20°, et dans différents solvants, chaque épimère des chloro-4 et bromo-4 bicyclo (4.2.0) octanones-3. L'équilibre atteint, les solutions équilibrantes ont été traitées de manière à bloquer l'équilibre et les spectres de RMN des mélanges équilibrés en solution dans le nitrobenzène ont été enregistrés. A partir de ces spectres, les pourcentages respectifs de chaque épimère rapportés sur le Tableau 6 ont été déterminés par intégration de l'aire des signaux des protons portés par le même carbone que l'halogène.

Pour les fluoro-4 bicyclo (4.2.0) octanones-3 qui se sont révélées stables dans les conditions habituelles de la chromatographie en phase vapeur, les pourcentages de chaque épimère ont été mesurés par cette méthode, en suivant un processus expérimental analogue à celui qu nous venons de décrire pour les dérivés chlorés et bromés.

Les rapports des épimères des bicyclo octanones

Tableau 6. Equilibres d'épimérisation en milieu acide et à 20°, de bicyclo (4.n.0) cétones α -substituées pour $n = 4, 3$, 2. % d'épimère à substituant axial.*

Solvant	Valeur de n	Nature du substituant			
		Br	Cl	F†	Me
CCl ₄	4 ^a	70	55	25	5
	3 ^b	80	67	36	13
	2 ^c	86	72	43	18
Dioxanne	4 ^a	53	35	12	
	3 ^b	65	45 (d)	23	
	2 ^c	76	51	20	
AcOH	4 ^a	50	32		
	3 ^b	65	45 (d)		
	2 ^c	76	56		

*Les résultats indiqués ont une précision de $\pm 2\%$.

†Il n'est pas possible de déterminer l'équilibre des fluoro cétones dans le milieu AcOH–HCl à cause d'une réaction de substitution concurrente du fluor par le groupement acétoxy.²²

^aDécalones-2 substituées en position 3.²²

^bBicyclo [4.3.0] nonanones-3 substituées en position 4.^{23, 24}

^cCe travail.

^dCes valeurs sont celles indiquées dans la réf. 24, celles rapportées dans la réf. 23 sont erronées.

α -substituées qui ont été obtenus pour ces différents équilibres ont été comparés à ceux déterminés dans les mêmes conditions (température, concentration en acide et solvant) pour les décalones-2 *trans* et le bicyclo (4.3.0) nonanones-3 *trans* α -substituées.^{22, 23} Cette comparaison fait apparaître une augmentation progressive du taux à l'équilibre de l'épimère axial lorsqu'on passe de la série décalinique aux séries bicycliques (4.3.0) et (4.2.0) (Tableau 6).

Plusieurs observations sembleraient indiquer qu'une modification des interactions stériques plutôt que des interactions polaires entre les substituants C=O et X, lorsque la déformation du cycle en C₆ de ces systèmes bicycliques croît, est à l'origine de ce résultat.

C'est tout d'abord le fait que l'on relève le même sens de variation de la position de l'équilibre en fonction de la valeur de n lorsque on compare dans les trois séries étudiées, aussi bien les différentes halogénocétone (substituants de polarité et de polarisabilité différentes), que les méthyl cétones (substituant non polaire).

C'est également le fait que le changement de solvant (passage d'un solvant neutre à des solvants polaires) ne modifie pas pour les halogénocétone la séquence observée, à savoir que les composés bicyclo (4.2.0) octaniques présentent toujours à l'équilibre un pourcentage plus élevé d'épimère à halogène axial que les composés analogues non-aniques et décaliniques.

Bien que ces remarques soulignent l'influence prépondérante des interactions stériques, il est difficile de rejeter totalement une participation des interactions dipolaires aux résultats obtenus.

Il est en effet bien connu que l'énergie libre pour chaque halogénocétone épimère peut être assimilée à la somme des interactions stériques et des interactions polaires et que ces dernières sont fonction de l'angle formé par les dipôles C=O et C–X. Or, pour les dérivés bicyclo (4.2.0) octaniques, l'aplatissement du cyclohexane au niveau des carbones C₂, C₃, C₄, C₅ entraîne obligatoirement pour chacune des deux halogénocétone épimères, une variation de cet angle. Si l'on admet, comme les modèles moléculaires semblent l'indiquer, que cette variation a pour effet de diminuer l'angle formé par les dipôles C=O et C–X axial et d'augmenter l'angle α formé par les dipôles C=O et C–X équatorial lorsqu'on passe de la série décalinique à la série bicyclo (4.2.0) octanique, l'application des formules classiques²⁷ de calcul de l'énergie électrostatique entre deux dipôles, montre²⁴ que l'on devrait s'attendre à une augmentation de l'énergie libre de l'épimère axial et à une diminution de l'énergie libre de l'épimère équatorial et donc à ce que le taux de l'épimère à halogène axial soit moins élevé pour la série bicyclo (4.2.0) octanique que pour les autres séries moins déformées. Le fait que ceci soit contraire aux ré-

sultats expérimentaux (Tableau 6) peut être interprété:

— soit comme une preuve supplémentaire de l'importance prédominante des interactions stériques sur les interactions polaires, ces dernières étant de signe opposé mais négligeables en valeur absolue par rapport aux premières;

— soit comme la preuve que les formules classiques de calcul d'interaction dipole-dipole ne sont pas appropriées au cas des halogénocétone.

Nous avons effectivement expérimenté dans un travail antérieur²² que ces formules ne permettaient pas de prévoir les énergies d'interactions entre deux dipôles polarisables très proches l'un de l'autre comme c'est le cas des dipôles C=O et C—X des décalones α -halogénées et des *t*-butyl-4 cyclohexanones à halogène équatorial.

Il ne serait donc pas à exclure que les interactions dipolaires interviennent pour une certaine part dans la stabilisation accrue de l'épimère axial des halogéno bicyclo octanones. En particulier, on pourrait envisager que l'ouverture de l'angle formé par les dipôles C=O et C—X équatorial qui résulte pour ces dernières de la déformation du cyclohexane, entraîne la perte de la stabilisation due, pour les épimères équatoriaux des autres séries, à la proximité des deux dipôles polarisables. Cette stabilisation a en effet été précédemment invoquée pour rendre compte de l'écart observé lorsqu'on compare les différences d'énergie libre calculées et expérimentales entre α -halogénocyclohexanones épimères à structure non déformée. Les travaux récemment publiés²⁸ relatifs à l'"effet gauche" auquel le cas des α -halogénocyclohexanones à halogène équatorial pourrait être comparé, semblent permettre cette interprétation.

PARTIE EXPERIMENTALE

Généralités

Les spectres IR ont été enregistrés sur spectrophotomètre Perkin-Elmer 257, les spectres UV sur spectrophotomètre Perkin-Elmer 137 et les spectres de RMN sur spectromètre Varian A 60 ou T 60 (référence interne TMS).

Les chromatographies en phase vapeur ont été effectuées à l'aide d'un appareil Perkin-Elmer F11, à ionisation de flamme, équipé soit de colonne capillaire, $L = 50$ pieds, $\phi = 0.020$ pouce, soit de colonne classique, $L = 10$ pieds, $\phi = 1/8$ ème de pouce; phase stationnaire 10% sur diatoport 60–80 Mesh.

Les points de fusion pris au bain de mercure ne sont pas corrigés.

Les dosages ont été effectués (laboratoire central de microanalyse du CNRS) pour tous les composés pour lesquels le mot "analyse" est indiqué. Les résultats étaient en accord à $\pm 2\%$ au plus avec les valeurs calculées.

Les angles de rotation pour les composés optiquement actifs ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 141, la concentration des solutions était de l'ordre de 1%.

La méthode usuelle d'isolement du produit de la réaction

comporte, sauf indication particulière, une extraction à l' Et_2O avec un premier lavage à l' H_2O , un deuxième lavage avec une solution de CO_3HNa saturée, suivi d'un lavage à l' H_2O . La phase étherée recueillie est séchée sur SO_4Na_2 anhydre et évaporée au bain marie.

Bromo-4a bicyclo (4.2.0) octanol-3a 1a

A 4 g d'époxy-4,3 bicyclo (4.2.0) octane⁸ en solution dans 70 cm^3 d' Et_2O anhyd, on ajoute goutte à goutte, en agitant, à la température ambiante, 12 cm^3 d'HBr fumant. Après 30 mn d'agitation on dilue à l' H_2O et on extrait de la manière habituelle. On recueille 4.7 g d'aiguilles blanches qui, après deux recristallisations dans l'hexane, fondent à 65°C. Analyse.

Bromo-4a bicyclo (4.2.0) octanone-3 2a

A 3.7 g de la bromhydrine précédente (0.018 mole) dans 45 cm^3 d'AcOH, on ajoute goutte à goutte, en agitant et de manière à ce que la temp. ne dépasse pas 50°, 1.8 g de CrO_3 (0.0780 mole) dissous dans le minimum d' H_2O et dil. dans 30 cm^3 d'AcOH. On suit l'évolution de l'oxydation sur chromatoplaques de silice (éluant: $\text{C}_6\text{H}_6\text{--CHCl}_3$, 1:1). Après 16 hr toute la bromhydrine ayant disparu, on extrait à l' Et_2O . Après évaporation du solvant sous vide, à la temp. ambiante, on recueille 2.7 g d'un liquide légèrement coloré qui est conservé au freezer.

Bromo-4a bicyclo (4.2.0) octanol-3e 4a

A 2.03 g de la bromocétone précédente, dans 100 cm^3 d' Et_2O on ajoute goutte à goutte, avec agitation, 3 g de BH_3Na dissous dans le minimum d' H_2O et dilués avec 40 cm^3 d'EtOH. On laisse en agitation pendant 4 hr, on extrait de la manière habituelle. Après évaporation du solvant et recristallisation dans l'hexane, on obtient 1.3 g de bromhydrine. $F = 64^\circ\text{C}$. Analyse.

Bromo-4e bicyclo (4.2.0) octanone-3 3a

Équilibration de la bromo-4a bicyclo (4.2.0) octanone-3. Dans CCl_4 . Dans un erlen à bouchon rodé, on place 0.6 g de bromocétone 2a dans 30 cm^3 d'une solution 0.28 N de HBr dans CCl_4 . On suit l'évolution de l'équilibration par chromatographie sur couche mince de silice (ccm), éluant: $\text{C}_6\text{H}_6\text{--CHCl}_3$ 1:1. Après 8 jours, l'équilibre est atteint: le rapport des diamètres des taches, qui correspondent respectivement à 2a (la plus éluée) et 3a, n'évolue plus. On neutralise lentement en refroidissant le milieu réactionnel et on extrait à l' Et_2O de la manière habituelle. Après évaporation sous vide du solvant, on recueille 0.5 g d'un mélange huileux de 2a et de 3a qui est dissous dans 1 cm^3 de nitrobenzène. Les pourcentages respectifs de 2a et de 3a ont été déterminés par RMN.

Dans le dioxanne. Dans les mêmes conditions, l'équilibration de 0.8 g de bromocétone 2a dans 40 cm^3 d'une solution dioxannique 0.3 N de HBr dure 24 hr.

Dans l'acide acétique. 2.3 g de bromocétone 2a sont placés dans 80 cm^3 d'une solution acétique 0.3 N de HBr. L'équilibre est atteint après 24 hr (voir Tableau 6).

Réduction d'un mélange des bromocétone 2a et 3a. A 1 g de mélange des bromocétone 2a et 3a provenant des équilibres précédents, dans 45 cm^3 d' Et_2O , on ajoute goutte à goutte, en agitant, 1.5 g de BH_3Na dissous dans le minimum d'eau et dilués dans 20 cm^3 d'EtOH. On laisse sous agitation pendant 4 hr. On extrait à l' Et_2O . Après évaporation du résidu, on recueille 0.8 g de mélange des bromhydrines 4a, 5a et 6a.

Séparation du mélange des bromhydrines 4a, 5a, 6a.

4-8 g d'un mélange des bromhydrines 4a, 5a, 6a ont été séparés par chromatographie sur colonne de silice (120 g). L'éluant était de l'éther de pétrole contenant des quantités croissantes d'Et₂O (de 0-5 à 2%), on recueille par ordre d'élution à partir de 1% d'Et₂O, le bromo-4e bicyclo (4.2.0) octanol-3a 6a, le bromo-4e bicyclo (4.2.0) octanol-3e 5a et enfin, le bromo-4a bicyclo (4.2.0) octanol-3e 4a.

5a fond à 54°C, 6a est liquide. Les pourcentages relatifs des deux bromhydrines 5a et 6a sont dans un rapport voisin de 80/20. Analyses pour 5a et 6a.

Oxydation des bromhydrines 5a et 6a. 500 mg de chacune des deux bromhydrines 5a et 6a ont été oxydés isolément dans des conditions analogues à celles décrites pour l'oxydation de 1a. On obtient pour les deux réactions le même produit: la bromo-4e bicyclo (4.2.0) octanone-3 3a. Recristallisée dans le pentane elle fond à 60°C. Analyse.

Traitement alcalin du bromo-4e bicyclo (4.2.0) octanol-3e

On dissout 60 mg de bromhydrine 5a dans 10 cm³ de DMSO, contenant 2-3 pastilles de KOH dissoutes dans le minimum d'H₂O. On chauffe avec agitation magnétique pendant 3 hr à 40°C. Après dilution à l'H₂O on extrait à l'Et₂O. Après évaporation du solvant le résidu est identifié à l'époxy-3,4 bicyclo (4.2.0) octane par comparaison avec un échantillon authentique. Chromatographie en phase vapeur XE 60-100°, temps de rétention 9 mn. IR $\nu_{C=O}$ 1250, 890 et 850 cm⁻¹.

Traitement alcalin du bromo-4a bicyclo (4.2.0) octanol-3e

Traité dans les conditions décrites pour la bromhydrine 5a, 50 mg de bromhydrine 4a conduisent à un composé qui a été identifié à la bicyclo (4.3.0) octanone-3 par comparaison avec un échantillon authentique. Chromatographie en phase vapeur XE 60 à 140°, temps de rétention 4 mn. IR $\nu_{C=O}$ 1715 cm⁻¹.

Chloro-4a bicyclo (4.2.9) octanol-3a 1b

Dans une solution, agitée mécaniquement, de 4 g d'époxy-3,4 bicyclo (4.2.0) octane *trans*, dans 70 cm³ d'Et₂O anhyd., on fait passer, pendant 30 mn, un courant de HCl sec. On dilue ensuite le mélange réactionnel avec de l'H₂O et on extrait à l'Et₂O de la manière habituelle. Le résidu de l'évaporation du solvant (4-1 g) fond à 65-66°C après recristallisation dans l'hexane. Analyse.

Chloro-4a bicyclo (4.2.0) octanone-3 2b

2-7 g de chlorhydrine 1b dans 40 cm³ d'AcOH sont oxydés dans les conditions décrites pour l'obtention de 2a, avec 1-68 g de CrO₃ dans 30 cm³ d'AcOH. La réaction suivie par CCM dure 5 hr. Après traitement habituel, on recueille 2-5 g de 2b sous forme d'une huile légèrement colorée.

Chloro-4a bicyclo (4.2.0) octanol-3e 4b

A 0-8 g de chlorocétone 2b dans 45 cm³ d'Et₂O on ajoute, goutte à goutte, 1-4 g de BH₃Na dissous dans le minimum d'H₂O et dilué avec 20 cm³ d'EtOH. On laisse sous agitation pendant 4 hr. On extrait de la manière habituelle. On obtient 0-5 g de chlorhydrine 4b que l'on recristallise dans l'hexane F = 64-65°C. Analyse.

Chloro-4e bicyclo (4.2.0) octanone-3 3b

Équilibrage de la chloro-4a bicyclo (4.2.0) octanone-3 2b. L'équilibrage de 2b a été effectué dans les conditions décrites pour 2a, mais en présence d'HCl comme cataly-

seur. Les pourcentages de 2b et de 3b ont été déterminés par RMN (voir Tableau 6).

Dans CCl₄, pour 0-8 g l'équilibre est atteint après 3 jours.

Dans le dioxane, pour 0-8 g l'équilibre est atteint après 48 hr.

Dans l'AcOH, l'équilibre est atteint pour 0-8 g après 48 hr.

Le mélange réactionnel, après neutralisation, extraction à l'Et₂O et évaporation du solvant, permet de séparer la chlorocétone 3b du mélange, par cristallisation fractionnée dans le pentane à -20°.

Réduction des mélanges équilibrés de 2b et 3b. Chacun des mélanges résultant des équilibres précédents (0-8 g) en solution dans 45 cm³ d'Et₂O, a été réduit par 1-4 g de BH₃Na dans les conditions décrites pour les mélanges de 2a et 3a.

Les mélanges des chlorhydrines 4b, 5b, 6b, provenant des réductions ont été chromatographiés sur SiO₂ (20 g) et élués par un mélange éther de pétrole-éther. A partir de 1% d'éther on recueille, dans l'ordre d'élution, les chlorhydrines 6b, 5b, 4b. Le rapport 6b/5b pour ces différents mélanges est d'environ 10/90.

Chloro-4e bicyclo (4.2.0) octanol-3e 5b: aiguilles blanches F = 46°C-Analyse.

Chloro-4e bicyclo (4.2.0) octanol-3a 6a: liquide visqueux. Analyse.

Oxydation du chloro-4e bicyclo (4.2.0) octanol-3e. A 250 mg de chlorhydrine 5b dans 5 cm³ d'AcOH. L'oxydation suivie par ccm est totale après 17 hr. Le mélange réactionnel traité de la manière habituelle, permet de recueillir, après recristallisation dans l'hexane, 180 mg de chlorocétone 3b. F = 41°C. Analyse.

Oxydation du chloro-4a bicyclo (4.2.0) octanol-3e. 150 mg de la chlorhydrine 4b ont été oxydés par 0-1 g de CrO₃, dans les conditions décrites pour l'oxydation de 5b. Après 2 h 30 l'oxydation est totale. Extrait de la manière habituelle, le produit de la réaction (100 mg) a été identifié (UV, IR, RMN) à la chloro-4a bicyclo (4.2.0) octanone-3, 2b.

Traitement alcalin du chloro-4e bicyclo (4.2.0) octanol-3e

Traité dans les conditions décrites pour 5a, 50 mg de chlorhydrine 5b conduisent à un produit identifié (CPV, IR) à l'époxy-2,3 bicyclo (4.2.0) octane.

Traitement alcalin du chloro-4a bicyclo (4.2.0) octanol-3e

Traité dans les conditions décrites pour 4a, 50 mg de chlorhydrine 4b conduisent à un produit identifié (CPV, IR) à la bicyclo (4.2.0) octanone-3.

Fluoro-4a bicyclo (4.2.0) octanol-3a 1c

5 g d'époxy-3,4 bicyclo (4.2.0) octane et 10 g de fluorhydrate d'isopropylamine¹⁴ sont chauffés à 150°C pendant 1 hr, avec agitation magnétique. Après traitement habituel et distillation, on obtient 4-1 g d'un liquide, Eb₁₅ 95-98°C, qui présente deux pics en CPV (XE 60-125°) temps de rétention 8 mn (10%) et 11 mn (90%).

7-9 g du mélange précédent, distillés sur colonne Nester et Faust à bande tournante de Téflon, fournissent 2-9 g du produit prédominant pur, qui a été identifié à la fluorhydrine 1c. Recristallisée dans l'hexane, elle fond à 33°C. Analyse.

L'impureté (temps de rétention 8 mn) a été identifiée (identité des spectres RMN) au fluoro-4e bicyclo (4.2.0) octanol-3e 5c.

Autre mode de préparation.²⁶ A 4 g (0.0323 mole) d'époxy-3,4 bicyclo (4.2.0) octane, dans 4.9 g (0.0485 mole) de triéthylamine, on ajoute par petites fractions, 7.7 g (0.077 mole) de fluorure acide de potassium (FK, 2 FH) on laisse à reflux pendant 5-6 H. Le produit de la réaction est un mélange des deux fluorhydrines 1c (80%) et 5c (20%).

Fluoro-4a bicyclo (4.2.0) octanone-3 2c

A 2.5 g de fluorhydrine 1c, dans 30 cm³ d'AcOH, on ajoute dans les conditions décrites pour l'oxydation de 1a, 1.8 g de CrO₃ dans 30 cm³ d'AcOH. Après extraction à l'Et₂O selon la technique habituelle, on obtient 1.5 g de fluorocétone 2c liquide. Abandonnée à l'air humide, elle cristallise sous forme d'un hydrate dont le point de fusion est voisin de 50°C.

CPV: colonne capillaire, Carbowax, temp. à 110°, temps de rétention: 2 mn 30 s.

Fluoro-4a bicyclo (4.2.0) octanol-3e 4c

A 0.5 g de fluorocétone 2c, dans 30 cm³ d'Et₂O, on ajoute, goutte à goutte, 1.05 g de BH₃Na dans 14 cm³ d'alcool. La réduction suivie par CCM est presque immédiate. On obtient deux fluorhydrines très nettement séparées sur chromatoplaques (éluant: C₆H₆ 2-EtOAc 1). Elles ont été isolées par chromatographie sur colonne de silice et identifiées respectivement aux fluoro-4a bicyclo (4.2.0) octanol-3a et fluoro-4a bicyclo (4.2.0) octanol-3e 4c. Ce dernier, produit prédominant du mélange initial, recristallisé dans l'hexane fond à 59°C. Analyse.

Fluoro-4e bicyclo (4.2.0) octanone-3 3c

Équilibrage de la fluorocétone 2c. Avec une solution environ 0.3 N de HCl gazeux dans CCl₄, pour 0.4 g de 2c l'équilibre est atteint après 16 jours.

Avec une solution environ 0.3 N de HCl gazeux dans le dioxanne, l'équilibre est atteint après 8 jours, pour 6 g de 2c. Après neutralisation le mélange équilibré est extrait à l'Et₂O. Après évaporation du solvant, les pourcentages respectifs des deux fluorocétones isomères ont été déterminés par CPV.

Le mélange (6 g) des fluorocétones 2c et 3c provenant de l'équilibrage dans le dioxanne est, après extraction à l'Et₂O et évaporation du solvant, mis à cristalliser au freezer, dans une petite quantité (20 cm³) de pentane. Un solide, cristallise lentement. Après séparation et deux recristallisations dans les mêmes conditions, on obtient 0.7 g d'aiguilles blanches F = 28°C qui ont été identifiées à la fluoro-4e bicyclo (4.2.0) octanone-3, 3c.

CPV: colonne capillaire Carbowax, temp. 110°, temps de rétention 11 mn.

Fluoro-4e bicyclo (4.2.0) octanol-3e 5c

Fluoro-4e bicyclo (4.2.0) octanol-3a 6c

A 2 g de fluorocétone 3c dans 100 cm³ d'Et₂O, on ajoute goutte à goutte, dans les conditions décrites pour l'obtention de 4a, 3 g de BH₃Na dissous dans 40 cm³ d'EtOH.

*Nous avons utilisé une solution commerciale (schuchardt) de MeLi dans l'Et₂O, de normalité 2 M. Il convient de signaler que si l'on essaye de préparer le méthyl lithium à partir de Li métal et de IMe dans l'éther et de faire réagir la solution du lithien ainsi obtenue sur l'époxyde, le produit principal de la réaction est alors l'iodo-4a bicyclo (4.2.0) octanol-3a (Tableau 2) qui résulte de l'attaque préférentielle sur l'époxyde des ions I⁻ présents dans le milieu.

La réaction terminée le mélange réactionnel est traité de la manière habituelle. Le produit de la réaction analysé par CPV, colonne XE 60-125°, indique la présence de deux composés de temps de rétention: 5.5 mn et 8 mn, dans des proportions respectives de 36 et 74%. On obtient par chromatographie sur colonne de silice (éluant: éther de pétrole-Et₂O, 1%) dans l'ordre d'élution: le fluoro-4e bicyclo (4.2.0) octanol-3a 6c (liquide), puis le fluoro-4e bicyclo (4.2.0) octanol-3e 5c F = 29°C. Analyses pour 6c et 5c.

Diméthylamino-4a bicyclo (4.2.0) octanol-3a

On chauffe dans un tube scellé, pendant 6 hr à 120°, 3 g d'époxy-3,4 bicyclo (4.2.0) octane et 4 cm³ d'une solution de diméthylamine à 25%. Après refroidissement le mélange est versé dans 100 cm³ d'Et₂O. La solution étherée est d'abord lavée à l'H₂O. Puis avec une solution aq de HCl à 10%. La solution aqueuse est recueillie, alcalinisée afin de libérer l'amino alcool qui est extrait à l'Et₂O. Après évaporation du solvant on obtient un liquide qui est distillé, Eb₁₂ 115°. La CPV du distillat (Carbowax 20 M-175°) indique la présence de deux composés dans un rapport 86/14. Le composé prédominant a été identifié au diméthylamino-4a bicyclo (4.2.0) octanol-3a.

Afin de purifier ce composé, nous avons tout d'abord tenté d'en faire le picrate (F = 154°C, recristallisation dans l'EtOH). La CPV du produit régénéré du picrate présentait encore 5% d'impureté.

Le composé pur (1 seul pic en CPV) a été régénéré du dibenzoyl tartrate. Ce dernier a été obtenu de la façon suivante: on met 1.68 g (0.01 mole) d'amino alcool impur dans l'acétone anhyd. On ajoute 3.58 g d'acide dibenzoyl tartrique dissous dans le minimum d'alcool absolu. On chauffe (quelques min) jusqu'à précipitation du dibenzoyl tartrate. Après plusieurs recristallisations dans l'acétone, celui-ci fond à 174°C et son pouvoir rotatoire dans la pyridine est: (α) -44.2°.

L'amino alcool est régénéré par la soude et extrait à l'Et₂O. Après évaporation du solvant, le résidu présente un seul pic en CPV. Il cristallise au freezer dans le pentane, et fond à la température ambiante. Son pouvoir rotatoire, dans l'EtOH anhyd, est de 114.6°. Ce composé a fait l'objet d'une étude par spectroscopie IR et de RMN qui a été décrite par ailleurs.⁹ Analyse.

Méthyl-4a bicyclo (4.2.0) octanol-3a 1d

7 g d'époxy-3,4 bicyclo (4.2.0) octane sont ajoutés, sous atmosphère d'azote, à 60 ml d'une solution 0.2 M de MeLi dans l'Et₂O anhyd.* On chauffe tout en agitant, et on laisse évaporer l'Et₂O jusqu'à formation d'une masse pateuse. On reprend alors par 50 cm³ d'Et₂O anhyd et le chauffage est continué, sous reflux, durant 5 hr. Le MeLi en excès est ensuite détruit par addition d'H₂O. Le traitement habituel par extraction, puis distillation conduit à 6.5 g d'un liquide visqueux Eb₁₂ = 94° qui cristallise lentement F = 34°C.

Par chromatographie en phase vapeur (Carbowax 165°) on observe: 1 pic faible (# 5%), temps de rétention 8 mn, identifié au méthyl-4e bicyclo (4.2.0) octanol-3e, par comparaison avec un échantillon authentique; et un pic correspondant à l'épimère diaxial (95%), temps de rétention 9 mn 15 s.

Phényluréthane du méthyl-4a bicyclo (4.2.0) octanol-3a, F = 84° (pentane). Analyse du phényluréthane.

Méthyl-4a bicyclo (4.2.0) octanone-3 2d

A 3-6 g de méthyl alcool diaxial, en solution dans 70 ml d'AcOH, on ajoute lentement 3-3 g d'anhydride chromique dissous dans le minimum d'H₂O et dilués dans 40 ml d'AcOH en maintenant par refroidissement la temp. inférieure à 15°C. On laisse ensuite sous agitation pendant 1 hr à temp. ambiante. Après extraction, on chasse l'Et₂O sous pression réduite. La chromatographie en phase vapeur (QF₁ à 110°) indique 1 pic à 18 mn (6%) attribué à la méthyl-4e bicyclo (4.2.0) octanone-3 et un pic à 21 mn (94%) correspondant à la méthyl cétone axiale. DNP F = 156°C (alcool). Analyse.

Méthyl-4a bicyclo (4.2.0) octanol-3e 4d

A 2-4 g de méthyl cétone axiale 2d dans 100 ml d'Et₂O, on ajoute 3-6 g de NaBH₄ dissous dans le minima d'H₂O et dilués dans 50 ml d'alcool à 95°. On laisse agiter à temp. ambiante durant la nuit. Le précipité formé est dissous dans l'H₂O et, après traitement habituel, on obtient un liquide visqueux *E*_{b115} = 100°. La chromatographie en phase vapeur (Carbowax 165°) indique deux pics faibles, de temps de rétention: 8 mn (intensité 7%) et 9 mn 15 s (intensité 10%), identifiés respectivement aux méthyl-4e bicyclo (4.2.0) octanol-3e et méthyl-4a bicyclo (4.2.0) octanol-3a *trans*, et un pic prépondérant (83%) de temps de rétention 10 mn qui correspond au méthyl-4a bicyclo (4.2.0) octanol-3e.

Ce dernier composé a été purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant: éther de pétrole-Et₂O 5%).

Phényluréthane F = 85°C (éther de pétrole). Analyse du phényluréthane.

Méthyl-4e bicyclo (4.2.0) octanone-3 3d

La méthyl cétone axiale 2d est équilibrée dans CCl₄ en présence de HCl (suivant le processus décrit ci-dessus pour les halogénocétones).

L'analyse chromatographique (QF₁ à 110°) indique la présence de 82% de méthyl cétone équatoriale et de 18% de méthyl cétone axiale à l'équilibre.

L'épimère équatorial 3d est obtenu pur par chromatographie sur colonne de silice (éluant: éther de pétrole-Et₂O, 1%). D.N.P. F = 156°C (alcool 95°). Analyse.

Méthyl-4e bicyclo (4.2.0) octanol-3e 5d et -3a 6d

(a) *Réduction par BH₄Na*. Elle est effectuée sur le mélange équilibré obtenu dans l'opération précédente d'une façon identique à celle décrite pour la réduction de la méthyl cétone axiale. On obtient ainsi un liquide visqueux *E*_{b115} 102°. L'analyse par chromatographie en phase vapeur (Carbowax 165°) indique la présence de 12% de méthyl-4e bicyclo (4.2.0) octanol-3a (temps de rétention 7 mn), de 76% de méthyl-4e bicyclo (4.2.0) octanol-3e (temps de rétention 8 mn) et de 12% de méthyl-4a bicyclo (4.2.0) octanol-3e (temps de rétention 10 mn).

La séparation sur colonne de silice (éluant: éther de pétrole-Et₂O, 5%) permet d'obtenir les 2 alcools à méthyl équatorial purs: le méthyl-4e bicyclo (4.2.0) octanol-3a, F = 47°C, phényluréthane F = 76°C (éther de pétrole) et le méthyl-4e bicyclo (4.2.0) octanol-3e, phényluréthane F = 117° (éther de pétrole). Analyse des phényluréthanes de 5d et 6d.

(b) *Hydrogénation catalytique*. 500 mg de méthyl cétone équatoriale, 3d en solution dans 20 ml d'alcool absolu, sont hydrogénés sous pression atmosphérique en présence de platine d'Adams. Après séparation du catalyseur par filtration on chasse le solvant sous vide.

L'analyse chromatographique (Carbowax 165°)

indique la présence de méthyl-4e bicyclo (4.2.0) octanol-3a et -3e. Le rapport des deux épimères, qui varie légèrement avec la quantité de catalyseur employée, est d'environ 50/50.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹L. Mion, A. Casadevall et E. Casadevall, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2950 (1968).
- ²L. Mion, A. Casadevall et E. Casadevall, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3199 (1969).
- ³J. C. Jallageas, A. Casadevall et E. Casadevall, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4321 (1969).
- ⁴J. C. Jallageas, A. Casadevall et E. Casadevall, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4047 (1969).
- ⁵E. Casadevall, C. Largeau et P. Moreau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1514 (1968).
- ⁶C. Largeau, A. Casadevall et E. Casadevall, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2734 (1969).
- ⁷A. Casadevall, E. Casadevall et M. Mion, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4498 (1968).
- ⁸J. Walls et F. Toromanoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 758 (1961); *idem. Angew. Chem. Intern. Edn* 4 188 (1965).
- ⁹A. Casadevall, E. Casadevall et M. Moner, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 657 (1973).
- ¹⁰E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal et G. A. Morrison, *Conformational Analysis*, pp. 460-468. Wiley, New York (1965).
- ¹¹N. S. Bhacca et D. H. Williams, *Applications of NMR spectroscopy in Organic Chemistry*, pp. 73, 145, 148, Holden Day, Londres (1964).
- ¹²A. Nickon, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 243, (1957).
- ¹³G. Aranda, J. Jullien et J. P. Martin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2853 (1966).
- ¹⁴J. Jullien, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1890 (1965).
- ¹⁵B. L. Barnett et R. E. Davis, *Acta Crystallogr.* B26, 326 (1970); P. Coggon, A. T. McPhail, S. G. Levine et R. Mizra, *Chem. Commun.* 1133 (1971).
- ¹⁶M. L. Martin et G. J. Martin, *Manuel de RMN*—A. Zoulay, Paris, 69 (1971).
- ¹⁷P. Moreau, A. Casadevall et E. Casadevall, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2013, 2021 (1969).
- ¹⁸Réf. 11, pp. 145, 148 (1964).
- ¹⁹J. Ronayne et D. H. Williams, *Annual Reports of NMR spectroscopy*, Vol. II, p. 83, Academic Press, London (1969).
- ²⁰E. W. Garbisch et M. G. Griffith, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 6543 (1968).
- ²¹S. Sternhell, *Quart. Rev.* 23, 236 (1969).
- ²²L. Mion, A. Casadevall et E. Casadevall, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 984 (1970).
- ²³J. C. Jallageas et E. Casadevall, *Compt. Rend.* 270, 1319 (1970).
- ²⁴J. C. Jallageas, Thèse de Doctorat, p. 114, Montpellier (1969).
- ²⁵M. Lasperas, A. Casadevall et E. Casadevall, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1814 (1971). Note au bas de la page 1816.
- ²⁶G. Farges et A. Kergomard, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3647 (1969).
- ²⁷J. H. Jeans, *Mathematical Theory of Electricity and Magnetism*, 5 edn., p. 47. Cambridge University Press, London (1933); J. M. Lehn et G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1113 (1963); J. Cantacuzene, *Compt. Rend.* 3066 (1963); *J. Chem. Phys.* 186 (1962).
- ²⁸S. Wolfe, *Accounts of chemical Research* 102 (1972); S. Wolfe, L. M. Tel, J. H. Liang et I. G. Csizmadia, *J. Am. chem. Soc.* 94, 1361 (1972).