

CONFORMATION ET REACTIVITE DE DERIVES [4.n.0] BICYCLIQUES A FONCTION TRANS—XXII

INFLUENCE D'UN METHYL EN POSITION β SUR LES VITESSES RELATIVES DES REACTIONS D'ÉLIMINATION SYN ET ANTI DANS LA SÉRIE BICYCLO [4.2.0] OCTANIQUE TRANS

C. LARGEAU, A. CASADEVALL et E. CASADEVALL*
Ecole Nationale Supérieure de Chimie, Laboratoire Associé au CNRS No. 161,
11, rue P. et M. Curie, 75321 Paris Cedex 05, France

(Received in France 12 July 1974; Received in the UK for publication 24 September 1974)

Résumé—La cinétique et les produits formés, dans différents systèmes base-solvant, pour le méthyl-4*e* tosyloxy-3*e* bicyclo [4.2.0] octane trans **4** et le méthyl-4*a* tosyloxy-3*e* bicyclo [4.2.0] octane trans **5** sont comparés avec ceux de l'homologue non substitué **6**. Nous montrons ainsi, que le méthyle β axial accélère la réaction et favorise l'élimination par rapport à la substitution, alors que le méthyle β équatorial exerce des effets inverses. Par conséquent, les réactivités relatives des éliminations diéquatoriales et syn éq-ax déterminées à partir de **4** et **5** reflètent essentiellement l'influence du groupe β ; ces composés substitués ne sont donc pas des modèles convenables pour accéder à la différence de réactivité effective entre les deux processus d'élimination. L'origine des phénomènes observés est ensuite discutée, puis nous proposons un schéma réactionnel (mécanisme E₁ i.p. avec passage préalable en conformation flexible) permettant de rendre compte de l'influence du méthyle β axial ou équatorial.

Abstract—Rate constants and reaction products, in different base-solvent systems, are reported for 4*e*-methyl 3*e*-tosyloxy trans bicyclo [4.2.0] octane **4** and 4*a*-methyl 3*e*-tosyloxy trans bicyclo [4.2.0] octane **5**. These results are compared with these relating to the parent compound **6**. The axial β -methyl increases reactivity and favours elimination with respect to competitive substitution, and equatorial β -methyl has the opposite effect. The relative reactivities of diequatorial and syn axial-equatorial eliminations determined from **4** and **5** depend mainly on the influence of the substituent. These compounds are not suitable for determining the real difference of reactivity between the two elimination process. The origin of the methyl group influence, and a scheme of the reactions which account for this behaviour, are discussed.

Dans un travail précédent^{1,2} nous avons étudié le mécanisme et la stéréochimie de l'élimination pour les dérivés bicycliques [4.n.0] à jonction trans du type **1**, **2** et **3** (Fig. 1). Nos résultats montrent que la déformation du cyclohexane en série nonanique **2** et octanique **3** n'entraîne pas de changement dans le mécanisme; ainsi on continue à noter, pour les trois séries, l'absence de processus E₂ syn caractéristique des dérivés cyclohexaniques.³ Par contre, au niveau de la différence de réactivité entre les processus syn et anti, nos résultats semblent peu compatibles avec ceux décrits dans la littérature. En effet, les auteurs notent (pour des systèmes base-solvant identiques à ceux employés dans nos études) que les dérivés cyclohexaniques se caractérisent par des rapports $k_{\text{anti}}/k_{\text{syn}}$ élevés.⁴ Au contraire nous observons, dans le cas du tosylate axial, que l'élimination anti diaxiale s'accompagne toujours d'un pourcentage notable d'élimination syn axiale-équatoriale; il en est de même pour le tosylate équatorial où l'élimination diéquatoriale

est accompagnée d'un pourcentage notable d'élimination syn équatoriale-axiale.

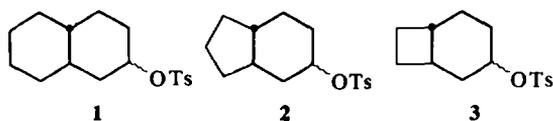


Fig 1. Dérivés bicycliques [4.n.0] à jonction trans.

On peut cependant remarquer que, dans notre cas, les différences de réactivité entre les processus syn et anti sont évaluées au moyen de composés β deutériés. Or, les rapports $k_{\text{anti}}/k_{\text{syn}}$ décrits dans la littérature ont toujours été déterminés à partir de dérivés cyclohexaniques substitués en β par un groupe alkyle ou aryle. On sait que l'introduction du substituant β peut modifier de façon importante, la vitesse de la réaction d'élimination.⁵ Cependant, les auteurs admettaient implicitement que, pour un type de mécanisme donné, cette influence du groupe β ne variait pas notablement en fonction de sa position relative par rapport au groupe partant.* Ils pouvaient donc considérer que les rapports $k_{\text{anti}}/k_{\text{syn}}$ obtenus à partir de tels dérivés substitués reflétaient bien effectivement les différences de réactivité entre les

*Il existe au moins deux cas où cette hypothèse ne semble pas vérifiée. Ce sont les travaux de Sicher⁶ relatifs à la vitesse de solvolysé des méthyl-2 tertio-butyl-4 cyclohexyl tosylates et ceux de Bordwell⁷ concernant l'élimination de dérivés cyclohexaniques présentant un hydrogène β activé par un groupe attracteur.

éliminations syn et anti. La disparité entre nos résultats et ceux de la littérature nous a conduit à tester la validité de cette hypothèse.

Dans ce but, nous avons étudié l'élimination des méthyl-4 tosyloxy-3 bicyclo [4.2.0] octane trans. Nous rapporterons ici les résultats relatifs aux deux épimères 4 et 5 ayant le groupe tosyloxy en position équatoriale (Fig. 2). Ces résultats seront ensuite comparés avec ceux obtenus pour l'homologue non substitué 6 dans des conditions expérimentales identiques.*

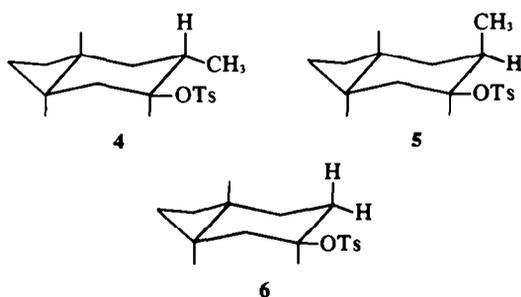


Fig 2. Méthyl tosylates étudiés—homologue non substitué.

Nous montrerons ainsi que la présence du méthyle β ne change pas le mécanisme. Par contre, l'influence du substituant sur la vitesse de réaction et la compétition élimination-substitution est importante; de plus, elle varie fortement en fonction de la position relative du méthyle par rapport au groupe partant. Il apparaît donc que les rapports k diéquatiorial/ k syn éq-ax définis à partir de 4 et 5 reflètent essentiellement l'influence du groupe β . Les résultats relatifs à ces dérivés substitués ne permettent donc en aucune façon d'accéder à la différence de réactivité effective entre les deux processus d'élimination, telle qu'elle est définie à partir du composé non substitué. L'origine de cette influence du méthyle β sera ensuite discutée.

REACTION DE METHANOLYSE. ACTION DE $\text{MeO}^- \text{Na}^+ / \text{MeOH}$

(a) *Influence du méthyle β équatorial.* Les résultats de l'étude cinétique et de l'analyse des produits formés à partir de 4 sont rassemblés dans le Tableau 1. Ils conduisent à proposer le mécanisme réactionnel de la Fig 3. C'est-à-dire, la formation lente d'une paire d'ions intime, puis le passage aux produits par attaque de MeOH ou MeO^- dans une étape rapide.

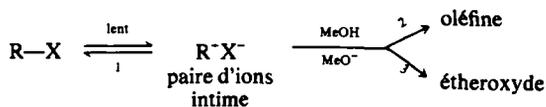


Fig 3. Mécanisme E_1 i.p.

En effet, l'ordre 1 continue à être observé en présence de méthylate et on note seulement une faible accélération par rapport à la méthanolise; ceci indique que le méthanol et le méthylate interviennent dans une étape rapide postérieure à l'étape lente. D'autre part, l'absence totale de produit de rétention montre que la paire d'ions intime n'évolue pas vers un cation libre ou une paire d'ions séparée par le solvant avant de réagir.⁸ On note également qu'aucun produit de réarrangement, résultant de la migration de l'hydrure 4 β n'est formé à partir de 4. Nous pouvons aussi écarter l'intervention d'une migration du CH_3 (celle-ci se manifesterait malgré l'équivalence des positions -3 et -4, par la formation d'un étheroxyde présentant un méthyle axial).

Dans un travail précédent,¹⁰ nous avons montré que l'homologue non substitué 6 réagit également suivant un processus E_1 i.p., avec une paire d'ions intime comme intermédiaire. L'introduction du groupe β n'entraîne donc pas de modification du mécanisme. Mais, une comparaison entre les résultats de 4 et 6, en ce qui concerne la vitesse et la nature des produits formés, met en évidence une influence importante du méthyle β dans ces deux domaines.

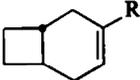
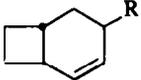
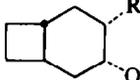
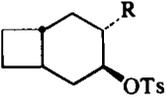
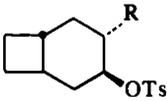
Par suite du mécanisme, les constantes de vitesse d'ordre 1 représentent la vitesse de formation de la paire d'ions et reflètent uniquement ce qui se passe au niveau de la première étape. La comparaison des k_1 mesurés pour 4 et 6 montre donc que la présence du substituant β équatorial ralentit, par un facteur de l'ordre de 8, l'hétérolyse de $\text{C}-\text{OTs}$.

A partir de la paire d'ions intermédiaire, nous pouvons avoir compétition entre un processus d'élimination et un processus de substitution. Les données cinétiques ne donnent aucun renseignement sur la vitesse des étapes 2 et 3 (Fig 3); mais, les pourcentages des produits formés pourraient permettre d'accéder à leurs vitesses relatives. On constate ainsi que l'introduction du méthyle β équatorial défavorise fortement l'élimination par rapport à la substitution; l'action du méthanol conduisant d'ailleurs uniquement à la formation d'étheroxyde.

Nous pouvons essayer de préciser plus avant l'influence du méthyle β en considérant la stéréochimie de l'élimination à partir de 6. Pour ce composé non substitué, nous avons montré que dans la méthanolise et l'action du méthylate, 88% de l'élimination résulte du départ d'un proton -4 équatorial et 12% du départ d'un proton -4 axial.¹⁰ A partir de ces données et des produits formés pour 6, nous pouvons calculer le pourcentage d'élimination qui serait observé pour 4 si le méthyle β avait uniquement une influence statistique, c'est-à-dire, s'il intervenait seulement dans la compétition élimination—substitution en interdisant l'élimination diéquatioriale. Nous obtenons ainsi un pourcentage d'élimination calculé de 8% pour la méthanolise et de

*La série octanique trans semble particulièrement adaptée pour ce genre d'étude, car la déformation du cyclohexane entraîne l'existence d'une différence de stabilité très importante entre l'oléfine en position -3,4 et en position -2,3, en faveur de la première.⁷ Par conséquent, l'introduction du méthyle en 4, si elle ralentit fortement l'élimination dans la direction -3,4, risque moins de reporter totalement la réaction vers -2,3, comme cela est observé pour le dérivé cyclohexyle.^{4b,4c} Avec la série octanique nous pouvons donc avoir la possibilité de comparer la vitesse d'élimination en direction -3,4 dans le méthyl tosylate et dans l'homologue non substitué, même lorsque le groupe β ralentit la réaction vers cette direction.

Tableau 1. Méthanolyse et action de $\text{MeO}^- \text{Na}^+ / \text{MeOH}$ sur le méthyl tosylate diéquatorial 4. Comparaison avec l'homologue non substitué 6

| | | Etude cinétique | Produits formés en %* | | |
|--|--|------------------------------|---|---|--|
| | | (k_1 en s^{-1}) |  |  |  |
|  4 (R = CH_3) | MeOH | 4.1×10^{-7} | 0 | 0 | 100 |
| | $\text{MeO}^- \text{Na}^+ / \text{MeOH}$ | 4.3×10^{-7} | 5 | 0 | 95 |
|  6 (R = H) | MeOH | 3.3×10^{-6} | 41 | 0 | 59 |
| | $\text{MeO}^- \text{Na}^+ / \text{MeOH}$ | 3.75×10^{-6} | 49 | 0 | 51 |

*L'analyse des produits formés à partir des méthyl tosylates 4 et 5 s'effectue par comparaison avec les échantillons authentiques suivants: (a) méthyl-4 bicyclo [4.2.0] octène-3,4 trans, méthyl-4 bicyclo [4.2.0] octène-2,3 trans; (b) méthyl-3 méthoxy-3 bicyclo [4.2.0] octane trans épimères (8 et 9); (c) méthyl-4 méthoxy-3 bicyclo [4.2.0] octane trans épimères; (d) méthyl-4 bicyclo [4.2.0] octanol-3 trans épimères (pour la préparation et l'identification de ces composés voir références 9 et 10).

Nous avons également vérifié que les oléfines ne s'isomérisent pas dans les milieux réactionnels employés.¹⁰

10% pour l'action du méthylate. Si nous comparons ces valeurs avec celles déterminées expérimentalement, nous constatons que la présence du méthyle β équatorial diminue notablement la vitesse relative de l'élimination syn eq-ax par rapport à celle de la substitution concurrente.

L'étude du méthyl tosylate 4 et la comparaison avec 6 montre donc que le méthyle β équatorial exerce une influence importante sur la vitesse de réaction et la nature des produits formés.

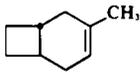
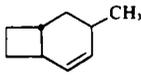
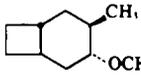
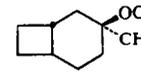
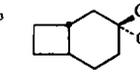
(b) *Influence du méthyle β axial.* Les résultats relatifs au méthyl tosylate 5 sont rassemblés dans le Tableau 2. Comme précédemment l'étude cinétique montre que l'attaque du méthanol et du méthylate s'effectue dans une étape rapide postérieure à l'étape lente. Cependant, la nature des produits de substitution indique que l'espèce intermédiaire n'est pas ici une paire d'ions intime non réarrangée. En effet, nous observons essentiellement la formation des produits de réarrangement 8 et 9 avec le groupement méthoxy géminé au méthyle; ces composés sont accompagnés, pour la réaction en présence de

méthylate, d'un faible pourcentage d'étheroxyde inversé non réarrangé 7.

Il semble donc que l'hydrure tertiaire β assiste l'hétérolyse de la liaison $\text{C}_\alpha\text{-OTs}$. On admet généralement¹¹ qu'une telle assistance nécessite un arrangement antiparallèle de la liaison $\text{C}_\beta\text{-H}$ et du groupe partant; elle implique donc un passage préalable de 5 en conformation flexible. A partir de cette conformation nous aurions formation lente de l'ion ponté A (Fig 4). Dans la méthanolyse cet ion a le temps d'évoluer, avant de réagir, vers le cation libre réarrangé B, ce qui se traduit par l'obtention en quantités pratiquement identiques des composés géminés 8 et 9. En présence de méthylate nous avons un nucléophile beaucoup plus puissant, et la formation des produits résulte essentiellement d'une attaque sur l'ion A avant qu'il n'évolue vers B. Ceci est en accord avec la prépondérance de l'isomère 9 dans les produits de réarrangement, l'attaque du nucléophile s'effectuant préférentiellement sur la face de la molécule opposée à celle du groupe partant TsO^- .¹²

Nous observons donc pour 5 un mécanisme E_1 i.p.

Tableau 2. Méthanolyse et action de $\text{MeO}^- \text{Na}^+ / \text{MeOH}$ sur le méthyl tosylate 5

| | | Etude cinétique | | Produits formés en % | | | |
|--|----------------------|------------------------------|---|---|---|---|--|
| | | (k_1 en s^{-1}) |  |  |  |  |  |
| MeOH | 3.7×10^{-4} | 63 | 0 | 0 | 18 | 19 | |
| $\text{MeO}^- \text{Na}^+ / \text{MeOH}$ | 3.5×10^{-4} | 74 | 1 | 1 | 3.5 | 20.5 | |

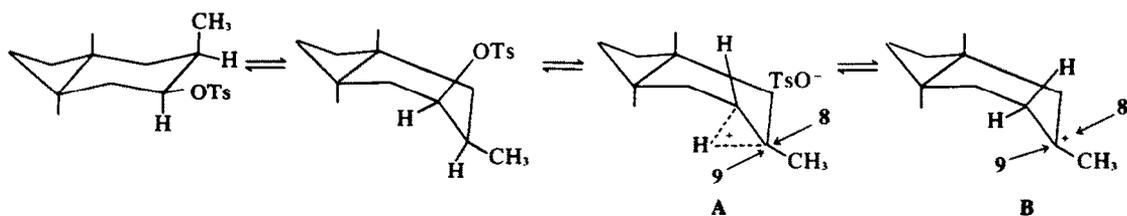


Fig 4. Espèces intermédiaires formées dans les réactions de 5.

voisin de celui du composé non substitué 6, seule la structure de l'intermédiaire formé dans l'étape lente étant différente. La présence du méthyle β axial ne modifie donc pas de façon fondamentale le mécanisme. Nous allons maintenant examiner dans quelle mesure elle exerce une influence sur les différentes étapes de la réaction.

Les données cinétiques déterminées pour 5 et 6 dépendent uniquement de la vitesse de formation de la paire d'ions. Leur comparaison montre que la présence du CH_3 β axial accélère ce processus par un facteur de 10^2 .

En ce qui concerne les produits formés, on note que le groupe β favorise l'élimination. Ce comportement est d'ailleurs encore plus net si nous comparons le pourcentage expérimental d'élimination avec le pourcentage calculé (ce dernier étant défini, comme précédemment, en supposant que le méthyle axial possède uniquement une influence statistique). Ainsi, nous obtenons des pourcentages d'élimination calculés qui sont respectivement de 38% et de 45% pour la méthanolyse et l'action de MeO^-/MeOH ; c'est-à-dire, des valeurs nettement inférieures à celles observées expérimentalement. La présence du méthyle β augmente donc la vitesse relative de l'élimination diéquatoriale par rapport à celle des processus concurrents de substitution.

(c) *Conséquences de l'influence du CH_3 β .* L'ensemble des résultats ci-dessus montre que le substituant β exerce une influence importante sur les processus E_1 i.p. De plus, cette influence varie, aussi bien du point de vue quantitatif que qualitatif, avec la configuration du méthyle β . Ainsi, le méthyle équatorial ralentit la formation de la paire d'ions et défavorise l'élimination par rapport à la substitution. Inversement, le méthyle axial accélère la formation de l'espèce ionique et favorise l'élimination par rapport à la substitution.* Il en résulte que les données obtenues à partir des dérivés substitués 4 et 5 ne permettent pas d'accéder à la différence de réactivité entre l'élimination diéquatoriale et l'élimination syn éq-ax dans la direction -3.4. En réalité, elles reflètent essentiellement l'influence du substituant β et non la différence de réactivité effective entre ces deux processus.

Si nous avons uniquement considéré les résultats relatifs aux composés 4 et 5, nous aurions été amenés à conclure que l'élimination diéquatoriale est beaucoup plus rapide que l'élimination syn éq-ax, aussi bien dans la

méthanolyse qu'en présence de méthylate. En effet, en prenant comme exemple l'action de MeO^- , nous avons pour 4 une réaction lente conduisant à la formation de 5% d'oléfine -3.4 (élimination syn éq-ax), alors qu'on observe pour 5 une réaction 8×10^2 fois plus rapide avec formation de 74% de cette même oléfine (élimination diéquatoriale). Or, l'étude de l'homologue non substitué^{1a} nous a montré que, dans ces conditions expérimentales, l'élimination diéquatoriale est favorisée par rapport à la syn éq-ax par un facteur qui est seulement de l'ordre de 7, c'est-à-dire, sans commune mesure avec celui qui apparaît pour 4 et 5. Ces dérivés β substitués ne constituent donc pas de modèles convenables pour déterminer les réactivités relatives des deux types d'élimination.

(d) *Origine de l'influence du CH_3 β .* Considérons tout d'abord les effets inductifs et d'hyperconjugaison du CH_3 β . L'introduction de ce substituant devrait accélérer légèrement la réaction en favorisant, par effet inductif, la coupure de C-OTs. D'autre part, dans la seconde étape, le groupe β devrait favoriser l'élimination par stabilisation de la double liaison en formation.⁵ Nous observons pour 4 une influence du méthyle qui va en sens inverse de ces prévisions. Avec 5, l'effet résultant de la présence du groupe β est trop important, en particulier l'accélération de 10^2 dans la coupure de C-OTs, pour qu'il puisse résulter des effets inductifs et mésomères du méthyle. Il semble donc que les facteurs inductifs et mésomères n'apportent qu'une contribution tout à fait secondaire dans les phénomènes observés.

Il en est de même pour les effets stériques du méthyle en ce qui concerne ses interactions avec le groupe partant. Ainsi, pour 4, la coupure de C-OTs devrait être accélérée par la décompression stérique accompagnant le passage à la paire d'ions, or, expérimentalement on observe un ralentissement.

Par contre, l'influence du méthyle β sur la plus ou moins grande facilité de passage du cyclohexane en conformation flexible pourrait rendre compte de l'ensemble des résultats de 4 et 5. Nous avons déjà noté que la présence de produits de réarrangement suggérait l'intervention de formes flexibles pour la réaction du méthyl tosylate 5. D'autre part, de nombreux auteurs ont admis qu'un équilibre conformationnel préalable pouvait intervenir dans la solvolysé des tosylates équatoriaux. La réaction d'élimination et de réarrangement par transfert d'hydrure s'effectuerait à partir de ce conformère flexible; alors que la substitution avec inversion et sans réarrangement résulterait principalement de l'attaque du nucléophile sur la forme chaise stable¹³ (Fig 5).

Nos résultats concernant l'influence du méthyle β au

*Une influence analogue (mais plus faible) du méthyle β axial et équatorial sur la vitesse de formation de la paire d'ions, a été observée dans l'éthanolyse des méthyl-2 tertio-butyl-4 cyclohexyl tosylates.⁶

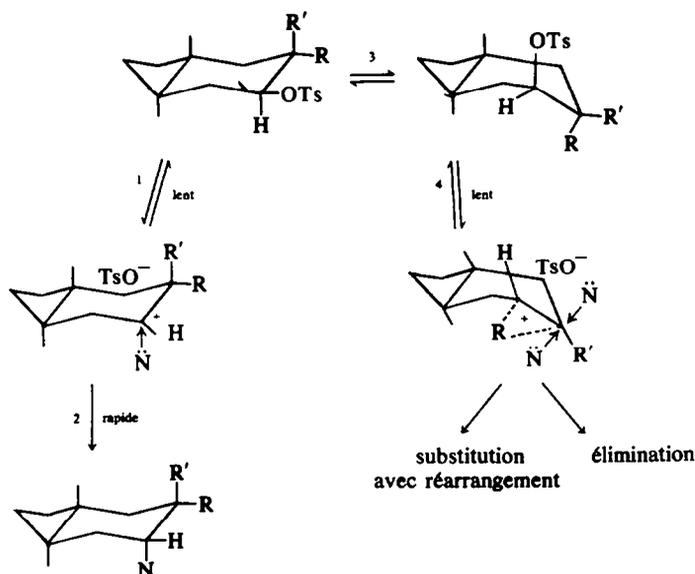


Fig 5. Origine de l'influence du méthyle β sur la vitesse de réaction et les produits formés.

niveau de la réactivité et des produits formés sont tout à fait en accord avec ce schéma réactionnel. En effet, la présence du CH_3 β équatorial dans 4 ($\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}' = \text{H}$) va fortement défavoriser le passage en conformation flexible (qui ferait apparaître une interaction stérique entre le CH_3 et l'hydrogène H-1 de jonction). De plus, l'assistance nucléophile du solvant à l'hétérolyse de la liaison C-OTs sera inhibée dans la conformation flexible de 4 par le méthyle β devenu axial,¹⁴ ce qui entraîne un ralentissement de l'étape 4.* Par conséquent, la réaction va s'effectuer essentiellement à partir du conformère chaise, elle conduira donc au produit de substitution inversé non réarrangé et à un pourcentage négligeable d'oléfine. Ainsi, au niveau des produits formés, l'introduction du méthyle β équatorial défavorise l'élimination par rapport à la substitution. Il en résultera également un ralentissement de la vitesse de formation de la paire d'ions par rapport au composé non substitué 6 ($\text{R} = \text{R}' = \text{H}$). En effet, pour ce dernier, une partie de la réaction s'effectue avec le conformère flexible; or, l'on sait¹⁶ que l'hétérolyse d'une liaison axiale est plus rapide que celle d'une liaison équatoriale ($k_a > k_e$). De plus, il n'existe pas de gêne stérique à l'assistance nucléophile du solvant dans l'étape 4 pour le dérivé non substitué.

Inversement, le méthyle β axial dans 5 ($\text{R} = \text{H}$, $\text{R}' = \text{CH}_3$) favorise le passage en conformation flexible

puisque celui-ci fait disparaître les interactions 1,3-diaxiales du substituant β . Ceci entraînera, par déplacement de l'équilibre 3 vers la forme flexible, une accélération de la vitesse de formation de la paire d'ions. Ce processus étant favorisé ici d'une part par la position axiale du groupe partant, et d'autre part par l'assistance anchimérique de l'hydrure tertiaire β .† Une autre conséquence de ce phénomène sera, au niveau des produits formés, la disparition quasi totale du produit de substitution inversé et l'apparition des produits de réarrangement.

Le méthyl β va donc influencer la vitesse de réaction et les produits formés dans le mécanisme E_1 i.p. en déplaçant l'équilibre conformationnel vers la forme chaise quand il est équatorial et vers la forme flexible quand il est axial. Cette action sera en plus renforcée par l'assistance anchimérique de l'hydrure tertiaire dans 5 et l'inhibition de l'assistance nucléophile du solvant dans 4.

TERTIIBUTANOLYSE. ACTION DE $t\text{-BuO}^- \text{K}^+ / t\text{-BuOH}$

(a) *Influence du CH_3 β équatorial.* Le méthyl tosylate 4 est totalement inerte dans des conditions expérimentales analogues à celles utilisées pour 6. Avec ce dernier nous obtenions, dans le milieu $t\text{-BuO}^- \text{K}^+ / t\text{-BuOH}$, un avancement réactionnel de 30% après 24 heures, alors qu'aucune réaction n'est observée pour 4 au bout de 14 jours. La présence du groupe méthyle β en position équatoriale diminue donc très fortement la réactivité du tosylate équatorial dans ce milieu.

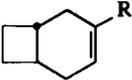
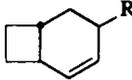
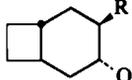
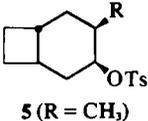
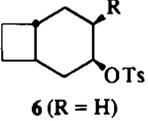
(b) *Influence du CH_3 β axial.* Les résultats concernant le méthyl tosylate 5 sont rassemblés dans le Tableau 3.

Les données cinétiques montrent que la base intervient dans une étape rapide postérieure à l'étape lente; cependant, l'absence de produit de substitution ne permet pas de déterminer la structure de l'intermédiaire (paire

*Suivant l'opinion très généralement répandue,¹⁵ nous admettons que le groupe CH_3 n'a pas la faculté d'assister l'hétérolyse de C-OTs dans un solvant comme MeOH ou t-BuOH. Ceci sera d'ailleurs confirmé par les résultats relatifs au méthyl tosylate diaxial.¹⁰

†La structure du cyclohexane en série octanique trans est favorable à l'assistance de H-4 axial tertiaire, car la déformation du cycle tend à donner aux carbones en para de la jonction un caractère $\text{sp}^{2.17}$ et rend donc plus facile la migration de H_β .

Tableau 3. Tertiobutanolyse et action de $t\text{-BuO}^-\text{K}^+/\text{t-BuOH}$ sur le méthyl tosylate 5. Comparaison avec l'homologue non substitué 6

| | | Etude cinétique | Produits formés en % | | |
|--|---|--------------------------------|---|---|---|
| | | (k_1 , en s^{-1}) |  |  |  |
|  5 (R = CH ₃) | t-BuOH | 6.7×10^{-5} | 96 | 4 | 0 |
| | t-BuO ⁻ K ⁺ /t-BuOH | $6.9 \times 10^{-3*}$ | 92 | 8 | 0 |
| | | $7.5 \times 10^{-3†}$ | | | |
|  6 (R = H) | t-BuOH | | composé inerte | | |
| | t-BuO ⁻ K ⁺ /t-BuOH | ordre compris entre 1 et 2 | 80 | 0 | 20 |
| | | | | | |

* (OTs)₀ = 0.05 M/l; (t-BuO⁻K⁺)₀ = 0.22 m/l.

† (OTs)₀ = 0.05 M/l; (t-BuO⁻K⁺)₀ = 0.10 m/l.

d'ions plus ou moins dissociée ou cation libre) à partir duquel se forme l'oléfine -3.4.

La comparaison des résultats de 5 et de 6 permet de préciser l'influence du méthyle β axial. Nous considérerons tout d'abord la réaction avec t-BuO⁻K⁺/t-BuOH. On constate que l'introduction du méthyle ne modifie pas fondamentalement le mécanisme puisque dans les deux cas nous avons hétérolyse de C-OTs dans une étape lente; seule la structure de l'intermédiaire (paire d'ions intime pour 6) peut avoir changé. Par contre, le groupe β accélère fortement la vitesse de formation de l'espèce ionique. Une comparaison directe des constantes de vitesse n'est pas possible ici; puisque le dérivé non substitué 6 présente (par suite des effets de sel) un ordre intermédiaire entre 1 et 2. Cependant, le phénomène d'accélération apparaît nettement au niveau de l'avancement réactionnel, celui-ci étant de 60% après 3 h 30 min pour 5, alors qu'il n'est que de 30% pour 6 après 24 h.^{1b}

Dans la formation des produits on remarque que la présence du méthyle β axial augmente fortement la vitesse relative de l'élimination diéquatoriale par rapport à la substitution concurrente. En fait, aucun étheroxyde n'est formé à partir de 5; or, si le groupe β avait uniquement une influence statistique dans la compétition

élimination-substitution, nous devrions observer 23% d'étheroxyde.* On note également que le produit substitué présente un faible pourcentage d'élimination dans la direction -2.3, alors que seule l'oléfine -3.4 est obtenue avec 6.

Pour la réaction de tertiobutanolyse, le méthyle β axial augmente considérablement la vitesse de formation de l'intermédiaire ionique. En effet, le méthyle tosylate 5 présente une solvolysse ayant sensiblement la même vitesse que la réaction en présence de tertiobutylate. Au contraire, pour l'homologue non substitué 6, la tertiobutanolyse a une vitesse négligeable par rapport à la réaction avec la base. D'autre part, l'analyse des produits formés montre que l'élimination présente une vitesse très supérieure à celle de la substitution concurrente dans 5. On note également la présence d'un faible pourcentage d'oléfine -2,3 accompagnant l'oléfine -3.4.

Ces résultats indiquent que le méthyle β exerce ici une influence analogue à celle observée pour la réaction de méthanolyse et l'action du méthylate-méthanol. Ainsi, le CH₃ β équatorial ralentit très fortement la formation de la paire d'ions. Par contre, le CH₃ β axial accélère le passage à l'espèce ionique et favorise l'élimination par rapport à la substitution. Cette analogie conduit à considérer que la tertiobutanolyse et l'action de t-BuO⁻K⁺/t-BuOH s'effectuent également suivant le schéma réactionnel 5 et que l'influence du CH₃ β a la même origine pour l'ensemble des réactions étudiées.†

On remarque cependant que les effets du groupe β sur la réactivité sont beaucoup plus importants lorsque le solvant est le tertiobutanol. Dans ce cas, l'introduction du CH₃ β peut rendre inerte le composé substitué (action de t-BuO⁻K⁺/t-BuOH sur 4); inversement, elle peut faire apparaître une réaction pour un dérivé dont l'homologue non substitué est inerte (tertiobutanolyse de 5). Cette plus grande influence du substituant proviendrait du fait que le tertiobutanol est un solvant plus encombrant et moins favorable à l'hétérolyse de C-OTs que le méthanol.

Ainsi, le pouvoir ionisant du tertiobutanol serait trop

* Valeur calculée comme précédemment, sachant qu'avec t-BuO⁻K⁺/t-BuOH, l'élimination de 6 s'effectue à 86% par départ de H-4 eq et à 14% par départ de H-4 ax.^{1b}

† Les résultats expérimentaux (cinétique, produits formés, stéréochimie) déterminés pour le tosylate équatorial non substitué 6, ne permettaient pas de confirmer ou d'exclure un équilibre conformationnel préalable au mécanisme E₁ i.p., mais, il nous avait paru probable qu'un passage en conformation flexible (dans la mesure où il permettait une élimination de stéréochimie anti) serait accompagné d'un processus E₂ classique plutôt que de la formation lente d'une paire d'ions, et ceci surtout pour les réactions effectuées en présence de base forte. Nous avons donc été amenés à proposer que les réactions E₁ i.p. s'effectuaient à partir de la forme chaise.¹ Cependant, les résultats rapportés ici nous conduisent à réviser cette hypothèse.

faible pour que l'hétérolyse de C-OTs puisse s'effectuer à partir d'une configuration équatoriale du groupe partant, c'est-à-dire $k_1 \neq 0$ dans la Fig 5 (l'hétérolyse est plus difficile, ainsi que nous l'avons déjà noté, pour un groupe équatorial que pour un groupe axial). La réaction ne pourrait donc avoir lieu qu'après un équilibre conformationnel préalable. La présence du méthyle β équatorial rendrait donc le dérivé 4 inerte en gênant le passage en conformation flexible et en introduisant, pour sa forme flexible, une inhibition stérique à l'assistance nucléophile du solvant.¹⁴ (Cette inhibition stérique étant d'ailleurs plus importante pour le tertio-butanol que pour le méthanol).

A partir de la forme flexible, non encombrée par un CH_3 β sur la face de la molécule opposée à celle du groupe partant, l'ionisation de C-OTs resterait encore très lente dans le tertio-butanol. Ceci rend compte du fait que 6 réagit en présence de tertio-butylate, alors qu'il est inerte dans la tertio-butanololyse. Le tertio-butylate interviendrait ici, à la fois comme sel dans l'étape lente, et comme base (ou nucléophile) dans l'étape rapide.¹⁵ Ce comportement se traduit d'ailleurs par l'obtention d'un ordre intermédiaire entre 1 et 2 pour 6 dans le milieu $\text{t-BuO}^-\text{K}^+/\text{t-BuOH}$; alors que, compte tenu du mécanisme E, i.p., on devrait observer un ordre 1. La présence du méthyle β axial dans 5 va accélérer la réaction, d'une part en déplaçant l'équilibre 3 vers la forme flexible, d'autre part, en permettant l'assistance anchimérique de l'hydrure tertiaire β dans l'étape d'ionisation de C-OTs. Dans ces conditions, la contribution de l'effet de sel de $\text{t-BuO}^-\text{K}^+$ sur la vitesse d'hétérolyse, devient négligeable, et on observe ainsi un ordre 1 pour 5 en présence de tertio-butylate et non plus un ordre intermédiaire. Il en résulte également que la tertio-butanololyse s'effectue à une vitesse voisine de la réaction avec la base.

Dans la tertio-butanololyse et l'action du tertio-butylate, le méthyle β exerce une influence dont le sens varie suivant sa position relative par rapport au groupe partant. Il apparaît donc (comme pour la méthanololyse et l'action de MeO^-Na^+) que les données relatives aux composés substitués 4 et 5 ne permettent pas de déterminer la différence de réactivité effective entre les deux processus d'élimination diéquatoriale et syn éq-axiale, car elles reflètent essentiellement l'influence du groupe β . Ainsi, l'étude exclusive de 4 et 5 nous aurait amenés à conclure que l'élimination diéquatoriale est beaucoup plus facile que l'élimination syn éq-axiale, avec $\text{t-BuO}^-\text{K}^+/\text{t-BuOH}$ (composé 4 inerte, réaction rapide pour 5 et formation de 92% d'oléfine -3-4). Or, l'étude du dérivé non substitué indique en fait que la différence de réactivité entre ces deux processus est seulement de 6 en faveur de l'élimination diéquatoriale dans ce système base-solvant.¹⁶

CONCLUSION

L'étude de la cinétique et des produits formés, dans différents milieux réactionnels, pour les méthyl tosylates 4 et 5, montre que la présence du substituant β ne modifie pas fondamentalement le mécanisme par rapport à l'homologue non substitué 6 (seule la structure de l'intermédiaire formé au cours de l'étape lente pouvant

varier dans certains cas). Par contre, le méthyle β exerce une influence importante sur la vitesse de formation de la paire d'ions intermédiaire et sur la nature des produits formés. Il apparaît de plus, que le sens de cette influence du groupe β dépend de sa position relative par rapport au groupe partant. Il en résulte que les rapports k diéquatorial/ k syn éq-ax. définis à partir des méthyl tosylates 4 et 5, ne permettent pas d'accéder à la différence de réactivité effective entre ces deux processus d'élimination, car ils reflètent essentiellement l'influence du CH_3 β . Ainsi, l'utilisation exclusive des composés substitués 4 et 5 nous aurait conduits à admettre l'existence de différences de réactivité entre l'élimination diéquatoriale et l'élimination syn éq-ax très nettement supérieures à celles qui interviennent en réalité pour l'homologue non substitué 6.

Un schéma réactionnel a été proposé pour rendre compte des diverses influences du groupe β et de leurs variations (Fig 5). Il en résulte que le méthyle β équatorial interviendrait en déplaçant l'équilibre conformationnel 3; d'autre part, dans la forme flexible, l'assistance nucléophile du solvant à la coupure de C-OTs serait inhibée par ce substituant. En ce qui concerne le méthyle β axial, sa présence déplacerait également l'équilibre 3 et permettrait l'assistance anchimérique de l'hydrure tertiaire β dans l'ionisation de C-OTs.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil Varian T60. Les spectres IR ont été déterminés dans CCl_4 avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer 257. Les chromatographies en phase vapeur ont été réalisées sur un appareil Perkin-Elmer F11, équipé d'un détecteur à ionisation de flamme (longueur des colonnes 10 pieds, diamètre 1/8 de pouce, phase stationnaire 10% sur chromosorb W60-80 Mesh).

Nous avons précédemment décrit la synthèse et l'identification des méthyl-3 bicyclo [4.2.0] octanols-4 trans épimères.⁹ Il en est de même pour les différentes oléfines et étheroxydes utilisés comme échantillons de référence dans l'analyse des produits formés.¹⁰

Préparation des méthyl tosylates

Ceux-ci sont obtenus, suivant la méthode classique,¹ à partir des méthyl alcools correspondants. Leurs caractéristiques physiques et spectroscopiques sont indiquées: Méthyl-4e toxyloxy-3e bicyclo [4.2.0] octane trans 4. $F = 53^\circ$ (pentane analyse en accord avec la formule brute. RMN (solvant CCl_4 ; δ en ppm; J en Hz; J^* = largeur à mi-hauteur). $\text{CH}(\text{OTs})$ multiplet, $\delta = 4.15$; $J^* = 20$; $i = 1$. CCH_3 , doublet, $\delta = 0.85$; $J = 6$; $i = 3$. $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, singulet, $\delta = 2.40$; $i = 3$. IR $\nu_{\text{C-C}}$ phényl = 1595 cm^{-1} ; $\nu_{\text{SO}_2} = 1170 \text{ cm}^{-1}$, 1185 cm^{-1} et 1370 cm^{-1} . Méthyl-4a toxyloxy-3e bicyclo [4.2.0] octane trans 5. $F = 57^\circ$ (pentane) relativement instable et se décomposant après quelques jours à température ambiante; par contre, le composé est stable en solution. RMN $\text{CH}(\text{OTs})$, multiplet, $\delta = 4.55$; $J^* = 17$; $i = 1$. CCH_3 , doublet, $\delta = 0.97$; $J = 7$; $i = 3$. $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$, singulet, $\delta = 2.45$; $i = 3$. IR $\nu_{\text{C-C}}$ phényl = 1595 cm^{-1} , $\nu_{\text{SO}_2} = 1175 \text{ cm}^{-1}$, 1185 cm^{-1} , 1365 cm^{-1} .

Etude cinétique

Les méthodes de détermination des constantes de vitesse d'ordre 1 sont identiques à celles décrites pour les réactions de l'homologue non substitué (voir références 1a et 1b). Il en est de même pour les conditions expérimentales; ainsi, la température de réaction est de $+45^\circ\text{C}$ pour la méthanololyse et l'action de

MeO⁻Na⁺/MeOH, alors qu'elle est de +65°C pour la tertibutanolise et l'action de t-BuO⁻K⁺/t-BuOH. Les concentrations initiales sont généralement de 0-07 M/l pour le tosylate et de 0-1 M/l pour MeO⁻Na⁺ (ou t-BuO⁻K⁺) quand la réaction est effectuée en présence de base.

Les réactions sont suivies jusqu'à un avancement réactionnel de 75% pour **5** et de 55% pour l'épimère peu réactif **4**.

Analyse des produits formés

Les réactions utilisées pour cette détermination sont effectuées dans les mêmes conditions expérimentales que les études cinétiques. Le temps de réaction est calculé de façon à ce que le tosylate de départ ait complètement réagi. Après extraction au pentane, la nature des produits formés est déterminée par étude RMN, IR et CPV (Apiezon L à 130°, Carbowax à 100° et QF, à 100°) en utilisant les alcools, les oléfines et les étheroxydes de référence.^{9,10} Les pourcentages relatifs des produits de la réaction sont ensuite calculés à partir des chromatogrammes et des spectres de RMN.

BIBLIOGRAPHIE

- ^{1a}C. Largeau, A. Casadevall et E. Casadevall, *Bull. Soc. chim.* 3912 (1972); ^bC. Largeau, A. Casadevall et E. Casadevall, *Bull. Soc. chim.* 3921 (1972)
- ²J. C. Jallageas, A. Casadevall et E. Casadevall, *Bull. Soc. chim.* 4321 (1968); D. Brunel, A. Casadevall, E. Casadevall et C. Largeau, *Bull. Soc. chim.* 1325 (1973)
- ³J. Sicher, *Angew. Chem. Intern. Ed.* 11, 200 (1972) et références citées
- ^{4a}C. L. Snyder et H. H. Chang, *Chem. Comm.* 114 (1969); ^bH. C. Brown et R. L. Klimisch, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 1430 (1966); ^cD. H. Froemdsdorf et M. E. MacCain, *Ibid.* 87, 3983 (1965); ^dC. H. DePuy, G. F. Morris, J. S. Smith et R. J. Smat, *Ibid.* 87, 2421 (1965); ^eS. J. Cristol et F. R. Stermitz, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 4692 (1960); ^fW. L. Mock, *Tetrahedron Letters* 475 (1972); ^gvoir cependant P. Caubere et G. Coudert, *Chem. Comm.* 1289 (1972)
- ⁵G. Biale, D. Cook, D. J. Lloyd, A. J. Parker, I. D. R. Stevens, J. Takahashi et S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 4735 (1971); C. H. DePuy, D. L. Storm, J. T. Frey et C. G. Naylor, *J. Org. Chem.* 35, 2746 (1970); T. Yoshida, Y. Yano et S. Oae, *Tetrahedron* 29, 5343 (1971)
- ⁶M. Pankova, J. Sicher, M. Tichy et M. C. Whiting, *J. Chem. Soc. B* 365 (1968); M. Tichy, J. Hapala et J. Sicher, *Tetrahedron Letters* 3739 (1969)
- ⁷F. G. Bordwell, J. Weinstock et F. Sullivan, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 4728 (1971)
- ⁸R. A. Snee, *Accounts Chem. Res.* 6, 46 (1973); K. Humski, V. Sendjarevic et V. J. Shiner, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 7722 (1973)
- ⁹E. Casadevall, C. Largeau, P. Moreau et M. Bouisset, *Tetrahedron* 29, 1865 (1973)
- ¹⁰C. Largeau, E. Casadevall et A. Casadevall, *Bull. Soc. chim.* (à paraître)
- ^{11a}R. Baker et K. L. Rabone, *J. Chem. Soc. B* 1599 (1970); ^bR. Baker, J. Hudec et K. L. Rabone, *Chem. Comm.* 197 (1969); ^cV. J. Shiner et J. G. Jewett, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 945 (1964) et 87, 1382 (1965); ^dvoir cependant J. E. Nordlander et T. J. MacCrary, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 5133 (1972)
- ¹²N. C. G. Campbell, D. M. Muir, R. R. Hill, J. H. Parish, R. M. Southam et M. C. Whiting, *J. Chem. Soc. B* 355 (1968)
- ¹³V. J. Shiner et J. G. Jewett, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 1384 (1965); J. Levisalles et J. P. Pete, *Bull. Soc. chim.* 2903 (1968); H. Tanida, S. Yamamoto et K. Takeda, *J. Org. Chem.* 16, 2792 (1973); voir aussi références 12, 11a et 11d
- ¹⁴J. E. Nordlander, R. R. Gruetzmacher, W. J. Kelly et S. P. Jindal, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 181 (1974); W. C. Dauben et J. L. Chitwood, *Ibid.* 90, 6876 (1968); A. Pross et R. Koren, *Tetrahedron Letters* 1949 (1974)
- ¹⁵H. C. Brown, *Accounts Chem. Res.* 6, 377 (1973); V. J. Shiner, R. D. Fisher et W. Dowd, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 7748 (1969); W. M. Schubert et P. H. Lefevre, *Ibid.* 91, 7746 (1969); T. W. Bentley, S. H. Liggero, M. A. Imhoff, P. v. R. Schleyer, *Ibid.* 96, 1971 (1974); H. Bodot, J. Jullien et M. Mousseron, *Bull. Soc. chim.* 1101 et 1110 (1958)
- ¹⁶D. V. Banthorpe, *Elimination reactions*, Elsevier, London, 1963
- ¹⁷R. Bucourt, *Bull. Soc. chim.* 1262 (1963); *Ibid.* 2080 et 2092 (1964); R. Bucourt et D. Hainaut, *Bull. Soc. chim.* 1366 (1965); B. L. Barnett et R. E. Davis, *Acta Crystallogr.* B26, 326 (1970); A. Aumelas, E. Casadevall et C. Largeau, *Tetrahedron* 30, 3897 (1974); voir aussi référence 1