

INFLUENCE DES INTERACTIONS DE TORSION DANS LES REACTIONS D'ADDITION SUR LES CYCLOHEXANONES. INTERPRETATION GENERALE DU DEROULEMENT STERIQUE DES REACTIONS DES HYDRURES OU DES ORGANOMAGNESIENS SUR LES CYCLOHEXANONES

M. CHEREST

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190 Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 8 June 1979)

Abstract—The addition of allyl and butenyl Grignard reagents to 4-*t*-butylcyclohexanone affords a greater proportion of the equatorial alcohols than is formed from the corresponding saturated Grignard reagents (propyl and *s*-butyl). In the case of the allyl Grignard reagent, the equatorial alcohol is the major product. Lithium aluminium hydride reduction in ether at 0° of *cis* and *trans* 4-*t*-butyl-2-methyl-cyclohexanone and *cis* and *trans* 4-*t*-butyl-2-chlorocyclohexanone affords mixtures of epimeric alcohols in ratios of equatorial to axial OH 8.4:1, 20:1, 4.2:1, and >70:1 respectively. These results fit in well with the view that polar interactions and torsional strain are both important in determining the steric course of the reaction.

L'addition des hydrures et des organomagnésiens sur les cyclohexanones a fait l'objet de nombreux travaux. Le déroulement stérique de la réduction est différent selon l'encombrement autour du carbonyle: les cyclohexanones encombrées conduisent préférentiellement à l'alcool axial, alors que les cyclohexanones peu encombrées conduisent préférentiellement à l'alcool équatorial.¹ Dauben *et al.*,² voir aussi Réf. 3 ont proposé pour les cyclohexanones encombrées le concept du "Steric Approach Control" qui suppose un état de transition proche des composés de départ, et le réactif arrivant du côté le moins encombré. Au contraire, pour les cyclohexanones peu encombrées, ils proposent le concept du "Product Development Control" qui suppose que l'état de transition ressemble suffisamment aux produits pour que les facteurs qui déterminent les stabilités relatives de ces produits soient ceux qui déterminent les stabilités relatives des états de transition. On trouvera une excellente discussion de ces concepts dans une revue récente.⁴

Le concept du "Steric Approach Control" a été largement accepté, mais le "Product Development Control" a été souvent critiqué.^{1,5-10} En effet, une telle variation dans l'état d'avancement des états de transition en fonction de l'encombrement semblait peu probable (d'ailleurs, des expériences utilisant l'effet isotopique du deutérium semblent infirmer cette variation¹¹); de plus, cela revenait à considérer les cyclohexanones comme une classe particulière de cétones.

Des interprétations différentes ont été avancées, en particulier, Kamernitzky et Akhrem¹ suggèrent que les moments dipolaires non compensés des liaisons C-H défavorisent l'attaque équatoriale, Richer³ a fait remarquer le rôle stérique que pourraient jouer les hydrogènes axiaux en 2 et 6 (face équatoriale); Marshall et Carroll⁶ ont aussi comparé le rôle stérique des hydrogènes axiaux en 3 et 5 (face axiale) en fonction de la longueur de la liaison qui se forme dans l'état de transition; Landor et Regan⁷ ont considéré que l'attaque se faisait toujours par la face équatoriale, soit sur la forme chaise, soit sur la forme croisée; plus récemment,

Levisalles *et al.* ont interprété la stéréochimie observée avec des cyclohexanones substituées par des groupes polaires successivement à l'aide du "Product Development Control"¹² puis par l'influence orbitalaire d'une liaison carbone-carbone substituée par un groupe polaire,¹³ enfin par hyperconjugaison ou effect inductif;¹⁴ Klein¹⁵ d'une part et Nguyen et Eisenstein¹⁶ d'autre part, ont proposé des interprétations basées sur les interactions orbitales entre réactif et substrat. Dans le mémoire précédent, nous avons précisé les facteurs qui, selon nous, régissent l'approche d'un réactif (hydrure ou magnésien) sur un dérivé carbonyle acyclique; dans celui-ci, nous montrerons que les cyclohexanones ne présentent pas de différences fondamentales et qu'avec les mêmes prémisses, nous pouvons fournir une explication cohérente de la stéréosélectivité observée. Cet article reprend et précise ce que nous avons publié en 1968 en collaboration avec Felkin.¹⁷

Les cétones acycliques ne présentent pas de conformations rigides et elles peuvent toujours adopter lors de l'approche d'un réactif, une conformation telle que celui-ci soit décalé (voir mémoire précédent). En revanche, le problème est simplifié avec les cyclohexanones qui sont sous forme chaise, car le réactif ne peut arriver que sur la face axiale ou sur la face équatoriale.

Nous supposons, comme précédemment, que l'état de transition est plutôt précoce et nous représenterons ces deux états avec le réactif arrivant non pas perpendiculairement au plan du carbonyle, mais légèrement en arrière (angle $R \dots C = 0 > 90^\circ$).^{16,18}

Nous voyons immédiatement que dans l'état de transition E[†] (attaque sur la face équatoriale) se développe une interaction de torsion entre le réactif et les hydrogènes en 2 et 6 (Ha), et que dans l'état de transition A[†] (attaque sur la face axiale) se développe une interaction stérique 1-3 diaxiale entre le réactif et les hydrogènes ou leurs substituants en 3 et 5. *Nous postulons que la stéréosélectivité de la réaction dépendra de l'importance relative de ces deux interactions.*

Nous allons maintenant examiner plus précisément ces

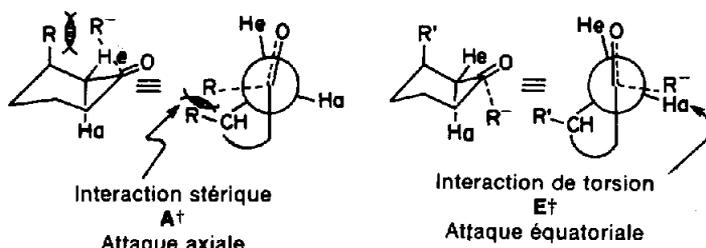


Schéma 1.

états de transition, d'abord en définissant leur géométrie sur un cas particulier, la *t*-butyl-4 cyclohexanone qui sert très souvent de modèle; ensuite en examinant des cyclohexanones substituées, afin de voir comment varient les interactions que nous venons de définir; enfin, nous exposerons les expériences que nous avons faites pour étayer cette interprétation.

EXAMEN DES ETATS DE TRANSITION

Cas de la t-butyl-4 cyclohexanone. L'examen aux rayons X¹⁹ de cette cétone a montré que l'angle dièdre entre l'hydrogène équatorial en 2 et le carbonyle est d'environ 12°. (Cet angle est marqué β dans l'état de transition E[‡] Schéma 2). Si l'on admet que dans l'état de transition, le réactif n'arrive pas perpendiculairement au plan du carbonyle, mais un peu en arrière, l'angle dièdre α entre le réactif et l'hydrogène en 2 (ou 6) doit être inférieur à 18°. De même, l'angle dièdre γ entre le réactif et la liaison C₂-C₃ du cycle dans l'état de transition A[‡] doit être inférieur à 42°. Si, lors de l'attaque axiale, le cycle s'aplatit,^{20,21} cet effet aura pour conséquence l'augmentation de l'angle γ , et donc la différence entre les angles α dans E[‡] et γ dans A[‡] s'accroîtra.

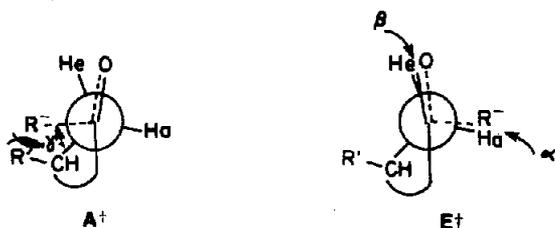


Schéma 2.

Ainsi, la stéréosélectivité d'une addition sur la *t*-butyl-4 cyclohexanone dépendra de l'importance de l'interaction de torsion sur la face équatoriale par rapport à l'importance de l'interaction stérique sur la face axiale; celle-ci variera évidemment avec la grosseur de R⁻. Par ailleurs, si R⁻ est petit (hydrure), on peut supposer que la charge négative portée par cet hydrure est stabilisée par la proximité des carbones C₃ et C₅ du cycle, ceux-ci jouant le rôle de groupe électrodonneur sur le carbonyle [voir notamment (22)].

Cas des cyclohexanones substituées.

Pour l'état de transition A[‡], on conçoit aisément que l'interaction stérique augmente lorsque R' passe de H à Me par exemple; mais que se passe-t-il si l'on remplace les hydrogènes He et Ha par des groupes polaires? Si He est remplacé par un groupe électroattracteur, sa position presque perpendiculaire aura peu d'effet sur l'arrivée

axiale du réactif; si Ha est remplacé par un groupe électroattracteur, sa position antipériplanaire au réactif favorisera l'arrivée de celui-ci.

Pour l'état de transition E[‡], deux interactions de torsion apparaissent entre le réactif et les hydrogènes axiaux en 2 (Ha). Ces interactions ont la particularité de ne pas être très sensibles à la grosseur des groupes portés par les liaisons éclipsées, tant que l'un de ces groupes est un hydrogène; c'est ainsi que la barrière de rotation de l'éthane n'est pas très différente de celle du propane [respectivement 2.9 et 3.4 kcal/mole²³]. En conséquence, cette interaction de torsion variera peu lors de l'addition de réactifs de tailles variées sur une cyclohexanone non substituée en 2. On peut aussi se demander s'il existe une gêne stérique entre les groupes R⁻ et Ha,² différente de l'interaction de torsion dont nous venons de parler. La valeur de la barrière de rotation du propane tend à prouver que non, et dans le cas particulier de la *t*-butyl-4 cyclohexanone, nous avons montré, à l'aide de la réaction avec le magnésien du bromure de γ -*t*-butylallyle que la face équatoriale présentait l'interaction stérique la plus faible de toutes les cétones examinées, y compris l'acétone.²⁴

Si l'hydrogène He est substitué par un groupe électroattracteur, sa position anticlinale au réactif n'est pas défavorable, par contre, si Ha est substitué par un groupe électroattracteur, une interaction importante et défavorable se développera.

Nous allons maintenant illustrer ce que nous venons de dire en examinant soit des résultats déjà connus, soit certaines expériences que nous avons réalisées entre les magnésiens allyliques et la *t*-butyl-4 cyclohexanone ainsi qu'avec la réduction des chloro-2 ou méthyl-2-*t*-butyl-4 cyclohexanones 3 et 6.

ADDITION D'ORGANO-MAGNÉSIENS ALLYLIQUES SUR LA *t*-BUTYL-4 CYCLOHEXANONE

La proportion d'attaque équatoriale augmente avec la taille du magnésien,¹ toutefois, la taille effective d'un réactif est difficile à évaluer et elle peut dépendre, outre de son rayon de van der Waals, de la solvation, de la longueur de la liaison R⁻-C₁ dans l'état de transition et du mécanisme selon lequel la partie nucléophile est transférée sur le carbone du carbonyle.

Ainsi, on peut penser que les magnésiens allyliques se comporteront comme des réactifs moins volumineux que les magnésiens saturés correspondants. En effet, dans l'état de transition S_E2 (Schéma 3) correspondant au magnésien saturé, le carbone qui se lie au carbonyle est relié à cinq atomes alors que dans l'état de transition S_E2²⁵ correspondant au magnésien allylique, ce carbone est relié à 4 atomes seulement. On s'attend donc à observer plus d'attaque axiale avec les magnésiens allyliques qu'avec les magnésiens saturés. C'est ce que l'on observe lorsqu'on oppose la *t*-butyl-4 cyclohexanone aux

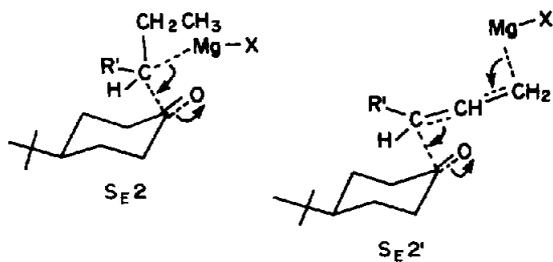


Schéma 3.

magnésiens du bromure d'allyle, de butényle, de propyle et de sec-butyle (Tableau 1 et Schéma 4).

La comparaison des résultats obtenus avec les magnésiens des bromures d'allyle et de propyle montre que le premier conduit bien à une plus grande proportion d'attaque axiale (alcool équatorial) que le second (ligne 1 et 4). Il est important de remarquer que (sauf à 35°) l'alcool équatorial est le produit majeur de la réaction avec le magnésien du bromure d'allyle. Or ce résultat ne peut être prévu, ni par la théorie du "Product Development Control"²² puisque c'est certainement l'alcool le moins stable, ni par celle du "Steric Approach Control"²² puisque cet alcool provient de l'attaque du réactif du côté axial, le plus encombré. Par contre, ce résultat est compatible avec nos hypothèses; en effet, l'interaction de torsion doit être à peu près la même avec le magnésien du bromure d'allyle et de propyle, mais comme le magnésien propylé est plus encombrant (mécanisme S_E2) que le magnésien allylé (mécanisme S_E2') l'interaction stérique du côté axial sera différente.

La comparaison des résultats obtenus avec les magnésiens du bromure de butényle et de *s*-butyle montrent que ceux-ci conduisent à moins d'attaque axiale que les précédents. Ceci se comprend puisque dans les états de transition S_E2 et S_E2' le groupe R' est maintenant égal à Me au lieu de H, ce qui a pour effet d'augmenter les interactions stériques dans ces états de transition. Cependant, tout comme précédemment, le magnésien allylique conduit à plus d'attaque axiale que le magnésien saturé correspondant.

Remarquons que les magnésiens allyliques symétriques conduisent à plus d'attaque axiale que les magnésiens mixtes. On peut penser que le remplacement du brome sur le magnésium par un groupe carboné rend le magnésien plus nucléophile et que la liaison qui se forme entre le magnésien et le carbonyle dans l'état de transition est plus longue,²⁶ ce qui diminue les effets stériques. Le même phénomène devrait se produire avec les magnésiens saturés symétriques, or nous observons un effet inverse. Nous supposons que dans ce cas, se superpose un effet stérique du groupe porté par le magnésium, car dans le mécanisme S_E2 , ce groupe est proche

Tableau 1. Rapport des alcools obtenus lors de l'addition de divers magnésiens sur la *t*-butyl-4 cyclohexanone dans l'éther

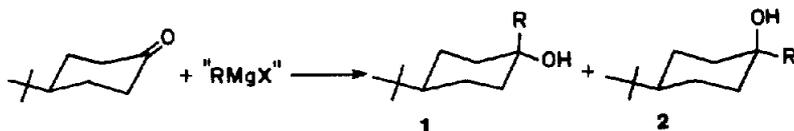
Magnésiens	t°	$\frac{\text{alcool équatorial}}{\text{alcool axial}}$
1 C_3H_7MgBr	0°	0.35
2 $(C_3H_7)_2Mg$	0°	0.17
3 C_3H_5MgBr	35°	1.00
4 "	0°	1.04
5 "	-40°	1.13
6 $(C_3H_5)_2Mg$	35°	1.22
7 "	0°	1.28
8 "	-30°	1.44
9 $\underline{s}\text{-C}_4\text{H}_9MgBr$	0°	~ 0.1
10 $(\underline{s}\text{-C}_4\text{H}_9)_2Mg$	0°	~ 0.06
11 C_4H_7MgBr	0°	0.36
12 $(C_4H_7)_2Mg$	0°	0.43

du centre réactionnel, contrairement au cas du mécanisme S_E2' .

Au cours de cette étude, nous avons aussi remarqué que les magnésiens saturés symétriques conduisaient à une plus forte proportion d'alcools d'addition que les magnésiens mixtes correspondants. Ce résultat est surprenant puisqu'on a montré²⁷ que le fait de rajouter du bromure de magnésium à un magnésien mixte avait le même effet.

REDUCTION DES METHYL-2 *t*-BUTYL-4 CYCLOHEXANONES *cis* ET *trans*

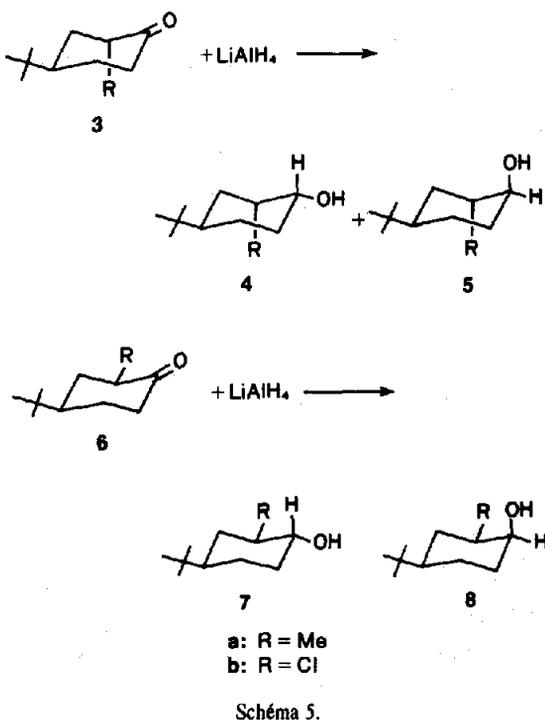
Lors d'une attaque équatoriale par un hydrure, si l'interaction, qui se développe entre le réactif et les hydrogènes axiaux en 2, est une interaction de torsion, le remplacement d'un de ces hydrogènes par un méthyle doit augmenter l'énergie de cette interaction d'une valeur au plus égale à la différence d'énergie entre les barrières de rotation du propane et de l'éthane, c'est-à-dire moins de 0.5 kcal/mole.²⁵ La réduction par $LiAlH_4$ de la *t*-butyl-4 diméthyl-2,2 cyclohexanone a déjà été étudiée. Le rapport des alcools (OH équatorial sur OH axial) n'est pas très différent de celui qu'on observe avec la *t*-butyl-4 cyclohexanone: 19⁵ et 15.7¹⁰ (à 0°) par rapport à 12²⁸ (à 0°). Par ailleurs, les vitesses de réduction de ces deux cétones par $Li(tBuO)_3AlH$ ont été mesurées (9), et les auteurs observent une faible diminution de la vitesse pour la cétone diméthylée, mais il n'est pas possible de séparer la contribution de l'effet inductif des méthyles des contraintes qu'ils engendrent. Il était donc inté-



- a: $R = -CH_2-CH=CH_2$
- b: $R = -CH_2-CH_2-CH_3$
- c: $R = -CH(CH_3)CH=CH_2$
- d: $R = -CH(CH_3)CH_2-CH_3$

Schéma 4.

essant d'étudier des cétones monométhylées. La réduction des *t*-butyl-4 méthyl-2 cyclohexanones **3a** et **6a** par l'hydrure de tributylétain a été comparée à celle de la *t*-butyl-4 cyclohexanone²⁹ et les auteurs ont calculé que l'énergie supplémentaire apportée par le méthyle axial était de 0.33 kcal/mole, soit de l'ordre de grandeur de l'interaction de torsion. De même, la réduction par LiAlH_4 de la *t*-butyl-4 éthyl-2-cyclohexanone *trans* **3** ($\text{R} = \text{Et}$) conduit à un rapport d'alcool très voisin de celui obtenu avec la *t*-butyl-4 cyclohexanone.³⁰ Pour notre part, nous avons étudié la réduction par LiAlH_4 des *t*-butyl-4 méthyl-2 cyclohexanones *cis* **6a** et *trans* **3a**.



Comparons le cas de la *t*-butyl-4 méthyl-2 cyclohexanone *trans* **3a** (Me axial) à celui de la *t*-butyl-4 cyclohexanone. Si nous admettons 0.5 kcal/mole pour valeur maximum de l'interaction de torsion supplémentaire due au méthyle ($\text{Ha} = \text{Me}$ dans Schéma 1), le rapport des alcools **4a/5a** doit être inférieur à 24. Nos résultats, rassemblés dans le Schéma 6, indiquent un rapport de 20 correspondant à une différence d'énergie de 0.3 kcal/mole seulement. Cette valeur est compatible avec une interaction de torsion, et non avec une interaction stérique où l'on s'attendrait à avoir un effet beaucoup plus important. Il est intéressant de remarquer que l'action du magnésien de l'iodure de méthyle sur cette cétone conduit à 20% d'attaque équatoriale;³¹ comparé à la *t*-butyl-4 cyclohexanone, ce résultat correspond à une différence d'énergie d'environ 0.9 kcal/mole. On aurait pu s'attendre à une interaction plus importante due aux deux méthyles vicinaux dans l'état de transition. Ce résultat tendrait à montrer, soit que les interactions stériques entre ces deux méthyles dans l'état de transition sont moins importantes qu'elles ne le sont dans la conformation éclipsée du butane par exemple, soit qu'une interaction polaire due au méthyle en 2 voir Réf. 22 favorise l'attaque du réactif de ce côté.

Dans le cas de la *t*-butyl-4 méthyl-2 cyclohexanone *cis* **6a**, un méthyle équatorial en α du carbonyle a un effet

très petit sur la stéréosélectivité de la réduction. Le rapport des alcools varie de 12 à 8.4. Cette variation représente une différence d'énergie de 0.2 kcal/mole; nous pensons que cette variation peut être due à un petit effet stérique du méthyle, ou plus vraisemblablement, à un effet conformationnel. Le méthyle éclipserait le carbonyle, et l'aplatissement du cycle qui en résulterait, favoriserait l'attaque équatoriale en diminuant les interactions de torsion.

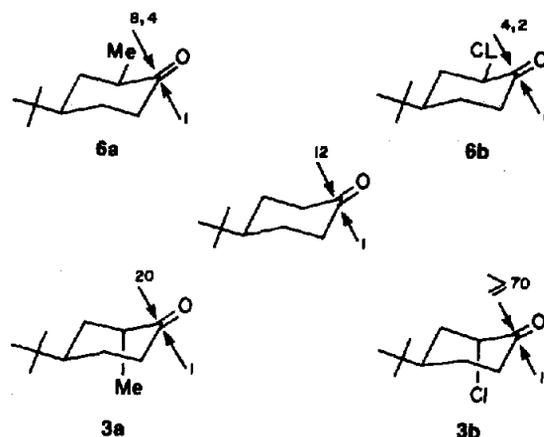


Schéma 6. Rapports des alcools obtenus lors de la réduction par LiAlH_4 dans l'éther à 0°, de *t*-butyl-4 cyclohexanones substituées en 2.

REDUCTION DES CHLORO-2 *t*-BUTYL-4 CYCLOHEXANONES *cis* ET *trans*

Si nous admettons qu'un groupe électro-négatif favorise la réaction s'il est antipériplan-naire au réactif (substitution de Ha dans l'état de transition A^*), la réduction de la chloro-2 *t*-butyl-4 cyclohexanone *trans* **3b** (Cl axial) doit conduire à beaucoup d'attaque axiale et très peu d'attaque équatoriale. Par contre, dans la réduction de la chloro-2 *t*-butyl-4 cyclohexanone *cis* **6b** (Cl équatorial), la position approximativement perpendiculaire du chlore par rapport au réactif ne devrait pas beaucoup influencer la stéréochimie. La réduction par NaBH_4 de ces cétones avait déjà été étudiée qualitativement,³² nous l'avons réexaminée avec l'hydrure de lithium et d'aluminium. La chloro-cétone *trans* **3a** (Cl axial) conduit presque exclusivement à la chlorhydrine **4b** provenant de l'attaque axiale, alors que la chloro-cétone *cis* **6b** (Cl équatorial) ne conduit qu'à 4.2 fois plus d'attaque axiale que d'attaque équatoriale. Ces résultats s'inscrivent bien dans le cadre de notre discussion et confirment que l'effet d'un chlore est bien supérieur à celui d'un méthyle. En particulier, la relativement faible proportion d'attaque axiale sur la chloro-cétone *cis* **6b** (Cl équatorial) est peut être due à une déformation du cycle afin d'éloigner le plus possible les dipôles $\text{C}=\text{O}$ et C_2-Cl .

CONCLUSION

L'hypothèse d'une interaction de torsion sur la face équatoriale des cyclohexanones permet d'expliquer facilement la réduction de la *t*-butyl-4 méthyl-2 cyclohexanone. La comparaison des résultats de la réduction de méthyl-2 ou chloro-2 *t*-butyl-4 cyclohexanones illustre bien l'importance des effets polaires dans ces réactions.

PARTIE EXPERIMENTALE

Action des magnésiens du bromure d'allyle, de propyle, de butényle et de *s*-butyle sur la *t*-butyl-4 cyclohexanone

Les colonnes employées en chromatographie en phase gazeuse (CPG) (détecteur à ionisation de flamme) sont les suivantes, le support étant la brique: A (10% diglycérol, 2 m); B 25% diglycérol-polypropylène glycol (90/10), 1,5 m; C (comme B, mais 5 m). Les spectres infra-rouges ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 137E.

Identification des alcools. Nous avons attribué la configuration axiale à l'isomère qui a le temps de rétention le plus faible sur colonne polaire en chromatographie en phase gazeuse³³ et qui présente en infra-rouge (en solution CS₂, longueur d'onde en μ) une bande vers 10,5 μ (C-O axial).³⁴ Nous avons attribué la configuration équatoriale à l'autre isomère, qui a le temps de rétention le plus long et qui présente en infra-rouge une bande vers 9,6 μ (C-O équatorial). Lorsqu'il se forme des alcools de réduction, ceux-ci ont été identifiés en comparant leurs temps de rétention avec ceux d'un mélange connu.

Les alcools obtenus avec les magnésiens allyliques ont de plus été hydrogénés et comparés avec ceux provenant de la réaction avec les magnésiens saturés correspondants.

Préparation des magnésiens. Toutes les expériences ont été effectuées sous azote. Les magnésiens propyle et *s*-butyle ont été préparés à la manière habituelle, les magnésiens du bromure d'allyle et de butényle ont été préparés à environ 0°, en ajoutant l'halogénure lentement, à l'aide d'un siphon.³⁵ Les magnésiens symétriques ont été préparés par précipitation dioxannique de l'halogénure de magnésium,³⁶ la couche étherée a été séparée par siphonnage sous azote.

Action du magnésien du bromure d'allyle sur la *t*-butyl-4 cyclohexanone. La cétone (1 g; 6,5 mmoles) dissoute dans l'éther est ajoutée à 0°, dans un appareil décrit dans le mémoire précédent, à 10 mmoles de magnésien en solution étherée. On hydrolyse avec une solution saturée de NH₄Cl. On lave (H₂O) et on sèche (MgSO₄). L'analyse chromatographique (colonne A) révèle deux pics d'alcools dans les proportions 49%, 51%. La distillation conduit à 1,3 g (5,7 mmoles, 89%) d'un mélange d'alcools, Eb₁₂ = 120–123° (litt Eb_{0,2} = 73–75°³⁷). Ces deux alcools recueillis sur colonne B, ont été identifiés comme étant respectivement l'allyl-1 *cis*-*t*-butyl-4 cyclohexanol 2a [(CPG), (IR = 8,3; 8,41; 10,05; 10,95 μ)] et l'allyl-1 *trans*-*t*-butyl-4 cyclohexanol, 1a [(CPG), (IR = 9,65; 10; 10,1; 11 μ)] F (pentane) = 50–51° (litt F = 50°³⁷).

Ces deux alcools (20 mg), hydrogénés séparément dans 5 ml de MeOH et 10 mg de PtO₂ Baker, ont donné deux nouveaux alcools dont les spectres IR et les temps de rétention sont identiques à ceux des alcools obtenus avec le magnésien du bromure de propyle.

Les expériences à 35° sont effectuées en faisant tomber goutte à goutte la solution de cétone dans la solution bouillante du magnésien. On obtient les deux alcools dans des proportions égales.

Les expériences à -40° sont effectuées dans le même appareil que précédemment. On ajoute à cette température un mélange éthanol-éther puis une solution saturée de NH₄Cl. On obtient les deux alcools dans les proportions 47%, 53%.

Les expériences avec le diallylmagnésien sont conduites de la même façon.

Action du magnésien du bromure de propyle sur la *t*-butyl-4 cyclohexanone. Même technique que pour le magnésien du bromure d'allyle à 0°. On obtient un mélange de quatre alcools dont les aires des pics en CPG (colonne A) sont dans les proportions 1,9%, 29,5%, 50,5%, et 18%. Les deux premiers ont le temps de rétention des *cis* et *trans* *t*-butyl-4 cyclohexanols. Les deux derniers alcools, recueillis sur colonne C, ont été identifiés comme étant respectivement le *cis*-*t*-butyl-4 propyl-1 cyclohexanol 2b [(CPG) (IR = 8,15; 8,4; 10,1; 10,56)] et le *trans*-*t*-butyl-4 propyl-1 cyclohexanol 1b [(CPG) (IR = 9,78; 10,14)].

Les expériences avec le dipropylmagnésien sont conduites de la même façon; on obtient un mélange de quatre alcools dont les aires des pics sont dans les proportions de 1,5%, 12,4%, 73,4% et 12,7%.

Action du magnésien du bromure de butényle sur la *t*-butyl-4

cyclohexanone. Même technique que pour le magnésien du bromure d'allyle à 0°. On obtient un mélange de deux alcools dans les proportions 73%, 27% (colonne A), qui, recueillis (colonne C), ont été identifiés comme étant respectivement le (méthyl-1 allyl)-1 *cis*-*t*-butyl-4 cyclohexanol 2c [(CPG) (IR = 8,12; 8,4; 10; 10,5; 10,62, 10,95)] et le (méthyl-1 allyl)-1 *trans*-*t*-butyl-4 cyclohexanol 1c [(CPG) (IR = 8,9; 9,2; 9,3; 10; 10,45; 10,94)]. Le mélange d'alcools obtenu est hydrogéné (PtO₂/MeOH). L'analyse chromatographique du nouveau mélange obtenu révèle deux petits pics supplémentaires (moins de 0,5%) ayant les temps de rétention des alcools obtenus par action du magnésien du bromure de *n*-butyle sur la *t*-butyl-4 cyclohexanone.

Les expériences avec le dibuténylmagnésium sont conduites de la même façon, on obtient un mélange des mêmes alcools dans les proportions 70%, 30%.

Action du magnésien du bromure de *s*-butyle sur la *t*-butyl-4 cyclohexanone. Même technique que pour le magnésien du bromure d'allyle à 0°. On obtient un mélange de quatre alcools dont les aires des pics (colonne A) sont dans les proportions 4,9%, 89%, 5,5%, 0,6%. Les deux premiers ont les temps de rétention des *cis* et *trans* *t*-butyl-4 cyclohexanols. Les deux derniers ont les temps de rétention des deux alcools majoritaires obtenus par hydrogénation catalytique du mélange obtenu avec le magnésien du bromure de butényle.

Les expériences avec le di-*s*-butylmagnésium sont conduites de la même façon; on obtient un mélange des mêmes alcools dont les aires des pics représentent successivement 3%, 61,4%, 33,6%, 2%.

Reduction des *t*-butyl-4 méthyl-2 cyclohexanones *cis* et *trans*

Les colonnes employées en chromatographie en phase gazeuse (CPG) (détecteur à ionisation de flamme) sont les suivantes: A (10% diglycérol sur brique, 2 m); B 7% "Craig" (poly[succinate de butanediol]) sur cérite, 3 m; C (id. à B, mais 6 m); D 20% diglycérol-polyéthylène glycol (90/10), sur brique, 5 m; E (20% polypropylène glycol 425 sur brique, 1,5 m).

Préparation des *t*-butyl-4 méthyl-2 cyclohexanones *cis* et *trans*. (a) L'hydrogénation³⁸ (pression initiale 100 bars) à température ambiante, de 10 g (61 mmoles) de *t*-butyl-4 méthyl-2 phénol dissous dans 120 ml d'acide acétique, en présence de 200 mg de PtO₂, Adams conduit à 9,1 g (53 mmoles, 87%), d'un mélange d'alcools, Eb₂₂ = 120–125°. On dissout 4,5 g (26 mmoles) de ce mélange dans 10 ml d'éther, et on ajoute goutte à goutte une solution composée de 2,8 g de Na₂Cr₂O₇, 2 ml de H₂SO₄ conc. et 15 ml d'eau, et on agite pendant 4 hr. On isole 3,47 g (20 mmoles, 78%) d'une mélange de cétones *cis* et *trans*, Eb₂₀ = 115–117°, dont l'analyse par CPG (colonne A) montre qu'il est constitué à 93% d'isomère *cis* 6a (Me équatorial) et 7% de l'autre isomère [identifiés par comparaison des temps de rétention avec ceux d'un mélange connu^{39b}].

(b) 3,47 g (26 mmoles) de ce mélange de cétones, 2,9 g (41 mmoles) de pyrrolidine et un cristal d'acide *p*-toluenesulfonique sont chauffés dans le benzène pendant 4 h, le ballon étant muni d'un séparateur d'eau. On agite 2 g de l'énamine (Eb₂₁ = 130–170°) obtenue avec un mélange d'éther et d'eau pendant 15 mn, puis on ajuste le pH vers 8 avec de l'acide acétique, on laisse 10 mn, puis on lave à l'eau jusqu'à neutralité.³⁹ La distillation conduit à un mélange de cétones, Eb₂₀ = 117–118°, constitué (colonne A) de 40% d'isomère *cis* et 60% de *trans*. Par chromatographie préparative (colonne D) on obtient un mélange contenant 82% de cétone *trans* 3a (Me axial).

Reduction de la *t*-butyl-4 méthyl-2 cyclohexanone *cis* 6a. 0,2 g (1,2 mmole) du mélange de cétones contenant 93% d'isomère *cis* est réduit, à 0°, par une solution étherée de 1,2 mmole de LiAlH₄ dans l'appareil décrit dans le mémoire précédent. L'analyse (colonne B) du mélange d'alcools obtenus, révèle trois pics ayant respectivement les temps de rétention du *cis*-*t*-butyl-4 *cis*-méthyl-2 cyclohexanol 8a (10%), du *trans*-*t*-butyl-4 *trans*-méthyl-2 cyclohexanol 7a (83%) et du *trans*-*t*-butyl-4 *cis*-méthyl-2 cyclohexanol 4a (7%). Les deux premiers alcools sont recueillis par CPG préparative (colonne E).

(a) *Cis*-*t*-butyl-4 *cis*-méthyl-2 cyclohexanol 8a: F (sublimé) = 77–78,5°, identifié (IR et CPG) à un échantillon authentique, F = 78–79°.^{33c}

(b) *Trans-t-butyl-4 trans-méthyl-2 cyclohexanol 7a*: F (sublimé) = 58–59°, identifié (IR et CPG) à un échantillon authentique F = 72–73°.^{33c} Ce composé est dimorphe: le point de fusion de notre échantillon passe de 58–59° à 72–73° après sublimation avec une amorce de l'échantillon F = 72–73°.

Réduction de la t-butyl-4 méthyl-2 cyclohexanone trans 3a. 0.2 g (1.2 mmole) du mélange de cétones contenant 82% d'isomère *trans* 3a est réduit (1.2 mmole de LiAlH₄) à 0° dans l'éther. L'analyse (colonne C) du mélange d'alcools obtenu révèle 4 pics ayant respectivement les temps de rétention (déterminé à partir d'échantillons authentiques^{33c}) du *cis-t-butyl-4 cis-méthyl-2 cyclohexanol 8a* (1.8%) et du *trans-t-butyl-4 trans-méthyl-2 cyclohexanol 7a* (16.5%) venant de la cétone 6a avec le méthyl équatorial, puis le *cis-t-butyl-4 trans-méthyl-2 cyclohexanol 5a* (3.7%) et le *trans-t-butyl-4 cis-méthyl-2 cyclohexanol 4a* (78.2%). Seul cet alcool a pu être obtenu pur par CPG préparative (colonne E).

Trans-t-butyl-4 cis-méthyl-2 cyclohexanol 4a: F (sublimé) = 61–63°, identifié (IR et CPG) à un échantillon authentique F = 60–62°.^{33c}

Réduction des t-butyl-4 chloro-2 cyclohexanones cis et trans

Les analyses chromatographiques sont effectuées avec un appareil à détecteur à ionisation de flamme, sur une colonne de 2 m contenant 10% de diglycérol sur briques.

Préparation des t-butyl-4 chloro-2 cyclohexanones cis 6b et trans 3b. Ces chlorocétones ont été préparées selon Réf. 40, par action du chlore sur la t-butyl-4 cyclohexanone dans l'acide acétique. Les deux épimères sont séparés par distillation, et purifiés par cristallisation pour l'isomère *cis* 6b, F (pentane) = 52–53° Litt⁴⁰ F = 58.5–59.5°, et par chromatographie sur gel de silice pour l'isomère *trans* 3b (liquide, ne se conserve pas).

Réduction de la t-butyl-4 chloro-2 cyclohexanone cis 6b. 0.5 g (2.6 mmoles) de cétone *cis* 6b est réduit (2 mmoles de LiAlH₄) à 0° dans l'éther. L'analyse chromatographique révèle deux pics dans les proportions 19%, 81%. Ces deux chlorhydrines sont séparées par chromatographie sur alumine.³²

(a) *Cis-t-butyl-4 cis-chloro-2 cyclohexanone 8b* (premier pic): F (après distillation) = 39–41°, litt F (sublimé) = 48.5–49.5°^{32a} et F = 44–45°.^{32b} Le spectre IR de ce composé correspond à celui décrit.^{32a}

(b) *Trans-t-butyl-4 trans-chloro-2 cyclohexanol 7b* (deuxième pic): F (sublimé, puis cristallisé dans le pentane) = 47.5–48°; litt F (pentane) = 68–69°^{32a} et F = 48–49°.^{32b} Le spectre IR de ce composé correspond à celui décrit.^{32a}

Réduction de la t-butyl-4 chloro-2 cyclohexanone trans 3b. 0.5 g (2.6 mmoles) de cétone *trans* 3b fraîchement préparée est réduit (2 mmoles de LiAlH₄) à 0° dans l'éther. L'analyse chromatographique du mélange obtenu révèle trois pics dont les deux premiers (environ 20%) ont les temps de rétention des chlorhydrines provenant de la réduction de la cétone *cis* 6b présente comme impureté dans la cétone *trans* 3b. Le troisième pic correspond à la chlorhydrine *cis* 4b qui est purifiée par cristallisation (pentane).

Trans-t-butyl-4 cis-chloro-2 cyclohexanol 4b: F (pentane) = 73–75°; litt F = 76–77°^{32a} et F = 76°.^{32b} Le spectre IR de ce composé correspond à celui décrit.^{32a}

Environ 100 mg du mélange de chlorhydrines provenant de cette expérience sont traités par 5 ml de NaOH 0.2 M pendant 4 minutes à température ambiante afin de transformer l'éventuelle chlorhydrine 5b en époxyde; le mélange est ensuite acidifié par H₂SO₄ 10% et traité de la façon habituelle. L'analyse chromatographique révèle un pic ayant le temps de rétention des époxy-1,2 t-butyl-4 cyclohexane;⁴¹ la surface de ce pic représente environ 0.7% de la surface du pic de la chlorhydrine inchangée. Si on ajoute à cette valeur celle correspondant au pic du t-butyl-4 cyclohexanol *cis* (0.7%) (pouvant provenir de la réduction de l'époxyde qui se serait formé à partir de la chlorhydrine *trans* di-axiale 5b, on déduit que la réaction conduit à au moins 98.6% de *trans-t-butyl-4 cis-chloro-2 cyclohexanol 4b*.

Remerciements—Nous remercions vivement le Dr H. Felkin pour de longues et fructueuses discussions. Les échantillons des quatre t-butyl-4 méthyl-2 cyclohexanols nous ont été aimablement fournis par le Professeur J. Sicher.

REFERENCES

- 1 A. V. Kamernitzky et A. A. Akhrem, *Tetrahedron* **18**, 705 (1962).
- 2 W. G. Dauben, G. F. Fonken et D. S. Noyce, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2579 (1956).
- 3 H. C. Brown et H. R. Deck, *Ibid.* **87**, 5620 (1965).
- 4 D. C. Wigfield, *Tetrahedron* **35**, 449 (1979).
- 5 J. C. Richer, *J. Org. Chem.* **30**, 324 (1965).
- 6 J. A. Marshall et R. D. Carroll, *Ibid.* **30**, 2748 (1965).
- 7 S. R. Landor et J. P. Regan, *J. Chem. Soc. C* 1159 (1967).
- 8 D. Cabaret, G. Chauvière et Z. Welvart, *Tetrahedron Letters* 4109 (1966); 549 (1968).
- 9 J. Klein, E. Dunkelblum, E. L. Eliel et Y. Senda, *Ibid.* 6127 (1968).
- 10 E. L. Eliel et Y. Senda, *Tetrahedron* **26**, 2411 (1970).
- 11 D. C. Wigfield et D. J. Phelps, *Can. J. Chem.* **50**, 338 (1972).
- 12 A. Calvet et J. Levisalles, *Tetrahedron Letters* 2157 (1972).
- 13 C. Agami, A. Kazakos et J. Levisalles, *Ibid.* 2035 (1975).
- 14 C. Agami, A. Kazakos et J. Levisalles, *Ibid.* 4073 (1977).
- 15 J. Klein, *Tetrahedron* **30**, 3349 (1974).
- 16 Nguyen Trong Anh et O. Eisenstein, *Tetrahedron Letters* 155 (1976); *Nouveau Journal de Chimie* **1**, 61 (1977).
- 17 M. Chérest et H. Felkin, *Tetrahedron Letters* 2205 (1968).
- 18 H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, J. M. Lehn et G. Wipff, *Tetrahedron* **30**, 1563 (1974).
- 19 A. Lectard, A. Lichanot, F. Metras, J. Gaultier et C. Hauw, *J. Mol. Structure* **34**, 113 (1976).
- 20 J. Huet, Y. Maroni-Barnaud, Nguyen Trong Anh et J. Seyden-Penne, *Tetrahedron Letters* 159 (1976).
- 21 M. P. Doyle, C. C. McOsker, N. Ball et C. T. West, *J. Org. Chem.* **42**, 1922 (1977).
- 22 M. Chérest, H. Felkin, P. Tacheau, J. Jacques et D. Varch, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 372 (1977).
- 23 J. P. Lowe, *Progress in Physical Organic Chemistry* **6**, 1 (1968).
- 24 M. Chérest, H. Felkin et C. Frajerman, *Tetrahedron Letters* 379 (1971); M. Chérest et H. Felkin, *Ibid.* 383 (1971).
- 25 M. Gielen et J. Nasielski, *Bull. Soc. Chim. Belges* **71**, 32 (1965); H. Felkin et G. Roussi, *Tetrahedron Letters* 4153 (1965).
- 26 H. Felkin, C. Frajerman et Y. Gault, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 75 (1966).
- 27 C. G. Swain et H. B. Boyles, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 870 (1951); E. T. McBec, O. R. Pierce et J. H. Higgins, *Ibid.* **74**, 1736 (1952).
- 28 P. T. Lansbury et R. E. Max Leay, *J. Org. Chem.* **28**, 1940 (1963).
- 29 J. P. Quintard et M. Pereyre, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1950 (1972).
- 30 J. P. Battioni et W. Chodkiewicz, *C. R. Acad. Sci. Paris* **C271**, 1390 (1970).
- 31 J. Ficini et A. Maujean, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 219 (1971).
- 32 N. A. Le Bel et R. F. Czaja, *J. Org. Chem.* **26**, 4768 (1961); P. Moreau, A. Casadevall et E. Casadevall, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2013 (1969).
- 33 W. J. Houlihan, *J. Org. Chem.* **17**, 3860 (1962); R. Romers et K. Kochloff, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **28**, 46 (1963); F. Šipoš, J. Krupicka, M. Tichý et J. Sicher, *Ibid.* **27**, 2079 (1962).
- 34 R. A. Pickering et C. C. Price, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 4931 (1958); W. Huckel et J. Kurz, *Ann. Chem.* **637**, 33 (1960); M. C. Deschamps, A. Marchand et J. Valade, *C. R. Acad. Sci. Paris* **C265**, 232 (1967).
- 35 M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1475 (1958).
- 36 R. Kullmann, *C. R. Acad. Sci. Paris* **231**, 866 (1950).
- 37 P. Picard et J. Moulins, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3377 (1973).
- 38 J. C. Richer et G. Perrault, *Can. J. Chem.* **43**, 18 (1965).
- 39 H. J. Schaeffer et V. K. Gain, *J. Org. Chem.* **29**, 2595 (1964); S. Karady, M. Lenfant et R. E. Wolff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2472 (1965); B. J. L. Huff, F. N. Tuller et D. Caine, *J. Org. Chem.* **34**, 3070 (1969).
- 40 N. L. Allinger, J. Allinger, L. A. Friberg, R. F. Czaja et N. A. Le Bel, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 5876 (1960).
- 41 J. Sicher, F. Šipoš et M. Tichý, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **26**, 847 (1961).