

REACTION D'ELIMINATION-1,3

ACTION DU n-BUTYL LITHIUM SUR LES IODOMÉTHYL-2 TOSYLOXY-1 CYCLOHEXANES (ÈNES) CIS ET TRANS. STÉRÉOCHIMIE ET MÉCANISME

H. BLANCOU et E. CASADEVALL*

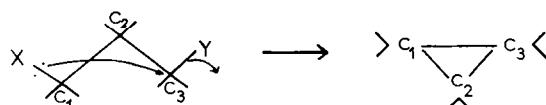
Laboratoire associé au CNRS No. 161, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris 11, rue Pierre et Marie Curie,
75231 Paris Cedex 05, France

(Received in France 12 May 1976; Received in the UK for publication 3 July 1976)

Résumé—Le n-butyl lithium réagit de façon stéréospécifique sur les iodométhyl-2 tosyloxy-1 cyclohexanes et ènes-4 conduisant aux bicyclo(4.1.0)heptane (ène) cis à partir des isomères trans et méthylène cyclohexane (ène) à partir des isomères cis. Un parallèle a été établi entre la réaction étudiée et la deshydrohalogénéation alcaline des halohydrines-1,2 cyclaniques; un mécanisme de formation pour chacun des produits a été proposé.

Abstract—The reaction of *cis* and *trans* 2-iodomethyl 1-tosyloxycyclohexanes and 4-enes with nBuLi was studied and found to be stereospecific, the products being respectively bicyclo(4.1.0)hexane (ene) *cis* and methylene cyclohexane (ene). A parallel is drawn between this reaction and alkaline deshydrohalogenation of cyclic 1,2-halohydrins; a reaction pathway is proposed.

De nombreuses synthèses de dérivés cyclopropaniques ont été décrites voir par exemple,^{1,2} qui sont d'un point de vue formel des réactions d'élimination-1,3. Elles résultent en fait d'une substitution nucléophile intramoléculaire s'effectuant par l'intermédiaire d'un carbanion (Schéma 1).



Schema 1.

Le caractère concerté ou non du mécanisme a fait l'objet d'un nombre important de publications.^{4,5} Nous rapportons ici un nouvel exemple de ce type de réaction.

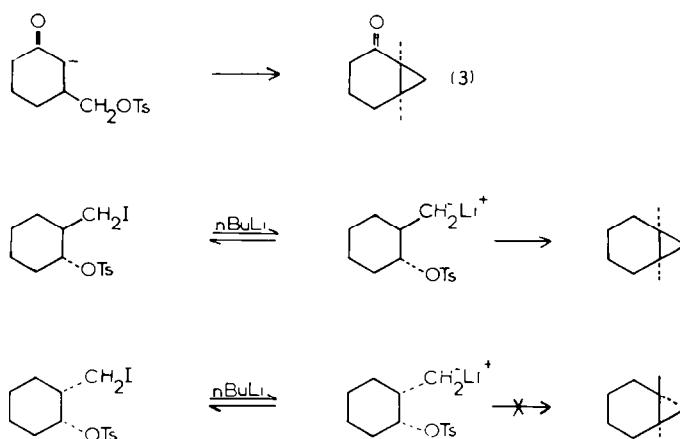
Stork et Ficini³ ont synthétisé la bicyclo(4.1.0)heptanone-2 *cis* par le processus représenté ci-dessous (Schéma 2).

On peut obtenir un système bicyclique du même type en inversant les sites réactionnels, c'est-à-dire en faisant

apparaître un carbanion sur le méthylène exocyclique, le groupe à substituer se trouvant directement lié au carbone du cycle. Dans ces conditions, si le processus réactionnel est stéréospécifique, et si l'on part de substrats isomères pour lesquels les substituants ont des positions relatives trans ou cis, on peut envisager d'obtenir chacun des deux systèmes bicyclo(4.1.0)heptaniques à jonction de cycle *cis* ou *trans*. Un seul exemple de synthèse de dérivés bicyclo(4.1.0)heptaniques appartenant à la série *trans* a été rapporté jusqu'ici.⁶ Il paraît donc intéressant de tester une nouvelle voie d'accès possible à des composés de cette série.

Le choix que nous avons fait des composés à cycliser a été dicté par deux impératifs, le premier était de disposer sur le cycle d'un bon groupe partant, le second, d'être assuré de la formation du carbanion sur le CH₂ exocyclique. Les iodométhyl-2 tosyloxy-1 cyclohexanes remplissaient ces conditions vis-à-vis du n-butyl lithium, que nous nous proposions d'utiliser comme agent de réaction.⁷

Nous avons étudié conjointement la réaction des



Schema 2.

iodométhyl-2 tosyloxy-1 cyclohexanes et celle de leurs dérivés insaturés Δ^4 , l'insaturation étant dans ce dernier cas prévue comme moyen de fonctionnaliser le système bicyclique que nous espérions obtenir.

Synthèse des iodométhyl tosylates

Les quatre hydroxyméthyl alcools 1-4, que nous avons pris comme point de départ de la synthèse des iodométhyl-2 tosyloxy-1 cyclohexanes et cyclohexènes, ont été obtenus par les méthodes suivantes. L'hydrogénéation du salicylate de méthyle nous a fourni l'hydroxyméthyl-2 cyclohexanol cis 1. La réaction de Prins sur le cyclohexène nous a conduit, après saponification, à l'isomère trans 2. Nous avons eu accès aux composés insaturés 3 et 4 par condensation diénique entre le butadiène et les β acétoxy acrylates d'éthyle cis pour 3 et trans pour 4 et réduction des diesters de condensation. Toutefois, parce que le mode opératoire⁸ que nous avons utilisé pour synthétiser les β -acétoxy acrylates d'éthyle fournit essentiellement l'isomère trans (92%), le diol 3 a également été préparé à partir de 4, par inversion de configuration de l'hydroxyle juxtanucléaire selon le processus représenté sur le Schéma 3.



Schéma 3.

A partir des quatre diols, les iodométhyl tosylates ont été obtenus en trois étapes (Schéma 4). La première de ces étapes est basée sur la différence de réactivité des fonctions hydroxyles primaires et secondaires.

produit de la réaction. Après séparation par distillation celui-ci a été identifié au bicyclo(4.1.0)heptène-3 cis, par comparaison avec un échantillon authentique de ce composé préparé par réaction de Simmons-Smith sur le cyclohexadiène-1,3 (identité des temps de rétention en CPV, et IR et de RMN).

Nous avons essayé d'appliquer aux isomères cis les conditions expérimentales que nous avions utilisées pour les isomères trans. Cependant l'iodométhyl-2 tosyloxy-1 cyclohexane cis 5 est insoluble à la température ambiante dans l'éther éthylique. Dans ce solvant et à cette température, la réaction qui se produit en milieu hétérogène conduit à un seul composé identifié au méthyl-2 cyclohexanol. Il est vraisemblable que ce composé résulte d'une part, de la protonation du lithiométhyl tosylate, et d'autre part, de l'hydrolyse de la fonction tosyle au cours de l'extraction en milieu basique du produit de la réaction.

Dans l'éther butylique à -30° et à -5° , l'iodométhyl tosylate cis est également insoluble et est récupéré inchangé après mise en contact avec le réactif. A 45° , on observe par contre à côté du produit de départ un carbure insaturé qui résulte vraisemblablement d'un début de

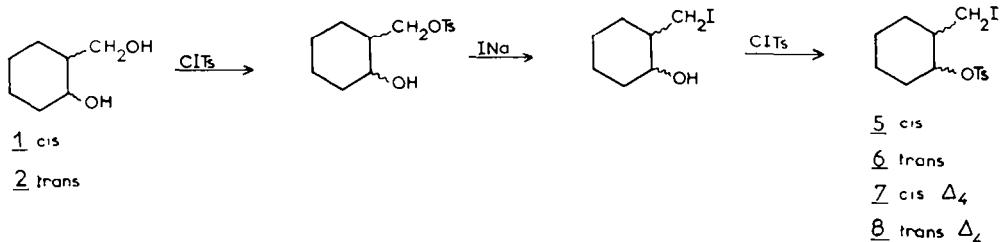


Schéma 4.

Réaction du n-butyl lithium sur les iodométhyl-2 tosyloxy-1 cyclohexane et hexène-4 cis et trans

La réaction du n-butyl lithium sur l'iodométhyl-2 tosyloxy-1 cyclohexane trans 6 a été effectuée dans l'éther éthylique à la température ambiante et dans l'éther butylique à -10° et à 110° . Dans tous les cas le produit brut de la réaction a été analysé par chromatographie en phase vapeur. Nous avons aussi pu observer que la réaction donnait lieu à la formation d'un seul composé. (Le meilleur rendement a été obtenu dans l'éther butylique à 110°). Le produit obtenu, séparé par distillation du milieu réactionnel, a été identifié au bicyclo(4.1.0)heptane cis par comparaison avec un échantillon authentique (même temps de rétention en CPV, même spectres IR et de RMN). Pour l'iodométhyl-2 tosyloxy-1 cyclohexène-4 trans 8, la réaction a seulement été effectuée dans l'éther éthylique à la température ambiante. L'analyse du mélange réactionnel brut par chromatographie en phase vapeur montre qu'un seul signal peut être attribué au

réaction consécutive à une solubilisation partielle. Enfin, à 110° , ce même carbure insaturé se forme quantitativement. Il a été identifié, après séparation par distillation, au méthylène cyclohexane.⁹ La température élevée d'obten-

tion du méthylène cyclohexane ne permettait pas d'exclure sa possible formation par réarrangement thermique à partir du bicyclo(4.1.0)heptane trans, produit attendu de la réaction.

C'est pourquoi d'autres expériences ont été effectuées à -5° et à -40° dans un mélange éther-THF, mélange dans lequel le tosylate cis est soluble. Dans ce solvant, une réaction a lieu à -40° , mais le seul produit caractérisé dans le mélange réactionnel est encore le méthylène cyclohexane.

Afin de vérifier si un réarrangement du bicyclo(4.1.0)heptane trans en méthylène cyclohexane n'intervient pas entre sa formation à basse température et sa caractérisation dans le milieu réactionnel, nous avons essayé de caractériser le produit de la réaction à basse température en effectuant une bromation in situ à -40° dans le mélange réactionnel.

La bromation du méthylène cyclohexane doit conduire au bromométhyl-1 bromo-1 cyclohexane, alors que celle

du bicyclo(4.1.0)heptane trans fournirait le bromométhyl-2 bromo-1 cyclohexane; ces deux composés sont aisément identifiables par RMN du proton (voir Partie Expérimentale). Toutefois, si la bromation d'une double liaison est très aisée, celle d'un cyclopropane nécessite une irradiation, ce qui peut remettre en question la stabilité, même à basse température, du bicyclo(4.1.0)heptane trans.

La bromation *in situ* du mélange réactionnel nous a permis de séparer quantitativement après extraction et chromatographie sur colonne de silice, le brome méthyl-1 bromo-1 cyclohexane identifié par comparaison avec le produit résultant de la bromation du méthylène cyclohexane. Dans la mesure où le bicyclo(4.1.0)heptane trans se serait formé, ce résultat apporte la preuve de son instabilité, même à -40°C. En principe il n'exclut pas la possibilité de formation de ce composé comme espèce transitoire.

Enfin, la réaction du n-butyl lithium a été effectuée dans le THF à -5° sur l'iodométhyl-2 tosyloxy-1 cyclohexène-4 cis. Le mélange réactionnel analysé par chromatographie en phase vapeur présente un seul pic attribuable au produit de la réaction. Après séparation et caractérisation, ce composé a été identifié par comparaison avec un échantillon authentique de méthylène-3 cyclohexène-1 synthétisé par élimination d'acide paratoluène sulfonique, à partir du tosyloxy méthyl-3 cyclohexène-1 dans la collidine à reflux. Nous avons résumé sur le Tableau 1 les conditions expérimentales et les produits obtenus pour ces différentes réactions.

DISCUSSION DES RÉSULTATS

Les résultats que nous venons de rapporter montrent que la réaction du n-butyl lithium sur les iodométhyl tosylates cis et trans, bien que très stéréospécifique ne l'est pas dans le sens attendu, puisque les produits de réaction sont respectivement des oléfines exocycliques et des composés bicyclo(4.1.)heptaniques à jonction cis.

La formation de composés bicyclo(4.1.0)heptaniques à jonction de cycle cis à partir des iodométhyl tosylates trans peut être aisément interprétée sur la base d'une

[†]Avec le lithium, il est courant d'admettre que le dérivé organométallique a une durée de vie relativement longue.¹¹

[‡]Dans ce cas, seule la formation d'un système bicyclo(4.1.0)heptanique à jonction de cycles cis est envisagée.

Il est intéressant de noter¹⁰ que le bicyclo(4.1.0)heptène cis est le produit prépondérant de l'action de nBuLi sur l'iodométhyl-2 iodo-1 cyclohexène-4 cis. L'intermédiaire réactionnel serait dans ce cas le carbanion justancléaire figuré par la 1ère formule du Schéma 2, sur laquelle on aurait remplacé C=O par CH₂ et OTs par I.

substitution nucléophile intramoléculaire s'effectuant avec inversion de configuration du carbone subissant l'attaque nucléophile. L'espèce responsable de cette attaque est le carbanion[†] formé dans une première étape,^{5,7} par réaction d'échange iodé-lithium.¹²

La structure du composé obtenu⁵ conduit à considérer que la réaction s'effectue par un état de transition de géométrie semi W.

Dans une étude relative à la formation concertée des cyclopropanes par réaction d'élimination-1,3, Nickon et Werstiuk¹ ont en effet sélectionné quatre états de transition comme étant les plus vraisemblables.[‡] Ces états de transition ont des géométries U, W, exo-S ou endo-S et impliquent: double rétention, double inversion, rétention-inversion et inversion-rétenzione des configurations des carbones C₁ et C₃ (Schéma 1). Dans le cas qui nous intéresse ici, où seule la configuration du carbone C₃ est à considérer,¹¹ les états de transition possibles se réduisent à deux, et comportent soit une géométrie semi W avec inversion au C₃, soit une géométrie semi U avec rétention au C₃.

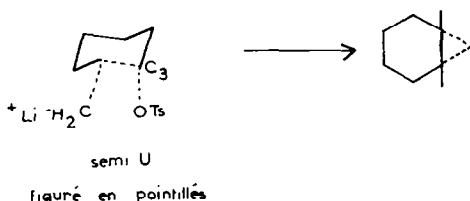
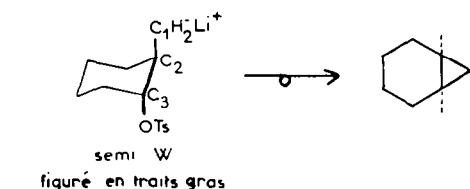
C'est par le premier de ces états de transition, que nous avons figuré (Schéma 5) avec les atomes de carbone C₁, C₂, C₃, et le groupe partant coplanaires, comme dans la conformation trans diaxiale des iodométhyl tosylates de départ, (des calculs d'énergie minimum ont montré¹³ qu'un état de transition présentant cette géométrie est énergétiquement favorisé) que passe la formation du bicyclo(4.1.0)heptane (ène) cis, à partir des iodométhyl tosylates trans.

Théoriquement le deuxième état de transition, géométrie en semi U et rétention au C₃, aurait du conduire aux mêmes composés bicyclo(4.1.0)heptaniques cis à partir des iodométhyl tosylates cis, mais ainsi que nous l'avons vu, la réaction du n-butyl lithium sur les iodométhyl tosylates cis ne débouche pas sur la formation d'un cycle en C₃. On ne peut pas, comme cela peut être fait pour les isomères à jonction de cycle trans, justifier par le manque de stabilité du produit formé, l'absence du bicyclo(4.1.0)heptane (ène) cis dans le produit de la réaction. Par contre, les données antérieures de la littérature qui mentionnent à la fois que la fermeture du cycle à trois chaînons n'a pas lieu lorsqu'elle nécessite la rétention de configuration au centre nucléofuge⁵ et qu'une géométrie semi U de l'état de transition conduisant à un cyclopropane est défavorisée du point de vue énergétique,¹³ sont en accord avec nos résultats et contribuent à les expliquer.

Pour ce qui est d'interpréter l'obtention du méthylène cyclohexane (ène) à partir des iodométhyl tosylates cis,[§]

Tableau 1. Produits obtenus par réaction du n-BuLi sur les iodométhyl-2 tosyloxy cyclohexanes et Δ₄ cyclohexènes cis et trans

Iodométhyl tosylate de départ	Solvant	Température (°C)	Produit obtenu
Cyclohexane trans	Et ₂ O	35	Bicyclo(4.1.0)hexane
Cyclohexane trans	n(Bu) ₂ O	-10	Bicyclo(4.1.0)hexane
Cyclohexane trans	n(Bu) ₂ O	110	Bicyclo(4.1.0)hexane
Cyclohexène trans	Et ₂ O	-35	Bicyclo(4.1.0)hexène
Cyclohexane cis	Et ₂ O	35	Méthyl cyclohexanol
Cyclohexane cis	n(Bu) ₂ O	110	Méthylène cyclohexane
Cyclohexane cis	n(Bu) ₂ O	45	Méthylène cyclohexane
Cyclohexane cis	n(Bu) ₂ O	-5	Méthylène cyclohexane (traces)
Cyclohexane cis	THF + Et ₂ O	-5	Méthylène cyclohexane
Cyclohexane cis	THF + Et ₂ O	-40	Méthylène cyclohexane
Cyclohexène cis	THF + Et ₂ O	-5	Méthylène cyclohexène



Schema 5.

deux processus peuvent, à priori, être envisagés suivant que l'on considère ce composé comme le produit direct de la réaction ou comme un produit résultant du réarrangement du bicyclo(4.1.0)heptane (ène) trans (Schéma 6, voies 1 et 2).

Dans ce second cas, le composé bicyclique instable, même à basse température, se réarrangerait aussitôt après sa formation par rabattement d'une liaison C-C et migration -1,2 d'un ion hydrure (Schéma 4, voie 2).

Dans le premier cas, le schéma réactionnel figuré par les flèches (Schéma 4, voie 1), qui, à partir du carbanion fait intervenir l'assistance de la liaison C-H au départ du groupement tosyle, nous paraît une interprétation convenable du processus de formation du méthylène cyclohexane (ène).

Cette interprétation nous a été suggérée par les analogies évidentes qui ressortent de la comparaison de la réaction du n-butyl lithium sur les iodométhyl tosylates cycliques isomères avec la deshydrohalogénéation alcaline des halohydrines-1,2 cyclaniques cis et trans.¹⁴ Ces

analogies sont: le bilan global de la réaction qui est une élimination-1,3, le caractère anionique de l'intermédiaire, la stéréospécificité de la réaction, la structure des produits formés (Schéma 4, Z = CH₂ ou O). Ceci nous a paru constituer un argument suffisant pour expliquer la formation du méthylène cyclohexane cis, à partir de l'iodométhyl tosyoxy cyclohexane cis, par un processus réactionnel comparable à celui qui a été proposé pour la formation de la cyclohexanone à partir des halogénocyclohexanols cis.¹⁵

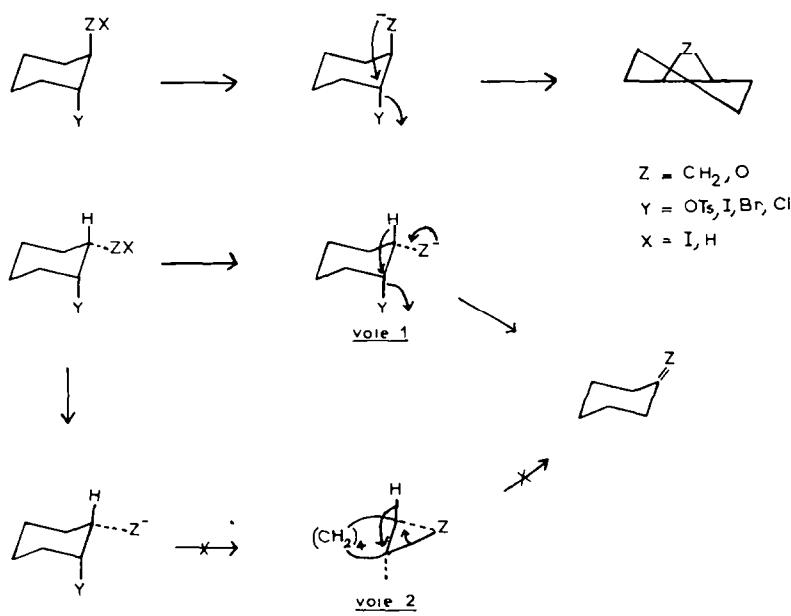
Si maintenant l'on compare les deux Schémas direct (voie 1) et indirect (voie 2) proposés pour la formation du méthylène cyclohexane (Schéma 5), il devient évident que d'un point de vue énergétique, le premier doit être préféré au second. Il paraît donc vraisemblable que le bicyclo(4.1.0)heptane trans ne se forme pas dans la réaction, même comme intermédiaire transitoire.

En résumé, nous avons mis en évidence au cours de ce travail, le caractère stéréospécifique de la réaction du n-butyl lithium sur les iodométhyl-2 tosyoxy-1 cyclohexanes (ènes) cis et trans. Ceci nous a permis de montrer que pour la réaction étudiée, qui est formellement une élimination-1,3 susceptible de conduire à la formation d'un cyclopropane, un état de transition de géométrie semi W, avec inversion de configuration au centre nucléofuge est nettement favorisé par rapport à un état de transition de géométrie semi U, avec rétention de configuration à ce centre, même si ces deux états de transition doivent conduire à partir de deux composés isomères, au même produit de réaction.

Par ailleurs, la comparaison de cette réaction avec la deshydrohalogénéation alcaline des halohydrines -1,2 cyclaniques nous a permis de faire apparaître un grand nombre d'analogies sur la base desquelles un schéma réactionnel, pour la formation du méthylène cyclohexane (ène) à partir de l'iodométhyl-2 tosyoxy-1 cyclohexane (ène) cis, a été proposé.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris au bain de mercure et sont donnés sans correction. Les chromatographies en phase vapeur



Schema 6.

ont été effectuées sur un appareil Varian-Aerograph 1200, équipé d'un détecteur à ionisation de flamme avec l'azote comme gaz vecteur. Les colonnes avaient les caractéristiques suivantes: longueur 10 pieds, diamètre: 1/8 de pouce, phase stationnaire sur Chromosorb W 60-80 Mesh. Les chromatographies en phase vapeur des produits de cyclisation ont été effectuées sur un appareil Perkin-Elmer F 11, équipé d'une colonne capillaire Apiezon L de 100 pieds. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 257: cellules NaCl 0.5 mm; solvant CCl₄. Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil Varian T 60: solvant CCl₄; référence interne TMS. Dans la description des spectres: s, d, t, q, m, ma, i, signifient respectivement: singulet, doublet, triplet, quadruplet, multiplet, massif, intensité. Les déplacements chimiques (δ) sont en ppm, les constantes de couplage (J) en Hz.

Le traitement habituel des produits de réaction comporte: l'extraction à l'éther du mélange réactionnel avec lavage à l'eau jusqu'à neutralité, le séchage des solutions éthérrées sur SO₄Na₂, l'évaporation du solvant. Les composés pour lesquels figure la mention "dosage", ont été analysés (C, H, O) par le service de microanalyse du C.N.R.S. Les pourcentages obtenus étaient égaux à $\pm 0.2\%$ aux valeurs calculées pour la formule indiquée.

Hydroxyméthyl-2 cyclohexanol trans

Dans un ballon de 1 litre on place 126 g d'un mélange de mono et diester acétique de l'hydroxyméthyl-2 cyclohexanol trans,¹⁶ 250 cm³ d'éthanol, 80 g de potasse dissoute dans 50 cc d'eau et on porte à reflux pendant 12 h. Après évaporation de la plus grande partie de l'éthanol, l'hydroxyméthyl-2 cyclohexanol est extrait en continu à l'éther durant 48 h. On chasse l'éther et le résidu est distillé. (Rendement: 70%). Eb₁₀: 144°; CPV: SE-30, 140°, temps de rétention 4,5 min. IR: ν_{OH} 3620-3360 cm⁻¹. RMN: Les protons CH₂-OH et CH-OH constituent un massif unique, i = 5; après échange avec D₂O, i = 3, δ = 4 à δ = 3.4; enveloppe méthénique, ma, i = 9, δ = 2.1 à δ = 1.

Hydroxy-2 cyclohexane carboxylate de méthyle cis

Dans un tube scellé de 1 litre on place 200 g de salicylate de méthyle dissous dans 300 cm³ environ d'alcool méthylique et 20 g de nickel Raney; le mélange est agité à 170° sous une pression d'hydrogène de 140 kg/cm². L'absorption d'hydrogène est terminée au bout de 8 h. Après séparation du catalyseur et évaporation du solvant, le résidu est distillé. (Rendement: 98%). Eb₁₀: 108°; CPV: Apiezon L, 150°, temps de rétention: 7,5 min. IR: ν_{OH} libre: 3610 cm⁻¹; $\nu_{C=O}$: 1720 cm⁻¹. RMN: CO₂CH₃, s, i = 3, δ = 4.6; HCOH, m, i = 1, δ = 4; HC-CO₂CH₃, m, i = 1, δ = 2.3; 4CH₂, ma, δ = 1 à δ = 2.1.

Hydroxyméthyl-2 cyclohexanol cis

Dans un ballon à trois tubulures bien sec, on agite à l'abri de l'humidité 6 g d'hydure d'aluminium lithium dans 150 cm³ de THF anhydre. Le ballon étant placé dans un bain de glace, on ajoute par l'intermédiaire d'une ampoule à brome, 30 g d'hydroxy-2 cyclohexane carboxylate de méthyle cis dissous dans 50 cm³ de THF anhydre; l'addition terminée, on porte à reflux 10 h. On détruit ensuite l'excès d'hydure par le minimum d'eau de façon à obtenir un précipité granuleux que l'on filtre sur bûchner; le filtrat est ensuite distillé sous pression réduite. (Rendement: 90%). Eb₁₀: 107°; CPV: SE-30, 140°, temps de rétention: 2,7 min. IR: ν_{OH} : 3620-3360 cm⁻¹. RMN: -CH-OH, s, i = 1, δ = 4; -CH₂-OH, m, i = 2, δ = 3.5, largeur à mi-hauteur: 7 Hz; enveloppe méthénique, i = 9, δ = 2 à δ = 1.

Tosyloxyméthyl-2 cyclohexanol cis et trans

Dans un ballon à trois tubulures de 1 litre, on agite à l'abri de l'humidité à -15°C, 20 g de chlorure de paratoluène sulfonyle dissous dans environ 20 cm³ de pyridine anhydre. On ajoute assez rapidement, par l'intermédiaire d'une ampoule à brome, 12 g d'hydroxyméthyl-2 cyclohexanol cis ou trans. On laisse sous agitation pendant 36 h. Le monotosylate obtenu ne cristallise pas. Les isomères cis et trans ont des caractéristiques spectrales similaires. IR: bandes caractéristiques du groupement tosyle à 1185-1195 cm⁻¹ et 1375 cm⁻¹; ν_{OH} : 3630 cm⁻¹. RMN: CH₃, s, i = 3, δ = 2.4; CH₂-OTs + CH-OH, ma, i = 4, i = 3 après échange avec

D₂O, δ = 4.1 à δ = 3.4; enveloppe méthénique, ma, i = 9 δ = 2 à δ = 1; protons aromatiques, d dédoublé, i = 4, δ = 7.25 et 7.75, J = 8.

Iodométhyl-2 cyclohexanol cis et trans

Dans un tube scellé de 250 cm³ on place 20 g de tosyloxy méthyl-2 cyclohexanol cis ou trans et 30 g d'iode de sodium sec dans 70 cm³ d'acétone anhydre. Le tube scellé est porté à 110° pendant 6 h. Ensuite l'acétone est évaporée sous vide et le résidu extrait à l'éther. (Rendement: 60%). Les isomères cis et trans ont des caractéristiques spectrales similaires. IR: ν_{OH} 3630 cm⁻¹. RMN: CH-OH, s, i = 1, δ = 4; CH₂-I + OH, ma, i = 3, i = 2 après échange avec D₂O, δ = 3.6; enveloppe méthénique, ma, i = 9 centré à δ = 1.5.

Iodométhyl-2 tosyloxy-1 cyclohexane cis et trans

La réaction est effectuée dans les conditions indiquées pour les tosyloxyméthyl-2 cyclohexanol.

Isomère cis: Recristallisé dans l'hexane. F = 100°. Analyse: C₁₁H₁₉IO₂S. IR: Bandes caractéristiques du groupement tosyle à 1600, 1380, 1185, 1195 cm⁻¹. RMN: CH₃, s, i = 3, δ = 2.5; CH₂I, d, i = 2, δ = 2.9, J = 5; CH-OTs, S, i = 1, δ = 4.9; protons benzéniques, d₂, i = 4, δ = 2.25 et 2.75, J = 8 enveloppe méthénique, ma, i = 9, centré à δ = 1.5.

Isomère trans: IR: Bandes caractéristiques du groupement tosyle à 1600, 1380, 1195, 1185 cm⁻¹. RMN: CH₃, s, i = 3, δ = 2.5; CH₂-I + CH-OTs, ma, i = 3, δ = 4.4 à δ = 2.8; protons benzéniques, d₂, i = 4, δ = 2.25 et 2.75, J = 8, enveloppe méthénique, i = 9, δ = 2.1 à δ = 1.

B-Acetoxy acrylate d'éthyle

Le mélange des deux isomères cis et trans a été préparé par acétylation du sel de sodium de l'énol du formyl acétate d'éthyle.⁸ (Rendement: 60%). La chromatographie en phase vapeur (XE-60 à 125°) montre que ce mélange contient les deux isomères dans un rapport 8/92: temps de rétention 5 min 30 s pour le moins abondant (isomère cis), 9 min pour le plus abondant (isomère trans). Les deux isomères ont été séparés par distillation sur colonne à bande tournante Nester et Faust.

Isomère cis: Eb₁₀: 97°C. IR: ν_{-CH} : 3100 cm⁻¹; $\nu_{C=O}$: 1725 et 1775 cm⁻¹. RMN: CO₂-CH₂-CH₃, t, i = 3, δ = 1.3, J = 7; O-CO-CH₃, s, i = 3, δ = 2.2; CO₂-CH₂-CH₃, q, i = 2, δ = 4.2, J = 7; C=CH-CO₂Et, d, i = 1, δ = 5.2, J = 7; C=CH-OAc, d, i = 1, δ = 7.5, J = 7.

Isomère trans. Eb₁₀: 94°C. IR: ν_{-CH} 3100 cm⁻¹, $\nu_{C=O}$: 1725 et 1775 cm⁻¹. RMN: CO₂-CH₂-CH₃, t, i = 3, δ = 1.3, J = 7; O-CO-CH₃, s, i = 3, δ = 2.2; CO₂-CH₂-CH₃, q, i = 2, δ = 4.2, J = 7; C=CH-CO₂Et, d, i = 1, δ = 5.6, J = 13; C=CH-OAc, d, i = 1, δ = 8.2, J = 13.

Acétoxy-2 cyclohexène carboxylate d'éthyle cis et trans

On place 50 cc de toluène anhydre dans un tube métallique de 500 cm³ refroidi à -15°C. On y dissout 60 cc de butadiène, puis on ajoute 22 g de β acétoxy acrylate d'éthyle cis ou trans. Le tube scellé est porté à 170°C pendant 15 h. Après évaporation du solvant, le résidu est distillé sous vide. (Rendement: 60%).

Isomère cis. Eb₁₀: 130°; CPV: XE-60, 150°, temps de rétention: 9 min. IR: ν_{-CH} : 3020 cm⁻¹; $\nu_{C=C}$: 1650 cm⁻¹; $\nu_{C=O}$: 1740 cm⁻¹, 1720 cm⁻¹. RMN: CH-OAc, t dédoublé, i = 1, δ = 4.3; CH=CH, s, i = 2, δ = 5.4.

Isomère trans. Eb₁₀: 134°; CPV: XE-60, 150°, temps de rétention: 13 min. IR et RMN: mêmes caractéristiques spectrales que l'isomère cis.

Hydroxyméthyl-2 cyclohexène-4 ols cis et trans

L'acétoxy-2 cyclohexène-4 carboxylate d'éthyle cis ou trans (24 g) dans le THF anhydre (20 cm³) est réduit par H₄AlLi (5 g) dans le THF (50 cm³) en suivant la méthode décrite ci-dessus pour l'hydroxy-2 cyclohexane carboxylate de méthyle.

Isomère cis. Eb₁₀: 145°; CPV: SE-30, 145°, temps de rétention: 4 min. IR: ν_{OH} libre: 3633 cm⁻¹; ν_{OH} lié: 3538 cm⁻¹. RMN: CH₂-OH, d, i = 2, δ = 3.6, J = 4; CH-OH, s, i = 1, δ = 3.9; OH, s, i = 2, δ = 4.6; CH=CH, s, i = 2, δ = 3.6; enveloppe méthénique, ma, i = 5, δ = 2.2 à δ = 1.6.

Isomère trans. Eb: 105°; CPV: SE-30, 145°, temps de rétention: 2.5 min. IR: ν_{OH} libre: 3623 cm^{-1} ; ν_{OH} lié: 3538 cm^{-1} . RMN: même spectre que l'isomère cis. Dérivé caractéristique: p-nitrobenzoate, F = 105°. Analyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_8$.

Ditosylate de l'hydroxyméthyl-2 cyclohexène-4 ol trans

Les conditions étaient celles utilisées pour préparer le monotosylate de l'hydroxyméthyl-2 cyclohexanol à partir de 180 g de chlorure de paratoluène sulfonyle dans 200 cm³ de pyridine anhydre et de 56 g d'hydroxyméthyl-2 cyclohexène-4 ol trans. Le ditosylate cristallise dans l'hexane. F: 105°. IR: Fréquences du groupement tosyle à: 1185, 1195, 1380 cm^{-1} , $\nu_{\text{HC}-\text{CH}}$: 3040 cm^{-1} . RMN: Ph-CH₃, s, i = 6, δ = 2.4; CH₂-OTs, CH-OTs, ma, i = 3, centré à δ = 3.4; enveloppe méthénique, i = 5, δ = 1.1 à 0.4; CH=CH, s, i = 2, δ = 5.6. Protons aromatiques, d dédoublé, i = 4, δ = 7.25 et 7.75, J = 7.5.

Acétoxyméthyl-2 acétoxy-1 cyclohexène-4 cis

50 g du ditosylate précédent sont dissous dans 400 cm³ de DMSO anhydre, on ajoute 100 g d'acétate de potassium sec. Le mélange réactionnel est porté pendant 72 h à 80°, le produit de la réaction est extrait par petites fractions au benzène, le diacétate est distillé sous pression réduite. (Rendement: 70%). Eb₁₀: 138°; CPV: Carbowax 20 M, 140°, temps de rétention: 9 min. IR: $\nu_{\text{C}-\text{H}}$: 3040 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C}_2\text{O}}$: 1745 cm^{-1} . RMN: O-CO-CH₃, s, i = 6, δ = 2; CH₂-OAc + CHOAc, ma, i = 3, centré à δ = 3.8; H-C=CH, s, i = 2, δ = 5.6; enveloppe méthénique, ma, i = 5, δ = 2.7 à δ = 2.

Hydroxyméthyl-2 cyclohexène-4 ol-trans

70 g du composé précédent dans 50 cm³ de THF anhydre sont réduits par 20 g de H₄AllLi dans 300 cm³ de THF anhydre, selon la méthode décrite pour l'obtention de l'hydroxyméthyl-2 cyclohexanol cis. Le produit de la réaction est un mélange à parts égales d'hydroxyméthyl-2 cyclohexène-4 ol et de méthyl-2 cyclohexène-4 ol. Ces deux composés ont été séparés par distillation.

Tosyloxyméthyl-2 cyclohexène-4 ols cis et trans

Ils ont été préparés à partir de 40 g de chlorure de p-tolue sulfonyle dans 30 cc de pyridine anhydre et de 22 g des hydroxyméthyl cyclohexénols cis ou trans, dans les conditions décrites pour les autres tosylates. Les deux tosylates isomères sont liquides et présentent des spectres IR et de RMN similaires. IR: ν_{OH} : 3610 cm^{-1} ; $\nu_{\text{HC}-\text{CH}}$: 3040 cm^{-1} ; bandes attribuées au groupement tosyle: 1395, 1185, 1195 cm^{-1} . RMN: CH-CH₂-OTs, ma, i = 1, δ = 1.2; Ph-CH₃, s, i = 3, δ = 2.4; CH₂-OTs, d, i = 2, δ = 4; CH-OH, s, i = 1, δ = 4.2; CH=CH, s, i = 2, δ = 5.4; enveloppe méthénique, i = 4, δ = 1.8 à δ = 2.4; CH aromatiques, d dédoublé, i = 4, δ = 7.25 et 7.75, J = 7.5.

Iodométhyl-2 cyclohexène-4 ols cis et trans

Ils ont été préparés à partir de 7.5 g de tosyloxyméthyl-2 cyclohexène-4 ol cis ou trans et de 20 g d'iodure de sodium sec, dans environ 60 cm³ d'acétone anhydre, dans les conditions décrites pour le composé saturé. (Rendement: 60%). *Isomères cis et trans:* RMN: CH₂ I, d, i = 2, δ = 3.4, J = 5; CH-OH, s, i = 1, δ = 4.1; CH=CH, s, i = 2, δ = 3.6; enveloppe méthénique et proton hydroxyle, ma, i = 6, δ = 2.3 à 1.5.

Tosylates des iodométhyl cyclohexène-4 ols cis et trans

Le mode opératoire est celui utilisé pour les autres tosylates à partir de 7.2 g de chlorure de p-tolue sulfonyle dans 10 à 15 cm³ de pyridine anhydre et de 9 g d'iodométhyl-2 cyclohexène-4 ol cis ou trans. L'isomère cis est recristallisé dans l'éther. *Isomère cis:* F: 109°. Analyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{IO}_3\text{S}$. *Isomère trans:* Obtenu liquide, n'a pu être purifié pour permettre un dosage de ses éléments. Les isomères cis et trans ont les mêmes caractéristiques spectrales. IR: $\nu_{\text{HC}-\text{CH}}$: 3040 cm^{-1} , fréquences d'absorption du groupement tosyle à 1185, 1195, 1380 cm^{-1} . RMN: CH₂ I, d, i = 2, δ = 3, J = 5; HC=CH, s, i = 2, δ = 5.5; CH OTs, s, i = 1, δ = 4.9; Ph-CH₃, s, i = 3, δ = 2.4; protons benzéniques, d₂, i = 4, δ = 7.2 et 7.7, J = 7; enveloppe méthénique, ma, i = 5, δ = 2.5 à 2.

Bicyclo(4.1.0)heptane cis

Il a été préparé par la méthode de Simmons-Smith, modifiée par le Goff¹⁷ à partir de 6 g de cyclohexène et de 28 g de

di-iodométhane. (Rendement: 40%). Eb: 116°; CPV: Carbowax 60°, temps de rétention: 7.2 min. IR: absorptions caractéristiques du cyclopropane à 3070 cm^{-1} , 1020 et 865 cm^{-1} . RMN: protons cyclopropaniques, q, i = 1, δ = 0.4, J = 4 et ma, i = 3, centré à δ = 1; protons cyclohexaniques, deux massifs, i = 4, centré à δ = 1.6 et i = 4, centré à δ = 2.1.

Bicyclo(4.1.0)heptene-3 cis

Il a été préparé par la méthode de Simmons-Smith, modifiée par le Goff,¹⁷ à partir de 2 g de cyclohexadiène-1,4 et de 8 g de di-iodométhane. (Rendement: 55%). Eb: 115°; CPV: Apiezon L, 65°, temps de rétention: 10 min. IR: fréquences cyclopropaniques: 3080 cm^{-1} , 1030 cm^{-1} et 890 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=C}}$: 1650 cm^{-1} ; ν_{CH} : 3030 cm^{-1} . RMN: CH₂ cyclopropanique, ma, i = 2, δ = 0.6 à δ = 0.2; CH jonction, ma, i = 2, δ = 1.1 à δ = 0.7; HC=CH, s, i = 2, δ = 5.3; CH₂ cyclohexanique, s, i = 4, δ = 2.2.

Méthylène-3 cyclohexène

Tosylate de l'hydroxyméthyl-3 cyclohexène. On ajoute goutte à goutte à la température ambiante, en agitant, 20 g d'hydroxyméthyl-3 cyclohexène (Fluka) à 34 g de chlorure de p-tolue sulfonyle dans 60 cm³ de pyridine anhydre. Après 12 h le mélange est extrait à l'éther. RMN: Protons aromatiques, d dédoublé, i = 4, δ = 7.25 et 7.75, J = 8; CH=CH, s, i = 2, δ = 5.57; CH₂-OTs, d, i = 2, δ = 3.85, J = 6; CH₃, s, i = 3, δ = 2.43; enveloppe méthénique, ma, i = 7, δ = 1.45 à δ = 2.3.

Méthylène-3 cyclohexène. 15 g du tosylate précédent dans 40 cm³ de collidine sont chauffés à reflux pendant 2 h 30 min. On distille ensuite directement du ballon réactionnel l'oléfine formée, ainsi qu'un peu de collidine. Ce distillat est extrait à l'éther et lavé avec une solution de HCl à 100% pour éliminer la collidine. La solution éthylique est fractionnée par distillation. CPV: Apiezon 100°, temps de rétention: 2 min 50 s. RMN: CH=CH, s, i = 2, δ = 5.6; =CH₂, s, i = 2, δ = 4.65; CH₂ allylique, ma, i = 2, δ = 2.75; CH₂ allylique, ma, i = 4, δ = 2.15.

Reaction des iodométhyl-2 tosyloxy cyclohexane et cyclohexène-4 cis et trans avec le n-butyllithium

Le n-butyllithium était préparé sous atmosphère d'azote à -40°, à partir de 1.4 g de lithium coupé en fines lamelles et de 14 g de bromure de n-butyle dans 100 cc de solvant (éther éthylique ou butylique). 35 g d'iodométhyl tosylate (isomère trans) en solution dans 60 cc d'éther anhydre étaient ensuite ajoutés goutte à goutte en maintenant le mélange à basse température. Le mélange réactionnel était ensuite laissé sous agitation soit à basse température, soit à la température ambiante, soit au reflux du solvant.

Pour les composés cis peu solubles dans les éthers éthylique et butylique à froid, le mode opératoire suivant a été utilisé pour les réactions à basse température: l'iodométhyl tosylate est agité dans un ballon à trois tubulures refroidi, sous atmosphère d'azote, avec la quantité de THF juste nécessaire à sa dissolution. On ajoute alors la solution éthylique froide de n-butyllithium par petites fractions par l'intermédiaire d'une tubulure souple, à partir du ballon où il a été préparé, en s'aidant d'une légère surpression d'azote sec. L'évolution de la réaction était suivie par CPV. En fin de réaction le mélange réactionnel est additionné d'une petite quantité d'eau froide. La phase organique est rapidement décantée, séchée et analysée par CPV sur colonne capillaire (Apiezon L) à 100°C. L'analyse montre que le mélange réactionnel comporte essentiellement quatre constituants: le solvant de la réaction, du n-octane, du bromure de n-butyle, le produit de la réaction. Ce mélange est alors fractionné par distillation de façon à séparer le dernier composé. Celui-ci a été identifié au bicyclo(4.1.0)heptane (ène) cis lorsque le produit de départ était l'iodométhyl-2 tosyloxy cyclohexane (ène) trans et au méthylène cyclohexane (ène) à partir des isomères cis. La caractérisation des composés obtenus a été effectuée par comparaison (temps de rétention CPV, spectres IR et RMN) avec des échantillons authentiques synthétisés par les méthodes décrites ci-dessus.

Essai de caractérisation d'un produit de réaction instable formé à partir de l'iodométhyl-2 tosyloxy cyclohexane cis

Bromo méthyl-1 bromo-1 cyclohexane. Il a été obtenu par

addition, à la température ambiante, d'une solution de brome dans CCl_4 , au méthylène cyclohexane. RMN: CH_2Br , s, $i = 2$, $\delta = 3.9$; enveloppe méthylénique, $i = 10$, $\delta = 2 \text{ à } 1.5$. *Bromo méthyl-2 bromo-1 cyclohexane*. On illumine avec une lampe de 500 W une solution de bicyclo(4.1.0)heptane cis et de brome, dans CCl_4 , pendant qu'un courant d'oxygène sec barbote dans la solution. RMN: CHBr , s, $i = 1$, $\delta = 4.8$; CH_2Br , m, $i = 2$, $\delta = 4.6 \text{ à } 3.3$; enveloppe méthylénique, $i = 9$, $\delta = 2.4 \text{ à } 1.4$.

Bromation du mélange réactionnel. Après la fin de l'addition du n-butyllithium à l'iodométhyl-2 tosyloxy cyclohexane cis, on ajoute la quantité théorique de brome en solution dans le THF au mélange réactionnel maintenu à basse température (-50°) et dans les conditions décrites ci-dessus pour le bicyclo(4.1.0)heptane cis.

Après 1 h de contact, le mélange réactionnel est additionné d'eau, extrait à l'éther et lavé à $\text{S}_2\text{O}_3\text{Na}_2$. Après évaporation du solvant, le résidu est chromatographié sur colonne de silice. Eluant: hexane 97—éther 3. On recueille à la quatrième fraction de 50 ml un composé qui a été identifié (identité de spectre RMN) avec le bromo méthyl-1 bromo-1 cyclohexane précédemment obtenu.

REFERENCES

¹A. Nickon et N. H. Werstiuk, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 3914 (1967).

- ²D. Wendish, *Methoden der Organischen Chemie (Houben Weyl)*, Vol. 4, p. 333. Thieme Verlag, Stuttgart (1971).
- ³G. Stork et J. Ficini, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4678 (1961); N. A. Nelson et G. A. Mortimer, *J. Org. Chem.* **22**, 1146 (1957).
- ⁴F. G. Bordwell, *Accounts Chem. Res.* **3**, 281 (1970).
- ⁵F. G. Bordwell et B. B. Jarvis, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3585 (1973).
- ⁶J. V. Paukstelis et Jar-Lin-Kao, *Ibid.* **94**, 4783 (1972).
- ⁷B. M. Trost, W. L. Schinski, T. B. Mantz, *Ibid.* **91**, 4320 (1969).
- ⁸H. V. Pechmann, *Chem. Ber.* **25**, 1040 (1892).
- ⁹*Varian NMR spectra catalogue*, No. 180, p. 124.
- ¹⁰M. Maynadier, Thèse 3^{me} cycle, Montpellier, p. 22 (1968).
- ¹¹S. J. Cristol, A. R. Dahl et W. Y. Lim, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 5670 (1970).
- ¹²R. G. Jones et H. Gilman, *Organic reactions*, Vol. VI, p. 339. Wiley, New York, 1960.
- ¹³O. S. Tee, J. A. Altmann et K. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 3141 (1974).
- ¹⁴A. Aumelas, A. Casadevall, E. Casadevall et C. Largeau, *Tetrahedron* **30**, 3897 (1974).
- ¹⁵H. Bodot, J. Jullien et M. Mousseron, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1097 (1958).
- ¹⁶A. T. Blomquist et J. Wolinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 6025 (1957).
- ¹⁷E. Le Goff, *J. Org. Chem.* **9**, 2049 (1964).