

INFLUENCE DE LA SUBSTITUTION SUR LA DOUBLE LIAISON DANS LA CYCLISATION SOLVOLYTIQUE D'ARÈNESULFONATES INSATURÉS—III

CYCLISATION DU BROSYLATE DE (MÉTHOXY-3 MÉTHYL-4 CYCLOHÈNE-3 YL) MÉTHYLE AVEC FORMATION DE MÉTHYL-1 NORCAMPBRE

H. FELKIN et C. LION*

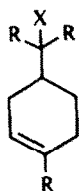
Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91-Gif-sur-Yvette

(Received in France 29 June 1970; received in the UK for publication 14 September 1970)

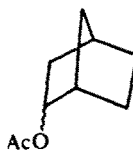
Résumé—La présence de groupes méthoxyle et méthyle sur la double liaison du brosylate de (méthoxy-3 méthyl-4 cyclohexène-3 yl) méthyle **3** rend la double liaison suffisamment nucléophile pour permettre une réaction de cyclisation solvolytique qui conduit, après hydrolyse acide, au méthyl-1 norcampbre **4**. Cette réaction est le premier exemple de cyclisation solvolytique conduisant au système bicyclo[2.2.1]heptyle à partir d'un arènesulfonate de (cyclohexène-3 yl)-méthyle.

Abstract—The double bond in (3-methoxy-4-methyl-cyclohex-3-enyl)-methyl brosylate **3** is rendered sufficiently nucleophilic by the methoxyl and methyl groups for solvolytic cyclisation to occur; this leads, after acid hydrolysis, to 1-methylnorcamphor **4**. This is the first time a bicyclo[2.2.1]heptyl system has been formed by the solvolytic cyclisation of a (cyclohex-3-enyl)-methyl arenesulfonate.

L'ACÉTOLYSE du brosylate **1a** conduit de façon presque exclusive au produit de substitution, avec une vitesse très proche de celle du composé saturé correspondant. Si l'acétate de norbornyle **2**, produit qui résulterait d'une réaction de participation de la double liaison, s'est formé, son rendement n'excède pas 0.5%.¹ De même, tous les essais de cyclisation solvolytique des arènesulfonates **1b**, **1c** et du chlorure isoprénique **1d** ont échoué.²



- 1a:** R = H, X = OBs
b: R = H, X = OTs
c: R = H, X = OMs
d: R = Me, X = Cl

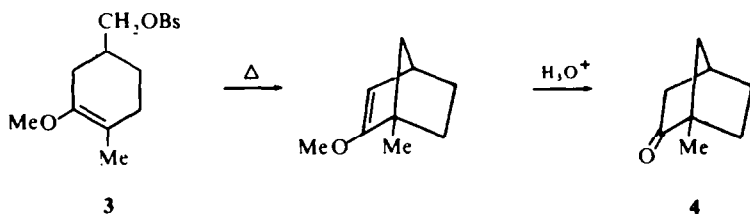


2

Dans nos études précédentes,³ nous avons montré que dans les réactions de cyclisation solvolytique, la présence de groupes méthoxyle et méthyle sur la double liaison, abaisse l'énergie libre d'activation respectivement de 3.2 et 1.3 kcal.mole⁻¹. De plus, ces influences semblaient indépendantes du système considéré. Nous avons donc voulu voir

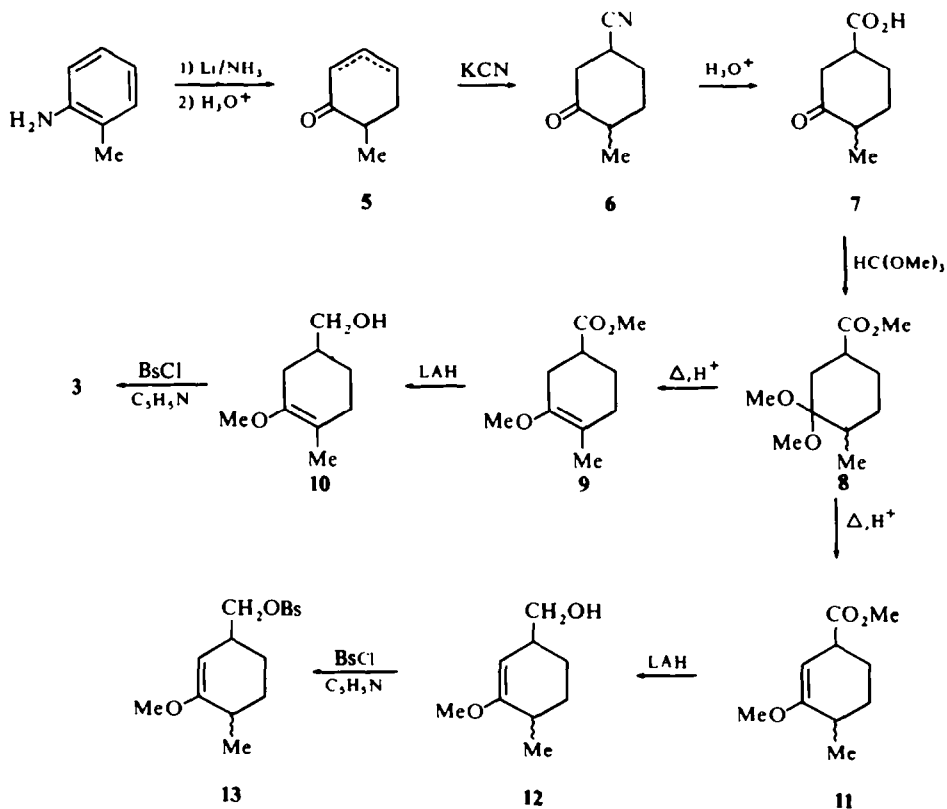
* Ce travail recouvre en partie la thèse de Doctorat ès-Sciences Physiques de C. Lion (Paris, 1968); n° d'enregistrement C.N.R.S. AO 1884. Note préliminaire: *Chem. Commun.*, 60 (1968)

si la double liaison du brosylate **3**, portant des groupes méthoxyle et méthyle, serait suffisamment nucléophile pour qu'une réaction de participation ait lieu; cette réaction devait nous conduire, par l'intermédiaire de l'éther d'énol bicyclique et après hydrolyse acide, au méthyl-1 norcamphre **4**.



Synthèse du brosylate **3**

Le brosylate **3** a été obtenu selon la voie représentée dans le Schéma 1.



SCHEMA 1

L'action du cyanure de potassium sur la méthyl-6 cyclohexène-2 one⁴ pure, conduit à 72% de cyano-cétones **6**.⁵ Cette même réaction, effectuée sur le mélange de cétones α,β -et β,γ -éthyléniques **5**⁴ en proportions 3 : 1, conduit à 68% de cyano-cétones **6** et nous évite ainsi la purification du mélange de cétones **5**. Le mélange de céto-acides épimères **7**, obtenu par hydrolyse acide des cyano-cétones **6**, conduit, par action de l'orthoformiate

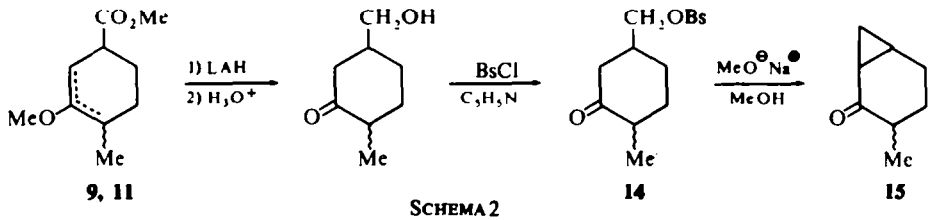
de méthyle, aux cétales épimères **8** dont la pyrolyse fournit l'éther d'énol **9** ainsi que les isomères **11** (*cis* et *trans*).

L'analyse par CPG montre que les composés **9** et **11** sont formés en proportions sensiblement égales. Le groupe méthyle dont nous espérons qu'il orienterait la pyrolyse des cétales **8** préférentiellement vers l'éther d'énol **9** et non vers ses isomères homoallyliques **11**, n'a pas joué le rôle escompté. D'ailleurs, pendant que nous effectuions ce travail, House et Kramar⁶ ont étudié la pyrolyse de cétales α -substitués et ont obtenu des résultats semblables.

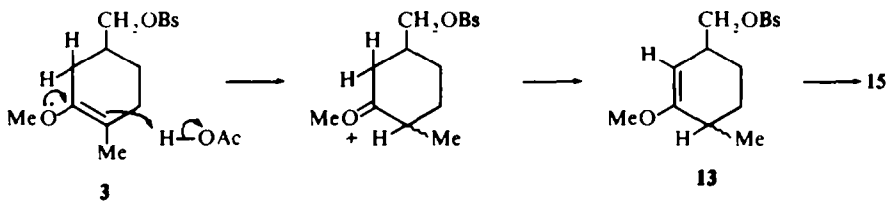
Différents essais de séparation du mélange d'éthers d'énol **9** et **11** par chromatographie sur colonne de silice ou d'alumine et par distillation sur colonne à bande tournante, sont restés infructueux. L'éther d'énol **9** a finalement été obtenu pur par CPG préparative. A partir de ce composé, nous avons obtenu le brosylate-éther d'énol **3** (Schéma 1). Le mélange d'éthers d'énol **9** et **11** conduit à un mélange de brosylates **3** et **13**.

Solvolyses du brosylate **3**

Un mélange équimoléculaire de brosylates **3** et **13**, chauffé dans une solution d'acétate de potassium dans l'acide acétique, fournit exclusivement un mélange de méthylnorcaranones **15** (*cis* et *trans*). Ces composés ont été identifiés à des échantillons authentiques préparés de la façon représentée dans le Schéma 2. L'action du méthylate de sodium sur les brosylates de cétoles **14**, en utilisant une méthode analogue à celle de Julia et Bonnet,⁷ fournit les cétones **15** (*cis* et *trans*).



Pour expliquer la formation des méthylnorcaranones **15** lors de l'acétolyse du brosylate **3**, il faut admettre que ce composé s'est isomérisé dans l'acide acétique en brosylates **13**, ces derniers pouvant conduire dans ce milieu, après hydrolyse, aux méthylnorcaranones **15**.



Les résultats obtenus lors de l'acétolyse du brosylate **3**, nous ont amenés à effectuer les solvolyses de ce composé en milieu basique.

Le brosylate **3**, chauffé dans la collidine, fournit, après hydrolyse acide, 83% de méthylnorcaranones **15** (*cis* et *trans*) et 10% de trois produits non identifiés. La quantité de méthylnorcamphre **4**, s'il s'en forme, n'excède pas 0.1%.

On peut également penser que, dans ce cas, l'ion collidinium est suffisamment acide

pour catalyser une isomérisation du brosylate 3 en brosylates 13. En présence de collidine ces brosylates fournissent, après hydrolyse acide, les méthylnorcaranones 15.

Nous avons pu obtenir une cyclisation du brosylate 3 en méthylnorcamphre, en opérant dans l'acétonitrile contenant de la triéthylamine.⁸ Nous avons montré que cette solution est un bon milieu de solvolysé des brosylate-éther d'énol.^{3b} Le chauffage du brosylate 3 (contenant environ 4% de brosylates isomères 13) dans l'acétonitrile contenant de la triéthylamine (0.03 M) donne, après hydrolyse acide, un mélange de cétones (Rdt = 24%). Le constituant principal du mélange (Rdt = 12.4%) a été obtenu pur par CPG et identifié comme étant le méthylnorcamphre 4.*

Les deux autres constituants du mélange (Rdt = 11.6%) ont même temps de rétention que ceux des méthylnorcaranones 15 (*cis* et *trans*). On peut supposer que 4% de ces deux produits se forment à partir des brosylates 13 contenus dans le brosylate de départ. Le reste des méthylnorcaranones formées peut provenir soit d'une faible hydrolyse du brosylate 3 conduisant aux brosylates de cétoles 14, lesquels réagiraient ensuite avec la triéthylamine, soit d'une faible isomérisation du brosylate 3 en brosylates 13 dans le milieu solvolytique.

L'obtention du méthylnorcamphre 4 est le premier exemple de cyclisation solvolytique avec participation d'une double liaison dans la série des arènesulfonates de (cyclohexène-3-yl)méthyle.†

Ce travail a bénéficié d'une subvention du Petroleum Research Fund, administré par l'American Chemical Society, que nous remercions.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

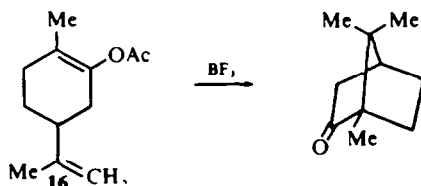
Lorsque les résultats des analyses centésimales ne diffèrent pas de plus de ± 0.3 des valeurs calculées, nous indiquons seulement la formule brute et les éléments analysés. Ces analyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S., à Gif-sur-Yvette.

Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer Infracord modèle 137E, en utilisant le CCl_4 comme solvant. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil Varian A60, dans le CCl_4 comme solvant et en utilisant le TMS comme référence, par Mme Alais que nous remercions.

Les mentions [IR] et [RMN] indiquent que les spectres IR et de RMN des produits obtenus ont été enregistrés, qu'ils sont compatibles avec la structure proposée et ne présentent pas d'intérêt particulier.

Les colonnes employées en chromatographie en phase gazeuse (CPG) sont les suivantes [PPG = polypropylène glycol 425; Craig polyester = polybutanediol succinate; TECP = tri(cyanoéthoxy)propane; DG = diglycérol; PEG = polyéthylène glycol 400 (Carbowax)].

- Colonne A: PPG, 1.5 m, 5% sur brique
 B: PPG, 1.6 m, 20% sur brique
 C: Craig polyester, 1.5 m, 5% sur brique
 D: TCEP, 3 m, 5% sur brique
 E: Craig polyester, 1.6 m, 20% sur brique
 F: Silicone SE 30, 1.5 m, 5% sur brique
 G: DG-PEG (9:1), 1.5 m, 5% sur brique
 H: Cyanosilicone XF 1150, 1.5 m, 5% sur brique



* Un échantillon authentique de ce composé nous a été fourni par M. Rassat; nous l'en remercions.

† Signalons qu'une cyclisation de l'acétate d'énol 16 en camphre a été obtenue récemment par action du trifluorure de bore.⁹

Cyano-5 méthyl-2 cyclohexanones 6. (a) On opère suivant la méthode de Vig.⁵ 4.8 g (43 mmoles) de méthyl-6 cyclohexène-2 one⁴ pure conduit à 4.6 g (33 mmoles, 72%) d'un mélange de cyano-cétones épimères **6**, $Eb_{0.3-0.4} = 89-93^\circ$; $n_D^{25} = 1.4662$ [IR] (Litt.⁵: $Eb_1 = 140-142^\circ$; $n_D^{20} = 1.4670$).

(b) La méthode de Vig.⁵ appliquée directement au mélange de cétones **5** issu de la réduction de l'*o*-toluidine^{3a,4} fournit les mêmes cyano-cétones avec un rendement de 68%.

Acides céto-3-méthyl-4-cyclohexane carboxyliques 7. 320 mg (2.33 mmoles) de cyano-cétones **6** sont chauffés au reflux en présence de 1.5 ml d'HCl commercial pendant 2 h. On obtient 239 mg (1.86 mmole, 80%) d'un mélange d'acides épimères *cis* et *trans*, F (éther) = 85–90° [IR]. (litt: $F = 110-112^\circ$; ^{10a} $F = 85-90^\circ$ ^{10b}).

Diméthoxy-3,3 méthyl-4 cyclohexane carboxylates de méthyle 8. 1 g (6.3 mmoles) de céto-acides **7** est ajouté à 1.8 ml (16.6 mmoles) d'orthoformiate de méthyle, 4.16 ml de MeOH et 65 mg d'acide benzènesulfonique. Après 24 h à temp ambiante, on alcalinise par 5 gouttes de NaOMe environ N, et distille; on obtient 0.884 g (4.1 mmoles, 65%) de cétals **8**, $Eb_{15} = 122^\circ$. [Analyse CH (C₁₁H₂₀O₄); IR; RMN].

Méthoxy-3 méthyl-4 cyclohexène-2 et -3 carboxylates de méthyle 9 et 11. 9 g (57.7 mmoles) de céto-acides **8**, 16.2 ml (149 mmoles) d'orthoformiate de méthyle et 38 ml de MeOH sont abandonnés à temp ambiante, pendant 24 h, en présence de 58 mg de TsOH. Après distillation, on obtient 9.7 g (52.7 mmoles, 90%) d'éthers d'énol **9** et **11** $Eb_{18} = 125^\circ$ [IR]. [Analyse C₁₀H₁₆O₄ Calc: C, 65.27; H, 8.77. Tr. C, 65.23; H, 8.15%]. L'analyse n'a pu être obtenue de façon plus satisfaisante.

L'analyse par CPG (colonne A) indique la présence de deux pics en proportions sensiblement égales, et dont la forme du premier montre qu'il correspond à deux composés.

(a) La distillation sur colonne à bande tournante du mélange permet d'obtenir l'éther d'énol le plus volatil, **11**, mais dans le ballon de distillation, il y a isomérisation de **9** en **11**. Par distillation en présence de potasse, on arrive à enrichir les queues de distillation en éther d'énol **9**, sans jamais obtenir ce composé à l'état pur.

(b) Nous avons séparé les éthers d'énol par CPG préparative (colonne B).

Les spectres IR et RMN du premier produit sont compatibles avec ceux de l'éther d'énol **11** (*cis* et *trans*).

Les spectres IR et RMN du deuxième produit sont compatibles avec ceux de l'éther d'énol **9**.

Hydroxyméthyl-5 méthoxy-1 méthyl-2 cyclohexène 10. 1.235 g (6.7 mmoles) d'éther d'énol **9** est réduit par 4 mmoles de LAH de façon habituelle. Après hydrolyse par 1 ml de sol sat de Na₂SO₄, on sèche sur Na₂SO₄ et obtient, après distillation, 0.890 g (5.7 mmoles, 82%) d'éther d'énol-alcool **10**, $Eb_{18} = 135-136^\circ$ [IR; RMN].

La même manipulation effectuée sur le mélange d'éthers d'énol-ester **9** et **11** fournit un mélange d'éthers d'énol-alcool **10** et **12**, $Eb_{18} = 135-137^\circ$ [IR; RMN].

p-Bromobenzènesulfonate de [méthoxy-3 méthyl-4 cyclohexène-3 yl] méthyle 3. L'action de 1.453 g (5.7 mmoles) de BSCl sur 0.890 g (5.7 mmoles) d'alcool **10** dissous dans 5 ml de pyridine refroidis à 0°, pendant 3 h, donne, après extraction au pentane, 1.671 g (4.45 mmoles, 79%) de brosylate liquide **3**. [Analyse CHS (C₁₃H₁₉BrO₄S); IR; RMN].

L'analyse centésimale n'a pu être obtenue de façon correcte, que lorsqu'elle a été effectuée immédiatement après la préparation du produit.

En opérant de même sur le mélange d'éthers d'énol-alcool **10** et **12**, on obtient un mélange de brosylates **3** et **13** liquides. [IR; RMN].

Hydroxyméthyl-5 méthyl-2 cyclohexanones. 400 mg (1.88 mmole) d'un mélange d'éthers d'énol-ester **9** et **11**, réduits par 1.25 mmole LAH fournissent, après hydrolyse acide, 220 mg (1.54 mmole, 81%) d'un mélange de cétols épimères, $Eb_{10.5} = 85-87^\circ$, $n_D^{25} = 1.4666$. [Analyse CH (C₈H₁₄O₂); IR; RMN].

p-Bromobenzènesulfonates de (céto-3 méthyl-4 cyclohexyl)méthyle 14. L'action de 301 mg (1.18 mmole) de BSCl sur 167 mg (1.18 mmole) de cétols obtenus ci-dessus, dissous dans 2.6 ml de pyridine, fournit 307 mg (0.85 mmole, 76%) de brosylates, F (éther-CH₂Cl₂) = 94–96°. [Analyse CHBrS (C₁₄H₁₇BrO₄S); IR; RMN].

Méthyl-3 bicyclo[4.1.0]heptanones-2 (Méthylnorcaranones) 15. Préparées selon une méthode analogue à celle de Julia et Bonnet;⁷ 1.474 g (4.08 mmoles) de brosylates **14** dans 5 ml de benzène est ajouté à 230 mg (10 mmoles) de Na dissous dans 3 ml de MeOH. Après une nuit à temp ambiante, on isole 0.365 g (2.87 mmoles, 70%) de cétones **15**, $Eb_{12} = 85-87^\circ$. [Analyse CH (C₈H₁₂O); IR; RMN].

L'analyse par CPG (colonne C) indique la présence de deux pics en proportions sensiblement égales qui correspondent aux isomères *cis* et *trans* de la méthylnorcaranone **15**.

Acétolyse des brosylates 3 et 13. 330 mg (0.85 mmole) d'un mélange équimoléculaire de brosylates **3** et

13 sont chauffés à 85°, pendant 3 h, en présence de 1.14 mmole de KOAc dans AcOH. La soln. extraite à l'éther, conduit à 99 mg (0.80 mmole, 95%) de méthylnorcaranones **15** (*cis* et *trans*) $E_{b_{20}} = 93-100^\circ$ [IR].

Solvolyse du brosylate 3 dans la collidine. 690 mg (1.84 mmole) de brosylate **3** sont chauffés en présence de 4 ml de collidine bidistillée. Le mélange est distillé lentement et les fractions recueillies, lavées à HCl 10%, sont extraites à l'éther. Aux différentes fractions, on ajoute une quantité connue d'anisole. L'analyse par CPG (colonne C) montre la présence de 5 pics [dont 2 largement prédominants qui correspondent à ceux des méthylnorcaranones **15** (*cis* et *trans*)]. Par rapport à des mélanges étalons de méthylnorcaranones et d'anisole, nous avons calculé le rendement de la solvolyse, qui est de 83% en méthylnorcaranones **15** (*cis* et *trans*) et environ 10% en trois composés non identifiés. Le produit correspondant au pic ayant le même temps de rétention que le méthylnorcamphre **4** représente moins de 0.1% de notre mélange.

Solvolyse dans une solution de triéthylamine dans l'acétonitrile. 546 mg (1.45 mmole) de brosylate **3** (contenant environ 4% de brosylates **13**) sont chauffés à 120°, pendant 112 h, dans 60 ml de MeCN contenant Et₃N (0.0303 M; 1.81 mmole). Après refroidissement, on hydrolyse par HCl 10% et extrait à l'éther. L'analyse par CPG (colonne D) montre 2 pics principaux dans les proportions 52:48. Le premier pic a même temps de rétention que celui du méthylnorcamphre dans les conditions d'analyse ainsi que sur les colonnes C, E, F, G, H. Par rapport à un mélange étalon de méthylnorcamphre-*n*-heptanol, nous avons calculé le rendement qui est de 12.4%.

Ce produit, obtenu pur par CPG préparative (colonne B), présente même spectre IR, même spectre de masse et même spectre RMN qu'un échantillon authentique de méthylnorcamphre **4**. Il fournit d'autre part, une semicarbazone, F (EtOH) = 208–209°. Semicarbazone de l'échantillon authentique F (EtOH) = 210° (litt F = 209°;¹¹ F = 210°.¹² F du mélange = 208–209°).

Le deuxième pic a même temps de rétention que ceux des méthylnorcaranones **15** (*cis* + *trans*).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ G. Le Ny, *C. R. Acad. Sci., Paris* **251**, 1526 (1960)
- ² ^a A. D. Kuh, Thèse, Cornell University (1965) [cité par M. Babad, W. Flemon et J. B. Wood, *J. Org. Chem.* **32**, 2871 (1967)];
^b R. S. Bly et H. L. Dryden, *Chem & Ind.* 1287 (1959);
^c C. F. Wilcox et S. S. Chibber, *J. Org. Chem.* **27**, 2332 (1962)
- ³ ^a H. Felkin et C. Lion, *Tetrahedron* **28**, 000 (1970);
^b *Ibid.* **28**, 000 (1970)
- ⁴ G. Stork et W. N. White, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 4604 (1956)
- ⁵ O. P. Vig, *Zh. Obshch. Khim.* **31**, 669 (1961)
- ⁶ H. O. House et V. Kramar, *J. Org. Chem.* **28**, 3362 (1963)
- ⁷ S. Julia et Y. Bonnett, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1304 (1957)
- ⁸ H. M. R. Hoffmann, *J. Chem. Soc.* 6748 (1965)
- ⁹ J. C. Fairlie, G. L. Hodgson et T. Money, *Chem. Commun.* 1196 (1969)
- ¹⁰ ^a A. N. Meldrum et W. H. Perkin, *J. Chem. Soc.* 1425 (1908);
^b A. E. Bradfield, E. M. Francis, A. R. Penfold et J. L. Simonsen, *Ibid.* 1619 (1936)
- ¹¹ S. Beckmann et R. Schaber, *Ann. Chem.* **585**, 154 (1954)
- ¹² L. Ruzicka, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **50**, 1362 (1917)