

## CONFORMATION ET REACTIVITE DE DERIVES (4.n.0) BICYCLIQUES A JONCTION TRANS—XXI

### DESHYDROHALOGENATION ALCALINE D'HALOHYDRINES BICYCLIQUES (4.n.0) A JONCTION TRANS. ETUDE CINETIQUE. RELATIONS STRUCTURE-REACTIVITE

A. AUMELAS, A. CASADEVALL, E. CASADEVALL\* et C. LARGEAU

Laboratoire Associé au CNRS n° 161, Ecole Nationale Supérieure de Chimie 11, rue P. et M. Curie, 75005 Paris, France

(Received in France 21 March 1974; received in the UK for publication 13 May 1974)

**Résumé**—L'étude de la cinétique et des produits formés, au cours des réactions de déshydrohalogénéation alcaline des halohydrines bicycliques (4.n.0) à jonction trans, nous a permis de montrer que ces composés réagissent bien suivant les mécanismes classiques d'assistance et de participation. D'autre part, nos résultats confirment l'intervention d'un équilibre conformationnel préalable, pour les isomères présentant l'atome d'halogène en position équatoriale. Les relations structure-réactivité ont été établies à partir des données cinétiques et discutées en fonction de la déformation du cyclohexane dans ces dérivés bicycliques tendus. L'influence, sur la réactivité, de la nature de l'halogène a été également déterminée en série décalinique et son origine discutée.

**Abstract**—Rate constants and reaction products for alkaline dehydrohalogenation of trans fused bicyclo (4.n.0) alkane halohydrins are reported. These compounds react by classical participation and assistance mechanisms; when the halogen is equatorial the reaction occurs through a flexible conformation. Structure-reactivity relationships have been established and discussed in the light of cyclohexane deformation in these strained derivatives. For decalyl halohydrins the influence of the halogen on the reactivity has been determined.

Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés à l'étude de la réaction de déshydrohalogénéation alcaline des halohydrines bicycliques à jonction trans 1 décrites dans la Fig 1. Notre but principal était d'établir des relations entre la structure de ces dérivés cyclohexaniques et leur réactivité.

déformation du cycle n'entraîne pas de changement au niveau du mécanisme de la réaction. Pour chaque type d'halohydrine isomère, l'examen des variations des constantes de vitesse, quand on passe d'une série à l'autre, nous permettra d'établir les relations structure-réactivité. Ces relations seront ensuite discutées en fonction de nos connais-

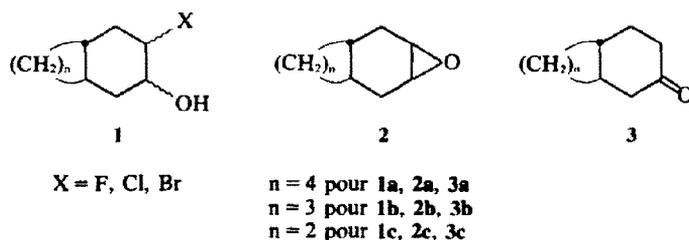


Fig 1. Halohydrines bicycliques étudiées et produits de réaction 1.

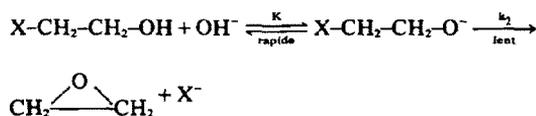
On sait en effet que la jonction trans du cyclohexane avec un cycle plus petit, lui impose une déformation qui augmente en passant de la série (4.3.0) nonanique trans ( $n = 3$ ) à la série (4.2.0) octanique trans ( $n = 2$ ). La série décalinique trans ( $n = 4$ ) est la série de référence, puisqu'elle peut être considérée comme caractéristique d'un cyclohexane bloqué mais non déformé.

sances sur la structure du cyclohexane dans les dérivés bicycliques à jonction trans. L'influence de la nature de l'halogène, et de la configuration de l'halohydrine, sur la réactivité, seront également examinées.

*Mécanisme des réactions de déshydrohalogénéation alcaline*

Nous montrerons tout d'abord que la Pour les dérivés linéaires, de nombreux travaux<sup>2</sup>

ont conduit à proposer le mécanisme schématisé ci-dessous. Il s'agit d'un processus en deux étapes avec formation rapide et équilibrée d'un ion halogéno-alcoolate intermédiaire, suivie du passage à l'époxyde dans une étape lente.



En ce qui concerne les halohydrines cycliques, on admet toujours la formation rapide et équilibrée de l'ion intermédiaire dans une première étape, mais une situation légèrement plus complexe apparaît au niveau de la seconde étape.<sup>3</sup> La mécanique de celle-ci et la nature des produits formés varient en fonction de la position relative de l'halogène et de l'hydroxyle (Fig 2). Ainsi, pour les isomères trans il y a formation d'époxyde par un processus de participation de l'ion alcoolate au départ de X<sup>-</sup>, c'est-à-dire, un mécanisme analogue à celui des composés linéaires. Par contre, les isomères cis conduisent à la cétone avec assistance d'un ion hydrure α au départ de l'halogène. Dans quelques cas particuliers les halohydrines cis peuvent présenter un phénomène de régression de cycle, la formation du dérivé carbonylé résulte alors de l'assistance des électrons σ d'une liaison C-C au départ de X<sup>-</sup>.\*

Lorsque le cyclohexane est bloqué, les auteurs admettent qu'un passage préalable en conformation flexible intervient pour les composés dont l'halogène se trouve en position équatoriale.<sup>4</sup> A partir de ces formes flexibles, des processus analogue à ceux décrits entrent en jeu: (a) participation pour l'isomère diéquatorial qui conduit à l'époxyde; et (b) assistance pour l'isomère cis (X<sub>eq</sub>-OH<sub>ax</sub>) qui conduit à la cétone.

Les études cinétiques décrites dans la littérature indiquent que la réaction de déshydrohalogénéation alcaline présente bien une cinétique d'ordre 2, mais il résulte du mécanisme proposé que les constantes de vitesse mesurées sont composites (k<sub>obs</sub> = K · k<sub>2</sub>). Bien que cette réaction ait été largement utilisée d'un point de vue stéréochimique pour déterminer la configuration des halohydrines cyclohexaniques, les résultats cinétiques concernant les cyclohexanes bloqués sont rares.<sup>6†</sup> C'est pourquoi, dans un premier temps, nous avons vérifié que les mécanismes classiques d'assistance et de participation, s'appliquaient bien aux dérivés cyclohexaniques bloqués et plus ou moins déformés étudiés ici.

Dans ce but, nous avons déterminé la nature des produits formés au cours de réactions conduites dans des conditions expérimentales identiques à celles des études cinétiques. Les produits obtenus ont été comparés (spectres RMN, IR, temps de rétention en CPV) avec des échantillons authentiques des époxydes 2 et des cétones 3. On observe

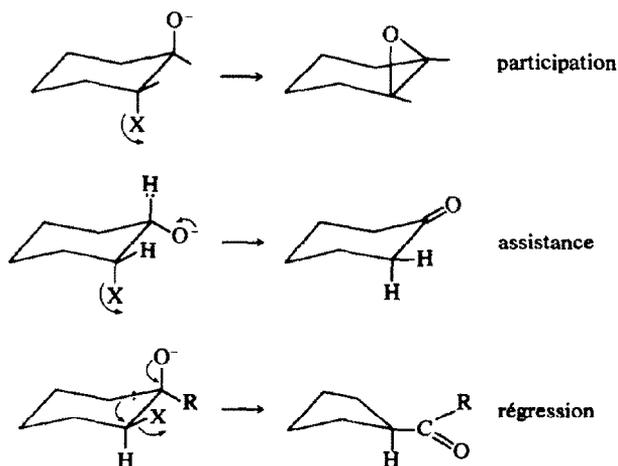


Fig 2. Mécanismes de la déshydrohalogénéation alcaline des halohydrines cycliques.

\*De même, dans les réactions hétérogènes en présence de carbonate d'argent sur célite, on observe suivant la structure de la bormhydrine de départ la formation d'époxyde, de cétone ou d'aldéhyde de régression (25).

†En ce qui concerne le cyclopentane, l'étude de l'influence de sa structure sur la réactivité de la déshydrohalogénéation alcaline des chlorhydrines a été abordée en comparant les réactions des chloro-2 cyclopentanols avec celles des chloro-2 indanols-1.<sup>5</sup>

ainsi que, dans les trois séries, les halohydrines cis conduisent uniquement à la cétone et les halohydrines trans (diaxiales et diéquatoriales) à l'époxyde. La déformation du cyclohexane n'entraîne pas l'apparition du mécanisme par ion double, qui intervient dans certains dérivés (2.2.1) heptaniques, et se manifeste par la formation d'époxyde à partir d'une halohydrine cis.<sup>7</sup> On note également l'absence de régression qui est caractéristique de

l'ensemble des dérivés cyclohexaniques possédant un hydrure  $\alpha$ .<sup>14\*</sup>

La déformation du cyclohexane en série nonanique et octanique n'entraîne donc pas de modification dans le domaine des produits formés. De même, l'étude cinétique, sur laquelle nous reviendrons plus en détail ultérieurement, indique que toutes les halohydrines considérées ici présentent bien une réaction d'ordre 2. Cette étude préliminaire montre ainsi que les halohydrines bicycliques à jonction trans réagissent bien suivant les mêmes mécanismes que leurs analogues cyclohexaniques non déformés.

#### Etude cinétique

Le but de cette étude systématique de la déshydrohalogénéation alcaline des halohydrines bicycliques à jonction trans était de faire ressortir l'influence sur la réactivité des facteurs suivants: structure du cyclohexane, nature de l'halogène, configurations de l'hydroxyle et de l'halogène. Tous les composés ont donc été étudiés dans les mêmes conditions expérimentales; seule la température de réaction a du être modifiée par suite de la grande différence de réactivité entre les halohydrines épimères. Le milieu réactionnel utilisé est une solution hydro-alcoolique de potasse, avec l'eau et l'alcool dans le rapport 35/65. Des précautions sont prises afin d'avoir une bonne reproductibilité de ce rapport, car des variations importantes de vitesse peuvent provenir de modifications faibles dans la composition du milieu.<sup>11</sup>

La réaction est suivie en dosant la potasse restante par acidimétrie. Avant d'utiliser ce système de mesure, nous avons vérifié que l'acide chlorhydrique employé ne réagissait pas de façon détectable sur l'époxyde dans les conditions du dosage. Pour quelques chlorhydrines cis, le dosage par potentiométrie, de la quantité de chlorure formée, a été également effectué.

Nous avons déjà noté que les halohydrines bicycliques à jonction trans étudiées ici présentent une cinétique d'ordre 2, la solvolysse est donc négligeable par rapport à la réaction de la base.<sup>12</sup> Les réactions sont généralement suivies jusqu'à un avancement de 70%. L'absence de dérive dans les valeurs de  $k_{\text{obs}}$ , lorsque l'avancement réactionnel devient important montre que la réaction réversible de l'époxyde avec les ions halogénures est négligeable,<sup>13</sup> ainsi que les effets de sel de ces ions.<sup>2b</sup>

#### Rélatios structure-reactivité

Comme nous l'avons déjà indiqué, les constantes de vitesse d'ordre 2 mesurées sont égales à  $K.k_2$ ;

elles dépendent donc à la fois de l'acidité de la chlorhydrine et de la vitesse de la seconde étape. Pour établir les relations structure-réactivité, il nous faut accéder aux variations de  $k_2$  en fonction de la déformation du cycle et donc connaître le pKa des substrats utilisés. Ceux-ci n'ayant pas été déterminés, nous ne pouvions pas calculer  $k_2$  à partir de  $k_{\text{obs}}$ .<sup>†</sup> Par contre, il semblait possible de supposer que pour un halogène et une position relative de X et OH donnés, l'acidité du substrat varie peu d'une série à l'autre. Si donc nous nous bornions à comparer entre elles, d'une part les chlorhydrines diaxiales, et d'autre part, les composés cis et les composés diéquatoriaux, on pouvait admettre que dans ces conditions, les variations de  $k_{\text{obs}}$  reflétaient les variations de  $k_2$ , et que les relations réactivité-structure pouvaient être établies directement à partir de  $k_{\text{obs}}$ .

*Chlorhydrines trans diaxiales.* Les constantes d'ordre 2 et les vitesses relatives des composés trans diaxiaux sont indiquées dans le Tableau 1. On constate que la réactivité augmente fortement quand on passe de la série décalinique à la série nonanique et à la série octanique. Nous allons maintenant considérer dans quelle mesure la déformation du cycle permet d'expliquer l'accélération observée.

Tableau 1. Chlorhydrines trans diaxiales; résultats cinétiques, et produits formés

série	produits formés	$k_{\text{obs}} \times 10^2$ en l. mol <sup>-1</sup> . min <sup>-1</sup>	vitesse relatives
n = 4	2a	1.4	1
n = 3	2b	4.3	3
n = 2	2c	23.5	17

Température = -30°C.

Des travaux antérieurs ont montré que la jonction -1,2 trans du cyclohexane avec un cycle plus petit entraîne une diminution de l'angle dièdre en para de la jonction.<sup>16</sup> Ainsi, pour le composé saturé en série octanique, les deux atomes de carbone en para présentent une géométrie voisine de celle d'un carbone  $sp^2$  en ce qui concerne les angles de valence intracycliques.<sup>17</sup> Par conséquent, la déformation du cyclohexane va tendre à diminuer l'énergie d'activation nécessaire pour atteindre un état de transition dans lequel des centres  $sp^2$  sont créés en para de la jonction.<sup>18,24</sup> Or, nous avons noté que la déshydrohalogénéation alcaline des chlorhydrines diaxiales conduit, au cours de l'étape lente, à la formation d'un pont époxyde dans cette position. Comme il existe une analogie très nette, du point de vue structure, entre un pont époxyde et une double liaison<sup>19</sup> (l'époxy cyclohexane présentant une conformation demi-chaîse<sup>20,21</sup> voisine de celle du cyclohexène), il semble que les considérations précédentes permettent d'attribuer l'augmentation

\* Voir cependant Réf 9.

† Les seules données expérimentales disponibles dans ce domaine sont relatives au pKa du chloro-2 éthanol.<sup>14</sup> Elles ont été utilisées pour évaluer le pKa d'halogéno-2 éthanols substitués par des groupes arylaryle.<sup>15</sup>

de réactivité observée à la déformation du cycle, puisque cette dernière entraîne une modification dans la structure qui est favorable à la formation des produits de la réaction.

**Chlorhydrines trans diéquatoriales.** Les résultats relatifs aux isomères diéquatoriaux sont rapportés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Chlorhydrines trans diéquatoriales; résultats cinétiques, produits formés

série	produits formés	$k_{\text{obs}} \cdot 10^2$ en $\text{l.mol}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	vitesse relatives
n = 4	2a	4.4	1
n = 3	2b	20.7	4.7
n = 2	2c	280*	64

Température = +35°C.

\* Valeur extrapolée à partir des  $k_{\text{obs}}$  suivants:  $k_{0^\circ\text{C}} = 2.7 \times 10^{-2}$ ;  $k_{+10^\circ\text{C}} = 11.9 \times 10^{-2}$ ;  $k_{+15^\circ\text{C}} = 23.3 \times 10^{-2}$ . Les constantes thermodynamiques ne sont pas calculées, car nous avons ici une réaction complexe en plusieurs étapes. Par suite, ces constantes ne seraient pas caractéristiques d'une étape en particulier et ne présenteraient que peu d'intérêt.<sup>10</sup>

On observe une augmentation de réactivité avec la déformation du cycle.\* Cette augmentation est nettement plus importante que celle rapportée pour les composés diaxiaux. Ceci se traduit par une diminution notable de la différence de réactivité entre les chlorhydrines diaxiales et diéquatoriales d'une même série (Tableau 3) quand on passe de la série décalinique à la série octanique.†

En nous reportant au mécanisme de la réaction des halohydrines diéquatoriales, nous constatons qu'il implique un passage préalable en conformation flexible. Si la réactivité est toujours fonction de

\* Les résultats cinétiques du Tableau 2 peuvent être comparés avec le  $k_{\text{obs}}$  de  $3.3 \times 10^{-2} \text{l.mol}^{-1} \text{min}^{-1}$  déterminé pour la réaction du chloro-2 éthanol à +30°C dans le milieu alcool-eau (65:35).<sup>11</sup> Par contre, la différence des conditions expérimentales ne permet pas une comparaison avec les résultats relatifs aux chloro-2 cyclohexanols.<sup>16</sup>

† Comme nous l'avons souligné, la valeur de chacun des rapports ClOH/diaxial/ClOH diéquatorial reflète les différences entre les deux isomères tant sur le plan de l'acidité que sur celui de la facilité de passage à l'époxyde. Par contre, d'après notre hypothèse de départ, la variation de ces rapports quand on passe d'une série à l'autre est indépendante du facteur acidité, elle peut donc être discutée en fonction de la déformation du cycle. A partir de ces rapports nous pouvons également calculer la différence d'énergie libre d'activation entre les deux épimères. On obtient ainsi un  $\Delta\Delta F^\ddagger$  de 4.3 kcal/mole en série décalinique. Il apparaît que cette valeur est nettement supérieure à la différence d'énergie libre entre les chlorhydrines diaxiales et diéquatoriales, qui est de l'ordre de 1 kcal/mole pour les composés décaliniques.<sup>22</sup>

‡ Il convient bien sûr de comparer entre eux les isomères à halogène axial d'une part, et ceux à halogène équatorial d'autre part.

Tableau 3. Différences de réactivité entre les chlorhydrines diaxiales et diéquatoriales

Série	k diaxial $\text{l.mol}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	k diéquatorial $\text{l.mol}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	$\frac{\text{k diaxial}}{\text{k diéquatorial}}$
n = 4	$1.4 \times 10^{-2}$	$1.9 \times 10^{-6a}$	7400
n = 2	$23.5 \times 10^{-2}$	$1.8 \times 10^{-4b}$	1300

Température = -30°C

<sup>a</sup> Valeur extrapolée avec:  $k_{+35^\circ\text{C}} = 4.4 \times 10^{-2}$ ;  $k_{+20^\circ\text{C}} = 2.0 \cdot 10^{-2}$ ;  $k_{+21^\circ\text{C}} = 0.74 \times 10^{-2}$ .

<sup>b</sup> Valeur extrapolée avec:  $k_{0^\circ\text{C}} = 2.7 \times 10^{-2}$ ;  $k_{+10^\circ\text{C}} = 11.9 \times 10^{-2}$ ;  $k_{+15^\circ\text{C}} = 23.3 \times 10^{-2}$ .

la facilité de formation de l'époxyde, elle va dépendre également de l'aptitude du C<sub>6</sub> à passer en forme flexible. Or, l'étude IR des diméthylamino-4 bicyclo (4.n.0) ols-3 trans, a montré que la déformation du cyclohexane favorise le passage en conformation flexible.<sup>23</sup> Cette déformation du C<sub>6</sub> va donc intervenir pour augmenter la réactivité au niveau de deux étapes du processus (passage en conformation flexible, formation de l'époxyde) ce qui rend compte de l'accélération plus importante observée pour les isomères diéquatoriaux.

**Chlorhydrines cis.** Elles conduisent à la formation exclusive des cétones 3. Le produit de la réaction possède donc un centre sp<sup>2</sup> dans le dièdre en para de la jonction, alors que l'époxyde formé à partir des chlorhydrines trans présente deux centres de structure sp<sup>2</sup> dans cette même position. Par conséquent, il doit exister une analogie qualitative entre les relations structure-réactivité de ces différents composés, mais avec des accélérations moins importantes pour les isomères cis. On note en effet (Tableau 4) que la réactivité augmente, pour les deux types de chlorhydrines cis, quand on passe de la série décalinique à la série nonanique et à la série octanique. D'autre part, les facteurs d'accélération sont effectivement plus faibles que ceux observés pour les analogues trans.‡ Ainsi la déformation du cyclohexane augmente la réactivité des chlorhydrines cis de la même façon que celle des trans, puisqu'elle favorise la création de centres sp<sup>2</sup> en para de la jonction, donc la formation des cétones 3. Pour les dérivés cis un facteur supplémentaire peut aussi intervenir, dans la mesure où la déformation du cycle augmente les interactions stériques chlore-hydroxyle au niveau de la chlorhydrine de départ.

Si on compare l'accélération obtenue pour les deux types de chlorhydrines cis, on constate qu'elle est nettement supérieure dans le cas des composés possédant l'atome de chlore en position équatoriale, ceci proviendrait du fait que la réaction de tels dérivés implique un passage préalable en conformation flexible. Nous observons donc le même comportement qu'avec les dérivés diéquatoriaux. Ceci entraîne également une diminution de la différence de réactivité entre les deux

Tableau 4. Etude des chlorhydrines cis; résultats cinétiques et produits formés

isomère	série	produits formés	$k_{\text{obs}} \cdot 10^2$ en l.mol <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	vitesse relatives
Clax-OHeq	n = 4	3a	11	1
	n = 3	3b	12.2	1.1
	n = 2	3c	28.1	2.6
Cleq-OHax	n = 4	3a	0.23 (0.20)*	1
	n = 3	3b	0.84 (0.87)	3.7
	n = 2	3c	7.3	32

Température = +35°C

\* Les valeurs entre parenthèses sont déterminées en dosant par potentiométrie les ions Cl<sup>-</sup> formés.

isomères cis quand on passe de la série décalinique à la série octanique (Tableau 5). Nous avons ici un phénomène analogue et de même origine que celui observé pour les rapports  $k$  diaxial/ $k$  diéquatorial.\*

Tableau 5. Différence de réactivité entre les chlorhydrines cis Clax et cis Cleq

série	$k$ cis Clax $k$ cis Cleq
n = 4	48
n = 3	15
n = 2	4

Nos résultats confirment donc l'hypothèse d'un passage préalable en forme flexible pour l'isomère cis avec un halogène équatorial. Ils permettent également d'écartier l'intervention d'un mécanisme

passant par la formation d'un énol intermédiaire (Fig 3), qui pouvait être a priori envisagé pour les chlorhydrines cis. En effet, l'étape lente correspondrait ici à la création de deux centres sp<sup>2</sup> en para de la jonction; nous devrions alors observer, pour les isomères cis, des accélérations voisines de celles des isomères trans analogues. Or, nous avons noté que l'augmentation de réactivité avec la déformation du cycle est plus faible pour les dérivés cis.

*Séquence de réactivité des chlorhydrines isomères dans les trois séries.* En série décalinique nous observons pour les différents isomères l'ordre de réactivité suivant: diaxial > cis Clax > diéquatorial > cis Cleq, alors qu'en série nonanique et octanique l'ordre obtenu est: diaxial > diéquatorial > cis Clax > cis Cleq. Cette dernière séquence est justifiée par le fait que l'isomère diéquatorial est ici doublement favorisé par la déformation du cycle: au niveau de l'établissement de l'équilibre conformationnel et au niveau du passage à l'époxyde.

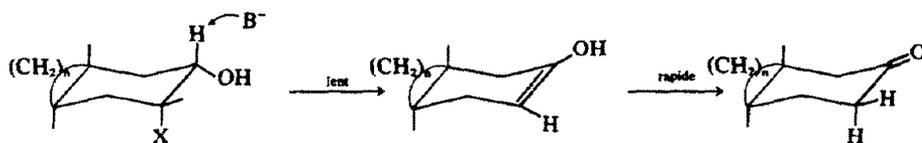


Fig 3. Mécanisme de déshydrohalogénéation avec formation d'un énol intermédiaire.

\* Nous avons calculé, à partir de ces rapports, les valeurs de  $\Delta\Delta F^\ddagger$ . On obtient ainsi 2.4 kcal/mole en série décalinique. Comme précédemment, cette valeur est nettement supérieure à la différence d'énergie libre entre les deux isomères de départ, qui est au maximum de 1 kcal/mole.<sup>22</sup> On note également (Tableaux 3 et 5), que la variation de réactivité, en fonction de la configuration de l'halogène, est bien plus importante pour le mécanisme de participation que pour celui d'assistance. Un phénomène analogue avait déjà été noté, et son origine discutée, pour la solvolysse des tertio-butyl-4 chloro-2 cyclohexanols.<sup>22</sup>

† D'autre part, il n'est pas exclu que ces interactions entraînent un changement de mécanisme, l'étape lente devenant alors la coupure de la liaison C-X pour les composés ayant l'atome d'halogène axial.

Les seuls résultats ayant trait aux réactivités relatives des halohydrines cyclohexaniques bloquées, que nous avons relevés dans la littérature, sont ceux rapportés par Barton<sup>6</sup> pour les dérivés lanostaniques: (diaxial ≠ cis à halogène axial) > diéquatorial). Si nous comparons ces résultats avec ceux indiqués ci-dessus pour la série décalinique, nous constatons qu'ils diffèrent essentiellement par une réactivité anormalement élevée de l'isomère cis à halogène axial du composé lanostanique, réactivité élevée qui s'explique aisément par la présence de deux interactions -1,3 diaxiales entre l'halogène et les groupements CH<sub>2</sub> dans le composé stéroïde.† L'ordre de réactivité

défini en série décalinique est donc plus représentatif, que celui observé en série lanostanique, du comportement général des cyclohexanes non déformés.

Si maintenant nous nous reportons à l'ensemble des relations structure-réactivité, établies pour les quatre types de chlorhydrines épimères, nous observons que la réactivité augmente toujours avec la déformation du cycle, mais que l'accélération quand on passe de la série nonanique à la série octanique est nettement supérieure à celle observée pour le passage série décalinique-série nonanique.\*

#### *Influence de la nature de l'halogène*

Pour déterminer cette influence nous avons choisi d'étudier les trois halohydrines cis X-a-OH-e en série décalinique (X = Br, Cl, F).<sup>†</sup> Les résultats obtenus sont rapportés dans le Tableau 6. Le produit de la réaction est dans tous les cas la décalone-2 trans.

Tableau 6. Influence de la nature de l'halogène sur la réactivité des halohydrines cis (X axial—OH équatorial) en série décalinique

X	produits formés	$k_{\text{obs}}$ , en l. mol <sup>-1</sup> . mn <sup>-1</sup>	vitesse relatives
F	3a	$0.28 \cdot 10^{-4}$	1
Cl	3a	$11 \cdot 10^{-2}$	$4 \cdot 10^3$
Br	3a	$64 \cdot 10^{-10}$	$2.3 \cdot 10^7$

Température = +35°C

\* Valeur extrapolée à partir des  $k_{\text{obs}}$  suivants:  $k_{0^\circ\text{C}} = 7.4 \times 10^{-2}$ ;  $k_{35^\circ\text{C}} = 14.8 \times 10^{-2}$ ;  $k_{100^\circ\text{C}} = 29.8 \times 10^{-2}$ .

On observe des variations très importantes de la réactivité en fonction de la nature de X. Si nous nous rapportons au mécanisme établi pour ces réactions, nous pouvons prévoir qu'un halogène donné peut intervenir sur la réactivité en raison de son effet inductif d'une part, et de la facilité plus ou moins grande de coupure de la liaison C-X d'autre part. En ce qui concerne ce dernier point, on sait que l'énergie nécessaire pour rompre cette liaison augmente quand on passe du brome au fluor.

L'effet inductif de l'halogène conditionne

\*Des conclusions analogues sont obtenues, si on considère les réactions d'élimination des tosylates bicycliques, qui conduisent à la formation d'une double liaison en para de la jonction.<sup>17c,2d</sup> Ce parallélisme reflète l'analogie, au niveau de la structure du cyclohexane, entre les produits formés par déshydrohalogénéation alcaline et par élimination.

<sup>†</sup>Nous avons écarté les composés présentant un halogène équatorial, car les résultats auraient alors reflétés en partie l'influence de X sur la facilité de passage en conformation flexible. En ce qui concerne les dérivés diaxiaux ils sont trop réactifs pour se prêter à une telle étude.

l'acidité de l'halohydrine (c'est-à-dire, la valeur de la constante d'équilibre de la première étape); mais aussi, la facilité du transfert électronique accompagnant la seconde étape de formation de la cétone. Ces deux facteurs vont dans le même sens et ils nous donneraient l'ordre de réactivité suivant: Br < Cl < F.

Nos résultats expérimentaux montrent une séquence de réactivité opposée à celle-ci. Ils indiquent donc que la facilité de coupure de la liaison C-X est le facteur dominant qui détermine la réactivité relative de ces halohydrines bicycliques cis.

#### CONCLUSION

Dans ce travail nous avons vérifié que les halohydrines bicycliques (4.n.0) à jonction trans réagissaient bien suivant les mécanismes classiques d'assistance et de participation.

Les relations structure-réactivité ont été établies à partir des résultats cinétiques; elles indiquent, pour les quatre types de chlorhydrines isomères, une augmentation de la réactivité avec la déformation du cycle. Il apparaît que ces relations sont tout à fait en accord avec les études antérieures concernant la déformation du cyclohexane dans ces dérivés bicycliques. Sur le plan du mécanisme de la réaction, les résultats que nous avons obtenus confirment que les isomères ayant l'halogène en position équatoriale passent en conformation flexible avant de réagir.

L'influence de la nature de l'halogène sur la réactivité des halohydrines cis (X axial—OH équatorial) en série décalinique, a été examinée; on montre ainsi que la réactivité est essentiellement gouvernée par la facilité de coupure de la liaison C-X.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil VARIAN T 60. Les spectres IR ont été déterminés dans le tétrachlorure de carbone, sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 257. Pour les mesures cinétiques, nous avons utilisé un pH mètre de recherche Beckmann. Les électrodes étaient du même constructeur. Nous avons employé deux couples d'électrodes différents qui comportaient: pour les dosages acidimétriques une électrode au Calomel (référence) et une électrode de verre (mesure); et pour les dosages potentiométriques, une électrode d'argent/chlorure d'argent (référence) et une électrode d'argent (mesure). Les points de fusion ont été déterminés au bain de mercure en température descendante. Les chromatographies en phase vapeur ont été réalisées sur un appareil Perkin-Elmer F 11, équipé d'un détecteur à ionisation de flamme. Les caractéristiques des colonnes étaient les suivantes: longueur 10 pieds, diamètre 1/8 de pouce, phase stationnaire 10% sur chromosorb W 60-80 Mesh.

*Synthèse des halohydrines et des produits de référence*

Les différentes halohydrines isomères I étudiées dans ce travail avaient déjà été préparées au laboratoire.<sup>1</sup> Elles

sont obtenues à partir des oléfines correspondantes. Il en est de même pour les cétones et les époxydes de référence 2 et 3. Chaque halohydrine isomère est purifiée par chromatographie sur colonne de silice; sa pureté est ensuite testée par l'étude spectroscopique et la comparaison avec des échantillons authentiques.

#### Etude cinétique

Le milieu réactionnel est un mélange alcool-eau dans le rapport 65:35. Les concentrations initiales sont en général de 0-37 M pour la potasse et de 0-30 M pour l'halohydrine. Dans le cas des réactions suivies à  $-30^{\circ}\text{C}$ , nous avons tenu compte de la contraction du volume total (déterminée par la méthode des densités) pour calculer une valeur corrigée de ces concentrations initiales.

(a) *Dosages acidimétriques.* On prélève un volume de milieu réactionnel d'environ 1 ml, au moyen d'une pipette thermostatée, qui a été préalablement étalonnée pour les différentes températures d'utilisation. La réaction est bloquée par projection de la prise d'essai dans 5 ml d'une solution aqueuse d'acide acétique 0-1 N. L'excès d'acide est dosé par une solution de potasse 0-03 N; le point de neutralisation étant déterminé à l'aide d'un pH mètre. Pour les dérivés peu réactifs, la potasse restante est dosée directement par de l'HCl 0-03 N.

(b) *Dosages potentiométriques.* Le milieu réactionnel est placé dans une cellule thermostatée; les deux électrodes plongent en permanence dans le milieu. Les valeurs de la différence de potentiel mesurées sont reportées sur une courbe d'étalonnage. Celle-ci est obtenue en déterminant la différence de potentiel pour des échantillons dont la concentration en ions chlorure est connue avec précision (solutions de KCl dans le milieu alcool-eau 65:35). Une telle courbe d'étalonnage est établie immédiatement après chaque cinétique.

Les valeurs obtenues par ces deux méthodes de mesure permettent de tracer les variations de  $\log [\text{KOH}]/[\text{ClOH}]$  en fonction du temps. Les constantes de vitesse d'ordre 2,  $k_{\text{obs}}$ , sont calculées à partir du coefficient angulaire des droites obtenues (ce coefficient est évalué directement sur le graphique; ou obtenu par un programme de calcul qui permet, en introduisant les différents points expérimentaux avec leurs coordonnées, de minimiser la somme des écarts entre ces points). Les constantes de vitesse rapportées pour les différentes halohydrines sont des valeurs moyennes calculées à partir de trois cinétiques.

#### Détermination des produits formés

Les conditions expérimentales sont identiques à celles des études cinétiques. La réaction est poursuivie pendant un temps suffisant pour que la déshydrohalogénéation de l'halohydrine soit totale. Le milieu réactionnel est extrait à l'éther en lavant à l'eau jusqu'à neutralité. Le résidu, recueilli après évaporation du solvant, est analysé en CPV (QF, à  $150^{\circ}\text{C}$ ) et comparé avec des échantillons authentiques de cétone et d'époxyde. Les spectres IR et RMN des produits formés sont également comparés avec ceux des échantillons de référence. D'autre part, l'absence de proton aldéhydique a été vérifiée par RMN.

#### BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup>L. Mion, A. Casadevall et E. Casadevall, *Bull. Soc. chim.* 2950 (1968); J. C. Jallageas, A. Casadevall et E. Casadevall, *Bull. Soc. chim.* 4321 (1969); E. Casadevall, C. Largeau et P. Moreau, *Bull. Soc. chim.* 1514 (1968); E. Casadevall, C. Largeau, P. Moreau et M. Bouisset, *Tetrahedron* 29, 1865 (1973)
- <sup>2a</sup>S. Winstein et H. J. Lucas, *J. Am. chem. Soc.* 61, 1576 (1939); <sup>2b</sup>D. Porret, *Helv. chim. Acta.* 24, 80E (1941); <sup>2c</sup>L. O. Winstrom et J. C. Warner, *J. Am. chem. Soc.* 61, 2105 (1939); <sup>2d</sup>R. G. Kadesh, *J. Am. chem. Soc.* 68, 46 (1946); <sup>2e</sup>T. Bergkwist, *Svensk. Kem. Tid.* 59, 194 (1947); <sup>2f</sup>G. H. Twigg, W. S. Wise, H. J. Lichteinstein et A. R. Philpotts, *Trans. Faraday Soc.* 699 (1952); <sup>2g</sup>C. G. Swain, A. D. Ketley et R. F. Bader, *J. Am. chem. Soc.* 81, 2353 (1959); <sup>2h</sup>P. Ballinger et F. A. Long, *J. Am. chem. Soc.* 81, 2347 (1959); <sup>2i</sup>J. Budrus, *Angew. Chem. Int. Ed.* 11, 1041 (1972)
- <sup>3a</sup>P. D. Bartlett, *J. Am. chem. Soc.* 57, 224 (1935); <sup>3b</sup>C. M. Suter et G. A. Lutz, *J. Am. chem. Soc.* 60, 1360 (1938); <sup>3c</sup>H. Bodot, J. Jullien et M. Mousseron, *Bull. Soc. chim.* 1097 (1958)
- <sup>4a</sup>D. Y. Curtin et R. J. H. Harder, *J. Am. chem. Soc.* 82, 2357 (1960)
- <sup>4b</sup>H. Bodot, J. Jullien et E. Leblanc, *Bull. Soc. chim.* 45 (1962)
- <sup>4c</sup>D. H. R. Barton, D. A. Lewis et J. F. McGhie, *J. Chem. Soc.* 2907 (1957)
- <sup>5</sup>J. M. Coxon, M. P. Hartshorn et A. J. Lewis, *Chem. Comm.* 1607 (1970); E. W. Robb et E. K. Onsager, *J. org. Chem.* 37, 4013 (1972)
- <sup>6a</sup>P. D. Bartlett et R. H. Rosenwald, *J. Am. chem. Soc.* 56, 1990 (1934); B. Tchoubar, *C.R. Acad. Sci.* 208, 355 (1939); G. Buchi, W. Hofheinz et J. V. Pauktelis, *J. Am. chem. Soc.* 91, 6473 (1969); J. V. Pauktelis et B. W. Macharia, *J. Org. Chem.* 38, 646 (1973)
- <sup>6b</sup>G. Magnuson et S. Thoren, *J. Org. Chem.* 38, 1380 (1973)
- <sup>7</sup>C. L. McCabe et J. C. Warner, *J. Am. chem. Soc.* 70, 4031 (1948)
- <sup>8</sup>J. E. Stevens, C. M. McCabe et J. C. Warner, *J. Am. chem. Soc.* 70, 2449 (1948)
- <sup>9</sup>Radulescu et Muresonu, *Bull. Soc. Sci. Cluj. Roumanie*, 7, 128 (1932)
- <sup>10</sup>D. Porret, *Helv. Chim. Acta.* 27, 1321 (1944)
- <sup>11</sup>P. Ballinger et F. A. Long, *J. Am. chem. Soc.* 81, 1050 et 2347 (1959); *Ibid.* 82, 795 (1960)
- <sup>12</sup>A. C. Knipe, *J. C. S. Perkin II*, 589 (1973)
- <sup>13</sup>R. Bucourt, *Bull. Soc. chim.* 1262 (1963); *Ibid.* 2080 et 2092 (1964); R. Bucourt et D. Hainaut, *Ibid.* 1366 (1965)
- <sup>14</sup>B. L. Barnett et R. E. Davis, *Acta Crystallogr.* B26, 326 (1970)
- <sup>15</sup>C. Largeau, A. Casadevall et E. Casadevall, (a) *Bull. Soc. chim.* 2734 (1969); (b) 2711 (1972); (c) 3912 et 3921 (1972)
- <sup>16</sup>S. Winstein et J. Grunwald, *J. Am. chem. Soc.* 70, 828 (1948); R. E. Parker et N. S. Isaacs, *Chem. Rev.* 59, 737 (1959)
- <sup>17</sup>Ottar, *Acta. Chem. Scand.* 1, 283 (1947)
- <sup>18</sup>S. Merlino, S. Macchia, F. Macchia, G. Lami et L. Monti, *J. Org. Chem.* 703 (1972)
- <sup>19</sup>D. Dicko et H. Bodot, *Tetrahedron*, 27, 1761 (1971)
- <sup>20</sup>A. Casadevall, E. Casadevall et M. Moner, *Bull. Soc. chim.* 657 (1973)
- <sup>21</sup>J. C. Jallageas, A. Casadevall et E. Casadevall, *Bull. Soc. chim.* 4047 (1969); D. Brunel, A. Casadevall, E. Casadevall et C. Largeau, *Bull. Soc. chim.* 1325 (1973)
- <sup>22</sup>M. Fetizon, M. Gouffier et J. M. Louis, *Tetrahedron Letters*, 1931 (1973)