

ANALYSE CONFORMATIONNELLE DE DERIVES BICYCLO (4.1.0) HEPTANIQUES CIS—I

A. AUMELAS, E. CASADEVALL et A. CASADEVALL

Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris, Laboratoire de Chimie Organique Physique, E.R.A. 685 CNRS,
11 rue P. et M. Curie, 75231 Paris Cedex 05

(Received in France 29 November 1977; Received in the UK for publication 28 March 1978)

Résumé—L'analyse conformationnelle des époxy-3(4) bicyclo (4.1.0) heptanes *cis*, *endo* et *exo*, ainsi que celle des alcools (norcaranols-3) correspondants, a été effectuée par ^1H RMN en présence de Eu(dpm)₃. A titre comparatif l'analyse conformationnelle des diépoxy-1(2), -4(5) cyclohexanes *cis* et *trans* est également rapportée. Les résultats obtenus sont en accord avec une conformation plane privilégiée pour les deux époxy-3(4) bicyclo [4.1.0] heptanes et pour le diépoxy cyclohexane *cis*. Pour le diépoxyde *trans*, les données RMN ne permettent pas de faire un choix entre la conformation plane et l'équilibre 1/1 entre les deux conformations bateaux équivalentes. Pour les norcaranols-3, la conformation privilégiée est pour les deux isomères la même conformation demi chaise avec l'hydroxyle axial pour l'isomère *exo*, et équatorial pour l'isomère *endo*.

Abstract— ^1H NMR conformational studies of *cis*-3(4) epoxy bicyclo (4.1.0) heptanes *endo* and *exo*, and of related alcohols (3-norcaranols) has been carried out using Eu(dpm)₃ as shift reagent. Comparatively the conformational analysis of *cis* and *trans*-1(2), -4(5) diepoxy cyclohexanes has been performed. The experimental data agree with a predominant planar conformation of the two 3(4) epoxy bicyclo (4.1.0) heptanes and of the *cis* diepoxy cyclohexane, but do not distinguish between the planar conformation and the 1/1 equilibrium of the two equivalent boat conformations of the *trans* diepoxyde. For the two alcohols, they adopt the same semi chair form in which the hydroxyl group is axial for the *exo* isomer and equatorial for the *endo*.

Synthèse des dérivés bicyclo (4.1.0) héptaniques *cis* *endo* et *exo*

L'époxydation par les peracides du bicyclo (4.1.0) heptane-3, 2 réalisée par Simmens-Smith,¹ sur le cyclohexadiène-1,4 fournit un mélange des deux époxydes isomères *endo* 3 et *exo* 4. Quel que soit le peracide utilisé, nous avons noté dans ce mélange un pourcentage de l'isomère *exo* légèrement supérieur à celui de l'*endo*. Ce résultat diffère de celui rapporté par Paquette et al.^{2a} qui indiquent pour des conditions de réaction analogues, une forte prépondérance de l'isomère *endo*. Les deux isomères ont été séparés, soit par distillation fractionnée sur colonne à bande tournante, soit par chromatographie en phase vapeur ou sur couche mince préparative.

Après séparation, l'ouverture par AlLiH_4 de chaque époxyde fournit respectivement les alcools *endo* 5 et *exo* 6.

L'oxydation chromique des composés précédents permet d'obtenir la bicyclo (4.1.0) heptanone-3 7 (Schéma 1).

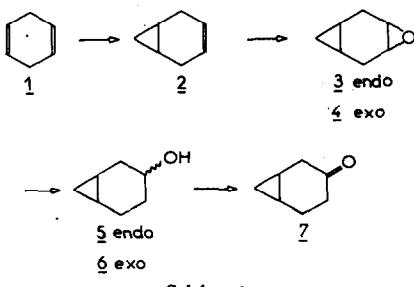


Schéma 1.

^an et x signifiant respectivement *endo* (du même côté que le cyclopropane) et *exo* (du côté opposé).

Attribution des configurations *endo* et *exo* des substituants

L'examen des modèles moléculaires montre que pour le *cis*-3(4), respectivement, deux conformations "bateau" limites 2I et 2II sont possibles;^{2a} une conformation avec le cycle à six chaînons plan 2III peut aussi être envisagée^{2b} (Schéma 2).

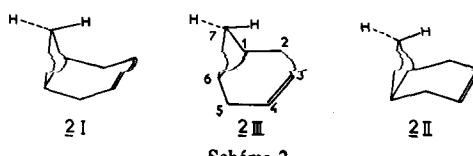


Schéma 2.

L'obtention à partir de 2 de quantités à peu près égales des époxydes 3 et 4 ne permet pas de formuler au départ, la moindre hypothèse quant aux configurations respectives *endo* ou *exo* des époxydes formés.

Heureusement les deux composés présentent en RMN du proton des spectres qui se distinguent très nettement par les déplacements chimiques des protons cyclopropaniques 7n et 7x^a (Tableaux 1a-1b).

Sur la base d'une étude conduite par Brown et al.³ relative à l'attribution des configurations des époxy-caranes, étude qui tient compte du fait qu'un cycle époxydique exerce un effet paramagnétique sur les protons à proximité du pont oxygéné et un effet diamagnétique sur ceux situés dans le voisinage des atomes de carbone du cycle, nous avons pu attribuer la configuration *exo* à l'isomère dont un des protons cyclopropaniques 7n résonne au-delà du TMS. En effet, si nous examinons les différentes conformations de chaque époxyde (Schéma 3) il apparaît que le proton 7n subit pour les trois conformations de l'isomère *exo*, un effet de blindage dû à la proximité des carbones du cycle époxy-

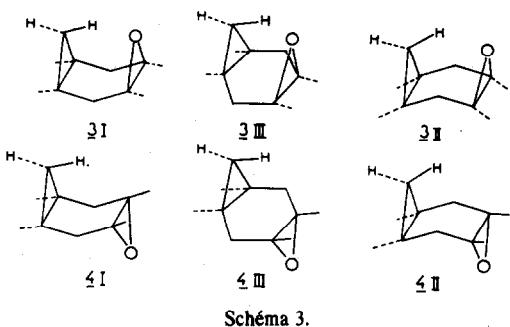


Schéma 3.

dique, alors que dans le cas de l'isomère *endo*, l'oxygène exerce au contraire sur ce même proton, une influence déblindante. Il devient donc évident que le spectre présentant un proton cyclopropanique très fortement blindé, ne peut être que celui de l'époxyde *exo*. Nous verrons plus loin que l'analyse des spectres de RMN enregistrés en présence d'un réactif de déplacement, est en accord avec cette attribution. Une confirmation sans équivoque de la stéréochimie attribuée à ces époxydes nous a par ailleurs été fournie par l'analyse complète des spectres de RMN (δ et J pour tous les noyaux ^1H) des halohydrines qui résultent respectivement de l'ouverture par XH de chaque isomère. Cette analyse fera l'objet d'une prochaine communication.

La configuration des époxydes étant déterminée, celle des alcools que nous avons obtenus par action de LiAlH_4 sur ces composés en découle automatiquement, en raison de la stéréospécificité⁽⁴⁾ bien établie de cette réaction.

Analyse conformationnelle

Epoxydes endo et exo. Nous avons représenté sur le Schéma 3 les conformations bateau limites I et II à *priori* possibles pour chaque époxyde *endo* 3 et *exo* 4. Pour l'un comme pour l'autre, on peut passer de façon continue par l'intermédiaire de la conformation à cyclohexane plan III, de la forme I à la forme II, par simple déformation des angles dièdres. L'examen des modèles représentant ces trois conformations permet de déterminer les interactions entre atomes non liés et les interactions de type Pitzer (angles dièdres entre liaisons inférieurs à 60°) qui se manifestent pour chacune d'elles.

Pour l'époxyde *endo* 3, la conformation I présente une interaction $\text{H}_{7n}\text{--O}$ telle, que l'existence de cette conformation paraît peu vraisemblable. La conformation II fait apparaître huit interactions sévères: $\text{C}_2\text{H}_{2n}/\text{C}_3\text{O}$; $\text{C}_2\text{H}_{2n}/\text{C}_1\text{--C}_7$; $\text{C}_2\text{H}_{2n}/\text{C}_1\text{--H}_1$; $\text{C}_2\text{H}_{2n}/\text{C}_3\text{H}_3$; $\text{C}_5\text{H}_{5n}/\text{C}_4\text{O}$; $\text{C}_5\text{H}_{5n}/\text{C}_6\text{--C}_7$; $\text{C}_5\text{H}_{5n}/\text{C}_4\text{H}_4$ et $\text{C}_5\text{H}_{5n}/\text{C}_6\text{H}_6$. Pour la forme plane III ces interactions s'affaiblissent, il reste seulement deux interactions assez fortes: $\text{C}_2\text{H}_{2n}/\text{C}_1\text{--H}_1$ et $\text{C}_5\text{H}_{5n}/\text{C}_6\text{H}_6$. Il n'apparaît pas pour autant une interaction O--H_{7n} . Ces deux atomes se trouvent en effet pour cette conformation à une distance au moins égale à la somme de leurs rayons de van der Waals.

Pour l'isomère *exo* 4, la forme I présente quatre interactions fortes $\text{C}_2\text{H}_{2n}/\text{C}_3\text{H}_3$; $\text{C}_2\text{H}_{2n}/\text{C}_3\text{O}$; $\text{C}_5\text{H}_{5n}/\text{C}_4\text{H}_4$ et $\text{C}_5\text{H}_{5n}/\text{C}_4\text{O}$. La forme II subit quatre interactions du même type: $\text{C}_2\text{H}_{2n}/\text{C}_1\text{--C}_7$; $\text{C}_2\text{H}_{2n}/\text{C}_1\text{--H}_1$; $\text{C}_5\text{H}_{5n}/\text{C}_6\text{--C}_7$, auxquelles viennent s'ajouter deux interactions faibles $\text{H}_{7n}/\text{H}_{2n}$ et $\text{H}_{7n}/\text{H}_{5n}$. Pour la conformation III on relève quatre interactions notables $\text{C}_2\text{H}_{2n}/\text{C}_1\text{H}_1$;

Tableau 1a. Spectres de ^1H RMN de l'époxyde *exo*. Déplacements chimiques et constantes de couplage.^{a,b}

| Identité du proton | δ (ppm) | CCl_4 | | En présence d' $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ | δ (ppm) | Acétone D_6 | |
|--------------------|----------------|---|---------------------|--|--|----------------------|---|
| | | En absence d' $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ | J (Hz) | | | | J (Hz) |
| 7n | -0.40 | m, | $\Gamma = 9.5$ | q, | ${}^2\text{J} = -5$ $7n - 1 = 5$ ${}^2\text{J} = -5$ | -0.37 | m, |
| 7x | 0.70 | m, | $\Gamma = 7$ | t^2 , | $7x - 1 = 9$ | 0.68 | m.(s) |
| 1 | 0.70 | m, | $\Gamma = 7^d$ | m, | $\Gamma = 16$ | 0.68 | d, |
| | | d, | $\Gamma = 7^d$ | d, | $\Gamma = 6^d$ | | $\Gamma = 5$ |
| 2n | 1.88 | | ${}^2\text{J} = 16$ | | ${}^2\text{J} = 16$ | 1.85 | $2n - 3 = 2-2.5$ ${}^2\text{J} = 16$ |
| | | | | | | | $\Gamma = 9$ |
| 2x | 2.22 | d, | $\Gamma = 10^d$ | d^2 , | $\Gamma = 10^d$ | 2.17 | $2x - 1 = 5.5$ $2x - 3 = 1.5-2$ ${}^4\text{J}_{2x-6} = 1$ |
| | | | ${}^2\text{J} = 16$ | | ${}^2\text{J} = 16$ | | $\Gamma = 4.5-5$ |
| 3 | 2.82 | s, | $\Gamma = 5.5$ | s, | $\Gamma = 5.5$ | 2.96 | m , |
| | | | | | | | ${}^4\text{J}_{1-3} = 0.5-1$ |

^aLes δ et J en l'absence de réactif de déplacement ont été déterminés sur un spectromètre CAMECA 250 MHz. Les J en présence de $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ sur un spectromètre Varian XL 100. Ces constantes de couplage ont été obtenues par irradiation sélective de noyaux couplés ou par lecture directe sur le spectre. (Erreur sur les mesures de $J = 0.5$ Hz.)

^bLa molécule étant symétrique par rapport à un plan qui passe par l'oxygène, le milieu des deux liaisons $\text{C}_1\text{--C}_6$ et $\text{C}_3\text{--C}_4$ et contient le CH_2 cyclopropanique, nous ne donnons les valeurs que pour la moitié de la molécule, celles de l'autre moitié étant identiques.

^cRapport molaire époxyde/ $\text{Eu}(\text{dpm})_3 = 4$ —Solvant CCl_4 .

^d Γ représente dans ce cas la largeur à mi-hauteur de chacune des bandes du doublet. d = doublet; m = massif; t^2 = triplet dédoublé; s = singulet; q = quadruplet; Γ = largeur à mi-hauteur; L = largeur entre bandes extrêmes. La largeur à mi-hauteur du signal de la référence TMS est dans tous les cas 2 Hz.

Les notes ci-dessus sont communes aux Tableaux 1a et 1b.

Tableau 1b. Spectres de ^1H RMN de l'époxyde *endo*. Déplacements chimiques et constantes de couplage^{a,b}

| Identité du proton | δ (ppm) | CCl_4 | | | Acétone D_6 | | |
|--------------------|----------------|--|-----------------------------|---------------------------------------|---|------|------------------------|
| | | En absence d'Eu(dpm) ₃ | | J (Hz) | En présence d'Eu(dpm) ₃ ^c | | J (Hz) |
| 7n | 0.62 | m, $7n = 15$ $2J = -4.5$ | $7n - 1 = 5$ $2J = -4.5$ | q, $7n - 1 = 4.5$ | $2J = -4.5$ | 0.54 | m, $L = 13.5$ |
| 7x | 0.26 | t^2 , $7x - 1 = 9.5$ $2J = -4.5$ | $L = 23.5$ | t^2 , $7x - 1 = 9$ | $2J = -4$ | 0.24 | $m(t^2)$, $L = 21$ |
| 1 | 0.71 | m, $\Gamma = 19$ $\Gamma = 3.5$ | d, $\Gamma = 3.5$ | m, $\Gamma = 17$ $\Gamma = 4^d$ | | 0.72 | m, $\Gamma = 16$ |
| 2n | 2.4 | | $2J = 15.5^d$ | | $2J = 16$ | | |
| 2x | 2.18 | d, $\Gamma = 8.5$ | | d, $\Gamma = 8$ | | 2.25 | $m(s)$, $= 4.5$ |
| 3 | 2.90 | s, $\Gamma = 4.5$ | | s, $\Gamma = 4$ | $2J = 16^d$ | 2.93 | s, $\Gamma = 4$ |

Voir notes sous Tableau 1a.

$\text{C}_2\text{H}_{2n}/\text{C}_3\text{H}_3$; $\text{C}_5\text{H}_{5x}/\text{C}_6\text{H}_6$ et $\text{C}_5\text{H}_{5n}/\text{C}_4\text{H}_4$.

Pour chaque isomère *endo* et *exo*, si on admet l'existence d'un équilibre:



on peut se poser la question de savoir si la molécule adopte préférentiellement une de ces trois conformations.

L'étude des spectres ^1H RMN de ces composés avec l'aide d'un réactif de déplacement, parut être un bon moyen pour répondre à cette question.^{5,6}

L'attribution des signaux RMN a été partiellement effectuée sur la base des déplacements chimiques (δ) observés en l'absence de Eu(dpm)₃ et ensuite confirmée en comparant les déplacements ($\Delta\delta$) induits par ce réactif^b aux distances mesurées sur les modèles entre un hydrogène donné et le site de complexation pour les différentes conformations (Tableau 2).

Pour l'époxyde *endo*, le fait que pour les trois conformations les hydrogènes H_{2x} et H_{5x} soient plus éloignés de l'oxygène que les hydrogènes H_{2n} et H_{5n} conduit à attribuer la position *endo* à ceux de ces hydrogènes qui subissent le plus fort déplacement. Inversement, pour l'époxyde *exo*, nous avons attribué aux hydrogènes H_2 et H_5 , les plus déplacés, la position *exo* (Tableau 2). L'ensemble des attributions a été complété par des expériences de double irradiation.

Les constantes de couplage des différents protons ont été déterminées soit par mesure directe sur le spectre, soit par double irradiation. Ces déterminations ont été effectuées parallèlement, lorsque cela était possible, sur le spectre à 250 MHz, en l'absence de réactif de déplacement, et sur le spectre à 100 MHz en présence de Eu(dpm)₃. Les résultats sont rapportés sur les Tableaux 1a et 1b.

Par ailleurs, nous avons suivi pour chaque époxyde, le

déplacement du signal de chaque hydrogène en fonction de la concentration en complexe Eu(dpm)₃, nous avons ainsi pu montrer que la relation:

$$\delta_H = f[\text{Eu(dpm)}_3]$$

est linéaire pour les concentrations utilisées. La présence du réactif de déplacement n'entraîne donc pas de modification de l'équilibre (s'il en existe un) entre les

Tableau 2. Déplacements induits par Eu(dpm)₃ pour les signaux des hydrogènes des époxydes *endo* et *exo*^a

| Na- ture de H | Epoxyde <i>exo</i> | | | | Epoxyde <i>Endo</i> | | | |
|---------------------|-----------------------------------|-----|---------|------------------------|-----------------------------------|-----|-----|------------------------|
| | Distance O-Hx (\AA) | | | $\Delta\delta$ (Hz) | Distance O-Hx (\AA) | | | $\Delta\delta$ (Hz) |
| | I | III | II | | I | III | II | |
| 7x | 4.9 | 5.0 | 4.7 | 100 | 2.7 | 4.0 | 5.1 | 134 |
| 7n | 3.7 | 4.0 | 4.2 | 140 | 0.9 | 2.5 | 4.0 | 408 |
| 6-1 | 4.4 | 4.0 | 3.2 | 166 | 3.5 | 4.1 | 4.2 | 156 |
| 2-5n | 3.2 | 3.3 | 3.3 | 165 | 3.0 | 2.7 | 2.5 | 271 |
| 2-5x | 2.5 | 2.7 | 2.9-3.0 | 382 | 3.2 | 3.3 | 3.2 | 198 |
| 3-4 | 2.1 | 2.1 | 2.1 | 452 | 2.1 | 2.1 | 2.1 | 566 |

^aRMN—Varian XL 100—Référence interne TMS—Solvant CCl₄. Rapport molaire époxyde/Eu(dpm)₃ = 4.

^bDistances mesurées sur les modèles moléculaires (Dreiding) pour les conformations I, II et III de chaque époxyde. Il n'est pas rigoureux de relier le déplacement chimique ($\Delta\delta$) induit par Eu(dpm)₃ à la seule distance entre l'hydrogène Hx et le site de complexation. McConnel et Robertson ont en effet montré que $\Delta\delta$ est à la fois fonction de la distance Hx—Eu (R) et de l'angle θ défini par la droite Hz—Eu et l'axe magnétique principal du chelate qui passe par ce dernier atome. C'est ce que traduit l'équation:

$$\Delta\delta = K(3 \cos^2 \theta - 1)R^{-3}$$

Cependant, le choix d'un modèle géométrique convenable pour déterminer R et θ nécessite, surtout dans le cas complexe d'un système conformationnellement mobile, diverses approximations, dont il n'est pas exclu qu'elles ne fassent perdre la précision à laquelle l'utilisation d'une formule rigoureuse permet d'accéder. C'est pourquoi nous nous sommes bornés à considérer ici la seule distance H—O.

^aOn peut constater que les $\Delta\delta$ des hydrogènes H_{7n} et H_{7x} diffèrent assez peu pour l'époxyde *exo*, alors qu'ils diffèrent très notablement pour l'époxyde *endo* en raison du déplacement très important subi par l'hydrogène H_{7n} . Ce résultat est en accord avec les structures précédemment attribuées à ces composés.

différents conformères. Ceci est d'ailleurs cohérent avec le fait que les valeurs des constantes de couplage ou des largeurs à mi-hauteur des signaux, lorsqu'elles peuvent être comparées, sont les mêmes (compte tenu de la précision des mesures) en présence et en l'absence de $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ (Tableaux 1a et 1b).

Pour l'analyse conformationnelle, la partie intéressante des spectres est celle qui concerne les couplages des hydrogènes H_{2n} et H_{2x} avec H_1 et H_3 , ou, ce qui revient au même en raison de la symétrie de la molécule, les couplages des hydrogènes H_{5n} et H_{5x} avec H_4 et H_6 . Nous nous bornerons à discuter les couplages observés entre les quatre premiers noyaux (Tableaux 1a et 1b).

Nous avons rapporté sur le Tableau 3 pour les conformations I, II et III, des époxydes *endo* et *exo*, les valeurs des angles dièdres Φ définis par les liaisons H_1-C_1 (ou H_3-C_3), C_1 (ou C_3)- C_2 , C_2-H_{2n} (ou C_2-H_{2x}) tels qu'on peut les mesurer sur les modèles moléculaires.

Si l'on introduit ces valeurs de Φ dans la relation de Karplus,⁷ modifiée par Abraham et Gatti⁸ pour les couplages vicinaux de cyclopropanes substitués,

$$J_{\text{vic}} = 10 \cos^2 \Phi \text{ (I),}$$

on peut calculer pour les différentes conformations des deux époxydes isomères les constantes de couplage $J_{\text{H}_1\text{H}_{2n}}$ et $J_{\text{H}_1\text{H}_{2x}}$. Les valeurs ainsi trouvées sont rapportées dans le Tableau 3.

Pour le calcul des constantes de couplage des protons époxydiques avec ceux du méthylène voisin, nous avons utilisé la relation,

$$J_{\text{vic}} = 5.1 \cos^2 \Phi \text{ (II),}$$

^cPar ailleurs, en appliquant la méthode récemment décrite par Forest¹⁰ pour le calcul d'un paramètre k de Karplus tenant compte de l'électronégativité du substituant porté par le même carbone que les hydrogènes couplés, nous avons déterminé la relation $J_{\text{vic}} = 4 \cos^2 \Phi$ (III). Nous avons utilisé cette relation assez proche de celle déduite de résultats expérimentaux pour calculer les valeurs portées entre parenthèse sur le Tableau 3.

proposée par K. Tori *et al.*⁹ à partir de résultats expérimentaux relatifs à une série d'époxy stéroïdes. Bien que cette relation ait été établie pour $0^\circ \geq \Phi \leq 90^\circ$, nous l'avons étendue au calcul de constantes faisant intervenir des angles dièdres supérieurs à 90° . Les résultats ainsi obtenus pour $J_{\text{H}_1\text{H}_{2n}}$ et $J_{\text{H}_1\text{H}_{2x}}$ sont rapportés dans le Tableau 3.^c

La comparaison des données du Tableau 3 avec les données expérimentales des Tableaux 1a et 1b, en soulignant les incompatibilités entre les constantes de couplages mesurées expérimentalement, et celles calculées pour les trois conformations envisagées, devrait nous permettre de déterminer (si l'on admet un équilibre rapide entre ces trois conformations) la position de l'équilibre qui conduit au meilleur accord entre valeurs expérimentales et calculées.

Pour l'époxyde *endo*, un poids important de la conformation I impliquerait que les largeurs des signaux pour H_{2n} et H_{2x} soient égales et faibles ($\Gamma = 3 \text{ Hz}$). Or ce n'est pas le cas, puisque ces signaux ont des largeurs respectives (Γ) de 3.5 et 8.5 Hz. Cette conformation, si elle existe, n'est donc pas majoritaire. La conformation II conduirait à des largeurs de bandes supérieures à celles qui sont mesurées. Un pourcentage de l'ordre de 50% de cette conformation pourrait être envisagé à condition qu'elle soit en équilibre 1/1 avec la conformation I. Pour ce qui est de la conformation plane, les valeurs calculées sont assez voisines des données expérimentales: une largeur de bande de 3.5 Hz pour H_{2n} est en accord avec des couplages $^1\text{H}_{2n}-\text{H}_1$ et $^1\text{H}_{2n}-\text{H}_3$ faibles, sinon nuls, puisque la largeur de bande de la référence (TMS) est de 2 Hz. Par ailleurs, la largeur du signal pour H_{2x} (8.5-8 Hz), bien que faible, reste compatible avec les valeurs assez imprécises de 7.5 Hz et 2.7 ou 3.8 Hz calculées à partir des relations I et II, respectivement pour $^1\text{H}_1\text{H}_{2x}$ et $^1\text{H}_3\text{H}_{2x}$. Il en est de même pour la largeur du signal de H_3 (4-4.5 Hz) bien qu'elle soit supérieure à la somme des valeurs calculées pour $^1\text{H}_3\text{H}_{2x} = 3.8 \text{ Hz}$ et $^1\text{H}_3\text{H}_{2n} = 0$.

Si l'on tient compte de l'analyse faite plus haut sur la base des interactions de type Pitzer, et entre atomes non

Tableau 3. Angles dièdres^a et constantes de couplage calculées^b pour les différentes conformations des époxy-3,4-norcarane *endo* (*cis*) et *exo* (*trans*)

| Liaisons impliquées ^c | Angle Φ | I | | II | | III | | Moyenne des valeurs mesurées |
|---|--------------|------------------|-------|------------------|-------|-----------|--------------------------------|------------------------------|
| | | Angle | 3J | Angle | 3J | Angle | 3J | |
| <i>Epoxyde exo</i> | | | | | | | | |
| $\text{C}_1\text{H}_1, \text{C}_2\text{H}_{2n}$ | 60° | 2.0 | 130° | 3.5 | 90° | 0 | 0.5 | |
| $\text{C}_3\text{H}_3, \text{C}_2\text{H}_{2n}$ | 10° | 4.9 (3.5) | 60° | 1.3 (≤ 1) | 30° | 3.8 (2.7) | 2.0-2.5 | |
| $\text{C}_1\text{H}_1, \text{C}_2\text{H}_{2x}$ | 60° | 2.0 | 10° | 9.5 | 30° | 7.5 | 5.5 | |
| $\text{C}_3\text{H}_3, \text{C}_2\text{H}_{2x}$ | 130° | 2.1 (1.3) | 60° | 1.3 (≤ 1) | 90° | 0 (0) | 1.5-2 | |
| <i>Epoxyde endo</i> | | | | | | | | |
| $\text{C}_1\text{H}_1, \text{C}_2\text{H}_{2n}$ | 60° | 2.0 | 130° | 3.5 | 90° | 0 | $\text{H}_{2n} \Gamma = 4-3$ | |
| $\text{C}_3\text{H}_3, \text{C}_2\text{H}_{2n}$ | 60° | 1.3 (≤ 1) | 130° | 2.1 (1.3) | 90° | 0 (0) | | |
| $\text{C}_1\text{H}_1, \text{C}_2\text{H}_{2x}$ | 60° | 2.0 | 10° | 9.5 | 30° | 7.5 | $\text{H}_{2x} \Gamma = 8-8.5$ | |
| $\text{C}_3\text{H}_3, \text{C}_2\text{H}_{2x}$ | 60° | 1.3 (≤ 1) | 10° | 4.9 (3.5) | 30° | 3.8 (2.7) | | |

^aLes angles dièdres ont été évalués à partir des modèles (Dreiding) pour les différentes conformations.

^bLes constantes de couplage ont été calculées en appliquant la relation $^3J = 10 \cos^2 \Phi$ pour les couplages entre les hydrogènes méthyléniques et les hydrogènes cyclopropaniques et $^3J = 5.1 \cos^2 \Phi$ pour les couplages entre les hydrogènes méthyléniques et les hydrogènes époxydiques. Les valeurs entre parenthèses correspondent à la formule calculée: c'est déplacer¹⁰: $^3J = 4 \cos^2 \Phi$.

^cA partir de ce tableau la largeur prévue pour H_1 est la somme des 3J des lignes 1 et 3 (à laquelle s'ajoutent les couplages avec H_7), pour H_{2n} des lignes 1 et 2, pour H_{2x} des lignes 3 et 4, pour H_3 des lignes 2 et 4, et ceci pour une conformation donnée. Ces valeurs sont à comparer avec les valeurs expérimentales rapportées dans les Tableaux 1a et 1b; leur moyenne est mentionnée dans la dernière colonne.

liés, ces résultats tendraient à montrer que l'époxyde *endo* existe de façon prépondérante sous une conformation proche de la conformation plane III. Ceci est confirmé par le $\Delta\delta$ très important qui résulte pour le signal du proton H_{7n} de l'addition de $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ (Tableau 2). L'importance de ce déplacement exclut en effet une prédominance de la conformation II.

Cependant, le fait que nous n'ayons pu accéder dans ce cas, aux différentes constantes de couplage pour chacun des protons H_{2n} et H_{2x} , mais seulement à la somme de ces constantes (Γ), ne nous permet pas de tirer une conclusion indiscutable de cette analyse.

Pour l'époxyde *exo*, la comparaison des constantes de couplages expérimentales aux constantes de couplage calculées, montre que ni la forme I, ni la forme II, ne constituent la conformation prépondérante. Il semblerait plutôt qu la conformation III est, pour cet isomère, la conformation privilégiée. Les valeurs $^1\text{H}_1\text{H}_{2n} = 0.5$ Hz et $^1\text{H}_1\text{H}_{2x} = 5.5$ Hz, sont en accord avec une liaison C_1H_1 se projetant dans l'angle formé par le méthylène voisin, et y déterminant les angles dièdres voisins, respectivement de 90° et 30°. Il paraît possible dans ce cas d'exclure l'éventualité d'un équilibre 1/1 entre les formes I et II, qui conduirait à des constantes de couplage toujours supérieures à celles calculées pour la forme plane. De plus, le fait que l'étude RMN effectuée à plusieurs températures, et dans différents solvants (CCl_4 , CS_2 , $(\text{CD}_3)_2\text{C=O}$) ne fasse pas apparaître de modification notable^a du spectre de ce composé, semble confirmer l'absence d'équilibre conformationnel. Il paraît donc justifié de considérer que la conformation privilégiée de l'époxy-3,4 norcarane *exo* en solution est celle pour laquelle les

six carbones du cyclohexane sont sensiblement dans un même plan. Il en est vraisemblablement de même pour l'époxyde *endo*.

Cette conclusion va dans le sens de celle à laquelle plusieurs chercheurs sont arrivés pour le cyclohexadiène-1,4.¹¹ Or il semblerait que l'on soit en droit de s'attendre à une certaine analogie entre la structure géométrique de ce composé, celle des époxy norcaranes et celle des diépoxy-1,4 cyclohexanes.^c C'est en raison d'une analogie possible de structure entre ces deux derniers composés que l'analyse conformationnelle des diépoxy-1,4 cyclohexanes *cis* et *trans* a été parallèlement effectuée.

Diépoxy-1,4 cyclohexanes *cis* et *trans*

Ces deux époxydes ont été synthétisés¹² par oxydation, au moyen d'un peracide, du cyclohexadiène-1,4. Suivant la nature du peracide on obtient, soit l'isomère *trans* seul, (acide diisoprophtalique), soit un mélange des deux isomères *cis* et *trans* (acide paranitroperbenzoïque), ce dernier étant le plus abondant.

L'attribution des structures *cis* et *trans* de ces époxydes a été effectuée par spectrométrie de RMN, en présence d'un réactif de déplacement. Les valeurs des déplacements chimiques et des constantes de couplage sont rapportées sur le Tableau 4.

Sur le spectre RMN à 100 MHz de l'isomère qui se forme de façon prépondérante au cours de l'époxydation, on observe deux multiplets d'intensités relatives 1/1, dont les largeurs sont sensiblement égales. Celui qui résonne aux champs les plus faibles correspond aux quatre hydrogènes liés aux carbones des cycles époxydiques, l'autre aux quatre hydrogènes méthyléniques. L'irradiation de chacun de ces signaux entraîne la simplification de l'autre qui devient un singulet. L'enregistrement du spectre à 250 MHz n'entraîne pas de modification des signaux observés à 100 MHz, montrant

^aCes modifications sont de l'ordre de la précision des mesures.

^bDes résultats récents tendraient cependant à montrer que la géométrie du cyclohexadiène est très sensible à la nature des substituants portés par le cycle.^{11b}

Tableau 4. Spectres ^1H RMN des diépoxy-1(2); -4(5) cyclohexanes *cis* et *trans*. Déplacements chimiques et constantes de couplage^a

| δ (ppm) | Diépoxyde <i>trans</i> ^{b,c} J (Hz) | | δ (ppm) | Diépoxyde <i>cis</i> ^c J (Hz) | |
|--|---|---|-------------------|---|---|
| | En absence d' $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ | En présence d' $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ | | En absence d' $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ | En présence d' $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ |
| C_3H_3 <i>endo</i> | m, $\Gamma = 4.5-5$ | m, $\Gamma = 5$ | d, | $\Gamma = 3^d$ | d, $\Gamma = 4$ |
| C_6H_6 <i>endo</i> | 2.26 | | 2.62 | | $^2\text{J} = 16.5$ |
| C_3H_3 <i>exo</i> | | | | d, $\Gamma = 6.5^d$ | d, $\Gamma = 7^d$ |
| C_6H_6 <i>exo</i> | | | 2.14 | $^2\text{J} = 16.5$ | $^2\text{J} = 17$ |
| $\text{C}_1\text{H}_1, \text{C}_2\text{H}_2$ | m, $\Gamma = 4$ | m, $\Gamma = 5$ | m, | $\Gamma = 4.5-5$ | m, $\Gamma = 5$ |
| $\text{C}_4\text{H}_4, \text{C}_5\text{H}_5$ | 2.92 | | 2.88 | | |

^aLes déplacements chimiques et largeurs de bandes sont déterminés à partir d'un spectre à 250 MHz du mélange des deux produits (CCl_4).

^bÀ 100 MHz le spectre de diépoxyde *trans* présente deux signaux de même allure formés de cinq pics d'intensité 1-3-5-3-1, séparés respectivement par 1.3-1.5-1.3-1.5 Hz pour les protons époxydiques, et 1.3-1.5-1.4-1.5 pour les protons méthyléniques. Un changement de solvant (Acétone D_6) n'entraîne pas de modification du spectre.

^cEn présence d' $\text{Eu}(\text{dpm})_3$, les hydrogènes méthyléniques subissent un déplacement $\Delta\delta$ plus important que les hydrogènes époxydiques. Les valeurs rapportées sont déterminées à 60 MHz.

^d Γ représente dans ce cas la largeur à mi-hauteur de chacune des bandes du doublet.

^eLe spectre effectué sur un mélange des isomères *endo* et *exo* montre de façon indubitable que les hydrogènes époxydiques de l'isomère *trans* résonnent à des champs plus faibles que ceux de l'isomère *cis*, contrairement à ce qui avait été antérieurement rapporté.¹²

que l'espacement des bandes correspond bien à des constantes de couplage. De même, l'addition d'un réactif de déplacement ne s'accompagne pas d'un dédoublement des signaux.

Le spectre de l'isomère le moins abondant comporte 5 signaux. Le signal le plus déblindé a été attribué aux quatre protons époxydiques. Viennent ensuite quatre signaux que des expériences de double irradiation nous ont conduit à considérer comme étant deux doublets successifs, chacun représentatif de deux protons méthyléniques. L'addition d'un réactif de déplacement provoque un fort déplacement du doublet qui résonne aux champs les plus faibles, alors que le deuxième doublet n'est que peu déplacé.

Les résultats obtenus pour les deux composés en présence d'un réactif de déplacement nous ont conduit à attribuer la structure *cis* au composé le moins abondant et pour celui-ci, la configuration *endo* aux hydrogènes méthyléniques, qui résonnent aux champs les plus faibles (effet paramagnétique de l'oxygène époxydique), et subissent les plus forts déplacements sous l'influence de $\text{Eu}(\text{dpm})_3$. Le Schéma 4 qui représente ces deux époxydes permet en effet de voir que l'influence de l'oxygène (et donc du réactif de déplacement qui lui est lié), se fait sentir de façon inégale sur les deux protons *endo* et *exo* de l'isomère *cis*. Cette influence, quelle que soit la conformation envisagée, est plus forte pour les protons *endo*. Pour l'isomère *trans* au contraire, pour des raisons de symétrie, cette influence est la même sur les deux types de protons.

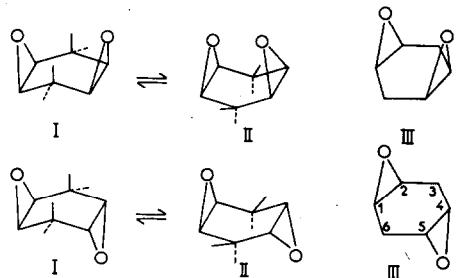


Schéma 4.

D'un point de vue conformationnel, deux conformations bateaux limites oscillant autour d'une conformation plane sont *a priori* possibles pour les deux isomères.

Pour l'isomère *cis*, l'examen des modèles moléculaires

montre cependant que pour la conformation II, la distance des deux atomes d'oxygène (2.8 Å), inférieure à la somme de leurs rayons de van der Waals, permet d'éliminer cette conformation. Pour les deux autres conformations, les angles dièdres définis par les liaisons C-H fixées aux cycles époxydiques et les liaisons des hydrogènes méthyléniques, ont les valeurs rapportées sur le Tableau 5. Nous avons également indiqué sur ce tableau les valeurs des constantes de couplage vicinales qui ont été calculées sur la base des relations II et III précédemment définies. Cependant la multiplicité des signaux pour les hydrogènes H_{2n} et H_{3x} sur les spectres enregistrés à 100 MHz, respectivement égale à 7 et 5 bandes, indique l'existence de couplages à longue distance.¹³ En raison de la proximité des signaux correspondant aux hydrogènes méthyléniques et époxydiques, nous nous sommes trouvés dans l'impossibilité de déterminer par des irradiations sélectives, la valeur des couplages $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{H}_{3n}}$ et $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{H}_{3x}}$. Ne disposant pas de ces constantes, une analyse conformationnelle du diépoxy-1,4 cyclohexane *cis*, basée sur une comparaison entre constantes de couplage expérimentales et calculées, s'avérait difficile. Cependant, plusieurs arguments nous permettent d'envisager pour ce composé une conformation plane prépondérante. Le premier peut être déduit des spectres de RMN. C'est, compte tenu de l'existence de couplages à longue distance, la très faible largeur des signaux H_{3n} et H_{3x} , comparativement aux valeurs attendues pour les couplages relatifs à la conformation bateau I. Le second est étayé par l'analogie importante qui existe entre le diépoxyde *cis* et l'époxy-3 norcarane *endo* pour lequel nous avons conclu à une conformation plane privilégiée.¹² Il convient d'ajouter ici qu'une étude RMN antérieure, effectuée sur une gamme de température allant de 140° à -40°, avait conclu à l'absence d'équilibre conformationnel.

Pour le diépoxyde *trans*, les deux conformations bateaux I et II sont équivalentes. L'équilibre conformationnel qui permet de passer de l'une à l'autre s'effectue par l'intermédiaire de la conformation plane III, et peut être comparé à l'équilibre qui relie les deux conformations chaises du cyclohexane (Schéma 4).

L'examen des modèles montre que pour la conformation plane qui a à la fois un plan et un centre de symétrie, les quatre hydrogènes méthyléniques sont équivalents puisque les quatre liaisons C-H *endo* ou *exo* prises isolément déterminent les mêmes angles dièdres avec les liaisons C-H époxydiques voisines, et que leurs positions relatives par rapport aux cycles époxydiques

Tableau 5. Valeurs des angles dièdres^a et des constantes de couplage vicinales calculées^c pour les diépoxy-1,4 cyclohexanes *cis* et *trans*^a

| Liaisons Impliquées | Diépoxyde <i>cis</i> | | | | Diépoxyde <i>trans</i> | | | |
|--|----------------------|--------------|------------------|--------------|------------------------|--------------|-------------------------------|--------------|
| | Conformation I | | Conformation III | | Conformations I-II | | Conformation III ^b | |
| | Angle Φ | ^3J | Angle Φ | ^3J | Angle Φ | ^3J | Angle Φ | ^3J |
| $\text{C}_2\text{H}_2, \text{C}_3\text{H}_3$ <i>endo</i> | 120° | 1.3 (1.1) | 90° | 0 (0) | 120° | 1.3 | 1.1 | 90° 0 (0) |
| $\text{C}_2\text{H}_2, \text{C}_3\text{H}_3$ <i>exo</i> | 0° | 5.1 (4) | 30° | 3.6 (3) | 0° | 5.1 | 4 | 30° 3.6 (3) |
| $\text{C}_4\text{H}_4, \text{C}_3\text{H}_3$ <i>endo</i> | 120° | 1.3 (1.1) | 90° | 0 (0) | 70° | 0.6 | 0.5 | 30° 3.6 (3) |
| $\text{C}_4\text{H}_4, \text{C}_3\text{H}_3$ <i>exo</i> | 0° | 5.1 (4) | 30° | 3.6 (3) | 50° | 2.1 | 1.6 | 90° 0 (0) |

^aEn raison de la présence du plan de symétrie qui passe par les deux atomes d'oxygène, et est perpendiculaire au milieu des liaisons C_1-C_2 et C_4-C_5 , les valeurs sont données seulement pour une moitié de la molécule.

^bCette conformation plane possède un centre et un plan de symétrie.

^cCalculées à partir de la relation II et de la relation III, pour les valeurs entre parenthèses.

^dCes angles ont été évalués à partir des modèles (Dreiding).

sont les mêmes. Les quatre hydrogènes liés aux cycles époxydiques sont également équivalents. Par contre, pour les conformations bateaux, les hydrogènes *endo* et *exo* ne sont pas magnétiquement équivalents, qu'ils s'agissent des hydrogènes méthyléniques ou époxydiques. Ils peuvent le devenir en raison d'un équilibre rapide, entre les deux conformations I et II, équilibre qui comporterait obligatoirement 50% de chaque conformation.

Le spectre RMN à 100 MHz du diépoxy cyclohexane *trans* présente deux signaux identiques, tant sur le plan de l'intensité, que de la multiplicité des bandes. Chaque signal comporte cinq bandes dont les intensités relatives sont: 1, 2, 3, 2, 1, avec un écart régulier de 1.4 ± 0.1 Hz. A 250 MHz, on n'observe pas de modification de l'allure du spectre. L'irradiation de l'un des deux signaux entraîne une simplification de l'autre, qui apparaît alors sous forme d'un singulet ayant une largeur de 2 Hz. Nous avons rapporté dans le Tableau 5 les valeurs des angles dièdres et les constantes de couplage vicinales calculées pour la conformation bateau et pour la conformation plane. Pour cette dernière, chaque hydrogène méthylénique ou époxydique a deux constantes, mais l'une de celles-ci étant nulle, on devrait observer, en l'absence de couplages à longue distance, un doublet pour chaque groupe de protons avec une constante de couplage de l'ordre de 3.6 Hz. Pour les deux conformations bateau en équilibre, les signaux résultant de la superposition des hydrogènes *endo* et *exo* devraient, pour chaque groupe, présenter une largeur égale à la demi somme des constantes de couplage des deux noyaux. Ceci, d'après les données du Tableau 5, et en l'absence de couplage à longue distance, conduirait à une valeur de l'ordre de $9.1 \text{ Hz}/2 = 4.5$ Hz.

La comparaison de ces valeurs aux données expérimentales ne permet pas de faire un choix entre une conformation plane et un équilibre entre les deux conformations bateau. Il semblerait cependant que cet équilibre, favorisé d'un point de vue entropique, soit plus approprié pour représenter l'état du diépoxyde *trans* en solution. C'est pourquoi nous avons essayé de séparer les signaux des deux types d'hydrogènes méthyléniques en ralentissant l'équilibre par un abaissement de température, mais soit que les deux types d'hydrogènes aient rigoureusement le même δ , soit que l'abaissement

de température n'ait pas été suffisant (nous avons été limités par le manque de solubilité du soluté dans les solvants habituellement utilisés pour les expériences à basse température), nous n'avons observé entre +30° et -70° aucune modification du spectre. A cette dernière température l'irradiation des hydrogènes époxydiques fournit encore un singulet pour le signal des CH_2 . Il ne nous a donc pas été possible d'apporter de conclusion quant à la conformation du diépoxy-1,4 cyclohexane *trans*.

Norcaranols-3 *endo* et *exo*

Des données antérieures,¹⁴ qui définissent les formes demi-chaises I et II (Schéma 5), comme les conformations les plus stables pour un norcarane non substitué, permettent de considérer que ce composé donne lieu en solution, à un équilibre conformationnel où ces deux formes sont dans un rapport 1/1. Pour un dérivé norcaranique monosubstitué, on peut penser que l'énergie conformationnelle du substituant, en modifiant les stabilités relatives de ces conformations, entraînera un déplacement de cet équilibre.

On sait que pour un cyclohexanol en conformation chaise, le conformère à hydroxyle équatorial est favorisé par un ΔG de 0.5 à 0.9 kcal/mole¹⁵ en raison principalement de deux interactions 1-3 diaxiales $\text{OHa}-\text{Ha}$, qui défavorisent l'autre conformère.¹⁶ Pour le norcaranol-3 *exo*, à hydroxyle axial (II), en conformation demi-chaise, une de ces interactions a disparu (Schéma 5).

Pour cette raison, on peut supposer que l'équilibre entre les deux conformations I et II du norcaranol-3 *exo* sera assez peu déplacé vers la conformation I pour laquelle l'hydroxyle est équatorial.

Pour l'isomère *endo*, on observe pour la conformation I, à hydroxyle axial, une interaction $\text{H}_{7n}-\text{O}$ rigoureuse, qui, s'ajoutant à l'énergie conformationnelle de l'hydroxyle, doit défavoriser fortement cette conformation. Il semble possible d'envisager dans ce cas un déplacement important de l'équilibre vers la conformation II.

Nous avons utilisé la ^1H RMN, et plus particulièrement, les valeurs des constantes de couplage de l'hydrogène porté par le même carbone que l'hydroxyle, ainsi que les déplacements induits par $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ sur les signaux des différents hydrogènes de ces composés, pour vérifier ces hypothèses conformationnelles. Les spectres des deux norcaranols-3 *endo* et *exo* présentent pour l'hydrogène H_3 au pied de l'hydroxyle, des signaux bien séparés de ceux des autres hydrogènes (Tableau 6).

Pour l'isomère *endo*, ce signal, qui comporte dix bandes, est un triplet de quadruplet à partir duquel on peut déterminer quatre constantes de couplage respectivement égales à 10, 10, 6 et 4 Hz. Les deux premières

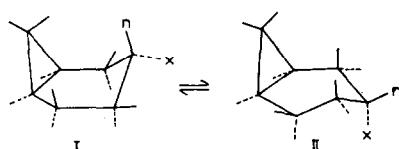


Schéma 5.

Tableau 6. Déplacements chimiques en RMN du proton (60 MHz) des norcaranols-3*n* et 3*x* déterminés à concentration nulle en $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ par extrapolation

| | | H_3 | δ | Γ | H_2 | δ | H_4 | δ | H_5 | δ | H_6 | δ | H_1 | δ | H_{7n} | δ |
|----------------|---|-------------------------|----------|-----------------|--------------|----------|--------------|----------|--------------|----------|--------------|----------|--------------|----------|-----------------|----------|
| 3-ol- <i>n</i> | 1 | 3.0 3.4 ^a | | 30 ^b | 2 | 1.8 | 2 | 1.3 | 2 | 1.8 | 1 | 0.75 | 1 | 0.75 | 1 | 0 |
| 3-ol- <i>x</i> | 1 | 3.5 3.5 ^a | | 23 | 2 | 1.9-2.2 | 2 | 1.5-1.7 | 2 | 1.7-1.8 | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 | 1 | -0.1 |

^aValeurs déterminées sans $[\text{Eu}(\text{dpm})_3]$.

^bLes couplages mesurés sur le spectre sont: $J_{\text{H}_3\text{H}_4} = J_{\text{H}_3\text{H}_{2n}} = 10$ Hz, $J_{\text{H}_3\text{H}_{4x}} = 4$ Hz ou 6 Hz, $J_{\text{H}_3\text{H}_{2x}} = 6$ ou 4 Hz.

constantes correspondent à deux couplages à 180° ($J_{aa} = 10.17$ Hz pour le cyclohexanol), les deux autres à des couplages voisins de 60° ($J_{ee} = J_{ae} = 4.08$ Hz pour le cyclohexanol). Ces données sont celles qui sont attendues pour la conformation II du norcaranol-3 *endo*. Si par ailleurs l'on compare les déplacements des signaux des différents hydrogènes sous l'influence de $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ aux distances ($\text{Eu}-\text{H}$) mesurées sur les modèles moléculaires,⁵ on constate que ces déplacements sont compatibles avec la seule conformation II (Tableau 7). On observe en effet des $\Delta\delta$ voisins pour les quatre hydrogènes H_{2n} , H_{2x} , H_{4n} et H_{4x} dont les distances à l'atome d'euroium sont identiques pour la conformation II. Il en est de même pour les hydrogènes H_{5n} , H_{5x} et H_{7n} . On arrive donc à la conclusion que le norcaranol-3 *endo* existe essentiellement sous la conformation II.

Pour le norcaranol-3 *exo*, le signal de l'hydrogène H_3 est un multiplet de 6 bandes dont la largeur mesurée entre les composantes extrêmes est de 23 Hz. Si l'on rapproche la largeur de ce signal de celle égale à 30 Hz de l'hydrogène H_3 de l'isomère *endo*, on est conduit à envisager l'existence d'un équilibre conformationnel $\text{I} \rightleftharpoons \text{II}$ pour l'isomère *exo*. En effet, nous venons de voir que l'isomère *endo* existe sous une seule conformation, celle pour laquelle l'hydrogène H_3 au pied de l'hydroxyle est axial. Les constantes de couplages déterminées pour cet hydrogène sont: $J_{aa} = 10$ Hz; J_{ee} , $J_{ae} = 4-6$ Hz (Tableau 6). A partir de ces constantes de couplage il est possible de calculer la largeur du signal H_3 pour une conformation où cet hydrogène serait équatorial. Il présenterait dans ce cas 2 constantes de couplage J_{ae} et

⁵L'analyse conformationnelle effectuée par Perraud et Pierre⁶ pour le caranol-2 *exo* montre également dans ce cas qu'une conformation à hydroxyle axial est nettement privilégiée par rapport à d'autres conformations à hydroxyle quasi équatorial.

⁶Nous remercions Madame M. J. Pouet du laboratoire de Spectroscopie RMN dirigé par Madame M. P. Simonin, pour l'enregistrement des spectres à 100 MHz et pour les expériences de découplage en présence d' $\text{Eu}(\text{dpm})_3$.

Tableau 7. Déplacements $\Delta\delta^a$ des signaux RMN des hydrogènes des norcaranols 3 *endo* et 4 *exo* sous l'influence de $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ et distances $\text{Eu}-\text{H}^b$ pour les différents hydrogènes dans les conformations I et II

| Nature de H | $\Delta\delta^d$ (Hz) | Norcaranol-3 <i>exo</i> | | | Norcaranol-3 <i>endo</i> | | |
|-------------|-----------------------|-----------------------------------|----------------|-----|--------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| | | Distance $\text{Eu}-\text{H}$ (Å) | | | Equil. ^c | $\Delta\delta^e$ (Hz) | Distance $\text{Eu}-\text{H}$ (Å) |
| | | Conf. I OH(a) | Conf. II OH(e) | | | | |
| 3 | 798 | 4.9 | 4.9 | 4.9 | 795 | 4.9 | 4.9 |
| 2n | 350 | 5.1 | 6.1 | 5.8 | 545 | 5.1 | 5.1 |
| 2x | 575 | 5.1 | 5.0 | 5.0 | 500 | 6.2 | 5.1 |
| 4n | 350 | 5.1 | 6.1 | 5.8 | 530 | 5.1 | 5.1 |
| 4x | 503 | 5.1 | 5.1 | 5.1 | 6.2 | 5.1 | |
| 5n | 195 | 6.8 | 5.8 | 6.1 | 185 | 4.0 | 7.2 |
| 5x | 380 | 7.3 | 4.0 | 5.0 | | 5.7 | 6.8 |
| 1 | 215 | 7.2 | 5.5 | 5.0 | 121 | 6.1 | 7.2 |
| 6 | 175 | 8.2 | 5.5 | 6.3 | | 6.0 | 8.1 |
| 7n | 178 | 7.0 | 6.9 | 6.9 | 175 | 3.2 | 7.0 |

^aNous avons vérifié pour 6 concentrations en $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ que la relation $\delta = f[\text{Eu}(\text{dpm})_3]$ est linéaire. Ceci signifie que dans la mesure où un équilibre conformationnel existe il n'est pas modifié par la présence du réactif de déplacement.

^bRéférence pour le positionnement de l'atome d'Euroium. P. Perraud et J. L. Pierre, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2615 (1974).

^cDistance moyenne calculée pour un équilibre conf. I/conf. II = 3/7.

^dDéplacements obtenus avec 28 mg d'alcool *exo* et 72 mg d' $\text{Eu}(\text{dpm})_3$.

^eDéplacements obtenus avec 30 mg d'alcool *endo* et 93.3 mg d' $\text{Eu}(\text{dpm})_3$.

2 constantes de couplage J_{ee} , avec les hydrogènes sur les carbones voisins, ce qui conduirait à une largeur de bande de 20 Hz.

Si l'on applique la relation:¹⁷ $\Sigma J_{\text{obs.}} (23 \text{ Hz}) = X_I \Sigma J_I (30 \text{ Hz}) + X_{II} \Sigma J_{II} (20 \text{ Hz})$ où X_I et X_{II} sont les fractions molaires des conformations I et II, et où ΣJ_I et ΣJ_{II} sont les sommes des constantes de couplage (largeur de bande) respectivement pour les hydrogènes H_3 axial et équatorial, on peut déterminer la position de l'équilibre $\text{I} \rightleftharpoons \text{II}$ pour l'isomère à hydroxyle *exo*. Le rapport obtenu: $X_I/X_{II} = 3/7$ montre que la conformation II de l'isomère à hydroxyle axial est favorisée par rapport à la conformation I par environ 0.5 kcal.¹ Ce résultat a été confirmé par les déplacements induits par $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ sur les signaux des hydrogènes du norcaranol-3 *exo*. On constate une meilleure corrélation entre les déplacements observés et les distances moyennes caractérisant un équilibre I/II = 3/7, qu'avec les distances mesurées pour chacune des conformations I ou II (Tableau 7). Par ailleurs, le fait que les deux hydrogènes géminés, liés aux carbones C_2 et C_4 , ne subissent pas les mêmes déplacements $\Delta\delta$, est en accord avec une conformation II privilégiée. Dans le cas où au contraire la forme I serait majoritaire, les distances de ces quatre noyaux à l'oxygène étant les mêmes, les $\Delta\delta$ observés devraient être du même ordre de grandeur. L'analyse conformationnelle effectuée pour les norcaranols-3 *endo* et *exo* nous permet de conclure que la conformation II est, pour les deux caranols-3 isomères, la conformation privilégiée.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de ^1H RMN à 60 MHz, 100 MHz^a et 250 MHz ont été respectivement enregistrés sur un spectromètre Varian T60, Varian XL 100 et Cameca 250 MHz, le solvant étant du CCl_4 et la référence interne du TMS. Les spectres IR des composés en solution dans CCl_4 ont été déterminés sur un spectromètre Perkin-Elmer 257. Les analyses par CPV ont été effectuées sur un chromatographe Perkin-Elmer F11, équipé d'un détecteur à ionisation de flamme. Les caractéristiques des colonnes employées étaient: phase stationnaire QF₁, 10% sur diatomique

60–80 Mesh; longueur 4 m, diamètre 1/8 de pouce. Apiezon L, 10% sur diatop 60–80 Mesh; longueur 4 m, diamètre 1/8 de pouce. Les séparations en chromatographie sur colonne préparative ont été faites sur un appareil ELF-SRTI-THN 102,⁴ sur colonne $\beta\beta'$ oxydipropionitrile (ODP), 10% sur chromosorb, longueur 6 m, diamètre 2 cm ou PLV 10, longueur 8 m, diamètre 2 cm. Gaz vecteur, Hélium U. La séparation des produits de réaction comporte généralement une extraction à l'éther et un lavage de la phase éthérée à l'eau jusqu'à neutralité un séchage sur SO_4Na_2 anhydre. Le solvant est ensuite évaporé.

Cyclohexadiène-1,4. 1. Dans un ballon de 500 ml, surmonté d'un réfrigérant, on porte à reflux, pendant deux heures, 280 g de cyclohexanediol-1,4, en présence de 18 ml d' H_2SO_4 50%. On récupère par distillation ($E_b = 96^\circ\text{C}$) 200 g d'un mélange d'eau et des deux cyclohexadiènes-1,3 et -1,4. Le distillat est extrait à l'éther. L'éther est chassé par distillation lente au travers d'une colonne de 50 cm, garnie d'hélices de verre. Rendement: 45–50%. Les deux cyclohexadiènes (-1,3 et -1,4) sont respectivement dans le rapport 30–70. La séparation peut se faire par deux méthodes:

(a) Par distillation sur colonne à bande tournante de téflon Nester et Faust. La distillation est suivie par CPV (Apiezon L—65°C—1 bar). Cyclohexadiène-1,3— E_b : 84°C, temps de rétention 2.9 min. UV: absence d'absorption entre 220 et 390 nm (hexane). Cyclohexadiène-1,4, E_b : 86–87°C, temps de rétention 4.9 min. UV $\lambda_{\text{max}} = 252$ nm (Hexane) $\epsilon = 8000$. RMN: H vinyliques: 5.6 ppm, H méthyléniques: 2.6 ppm.

(b) Par chromatographie en phase vapeur, sur colonne $\beta\beta'$ ODP. Cette méthode plus rapide a l'avantage de ne pas provoquer de polymérisation, comme dans le cas de la distillation sur colonne Nester et Faust.

Bicyclo(4.1.0) heptène-3 cis 2 ou Δ^3 norcarène

Préparation du couple zinc-cuivre. 3.3 g d'acétate de cuivre sont dissous dans 60 ml d'acide acétique porté à ébullition dans un erlen. On ajoute sous une bonne agitation, 58 g de zinc en grains très fins ($\phi \approx 0.3$ mm). Le couple zinc-cuivre qui se forme aussitôt est décanté et lavé avec 5 fois 100 ml d'éther anhydre.

Préparation du bicyclo (4.1.0) heptène cis. Dans un tricolo surmonté d'un réfrigérant et muni d'un agitateur, le couple Zn–Cu est introduit avec 200 ml d'éther anhydre, une paillette d'iode et quelques gouttes de diiodométhane. Après quelques minutes d'agitation il se forme une précipité de couleur violette. On ajoute alors le mélange de cyclohexadiène-1,4 (37 g) et de diiodométhane (144 g) dilué avec 50 ml d'éther anhydre. L'addition terminée, on porte à reflux pendant 24–30 H; la réaction est suivie en CPV (Apiezon L, 70°C). Le milieu réactionnel est

extrait à l'éther par petites fractions en présence d'HCl dilué. On lave avec une solution de thiosulfate en milieu acide pour éliminer les traces d'iode. L'éther est distillé lentement. Le norcarène récupéré est purifié par distillation ou par CPV préparative sur $\beta\beta'$ ODP à 70°C et 1.5 bar. On isole 22 g de Δ^3 norcarène pur. $E_b_{760} = 115^\circ\text{C}$, Rendement = 55%. CPV: Apiezon L, 70°C, 8.6 min. RMN: H₃, H₄ (vinylique) singulet élargi à 5.4 ppm. $\Gamma = 5$ Hz. H_{2n-x} et H_{5n-x} singulet élargi à 2.3 ppm. $\Gamma = 6$ Hz. H₁, H₆ massif à 0.9 ppm. H_{7n-x} massif entre 0.2 et 0.7 ppm. IR: Fréquences relatives au cyclopropane 3080, 1030 et 890 cm^{-1} . $\nu\text{C}=\text{C} 1650 \text{ cm}^{-1}$, $\nu\text{C}-\text{H} 3030 \text{ cm}^{-1}$.

Epoxy-3,4 bicyclo (4.1.0) heptane cis (3 endo; 4 exo). Dans un ballon on introduit 60 g d'acide diisopropéthylique¹ à 25% stabilisé par SO_4Mg et 200 ml d'éther anhydre. 10 g de Δ^3 norcarène sont ajoutés goutte à goutte. La réaction est suivie par CPV jusqu'à disparition de l'oléfine. On filtre et on lave la phase éthérée à la soude, puis avec une solution de sulfate ferreux. L'éther est chassé par distillation. Le mélange des époxydes *endo* = 47%, *exo* = 53%, est ensuite distillé sous vide ($E_b_{15\text{ mm}} = 49^\circ\text{C}$). La séparation des isomères a été effectuée:

(a) Par distillation sur colonne à bande tournante de téflon Nester et Faust.

(b) Par CPV préparative sur PLV10. On arrive ainsi à enrichir les deux isomères jusqu'à 95%.

(c) Sur CCM-Eluant: benzène 90–Hexane 10.

Epoxyde endo 3. CPV: QF₁ 100°, 4.3 min. CCM: Eluant: Benzène/Hexane, 90/10. $R_f = 0.65$. IR: $\nu\text{C}-\text{H}$ cyclopropanique 3070 cm^{-1} , $\nu\text{C}-\text{O} 860 \text{ cm}^{-1}$.

Epoxyde exo 4. CPV: QF₁ 100°, 5.5 min. CCM: Eluant: Benzène/Hexane, 90/10. $R_f = 0.45$. IR: $\nu\text{C}-\text{H}$ cyclopropanique 3070 cm^{-1} , $\nu\text{C}-\text{O} 930 \text{ cm}^{-1}$.

L'époxydation a également été effectuée à 25°C sur 0.45 g de 2 par 1 g d'acide méta chloroperbenzoïque à 85% dans 10 cm^3 de CH_2Cl_2 en présence de 0.485 g de CO_3HNa .^{2a} La réaction était totale après 36 h. Le rapport des époxydes *endo/exo* égal à 43.5/56.5 a été déterminé par CPV.

Bicyclo (4.1.0) heptanols-3 (5 endo; 6 exo). Dans un ballon contenant 100 ml d'éther anhydre, on introduit 1.25 g d'hydrure d'aluminium lithium. 3 g d'époxyde dilués dans 20 ml d'éther anhydre sont ajoutés goutte à goutte; l'addition terminée, on porte à reflux pendant deux heures. L'excès d'hydrure est détruit par une solution d'HCl 10%. La phase éthérée est neutralisée avec NaHCO_3 10%. Après évaporation du solvant on recueille 2.8 g d'alcool. Rendement: 90%.

L'époxyde 3 *endo* conduit uniquement à l'alcool 5 *endo*.

L'époxyde 4 *exo* conduit uniquement à l'alcool 6 *exo*.

Alcool 5 endo: CPV: QF₁ 100°, 5.0 min. RMN: H_{7n} multiplet 0.05 ppm. H_{2n+x}, H_{4n+x}, H_{5n+x}, H₁, H₆ massif de 0.3 à 2.5 ppm, H_{3x} triplet de doublet dédoublé à 3.4 ppm. OH singulet à 3.7 ppm.

Alcool 6 exo: CPV: QF₁ 100°, 5.0 min. RMN: H_{7x} multiplet 0.1 ppm. (H₂, H₄, H₅)_{n+x} massif de 0.3 à 2.3 ppm. H_{3n} multiplet à 3.5 ppm. OH singulet à 2.4 ppm.

Déplacements (en Hz) par rapport au TMS, des différents protons de l'époxyde *endo* 3 en fonction de la concentration en Eu(dpm),

| mg d'Eu(dpm), | 0 ^a | 10.7 | 24.4 | 39.2 | 56.6 | 70.3 | 87.8 | 109.8 | $\Delta\delta^b$ (Hz) |
|---------------|----------------|------|------|------|------|------|------|-------|-----------------------|
| Nature de H | | | | | | | | | |
| 7n | 24 | — | 122 | 177 | 248 | 306 | 380 | 469 | 444 |
| 7x | 12 | 27 | 44 | 62 | 84 | 104 | 127 | 156 | 142 |
| 1–6 | 36 | — | 74 | 94 | 122 | 144 | 172 | 206 | 172 |
| 3x–4x | 154 | 217 | 286 | 361 | 459 | 540 | 642 | 771 | 616 |
| 2n–5n | 139 | 169 | 201 | 238 | 286 | 326 | 374 | 436 | 297 |
| 2x–5x | 120 | 142 | 186 | 192 | 228 | 254 | 290 | 335 | 216 |

Les remarques (a) et (b) sont également valables pour les 3 tableaux suivants. ^aValeurs extrapolées à $[\text{Eu(dpm)}_3] = 0$. ^bLa valeur de $\Delta\delta$ (Hz) ne correspond pas toujours à la différence entre le plus grand déplacement induit et la valeur extrapolée à $[\text{Eu(dpm)}_3] = 0$, car les valeurs prises en considération sont celles situées sur la droite qui joint les valeurs de δ déterminées aux différentes concentrations.

Rapport molaire maximum (époxyde)/Eu(dpm)₃ = 3.45.

Déplacements (en Hz) par rapport au TMS des différents protons de l'époxyde *exo* 4 en fonction de la concentration en Eu(dpm)₃

| mg d'Eu(dpm) ₃ | | $\Delta\delta^b$ (Hz) | | | | | | | | | |
|---------------------------|----------------|-----------------------|------|------|------|------|------|------|-------|-----|--|
| Nature de H | 0 ^a | 10 | 19.8 | 31.2 | 46.1 | 61.4 | 73.8 | 85.6 | 104.5 | | |
| 7n | -35 | -12 | -2 | 15 | 32 | 55 | 72 | 90 | 118 | 140 | |
| 7x | 40 | — | — | — | 84 | 100 | 110 | 123 | 142 | 100 | |
| 1-6 | 34 | 50 | 65 | 80 | 110 | 135 | 155 | 175 | 205 | 166 | |
| 2n-5n | 105 | 120 | 135 | 155 | 175 | 200 | 210 | 242 | 270 | 165 | |
| 2x-5x | 126 | 156 | 179 | 205 | 250 | 280 | 324 | 360 | 410 | 382 | |
| 3n-4n | 155 | 200 | 239 | 285 | 350 | 412 | 470 | 530 | 609 | 454 | |

Rapport molaire maximum (époxyde)/Eu(dpm)₃ = 3.68.

Nous avons procédé de la même façon avec les alcools *endo* 5 et *exo* 6. Les résultats sont reportés dans les deux tableaux suivants.

Déplacements (en Hz) par rapport au TMS des différents protons de l'alcool *endo* 5, en fonction de la concentration en Eu(dpm)₃

| mg d'Eu(dpm) ₃ | | $\Delta\delta^b$ (Hz) | | | | | | |
|---------------------------|-----|-----------------------|------|----------------------|------|------|------|------|
| Nature de H | 0 | 5.8 | 22.3 | 38.3 | 54.3 | 72.3 | 93.3 | |
| 7n | 3 | 13 | 55 | 72 | — | — | 175* | |
| 7x | — | — | — | ne peut être observé | — | — | — | |
| 1-6 | 42 | 52 | 73 | 98 | — | — | — | 121* |
| 2n | 110 | 144 | 230 | 310 | 400 | 524 | 660 | 545 |
| 2x | — | — | — | — | — | 498 | 608 | 500 |
| 3x | 180 | 230 | 368 | 500 | 640 | 810 | 1000 | 795 |
| 4n et x | 60* | — | — | 270 | 365 | 470 | 594 | 530* |
| 5n et x | 110 | — | 156 | 184 | 212 | 250 | 296 | 185 |

*Valeurs obtenues par extrapolation.

Rapport molaire maximum = (alcool)/Eu(dpm)₃ = 2.05.Déplacements (en Hz) par rapport au TMS, des différents protons de l'alcool *exo* 6, en fonction de la concentration en Eu(dpm)₃

| mg d'Eu(dpm) ₃ | | $\Delta\delta^b$ (Hz) | | | | | |
|---------------------------|----------------|-----------------------|------|----------------------|-----|------|-----|
| Nature de H | 0 ^a | 115 | 23.5 | 35 | 50 | 72 | |
| 7n | -8 | 20 | 52 | — | 126 | 165 | 178 |
| 7x | — | — | — | ne peut être observé | — | — | — |
| 1 | 70 | — | 126 | 175 | 222 | 284 | 215 |
| 6 | — | — | 156 | 192 | 246 | 175 | |
| 4n-2n | 135 | — | 248 | 310 | 382 | 485 | 350 |
| 2x | 115 | — | 302 | 400 | 520 | 680 | 575 |
| 4x | 87 | — | — | 336 | 445 | 590 | 503 |
| 5n | 110 | — | 167 | 205 | 250 | 305 | 195 |
| 5x | 100 | — | 220 | 287 | 365 | 485 | 380 |
| 3n | 208 | 324 | 474 | 610 | 775 | 1006 | 798 |

Rapport molaire maximum = (alcool)/Eu(dpm)₃ = 2.45.

Méthode de mesure pour l'étude des déplacements induits par un sel d'Europium [Eu(dpm)₃]. Dans un tube de RMN, 58 mg d'époxyde *endo* 3 ou *exo* 4 sont dilués par 0.5 ml de CCl_4 contenant 1% de TMS et un premier spectre est enregistré. Ensuite on ajoute à cette solution initiale une quantité exactement pesée d'Eu(dpm)₃ (10 à 20 mg) et un deuxième spectre est enregistré. L'addition est répétée jusqu'à ce que l'Eu(dpm)₃ ne se dissolve plus dans le mélange. Les déplacements chimiques successifs mesurés à partir du TMS et exprimés en Hertz sont portés sur un graphe en fonction de la concentration en Eu(dpm)₃. Par extrapolation à concentration nulle en Eu(dpm)₃ des droites ainsi obtenues il nous a été possible d'évaluer les déplacements chimiques en l'absence de réactif de déplacement. Pour une molécule donnée, la comparaison des Δ de δ Hz

observés pour les différents protons pour le même rapport: substrat/Eu(dpm)₃, nous permet par ailleurs d'estimer les distances relatives de chaque proton à l'atome d'oxygène. Les données expérimentales sont présentées dans les tableaux ci-dessus.

BIBLIOGRAPHIE

- H. E. Simmons et R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 5323 (1958); **81**, 5256 (1959); **86**, 1337 (1964).
- L. A. Paquette, C. C. Liao, D. C. Liotta et W. E. Fristad, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 6412 (1976); ^bR. J. Abraham, M. A. Cooper et D. Whittaker, *Org. Magn. Resonance* **5**, 515 (1973).
- H. C. Brown et A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 1933 (1967).
- E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. I. Wilen et G. A. Mair, *Conformational Analysis*, p. 102. Interscience, New York (1965).
- R. Perraud et J. L. Pierre, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2615 (1974).
- J. D. Roberts, G. E. Hawkes, H. Husar, A. W. Roberts et D. W. Roberts, *Tetrahedron* **30**, 1833 (1974).
- M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2870 (1963).
- R. J. Abraham et G. Gatti, *Org. Magn. Resonance* **2**, 173 (1970).
- K. Tori, T. Komono et T. Nakagawa, *J. Org. Chem.* **1136** (1964).
- T. P. Forrest, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 2628 (1975).
- P. W. Radideau, J. W. Paschal et L. E. Patterson, *Ibid.* **97**, 5700 (1975); ^bP. W. Radideau, E. G. Burkholder, M. J. Yates et J. W. Paschal, *Ibid.* **99**, 3595 (1977).
- T. W. Craig, G. R. Harvey, G. A. Berchtold, *J. Org. Chem.* **37** 43 (1967).
- P. J. Nathan et E. Diaz, *Org. Magn. Resonance* **3**, 193 (1971).
- E. Toromanoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **2457** (1968); R. Bucourt et D. Hainaut, *Ibid.* **1366** (1965).
- J. A. Hirsch, *Topics in Stereochemistry*, Vol. 1, p. 199. Interscience, New York (1967).
- E. L. Eliel et Hanbenstock, *J. Org. Chem.* **26**, 3504 (1961).
- M. L. Martin et C. J. Martin, *Manuel de RMN*, p. 182. Azoulay, Paris (1971).