

ETUDE DES PETITS CYCLES—XXVII† MECANISME DE LA REGRESSION DE CYCLE DES HYDRATES, HEMICETALS ET CETALS DES BROMO-2 (ET TOSYLOXY-2) CYCLOBUTANONES

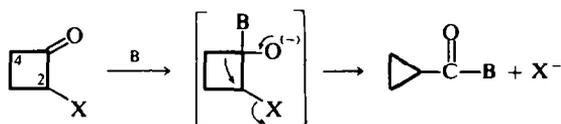
J. SALAUN, B. GARNIER et J. M. CONIA*
Laboratoire des Carbocycles,‡ Université de Paris-Sud, Bâtiment 490, 91405 Orsay, France

(Received in France 16 March 1973; Received in the UK for publication 17 April 1973)

Resumé—L'effet de solvant, d'ion commun, et de groupe partant dans la régression de cycle des bromo-2 (et tosyloxy-2) cyclobutanones en acide cyclopropanecarboxylique par action de l'eau seule, indique la formation (lente) de l'hydrate, suivie de l'expulsion (rapide) du groupe partant par une attaque du type S_N2 . La stéréochimie et l'examen cinétique de la régression de cycle thermique des cétals de la bromo-2 cyclobutanone en esters cyclopropanecarboxyliques sont en faveur d'un transfert intermoléculaire d'halogène et infirment l'hypothèse d'une réaction péricyclique.

Abstract—Solvent effect, common-ion effects and leaving group effects, and kinetic data for the ring contraction of 2-bromo (and 2-tosyloxy) cyclobutanones into cyclopropanecarboxylic acid by water alone, show the slow formation of the hydrate, followed by the fast expulsion of the leaving group in a S_N2 type reaction. The stereochemistry and kinetic data for the thermal ring contraction of 2-bromo-cyclobutanone ketals into cyclopropanecarboxylic esters show an intermolecular halogen transfer and exclude the occurrence of a pericyclic reaction.

Par action des réactifs nucléophiles les halo-2 et tosyloxy-2 cyclobutanones subissent aisément la régression de cycle en acides ou dérivés cyclopropanecarboxyliques.¹⁻³ La stéréochimie de la réaction^{4,5} et la nature des produits formés dans D_2O ^{5,6} ont permis de rejeter un mécanisme cyclopropanonique et de conclure à un mécanisme semi-benzilique; le nucléophile attaque le carbonyle, puis le groupe X^- (Br^- ou $TosO^-$) est expulsé, de concert avec la migration 1,2 de la liaison C_1-CO , selon un processus S_N2 interne.



Un même mécanisme préside à la régression de cycle subie en milieu alcalin par les halo (ou tosyloxy)-2 cyclobutanols.⁷⁻¹⁰ Ces régressions de cycle, contrairement aux cas homologues dans des

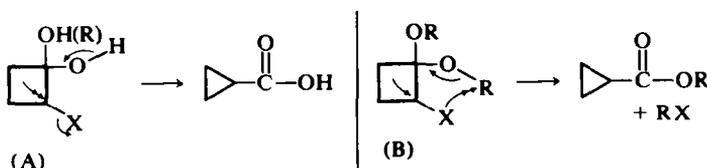
cycles plus grands, ont lieu aussi en milieu neutre ou acide.^{3-5,9,11} L'aspect mécanistique de ces dernières régressions de cycle fait l'objet du présent mémoire: dans l'état de transition mettant en jeu l'hydrate ou l'hémicétal (A), le carbone 2 prend-il un certain caractère positif ou non (la réaction à son niveau est-elle du type S_N1 ou S_N2)? Dans l'état de transition du cétal (B), quelle est la stéréochimie de la réaction au niveau du carbone du groupe cétal qui va recevoir l'halogène et ce carbone prend-il un certain caractère positif ou non (S_N1 ou S_N2) et le réarrangement est-il mono ou bimoléculaire?

La conversion de la bromo-2 cyclobutanone en acide cyclopropanecarboxylique et acide bromhydrique, par action de l'eau,³⁻⁵ est un cas particulier de transposition de type Favorsky. On sait qu'une cyclopropanone n'intervient pas,⁵⁻⁶ et qu'en milieu homogène la présence d'ions Ag^+ ne semble pas accroître la vitesse;³ par contre, en milieu hétérogène, la réaction est accélérée et l'intervention d'un ion carbénium a été proposée.¹²

Pour trancher entre un mécanisme S_N1 (solvolyse du group partant X^- , puis régression par l'intermédiaire d'un ion carbénium) et un mécanisme S_N2 analogue à celui suivi par les réactions avec

†Précédent mémoire: J. L. Ripoll, J. C. Limasset et J. M. Conia, *Tetrahedron* 27, 2431 (1971).

‡Equipe de Recherche associée au CNRS.



les nucléophiles (voir cidessus), on a examiné différents facteurs pouvant intervenir dans la vitesse de la réaction de la bromo-2 cyclobutanone (et de la tosyloxy-2 cyclobutanone) avec l'eau, à savoir: les effets du pouvoir ionisant du solvant, d'un ion commun, du groupe partant.

Effet du pouvoir ionisant du solvant

Le traitement quantitatif de cet effet peut être obtenu avec la relation linéaire de Grunwald-Winstein:¹³ $\log k/k_0 = mY$.

La constante de vitesse est fonction du "pouvoir ionisant" Y du solvant; k_0 est la constante de vitesse dans un solvant étalon (EtOH-H₂O = 80:20) à 25° et le coefficient m mesure la sensibilité du substrat étudié au pouvoir ionisant du solvant et caractérise le type de mécanisme. Pour les réactions S_N1, la valeur de m est proche de l'unité, et elle varie entre 0.2 et 0.4 pour les réactions S_N2.¹³

La vitesse de la régression de cycle de la tosyloxy-2 cyclobutanone a été déterminée par la mesure conductimétrique de la concentration en acide p-toluène sulfonique en fonction du temps, effectuée sur des solutions eau-acétone de proportions variées, à 53°. Les résultats sont rapportés dans le Tableau 1.

Dans le solvant étalon (EtOH-H₂O = 80:20) à 25°, la constante de vitesse k_0 n'est pas mesurable par suite de l'acétalisation. Toutefois le graphe $\log k = f(Y)$ montre qu'il existe entre la vitesse de la régression de cycle et le pouvoir ionisant du solvant une relation linéaire, dont la pente, qui est le facteur m de l'équation de Grunwald-Winstein, prend la valeur $m = 0.35$. Ce résultat milite nettement en faveur d'un mécanisme de type S_N2.

Effet d'ion commun

L'addition au milieu réactionnel d'un ion commun au groupe partant, c'est à dire TsO⁻ dans le cas de la tosyloxy-2 cyclobutanone, ne doit pas avoir d'effet sur la vitesse d'une réaction S_N2;¹⁵ par contre il pourrait ici diminuer la vitesse d'une réaction S_N1, en réprimant l'équilibre d'ionisation.

A des solutions dans l'eau + acétone de tosyloxy-2 cyclobutanone, on a donc additionné du p-toluène

sulfonate de lithium et mesuré par conductimétrie la vitesse de la réaction. Les résultats sont rapportés dans le Tableau 2.

L'addition d'ion commun est donc sans effet notable sur la vitesse de la réaction, ce qui milite encore en faveur d'un mécanisme S_N2.

Tableau 2. Vitesses de la réaction de la tosyloxy-2 cyclobutanone avec l'eau en présence de LiOTs à 53° (solvant eau-acétone 90:10) concentrations en M/l

Tosyloxy-2 cyclobutanone	LiOTs	k(sec ⁻¹ × 10 ⁴)
0.010	0	3.15
0.010	0.0205	3.20
0.010	0.0307	3.22

Effet de groupe partant

La variation des vitesses de réaction en fonction du groupe partant permet de distinguer un mécanisme S_N1 d'un mécanisme S_N2. Le rapport des vitesses est en effet très élevé dans le premier cas ($k_{OTs}/k_{Br} > 4000$) mais voisin de quelques unités dans le second cas.¹⁶

La régression de cycle de la bromo-2 cyclobutanone a été effectuée dans la solution eau-dioxane (90:10) à 53°. La mesure de la vitesse par conductimétrie a donné: $k_{Br} = 0.50 \times 10^{-4}$ sec⁻¹, et par spectrométrie UV à 301 nm $k_{Br} = 0.48 \times 10^{-4}$ sec⁻¹. L'égalité de la vitesse de formation de l'acide bromhydrique et de la disparition du carbonyle implique que l'étape lente de la réaction est la formation de l'hydrate.

La vitesse de régression du cycle de la tosyloxy-2 cyclobutanone, mesurée dans les mêmes conditions, par conductimétrie, est $k_{OTs} = 3.38 \times 10^{-4}$ sec⁻¹. La valeur du rapport $k_{OTs}/k_{Br} \sim 7$ apporte une nouvelle confirmation de l'intervention d'un mécanisme S_N2.

CONCLUSION

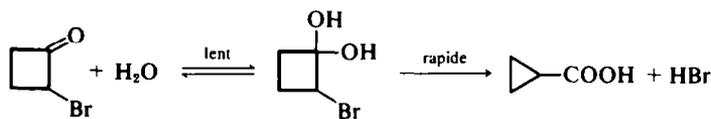
On peut donc rejeter l'intervention d'un ion carbénium dans la régression de cycle des bromo (tosyloxy)-2 cyclobutanones par action de l'eau. La formation de l'hydrate (étape lente) est suivie de la formation de l'acide cyclopropanecarboxy-

Tableau 1. Vitesses de la régression de cycle de la tosyloxy-2 cyclobutanone^a en solutions eau-acétone à 53°

Pourcentage d'acétone (% en volume)	Y ^b	Nombre de mesures	k moyen × 10 ⁴ sec ⁻¹	Ecart types × 10 ⁴	log k
10	3.230	9	3.15	0.02	-3.50
20	2.913	6	1.68	0.01	-3.77
30	2.482	5	1.26	0.02	-3.90
40	1.981	3	0.88	0.01	-4.06
50	1.398	3	0.51	0.02	-4.29
80	-0.673	3	0.090	0.001	-5.04

^aConcentrations en tosyloxy-2 cyclobutanone: de 2.5 à 10 × 10⁻³ M/litre.

^bLes valeurs de Y sont tirées de la littérature.¹⁴



lique (*étape rapide*) avec expulsion du groupe partant selon un processus S_N2 interne, analogue à celui mis en évidence pour les mêmes régressions de cycle effectuées par des anions.

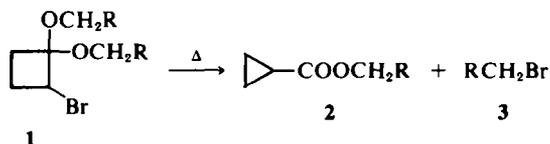
Cette démonstration explique sans doute les résultats apparemment divergents rappelés précédemment, obtenus dans l'étude de l'effet des ions Ag^+ sur la vitesse de la régression de cycle de la bromo-2 cyclobutanone par l'eau, à savoir qu'aucun effet décelable n'apparaît en milieu homogène (solution eau-dioxanne⁹), mais qu'une nette accélération est constatée en milieu hétérogène (agitation du mélange bromo-2 cyclobutanone + solution aqueuse d'ions Ag^+).¹² C'est la formation de l'hydrate et non la régression de cycle qui serait accélérée dans ce cas.

Rappelons que quelques rares halo-2 cyclobutanones sont rétives à la régression de cycle en acides (ou dérivés) cyclopropanecarboxyliques, tant par action des réactifs basiques que par action de l'eau.^{10,17} Il est alors significatif que, si elles subissent par action d'ions Ag^+ l'arrachement de brome, donc cette fois la formation d'ion carbenium, l'obtention d'aucun acide cyclopropanecarboxylique de régression n'a pu être constatée.

Il est probable que la régression de cycle de la bromo-2 cyclobutanone dans l'éthanol en cyclopropanecarboxylate d'éthyle⁹ suit également le même mécanisme S_N2 interne. Les mesures cinétiques sont impossibles dans ce cas, par suite de la formation concomitante du cétal de la bromo-2 cyclobutanone.

Régression de cycle thermique des cétales de la bromo-2 cyclobutanone en cyclopropanecarboxylate d'alcyle

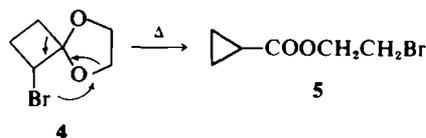
Le chauffage à 200° des cétales de la bromo-2 cyclobutanone conduit en quelques minutes à l'ester cyclopropanecarboxylique de régression.¹¹ Ainsi, le cétal 1 donne quantitativement l'ester 2 et le bromure d'alkyle correspondant 3.



Bien que des réarrangements thermiques analogues aient été observés à partir de cétales de chlorocyclopropanone¹⁸ et de la bromo-2 tropone,¹⁹ les essais d'extension de cette réaction aux cétales de la bromo-2 cyclopentanone et de la bromo-2 cyclohexanone n'ont conduit qu'à des produits de dégradation.¹¹

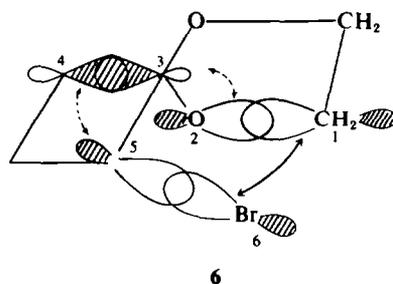
Etant donné la facilité avec laquelle les cétales de la bromo-2 cyclobutanone subissent le réarrangement thermique et la spécificité de ces réactions, un mécanisme concerté $2a + 2s + 2a$, permis par les règles de symétrie des orbitales moléculaires,²⁰ pouvait être proposé *a priori* pour chacune de ces réactions.^{10, 19, 21}

Pour vérifier ou rejeter l'hypothèse d'une réaction péri-cyclique dans le réarrangement thermique du cétal 4 nous avons étudié d'abord la stéréochimie de la réaction. Cette étude a été complétée par son examen cinétique.

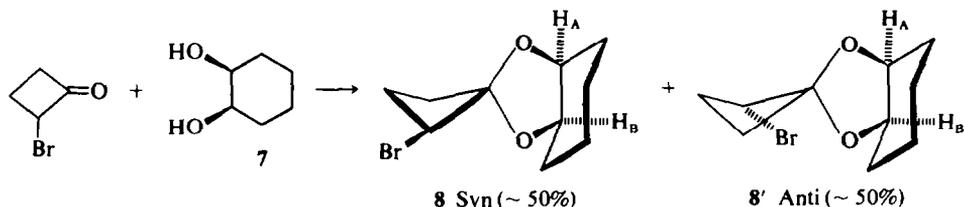


Séréochimie du réarrangement thermique

Supposons que les 6 atomes du cétal de la bromo-2 cyclobutanone 4 qui interviendraient dans un état de transition cyclique 6 obéissent à un réarrangement concerté soumis au contrôle de la symétrie des orbitales moléculaires.²⁰ Cette hypothèse implique une inversion de configuration au niveau des carbones C_3 et C_5 et une rétention de configuration au niveau du carbone C_1 et au niveau du carbone C_1 qui va recevoir le brome.



Il fallait donc préparer un cétal de bromo-2 cyclobutanone de configuration connue au niveau du carbone C_1 et conduisant à un produit de régression de stéréochimie aisément déterminable au niveau de ce carbone C_1 qui reçoit le brome. Nous avons choisi²² le cétal dérivé de la bromo-2 cyclobutanone et du *cis* cyclohexanediol-1,2,7, obtenu à partir de ces deux composés dans le benzène à reflux en présence d'acide p-toluènesulfonique. Il se présente en fait, sous ses deux formes isomères *syn* 8 (H_A et H_B , multiplet à δ 3-30 ppm) et *anti* 8' (H_A et H_B , multiplet à δ 4-20 ppm), qu'il ne nous a pas paru utile de séparer.



En effet, par chauffage en tube scellé à 180° pendant 10 min le mélange 8+8' se réarrange quantitativement en un produit unique, l'ester cyclopropanecarboxylique du *trans* bromo-2 cyclohexanol 9, identifié avec un échantillon authentique de 9 (RMN, IR) et différencié (RMN, IR) de l'ester cyclopropanecarboxylique du *cis* bromo-2 cyclohexanol 10.

Les synthèses univoques des esters 9 et 10 ont été effectuées par réaction, à la température ordinaire, du chlorure de l'acide cyclopropanecarboxylique avec le *trans* et avec le *cis* bromo-2 cyclohexanols.

Chauffés séparément dans les conditions de la réaction, les esters 10 et 9 ne s'épimérisent pas.

La régression de cycle thermique du cétal de bromo-2 cyclobutanone 8+8' est donc stéréospécifique au niveau du carbone qui reçoit le brome; à ce niveau il y a *inversion de configuration*. Il ne s'agit donc pas d'une réaction péricyclique contrôlée par la symétrie des orbitales moléculaires.

Etude cinétique du réarrangement thermique

La régression de cycle des cétales de bromo-2

cyclobutanone, 1 (R = H), 4 et 8+8', a été effectuée en solution dans la décالية à 150° dans un bain d'huile thermostaté.

La réaction a été suivie en RMN par la variation de l'aire du signal des protons cyclobutaniques du carbone 2 du cétal 1 (δ 3.9 et 4.3 ppm), du carbone 1 du cétal 4 (δ 4.25 et 4.35 ppm) et du carbone 1 des cétales 8 et 8' (culminant à δ 4.40 ppm).

La diminution de la concentration initiale A_0 en cétal, ainsi mesurée en fonction du temps, permet de déterminer l'ordre de la réaction. Seuls les points définis par la relation $1/A = f(t)$ se placent approximativement sur une droite. La régression de cycle des cétales de la bromo-2 cyclobutanone, suit donc dans ces conditions une *cinétique du deuxième ordre* par rapport au substrat (Tableau 3).

Effet de solvant—L'ionisation d'un composé neutre en paire d'ions est favorisée en milieu polaire et la constante de vitesse de la réaction peut varier d'un facteur supérieur à 10^7 lorsque l'on passe d'un solvant non ionisant à un solvant fortement ionisant.²³ Cet effet a été étudié avec les cétales de la bromo-2 cyclobutanone en suivant en RMN ces régressions de cycle effectuées dans le nitro-

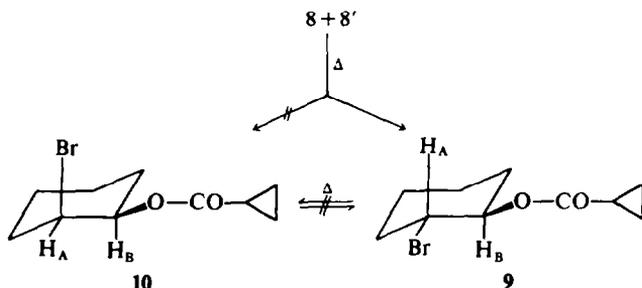


Tableau 3. Constantes de vitesse à 150° des régressions de cycle des cétales de la bromo-2 cyclobutanone en fonction du solvant

cétales (concentration)	$k_A^{(a)}$ (décالية)	$k_B^{(a)}$ (nitrobenzène)	$k_C^{(a)}$ (a. isobutyrique)	k_B/k_A	k_C/k_A
1 (R = H)					
(1.950 M × 1 ⁻¹)	0.085	2.36	décétalisation	28	—
4					
(1.20 M × 1 ⁻¹)	0.061	11.7	5	190	82
8+8' ^(b)					
(0.75 M × 1 ⁻¹)	1.11	33.3	40	30	36

^(a)k exprimée en sec⁻¹ × mol⁻¹ × 1 × 10⁴.

^(b)Il a été vérifié que les isomères 8 et 8' se réarrangent avec la même vitesse en comparant en RMN la variation de l'aire des signaux des protons H_A et H_B de 8 à δ 3.30 ppm et celle de 8' à 4.20 ppm.

benzène et l'acide isobutyrique (choisi pour son point d'ébullition). Les résultats sont rapportés dans le Tableau 3.

La faible variation observée ici lorsque l'on passe de la décaline (solvant neutre) au nitrobenzène (solvant polaire aprotique) et à l'acide isobutyrique (solvant polaire protique) montre que la régression de cycle des cétons de la bromo-2 cyclobutanone n'implique pas l'intervention d'intermédiaires ioniques (cation cyclobutyle par exemple).

On pouvait s'attendre à ce que le pouvoir stabilisant d'un phényle sur la naissance d'une éventuelle charge positive sur le carbone du céton qui va recevoir le brome facilite le réarrangement. Nous avons donc étudié la régression de cycle des dibenzyl-cétons de la bromo-2 cyclobutanone tels que 11 en solution dans le nitrobenzène à 150° (en présence d'une goutte de pyridine pour éviter la décétalisation notamment lorsque X = Cl); la cinétique a été déterminée en suivant la disparition du signal du proton du carbone 2 à δ 4.50 ppm. Les constantes de vitesse obtenues sont rassemblées dans le Tableau 4.

Tableau 4. Constantes de vitesse de la régression de cycle des dibenzyl cétons 11 de la bromo-2 cyclobutanone, en solution dans le nitrobenzène à 150°, comparées à celles des cétons 1 et 4

	1 (R = CH ₃)	4	11 X = H	11 X = Cl
$k \times 10^4$ $\text{sec}^{-1} \times \text{M}^{-1} \times 1$	2.36	11.7	9.00	13.8

L'accroissement du caractère ionique du carbone du céton (qui reçoit l'halogène), par substitution par un phényle et *a fortiori* par un p-chlorophényle, n'accélère pas la vitesse de la réaction. La régression de cycle thermique des cétons de la bromo-2 cyclobutanone n'implique donc pas d'intermédiaire ionique au niveau du carbone qui reçoit l'halogène.

Conclusion—L'étude stéréochimique de la régression thermique des cétons de la bromo-2 cyclobutanone montre que le réarrangement n'est pas contrôlé par la symétrie des orbitales moléculaires (puisque'il y a inversion de configuration au niveau du carbone qui reçoit le brome) bien que cette réaction thermique soit *a priori* permise par ces règles.

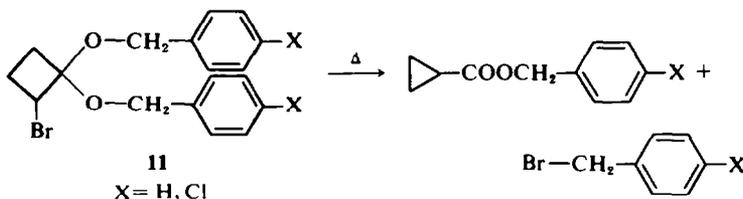
L'étude cinétique révèle une réaction du second ordre. La relative insensibilité au pouvoir ionisant des solvants utilisés dans ces réarrangements, ainsi qu'aux facteurs électroniques de la molécule, sont des faits expérimentaux qui concordent avec les précédents et nous amènent à envisager un transfert intermoléculaire de l'halogène dans une réaction bimoléculaire qui n'implique pas d'intermédiaires ioniques vrais tant au niveau du carbone qui reçoit l'halogène qu'au niveau du carbone cyclobutanique qui le perd.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été enregistrés avec un spectrophotomètre Perkin Elmer, Modèle 457. Les lettres F, f, m, ff signifient respectivement très fortes, fortes, moyennes, faibles, très faibles. Les spectres de RMN ont été enregistrés avec un Perkin Elmer R-12, le tétraméthylsilane étant utilisé comme référence interne. Les points de fusion ont été enregistrés automatiquement avec un appareil Mettler FP 51. Tous les composés pour lesquels le mot "analyse" est indiqué, suivi d'une formule moléculaire explicite, ont fourni des résultats correspondant à la formule $\pm 0.2\%$ au plus. Les mesures cinétiques en conductimétrie ont été effectuées à l'aide d'un conductimètre Philips PW9501/01, les échantillons étant placés dans un Ultra-Thermostat. Les mesures cinétiques en UV ont été effectuées à l'aide d'un spectrophotomètre Unicam SP 1800, les échantillons étant portés à la température désirée par une circulation de fluide thermostaté à l'aide de l'Ultra-Thermostat U10.

L'acétone utilisée comme solvant dans les mesures conductimétriques a été purifiée et séchée.²³ Le p-toluènesulfonate de lithium a été préparé par neutralisation de l'acide p-toluènesulfonique par Li₂CO₃.²⁴

La bromo-2-cyclobutanone²⁶ a été préparée par bromation de la cyclobutanone.²⁵ La tosyloxy-2 cyclobutanone a été obtenue à partir de l'hydroxy-2 cyclobutanone préparée par hydrolyse du bis-(triméthylsiloxy)-1,2 cyclobutène en présence d'acétone.²⁷ Une solution de 1.72 g d'hydroxy-2 cyclobutanone dans 30 ml de pyridine (séchée sur KOH) est refroidie à 0°. On ajoute 4.2 g de chlorure de tosyloxy, puis agite le mélange jusqu'à dissolution complète du sel. La solution est abandonnée dans un réfrigérateur pendant 24 h. Le mélange est versé sur 200 g de glace; après 15 min, la tosyloxy-2 cyclobutanone cristallise. Le produit est filtré sur un entonnoir fritté, le solide est lavé à l'eau, au méthanol et au cyclohexane, séché sous vide à 20° et finalement recristallisé dans un mélange éther de pétrole + acétate d'éthyle, F = 27°; analyse C₁₁H₁₂O₄S; IR (film)(cm⁻¹): 1801 (FF) ($\nu_{\text{C=O}}$) 1600 (F) ($\nu_{\text{C=C}}$); RMN (CCl₄): δ (ppm): 2.05 (2H, m), 2.90 (2H, m), 2.40 (3H, s), 5.35 (1H, m), 7.50 (4H, m).



Mesures conductimétriques: Constantes de vitesse

Les échantillons étudiés ($15 \text{ à } 25 \times 10^{-4} \text{ M/litre}$) de bromo (ou tosyloxy)-2cyclobutanone en solution dans les mélanges eau-acétone sont placés dans une cellule conductimétrique Philips PW 9512/00, l'appareillage conductimètre + cellule ayant été préalablement étalonné à 53° en utilisant des solutions de chlorure de potassium de concentrations variées. X_t étant la conductivité de la solution ainsi mesurée au temps t , on détermine la constante de vitesse en mesurant la pente de la droite obtenue par la relation $\log(X_\infty - X_t) = f(t)$. (X_∞ étant la conductivité infinie mesurée après 48 h ou plus). Nous avons également déterminé la constante de vitesse par la relation $\log(X_{t+\tau} - X_t) = -kt$ où τ est un temps supérieur au temps de demi-réaction et t l'instant où est mesurée la conductivité X_t (Méthode de Guggenheim). Ces deux méthodes nous ont donné des résultats comparables. Plusieurs déterminations de la constante de vitesse ont été faites dans chaque cas, et les moyennes arithmétiques portées dans les Tableaux 1, 2 ou 3 (voir partie théorique).

Mesures spectrophotométriques: Constante de vitesse

La diminution de l'absorbance A à 301 nm du carbonyle de la bromo-2 cyclobutanone en solution dans le mélange eau-dioxane (90:10), c'est à dire la diminution de la concentration en moles par litre $c(c = A/\epsilon)$ a été suivie en fonction du temps. (Co: Concentration initiale = $17 \times 10^{-4} \text{ mole/litre}$). Le graphe $c = f(t)$ permet de définir les constantes de vitesse.

Action de l'éthanol sur la bromo-2 et tosyloxy-2 cyclobutanone

Dans un ballon de 10 ml muni d'un réfrigérant, une solution de 0.5 g de bromo-2 cyclobutanone dans 5 ml d'éthanol absolu est portée à reflux pendant 12 h puis concentrée par distillation de l'éthanol. Les spectres IR et de RMN du résidu révèlent la présence de cyclopropanecarboxylate d'éthyle (62%) et du cétal diéthylique de la bromo-2 cyclobutanone (38%), authentifiés par comparaison avec des échantillons de synthèse univoque. La chromatographie en phase vapeur (Colonne SE-30 à 100° , 3 m, 80 ml H_2/min) permet d'isoler l'ester de régression (rétention 8 min). La tosyloxy-2 cyclobutanone, traitée dans les mêmes conditions, donne l'ester de régression (60%) et le cétal correspondant (40%).

Bromation de la cyclobutanone en présence de glycol: bromo-1 dioxo-5,8 spiro[3.4] octane 4

A 7 g de cyclobutanone en solution dans 100 ml de glycol on ajoute quelques gouttes de brome. Le mélange est chauffé dans un bain d'huile à 60° pour initier la réaction. L'addition du brome (16 g) est poursuivie goutte à goutte à température ordinaire. On verse la solution dans un mélange de 25 g de Na_2CO_3 + 100 ml de pentane. Après agitation et fin de l'effervescence on ajoute 100 ml d'eau et sépare par décantation la couche étherée que l'on sèche sur sulfate de sodium anhydre. La solution étherée est concentrée sous vide puis distillée: on recueille 18 g (93%) d'un produit incolore ($E_{b,0.1}$: 25°). Analyse $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Br}$: IR (film) (cm^{-1}): 1200 (ff), 1170 (m), 1120 (m), 1120 (m), 1060 (m), 1040 (F); RMN (CCl_4) δ (ppm): 2.28 (4H, m), 3.90 (4H, m), 4.30 (CHBr, m).

Régression de cycle thermique du bromo-1 dioxo-5,8 spiro[3.4] octane 4 en cyclopropanecarboxylate de β -bromoéthyle

1 g du bromo cétal 4 placé dans un ballon de 5 ml muni

d'un réfrigérant est plongé dans un bain d'huile à 200° pendant 5 min. L'examen du produit révèle alors la transposition totale en ester de régression de cycle. Analyse $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Br}$: IR (film) (cm^{-1}): 3100 (ff), 1725 (FF); RMN (CCl_4) (ppm): 0.90 (4 H, m), 1.60 (1 H, m), 3.47 (2 H, t), 4.35 (2 H, t).

Bromation de la cyclobutanone en présence de méthanol: diméthyl cétal de la bromo-2 cyclobutanone 1

La bromation de la cyclobutanone en présence de méthanol suivant la méthode utilisée précédemment en présence de glycol (voir ci-dessus) conduit au cétal bromé correspondant purifié par distillation ($E_{b,0.1}$: 20° , 95%). Analyse $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Br}$: IR (film) (cm^{-1}): 1190 (m), 1160 (m), 1110 (FF), 1055 (F), 1030 (FF); RMN (CCl_4) δ (ppm): 2.10 (4 H, m), 3.18 (3 H, s), 3.25 (3 H, s), 4.30 (CHBr, m).

Régression de cycle thermique du diméthyl cétal de la bromo-1 cyclobutanone 1

1 g du bromo cétal 1 placé dans un ballon de 5 ml muni d'un réfrigérant est immergé dans un bain d'huile à 200° . Après 30 min, la transposition en cyclopropanecarboxylate de méthyle est totale. 0.5 g du bromo cétal 1 placé dans un tube de RMN scellé est immergé dans un bain métallique à 200° . La réaction est totale après 30 min avec formation de bromure de méthyle δ (CCl_4); 2.68 ppm (s).

Syn + anti bromo-1 tétraméthylène-6,7 dioxo-5,8 spiro [3.4] octane 8 + 8'

Dans un ballon de 100 ml muni d'un Dean-Stark et d'un réfrigérant sont placés 2.32 g de *cis* cyclohexanediol, 2.98 g de bromo-2 cyclobutanone et 50 ml de benzène anhydre contenant 300 mg d'acide *p*-tolènesulfonique. Le mélange est porté à reflux pendant 15 h. Après refroidissement, la solution est lavée par 5 ml d'eau, par 5 ml d'une solution aqueuse de bicarbonate (10%) et enfin par 5 ml d'eau, puis séchée sur sulfate de sodium anhydre. Après distillation du benzène, le résidu est distillé au moyen d'une colonne garnie de 30 cm, on isole 4 g (81%) d'un produit incolore ($E_{b,0.5}$: 75°). Analyse $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Br}$: IR (film) (cm^{-1}): 1198 (m), 1185 (m), 1160 (m), 1104 (F), 1070 (F), 1050 (m), 1040 (f), 1030 (F); RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1.70 (8 H, m), 2.25 (4 H, m), 4.40 (CHBr, m), 4.20 (2 H, m (H_A , H_B de l'isomère *anti* (50%)), 3.30 (2 H, m (H_A , H_B de l'isomère *syn* (50%)).

Régression de cycle thermique du mélange syn + anti bromo-1 tétraméthylène-6,7 dioxo-5,8 spiro[3.4] octane 8 + 8'

0.5 g du mélange des bromo cétaux 8 et 8' placé dans une ampoule scellée est chauffé à 180° dans un bain métallique. L'examen en RMN du produit ainsi obtenu montre que la réaction est totale après 10 min de chauffage, donnant le cyclopropanecarboxylate de trans-bromo-2 cyclohexyle 9. F: 33° . Analyse $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Br}$: IR (film) (cm^{-1}): 1730 (FF); RMN (CDCl_3) δ (ppm): 0.90 (4 H, m), 1.80 (9 H, m), 4.00 (1 H, m) et 4.85 (1 H, m). En double résonance $J_{AB} = 9.30 \text{ cps}$.

Synthèse univoque de l'ester 9—A 1.79 g de trans bromo-2 cyclohexanol (préparé par action de l'acide bromhydrique sur l'époxyde de cyclohexène²⁸) on additionne lentement à 20° , 1.045 g du chlorure de l'acide cyclopropanecarboxylique. Le mélange s'échauffe légèrement. Après quelques h d'agitation à 20° , l'examen en RMN du produit montre la présence de l'ester attendu qui est purifié par élimination sous vide de l'acide chlorhydrique formé. Cet ester cristallise par refroidissement

à 0°; F: 33°. Analyse $C_{10}H_{15}O_2Br$: les spectres IR et de RMN sont superposables à ceux du produit de régression de cycle thermique précédent.

Synthèse univoque de l'ester 10 — A 1.79 g de cis bromo-2 cyclohexanol (préparé par réduction de la bromo-2 cyclohexanone²⁸) on additionne lentement à 20° 1.045 g du chlorure de l'acide cyclopropanecarboxylique. L'examen en RMN montre l'estérification quantitative du chlorure en moins d'une heure d'agitation à 20°. L'ester obtenu est purifié par élimination sous vide de l'acide chlorhydrique formé. Cet ester ne cristallise pas par refroidissement à 0°. Analyse $C_{10}H_{15}O_2Br$: IR (film) (cm^{-1}): 1730 (FF); RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.95 (4 H, m), 1.70 (9 H, m), 4.45 (1 H, m) et 4.80 (1 H, m). En double résonance $J_{AB} = 2.70$ cps. Nos spectres IR et de RMN sont différents de ceux de l'ester *trans*. L'absence de tout signal à δ 4.45 ppm dans le spectre de RMN du produit de thermolyse de **8+8'** prouve que l'isomère *trans* **9** est formé seul.

Essai d'épimérisation thermique des esters **9** et **10**

L'examen en RMN montre que ces esters ne s'épimérisent pas par chauffage en tube scellé à 200° pendant 15 min.

Bromation de la cyclobutanone en présence d'alcool benzylique: dibenzyl cétal de la bromo-2 cyclobutanone **11**

La bromation de la cyclobutanone en présence d'alcool benzylique a été effectuée comme précédemment (voir synthèse de **4**). Cependant après lavage à l'eau et extraction au pentane, on obtient trois couches par décantation: eau, alcool benzylique et pentane.

La couche d'alcool benzylique est extraite plusieurs fois au pentane. Les extraits rassemblés sont séchés sur sulfate de sodium anhydre puis concentrés par distillation du pentane (35–50°) puis de l'alcool benzylique (35°/0.05 min). Le résidu est purifié sur une colonne de silice (Rdt: 80%). Analyse $C_{10}H_{10}O_2Br$: IR (film) (cm^{-1}): 1200 (FF), 1160 (F), 1110 (F), 1070 (m); RMN (CCl_4) δ (ppm): 2.05 (4 H, m), 4.50 (5 H, CHBr et deux OCH_2 —, m), 7.20 (10 H, m).

Régression de cycle thermique du dibenzyl-cétal de la bromo-2 cyclobutanone **11**

0.5 g du bromo cétal **11** placé dans une ampoule scellée est chauffé à 200° dans un bain métallique. L'examen en RMN du produit obtenu montre que la réaction est totale après 30 min de chauffage, donnant le cyclopropanecarboxylate de benzyle, IR (film) (cm^{-1}): 1725 (FF), 1600 (f); RMN (CCl_4) δ (ppm): 0.90 (4 H, m), 1.50 (1 H, m), 5.0 (2 H, s), 7.20 (5 H, s). Ces spectres sont superposables à ceux de l'ester benzylique de l'acide cyclopropanecarboxylique (chlorure d'acide cyclopropanecarboxylique + alcool benzylique + diméthylaniline).

Di (p-chlorobenzyl) cétal de la bromo-2 cyclobutanone **12**

La bromo-2 cyclobutanone a été cétalisée par l'alcool p-chlorobenzyle suivant la méthode précédemment décrite pour le cétal **8** (voir ci-dessus). Analyse $C_{18}H_{17}O_2BrCl_2$: IR (CCl_4): 1170 (F), 1120 (F), 1098 (FF), 1075 (f), 1050 (m); RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.27 (4 H, m), 4.50 (5 H, —CHBr— et deux — OCH_2 —, m), 7.20 (8 H, m).

Régression de cycle thermique du di (p-chlorobenzyl) cétal de la bromo-2 cyclobutanone **12**

0.5 g de bromo cétal **12** placé dans une ampoule scellée est chauffé à 200° dans un bain métallique. La réaction est

totale après 30 nm de chauffage (RMN), donnant le cyclopropanecarboxylate de p-chlorobenzyle; IR (film) (cm^{-1}): 1725 (FF); RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.90 (4 H, m), 1.50 (1 H, m), 5.04 (2 H, s), 7.30 (4 H, m). Ces spectres sont superposables à ceux de l'ester p-chlorobenzyle de synthèse.

Cinétique de la régression de cycle des cétals de la bromo-2 cyclobutanone **1**, **4**, **8+8'**, et **12** en solution

Les solvants utilisés: décaline, nitrobenzène et acide isobutyrique ont été purifiés par distillation.

Une solution de chacun des cétals étudiés dans le solvant choisi a été placée dans un tube de RMN immergé dans un bain d'huile thermostaté à 150°. La cinétique de la réaction a été définie en enregistrant, à des intervalles de temps réguliers (1 h), la diminution de l'aire du signal de proton —CHBr— du cétal bromé (vers δ 4.30–4.40 ppm). Lorsque la mesure s'est révélée imprécise du fait de la proximité des signaux de résonance des autres protons de la molécule étudiée les résultats ont été comparés avec ceux basés sur la variation de l'aire des signaux des protons cyclobutaniques (vers δ 2.10–2.30 ppm) du cétal de départ et ceux basés sur la variation de l'aire des protons cyclopropaniques (vers δ 0.90 ppm) de l'ester de régression. Les résultats obtenus sont rapportés dans la partie théorique.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹J. M. Conia et J. L. Ripoll, *C.R. Acad. Sci.* **251**, 1071 (1960)
- ²J. M. Conia et J. L. Ripoll, *Bull. Soc. chim. France* 755 (1963)
- ³J. M. Conia et J. L. Ripoll, *Bull. Soc. chim. France* 763 (1963)
- ⁴J. M. Conia et J. L. Ripoll, *Bull. Soc. chim. France* 773 (1963)
- ⁵J. M. Conia et J. Salaun, *Bull. Soc. chim. France* 1957 (1964)
- ⁶J. M. Conia et J. Salaun, *Tetrahedron Letters* 1175 (1963)
- ⁷P. R. Brook, *Chem. Commun.* 565 (1968)
- ⁸P. R. Brook et A. J. Duke, *Chem. Commun.* 652 (1970)
- ⁹J. Salaun et J. M. Conia, *Chem. Commun.* 1358 (1970)
- ¹⁰J. M. Conia et J. Salaun, *Acc. Chem. Res.* **5**, 33 (1972)
- ¹¹J. Salaun et J. M. Conia, *Tetrahedron Letters* 4545 (1968)
- ¹²C. Rappe et L. Knutsson, *Acta Chem. Scand.* **21**, 163 (1967)
- ¹³E. Grunwald et S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 846 (1948)
- ¹⁴S. Winstein et A. H. Fainberg, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2770 (1956)
- ¹⁵J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reaction Mechanisms and Structures", McGraw-Hill Book Company, 1968, p. 257
- ¹⁶H. M. R. Hoffmann, *J. chem. Soc.* 6753 et 6762 (1965)
- ¹⁷J. Salaun et J. M. Conia, *Bull. Soc. chim. France* 3735 (1968)
- ¹⁸S. M. MacElvain et P. L. Weyna, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 2579 (1959)
- ¹⁹J. E. Baldwin et J. E. Gano, *Tetrahedron Letters* 1101 (1969)
- ²⁰R. Hoffmann et R. B. Woodward, *Acc. Chem. Res.* **1**, 17 (1968); *Angew. Chem. Intern. Edit.* **8**, 556 (1969)
- ²¹L. A. Paquette et R. W. Houser, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 944 (1971)

- ²²J. Salaun et J. M. Conia, *Tetrahedron Letters*, 4023 (1971)
- ²³S. G. Smith, A. H. Fainberg et S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 618 (1961)
- ²⁴G. Modena et U. Tonellato, *J. chem. Soc.* 374 (1971)
- ²⁵J. Salaun et J. M. Conia, *Chem. Commun.* 1579 (1971); J. Salaun, J. Champion et J. M. Conia, *Organic Synthesis*, 1972, soumis pour publication
- ²⁶F. Ramirez et R. T. Bellet, *J. Am. chem. Soc.* **76**, 493 (1954)
- ²⁷J. M. Conia et J. P. Barnier, *Tetrahedron Letters* 4981 (1971); J. P. Barnier, J. Champion et J. M. Conia, *Organic Synthesis*, 1972, soumis pour publication
- ²⁸G. Bodennec, H. Bodot et A. Natache, *Bull. Soc. chim. France* 876 (1967)