

SUR LA DOUBLE ÉNOLISATION DE LA DIMÉTHYL-3,3 CYCLOHEXANONE

J. CHAMPAGNE,¹ H. FAVRE, D. VOCELLE,² ET Mlle I. ZBIKOWSKI

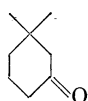
Département de chimie, Université de Montréal, Montréal, Québec

Reçu le 13 août 1963

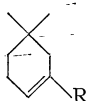
RÉSUMÉ

On montre dans cet article, par l'étude des acétates énoliques et des ène-pyrrolidines de la diméthyl-3,3 cyclohexanone, par la mise en équilibre des diméthyl-3,3 et diméthyl-4,4 cyclohexènes et par l'oxydation nitrique de la diméthyl-3,3 cyclohexanone que l'énolisation de la diméthyl-3,3 cyclohexanone est double et qu'elle se fait de préférence dans la direction opposée aux groupes méthyles, le rapport entre les isomères formés étant de 3 à 1. De plus la diméthyl-4,4 cyclohexanedione-1,3 s'énolise aussi de préférence avec la double liaison C=C en 1,2 donc éloignée des groupes méthyles.

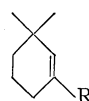
La diméthyl-3,3 cyclohexanone présente, selon la bibliographie, la particularité de ne réagir qu'en position 6, que l'on fasse agir le brome sur la cétone (1), l'acrylonitrile sur l'énamine correspondante (2) (méthode de Stork), le formiate d'éthyle (3) ou l'iodure de méthyle (4) sur le sel sodé de la cétone. Ceci peut être dû à deux causes: soit que l'énolisation ne se donne que vers la position 6 seulement pour donner l'énol, l'énamine, ou l'énolate, IIa, IIb, ou IIc respectivement, soit que l'énolisation soit double pour donner les énols, énamines, et énolates IIa, b, c et IIIa, b, c, un encombrement stérique empêchant la réaction de se faire ensuite en α du groupe *gem*-diméthyle. Nous avons voulu trancher cette question, en stabilisant la double liaison énolique par la formation d'un acétate énolique ou d'une énamine et en mettant en évidence la présence d'un ou de deux composés d'énolisation; pour fins de comparaison, nous avons mis à l'équilibre le diméthyl-4,4 cyclohexène (IIe) et le diméthyl-3,3 cyclohexène (IIIe). Dans une discussion nous mettrons en parallèle les résultats ainsi obtenus, l'oxydation nitrique de la diméthyl-3,3 cyclohexanone et finalement l'énolisation de la diméthyl-4,4 cyclohexanedione-1,3.



I



IIa, R = —OH
IIb, R = —NC₄H₉
IIc, R = —O⁻
IId, R = —OCOCH₃
IIf, R = —H



IIIa
IIIb
IIIc
IIId
IIIe

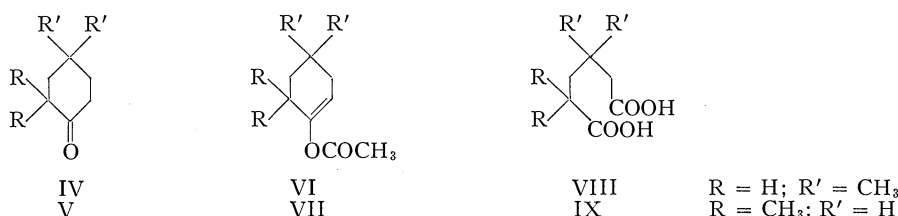
Les acétates énoliques de la diméthyl-3,3 cyclohexanone

En faisant réagir la diméthyl-3,3 cyclohexanone (I) avec l'acétate d'isopropényle en présence d'acide sulfurique concentré, selon Dauben et ses collaborateurs (5), nous avons obtenu deux acétates énoliques, mis en évidence par chromatographie en phase gazeuse, dans le rapport de 62-38%. Ils se séparent facilement par chromatographie en phase gazeuse à l'échelle du gramme; l'acétate de diméthyl-5,5 cyclohexényle (IId) est identifié par son spectre de RMN: triplet à τ 5.1 p.p.m.; J 4 c.p.s.; l'acétate de diméthyl-3,3 cyclohexényle (IIId) présente un singulet comme attendu, à τ 4.9. Les bandes caractéristiques

¹Boursier de l'Office de la Recherche Scientifique de la Province de Québec, 1959.

²Boursier de l'Office de la Recherche Scientifique de la Province de Québec, 1960.

des acétates énoïques, dans l'infrarouge, sont à 1754 cm^{-1} et 1751 cm^{-1} pour *II*d et *III*d respectivement. Le spectra de RMN du mélange *II*d-*III*d permet d'établir que l'acétate *II*d représente 62% du mélange. Une corroboration chimique de ces résultats a été faite de la manière suivante: les acétates purs *II*d et *III*d ont été ozonolysés; les acides diméthyl-3,3 et diméthyl-2,2 adipiques *VIII* et *IX* respectivement obtenus ont été estérifiés par le diazométhane et les diesters caractérisés et dosés par CPG. Les diesters de référence ont été préparés à partir des acides *VIII* et *IX* qui sont connus (6) et que nous avons préparés par ozonolyse des acétates énoïques *VI* et *VII* issus respectivement de la diméthyl-4,4 et de la diméthyl-2,2 cyclohexanone *IV* et *V*. L'acétate énoïque de la diméthyl-4,4 cyclohexanone (un seul est attendu) se forme sans difficultés; celui de la diméthyl-2,2 ne se forme pas complètement: il est toujours accompagné de la cétone de départ.



Une autre manière de former des acétates énoïques est de traiter la cétone par de l'anhydride acétique et de l'acide perchlorique aqueux dans un mélange de tétrachlorure de carbone et de benzène (7, 8). Appliquée à la diméthyl-3,3 cyclohexanone cette méthode a conduit aux deux acétates énoïques *II*d et *III*d, dans un rapport de 73-27%, mais la réaction n'est pas complète, 12% de cétone de départ se retrouvant à côté des acétates énoïques.

Il nous a semblé intéressant de mettre en évidence les modes de contrôle ("cinétique et thermodynamique") de ces deux modes opératoires. A cet effet nous avons traité chaque acétate énoïque pur *II*d et *III*d par l'acétate d'isopropényle et l'acide sulfurique; dans chaque cas l'acétate énoïque est inchangé. Il n'y a pas de changement si l'on ajoute en plus de l'acétone. Lorsque l'acétate énoïque *II*d est traité par l'acétate d'isopropényle et l'acide sulfurique en présence de diméthyl-3,3 cyclohexanone, l'acétate *II*d se forme, mais dans des proportions strictement équivalentes à la quantité de diméthyl-3,3 cyclohexanone présente dans le mélange. Nous tirons la conclusion que le contrôle est cinétique lorsque la cétone est traitée par l'acétate d'isopropényle et l'acide sulfurique concentré.

En revanche, lorsque l'acétate énoïque *III*d est traité par de l'anhydride acétique et de l'acide perchlorique aqueux (78%) nous retrouvons 10% de diméthyl-3,3 cyclohexanone et 90% du mélange des acétates énoïques *II*d et *III*d dans les proportions de 75-25%, soit le mélange que l'on obtient à partir de la diméthyl-3,3 cyclohexanone elle-même. Nous tirons la conclusion que le contrôle est ici "thermodynamique".

Les ène-pyrrolidines de la diméthyl-3,3 cyclohexanone

L'action de la pyrrolidine sur la diméthyl-3,3 cyclohexanone a déjà été décrite par l'un de nous (2). Le produit brut a été ozonolysé, puis saponifié, et finalement traité par le diazométhane: la CPG a révélé les deux diesters méthyliques des acides diméthyl-3,3 et diméthyl-2,2 adipiques (*VIII* et *IX*). Du rapport 80-20% de ces diesters, nous concluons que les deux ène-pyrrolidines *II*b et *III*b se trouvaient présentes dans le mélange des énamines et qu'elles étaient dans ces proportions. Nous considérons, d'après Stork et ses collaborateurs (9), que les deux ène-pyrrolidines sont à l'équilibre.

Mise en équilibre des diméthyl-4,4 et 3,3 cyclohexènes

Nous avons déterminé la position d'équilibre des diméthyl-4,4 et diméthyl-3,3 cyclohexènes (IIe et IIIe). En traitant chacun de ces composés par de l'acide *p*-toluène sulfonique dans de l'acide acétique glacial (10, 11) nous avons obtenu, par dosage en chromatographie en phase gazeuse, les résultats du Tableau I. Les mélanges d'isomérisation sont très complexes (cf. partie expérimentale): si nous admettons toutefois qu'au bout de 257 heures les hydrocarbures éthyléniques IIe et IIIe sont à l'équilibre, bien qu'ils disparaissent progressivement au cours de l'isomérisation, nous obtenons un ΔF de -0.73 – 0.78 kcal/mole, le diméthyl-4,4 cyclohexène étant le plus stable. Turner,* par l'étude des chaleurs d'hydrogénation, a trouvé que le ΔH entre ces hydrocarbures est de 1.0 kcal/mole, le diméthyl-4,4 étant le plus stable également.

TABLEAU I
Isomérisation des diméthyl-4,4 et diméthyl-3,3 cyclohexènes

Durée (heures)	Isomérisation du diméthyl-3,3 cyclohexène IIIe			Isomérisation du diméthyl-4,4 cyclohexène IIe		
	1	17	257	1	17	257
Pourcentage de diméthyl-3,3 et diméthyl-4,4 cyclohexènes, IIIe et IIe, retrouvés	47.0	14.0	9.0	53.0	19.0	7
Composition du mélange en % de IIIe et IIe retrouvés						
IIIe	62	30	26	26	33	27
IIe	38	70	74	74	67	73

DISCUSSION ET COROLLAIRES

Les résultats précédents, rangés au Tableau II, montrent une prépondérance de composé à double liaison *loin* des groupes *gem*-diméthyles dans les mélanges d'acétates énoïques, d'ène-pyrrolidines et dans les diméthyl-4,4 et diméthyl-3,3 cyclohexènes à l'équilibre.

TABLEAU II
Pourcentages d'isomères d'énolisation de la diméthyl-3,3 cyclohexanone

Composés	Isomères obtenus		R =
	II	III	
Acétates énoïques (contrôle cinétique)	62%	38%	—OCOCH ₃
Acétates énoïques (à l'équilibre)	73%	27%	—OCOCH ₃
Ene-pyrrolidines (à l'équilibre)	80%	20%	—NC ₄ H ₈
Enols de la diméthyl-3,3 cyclohexanone (par oxydation nitrique)	78%	22%	(—OH)

Turner et Garner (13) ont très bien résumé les arguments qui rendront une double liaison plus stable dans une position que dans l'autre dans des composés alicycliques: on ne peut encore trancher définitivement entre l'hyperconjugaison et les facteurs conformationnels. L'hyperconjugaison stabilisera plus le diméthyl-4,4 cyclohexène (deux groupes —CH₂—) que le diméthyl-3,3 cyclohexène (un seul groupe —CH₂—). Si l'on avance au

*Communication orale faite au 139ième Congrès de l'American Chemical Society (12).

contraire les facteurs conformationnels seuls, la seule explication valable pour le moment (10) est que l'hydrogène en position 2 cause une interaction non liée défavorable avec le groupe méthyle quasi-équatorial (14) en position 3 (Fig. 1), défavorisant ainsi le diméthyl-3,3 cyclohexène par rapport au diméthyl-4,4 cyclohexène: dans cette dernière molécule les interactions créées par les groupes méthyles axial et équatorial en position 4 avec les hydrogènes en position 5, qui sont gauches dans une conformation demi-chaise (Fig. 2), sont moins défavorables que l'interaction décrite pour le diméthyl-3,3 cyclohexène. Il est cependant très difficile de faire un choix entre les interactions non liées pour dire avec

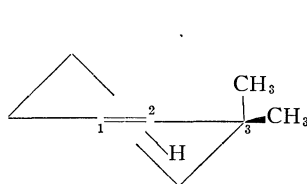


FIG. 1.

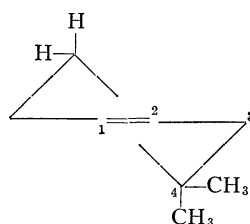


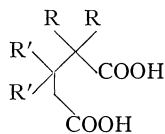
FIG. 2.

certitude que le diméthyl-4,4 cyclohexène est plus stable, par l'effet de ces seules interactions non liées, que le diméthyl-3,3 cyclohexène.

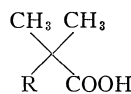
Pour ce qui est de la réactivité de ces doubles liaisons énolique et énaminique nous discuterons deux cas.

1. La cyanoéthylation des énamines IIb et IIIb. Nous avons montré (2) qu'une seule cétone cyanoéthylée résulte de l'action de l'acrylonitrile sur le mélange de ces deux énamines: tout se passe comme si l'énamine IIb réagissait seule pour donner la diméthyl-5,5 cyanoéthyl-2 cyclohexanone. Le refus de réagir de l'énamine IIIb peut être attribué à un encombrement stérique dû au groupe *gem*-diméthyle. Nous reviendrons sur la nature de cet encombrement stérique, qui a été mis en évidence par Conia et ses collaborateurs (15), dans une prochaine publication.

2. L'oxydation nitrique de la diméthyl-3,3 cyclohexanone. Nous l'avons conduite dans l'acide nitrique concentré bouillant et obtenu 70% des acides diméthyl-2,2 et diméthyl-3,3 adipiques (IX et VIII) dans le rapport de 22-78%, à côté des acides diméthyl-2,2, et diméthyl-3,3 glutariques (X et XI), de l'acide diméthyl-2,2 succinique (XII), et de l'acide diméthyl malonique (XIII). Tous ces acides ont été caractérisés en chromatographie en phase gazeuse, sous forme d'esters méthyliques. Nous avons vérifié que dans les mêmes conditions d'oxydation, la diméthyl-2,2 cyclohexanone (V) ne conduit qu'à quatre des diacides issus de la diméthyl-3,3 cyclohexanone, les diacides VIII et XI ne pouvant se former et la diméthyl-4,4 cyclohexanone ne conduit qu'à cinq des diacides de la diméthyl-3,3 cyclohexanone, le diacide IX ne pouvant se former.



X, R = CH₃; R' = H
XI, R = -H; R' = -CH₃



XII, R = -CH₂COOH
XIII, R = -COOH

On avance que l'oxydation nitrique se fait sur l'énol (ou les énols) correspondant à la cétone (16, 17, 18). Les énols de la diméthyl-3,3 cyclohexanone seraient ainsi formés dans

le rapport IIa—78%/IIIa—22%, très voisin de celui que nous décrivons pour les acétates énoïques IIId/IIIId, les ènes-pyrrolidines IIb/IIIb et les diméthyl-4,4 et diméthyl-3,3 cyclohexènes à l'équilibre IIe/IIIe (Tableau II). Il n'y aurait pas d'empêchement stérique du groupe *gem*-diméthyle dans l'oxydation nitrique.

Toutefois les travaux de van Asselt et van Krevelen (19, 20) sur l'oxydation nitrique à basse température, qui ne se fait qu'en présence d'acide nitreux et passe par des isonitroso cétones, montrent que l'oxydation sur l'énol est pour le moins un point de vue très simplifié. Selon eux, il faudrait admettre que les isonitroso cétones A et B (Fig. 3) se formeraient dans le rapport de 22–78% et qu'il se formerait encore d'autres nitroso cétones, par exemple C. Nous travaillons ici avec l'hypothèse que l'oxydation nitrique à température élevée est semblable à l'oxydation à basse température, ce qui n'est pas prouvé.

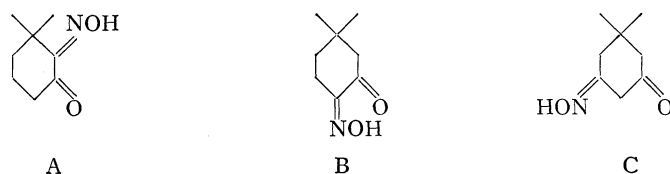
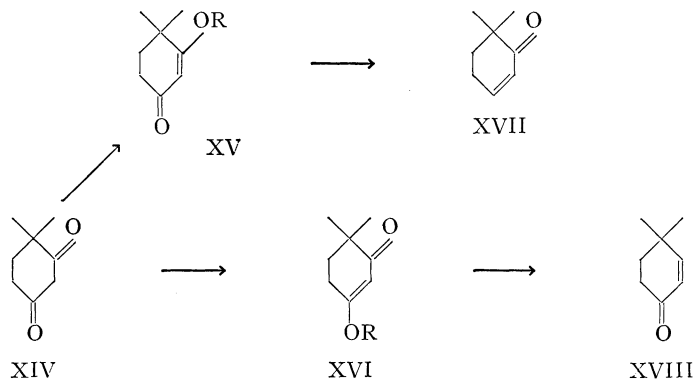


FIG. 3.

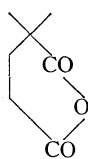
En définitive, pour prévoir l'isomère principal résultant de l'oxydation nitrique d'une cétone, il semble que l'on puisse continuer à dire que tout se passe comme si l'énol (ou les énoles) étaient oxydés.

Nous décrivons maintenant un travail qui est un corollaire de ce que nous venons d'étudier et qui porte sur la diméthyl-4,4 cyclohexanedione-1,3 (XIV). Cette cétone peut conduire à deux céto-énols (XV, XVI, R = H), dans lesquels la double liaison énoïque reflète la double énoïlisation de la diméthyl-3,3 cyclohexanone. Bien que nous ayons dans les céto-énols XV et XVI un groupe carbonyle qui doit certainement affecter la géométrie et les tensions internes de ces molécules, nous avons trouvé que la dicétone XIV s'énolise doublement et dans le rapport 35/65%—XV/XVI, donc dans le même sens que l'énolisation de la diméthyl-3,3 cyclohexanone, c'est-à-dire plus de double liaison loin des groupes méthyles. Nous avons montré ceci en stabilisant les céto-énols sous forme de céto-éthers XV to XVI (R = CH₃) par réaction avec le diazométhane; par le méthode maintenant classique de Frank et Hall (21), le mélange de ces céto-éthers a été réduit par l'hydruure de lithium et d'aluminium en diméthyl-4,4 et -6,6 cyclohexène-2 ones (XVIII et XVII),

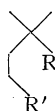


qui ont été réduites à leur tour en diméthyl-4,4 et -2,2 cyclohexanones (IV et V). Ce sont ces cétones saturées que nous avons dosées par chromatographie en phase gazeuse: nous avançons que leur rapport reflète le rapport des éthers céto-énoliques et ce rapport celui des céto-énols de la dicétone XIV, car nous admettons avec Tamm et ses collaborateurs (22) que le diazométhane réagit avec les céto-énols conformément à leurs vitesses de formation à partir de la dicétone.

La diméthyl-4,4 cyclohexanedione-1,3 (XIV) a été préparée selon la méthode classique (23) de cyclisation d'un méthyl-céto-ester; la séquence XIX $\rightarrow$ XX $\rightarrow$ XXI $\rightarrow$ XXII $\rightarrow$ XIV illustre cette synthèse. La dicétone XIV n'a pas donné une bonne analyse carbone-hydrogène, mais les céto-éthers correspondants l'ont fait. Leur preuve de structure découle essentiellement du fait de leur transformation en diméthyl-2,2 et diméthyl-4,4 cyclohexanones.



XIX



XX, R = COOEt; R' = COOH
 XXI, R = COOEt; R' = COCl
 XXIII, R = COOEt; R' = COCH₃

PARTIE EXPERIMENTALE*

Les spectres infrarouges ont été déterminés à l'aide d'un spectrophotomètre Perkin-Elmer, modèle 21, double faisceau, prisme de chlorure de sodium.

Les analyses par chromatographie en phase gazeuse (CPG) ont été réalisées à l'aide d'un appareil "Kromotog" de Burrell Corporation, modèle K-2, et les séparations préparatoires à l'aide d'un appareil "Prep/Partitioner" de Fisher, modèle 24. Sauf indications contraires, les colonnes sont en verre, diamètre intérieur 6 mm.

Les analyses élémentaires ont été effectuées par C. Daesslé, Organic Microanalyses, Montréal, et W. Manser, ingénieur, Herrliberg (Suisse).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN), ont été pris avec un Spectromètre modèle A-60 de Varian. Les déplacements chimiques, τ , sont exprimés en parties par million (p.p.m.) du champs total. On utilise le tétraméthylsilane comme référence interne. Les constantes de couplage des spins J sont exprimées en cycles par seconde (c.p.s.).

1. Diméthyl-2,2, -3,3, et -4,4 cyclohexanones

Ces cétones ont été préparées par de nombreuses méthodes; nous décrivons brièvement ici les méthodes que nous avons mises en œuvre; elles permettent de préparer des cétones en grande quantité et d'une pureté de $99.6 \pm 0.2\%$, déterminée par CPG sur des colonnes de glycéril (20% sur brique), à température de 110° .

Diméthyl-2,2 cyclohexanone.—La méthode de Bailey et Madoff est très appropriée (24).

Diméthyl-3,3 cyclohexanone.—Pour préparer cette cétone à grande échelle nous recommandons la méthode suivante. Réduire le dimédon en diméthyl-3,3 cyclohexanol selon la méthode (25). Oxyder cet alcool: on prépare une solution de 210 g de bichromate de potassium dans 1100 ml d'eau à laquelle on ajoute, lentement, 254 ml d'acide sulfurique conc. Cette solution est ajoutée goutte à goutte à 203 g d'alcool en solution dans 417 ml d'acide acétique glacial. La température ne doit jamais dépasser 0° . On extrait par de l'éther et isole à la manière habituelle 191.2 g de cétone, p.é. $120-122^\circ$ sous 142 mm (rendement de l'oxydation: 95.5%).

Diméthyl-4,4 cyclohexanone.—Cette cétone se prépare très bien, en grande quantité, par réduction catalytique sur palladium-carbonate de calcium selon (26) de la diméthyl-4,4 cyclohexène-2-one préparée selon (27). Elle fond à $38-40^\circ$. On donne p.f. $39-40^\circ$ (28) et $38-41^\circ$ (29).

2. Acétates énoïques

2.1. Acétates énoïques de la diméthyl-3,3 cyclohexanone (IIId et IIIId)

2.11. Méthode I (5)

18 ml d'acétate d'isopropényle et 0.08 ml d'acide sulfurique concentré sont ajoutés à 5.2 g de diméthyl-3,3 cyclohexanone. Le mélange est chauffé à reflux sous atmosphère d'azote pendant 1 heure, après quoi 6 ml

*Les p.f. ont été déterminés en tubes capillaires, à l'aide d'un thermomètre étalonné avec des composés purs de p.f. connus.

de solvant sont distillés sous pression réduite à environ 400 mm en maintenant constamment une atmosphère d'azote dans le ballon. Le résidu refroidi est dissous dans l'éther et lavé successivement avec une solution glacée de NaOH 2% et de l'eau saturée de NaCl jusqu'à neutralité. La phase étherée est séchée sur du Na₂SO₄ anhydre, l'éther est évaporé sous une colonne de Widmer et le résidu est distillé: p.é. 102–103° à 34 mm, $n_D^{26.5}$: 1.4498, rendement 90%.

La chromatographie en phase gazeuse sur une colonne de 2.5 mètres de polyester succinique de Craig, 20% sur Kromat FB, temp. 158°, débit 50 ml par min. He, indique la présence de deux acétates énoliques, III_d et II_d, dans des proportions de 38% et 62% respectivement; III_d est élué avant II_d: temps de rétention, 19.5 et 23 minutes. Une colonne de 2.5 mètres de Carbowax 20M, 20% sur Chromosorb P, temp. 154°, débit environ 50 ml par min. He, conduit au même résultat. L'analyse par RMN (tétrachlorure de carbone) indique la présence des deux composés: 38% de l'acétate III_d et 62% de l'acétate II_d.

Le mélange brut a été séparé en ses constituents II_d et III_d par chromatographie en phase gazeuse préparative. On injecte le mélange dans un appareil "Fisher Prep/Partitioner" modèle 24.

Les conditions utilisées sont les suivantes: (a) 4 colonnes de 50 cm chacune, chargées de Chromosorb P sur lequel est adsorbé 20% de Carbowax 20M. (b) Températures: colonnes, 142°; "flash evaporator", 230°; cellule, 200°. (c) Pression à l'entrée des colonnes: 18 livres par p.c., azote.

Après deux passages sur les colonnes, chacune des fractions recueillies est distillée et la chromatographie en phase gazeuse analytique indique l'homogénéité des échantillons.

Acétate de diméthyl-3,3 cyclohexényle (III_d).—Calculé pour C₁₀H₁₆O₂: C, 71.39; H, 9.58%. Trouvé: C, 71.60; H, 9.28%. Le spectre I.R. révèle des bandes à 1689 cm⁻¹ et 1751 cm⁻¹ (liquide pur); n_D^{23} : 1.4501. RMN: singulet, 5.1.

Acétate de diméthyl-5,5 cyclohexényle (II_d).—Calculé pour C₁₀H₁₆O₂: C, 71.39; H, 9.58%. Trouvé: C, 71.15; H, 9.47%. Le spectre I.R. révèle des bandes à 1691 cm⁻¹ et 1754 cm⁻¹ (liquide pur); n_D^{23} : 1.4510. RMN: triplet, τ 4.9; J = 4 c.p.s.

2.12. Méthode II (8)

Une solution glacée de 6 ml d'anhydride acétique et 8 gouttes d'acide perchlorique 78% est ajoutée à une solution refroidie de 434 mg de diméthyl-3,3 cyclohexanone dans 80 ml de benzène et 30 ml de tétrachlorure de carbone. Le tout est agité à la température de la pièce pendant 4 heures et abandonné pour la nuit. On ajoute alors de l'eau glacée et du CCl₄ et la phase organique est lavée avec une solution de NaHCO₃ 5% et avec de l'eau saturée de NaCl, séchée sur le Na₂SO₄ anh. et les solvants sont distillés. Le résidu brut foncé est chromatographié en phase gazeuse comme en 2.11 (sur Carbowax 20M). La proportion des acétates énoliques est de 27% de l'acétate III_d et 73% de l'acétate II_d, et le mélange contient environ 12% de cétone de départ.

2.2. Acétate de diméthyl-6,6 cyclohexényle (VII)

A 2 g de la diméthyl-2,2 cyclohexanone on ajoute 9 ml d'acétate d'isopropényle et 0.04 ml d'acide sulfurique concentré. On isole comme rapporté en 2.11, après la distillation, un liquide incolore avec un rendement de 68%, p.é. environ 126° à 150 mm. La chromatographie en phase gazeuse sur polyester succinique de Craig semble indiquer la présence de 20% de cétone de départ. Le spectre I.R. a des bandes à 1707 cm⁻¹ (cétone non réagie), 1755 et 1696 cm⁻¹ (acétate énolique). Ce mélange n'a pas été analysé. Un temps de chauffage de 2 et 3 heures ne permet pas d'obtenir l'acétate exempt de cétone de départ.

2.3. Acétate de diméthyl-4,4 cyclohexényle (VI)

La diméthyl-4,4 cyclohexanone (4.91 g) est transformée en acétate énolique VI par la méthode rapportée en 2.11. On obtient 5.1 g d'un liquide incolore (78% du rendement théorique), p.é. 104–105° à 105 mm, $n_D^{26.5}$: 1.4512. Le spectre I.R. a des bandes à 1690 et 1748 cm⁻¹ (liquide pur). Calculé pour C₁₀H₁₆O₂: C, 71.39; H, 9.58%. Trouvé: C, 71.72; H, 9.66.

3. Ozonolyse des acétates énoliques

3.1. Méthode générale

On dissout 1.6 g d'acétate énolique dans 75 ml d'éther de pétrole (p.é. 30–38°) exempt d'alcènes, on refroidit la solution dans un bain de glace sèche et d'acétone et on fait passer dans cette solution, en maintenant la réfrigération, un courant d'oxygène contenant environ 3% d'ozone jusqu'à obtention de la coloration bleue caractéristique d'un excès d'ozone (durée de l'opération: environ une heure et demie). On évapore alors l'éther de pétrole, en faisant passer un courant d'azote, sous un léger vide, et au résidu on ajoute 18 ml d'eau, 18 ml d'acétate d'éthyle, 18 ml d'acide acétique glacial, et 6 ml de peroxyde d'hydrogène à 30%. On agite pendant la nuit à la température ambiante. Les solvants sont évaporés en chauffant sous vide de 11 mm à une température ne dépassant pas 100°. On dissout le résidu brut dans de l'éther et on ajoute à cette solution refroidie, une solution étherée de diazométhane jusqu'à coloration jaune persistante. L'éther est évaporé et le résidu chromatographié en phase gazeuse: colonne de 1 mètre, polyester succinique de Craig 15% sur Kromat FB; débit de l'éluant (hélium), environ 50 ml à la minute; température 162°. Dans ces conditions le diester méthylique de l'acide diméthyl-2,2 adipique est élué au bout de 10.5 minutes, celui de l'acide diméthyl-3,3 adipique au bout de 14.2 minutes.

3.2. Ozonolyse de l'acétate énoïque III_d

Selon le mode général d'opération 3.1, 300 mg de l'acétate sont ozonolysés. La chromatographie en phase gazeuse du diester final ne donne qu'un pic, superposable à celui obtenu plus loin en 3.4.

3.3. Ozonolyse de l'acétate énoïque II_d

500 mg de l'acétate II_d sont ozonolysés suivant le mode général d'opération 3.1. La chromatographie en phase gazeuse du diester final ne révèle qu'un pic, superposable à celui obtenu plus bas en 3.5.

3.4. Ozonolyse de l'acétate énoïque VII

1.24 g de l'acétate énoïque VII (préparé en 2.2 et contenant 20% de diméthyl-2,2 cyclohexanone) sont traités par l'ozone suivant le mode général 3.1. Après l'évaporation des solvants (suivant l'oxydation de l'ozonide) et un séchage sous vide, l'acide diméthyl-2,2 adipique ne se solidifie pas. Le p.f. rapporté est de 89–90° (6). L'acide brut est alors méthylé et la chromatographie en phase gazeuse du produit final indique un pic majeur (10.5 minutes d'élution) et une impureté de l'ordre de 5%.

3.5. Ozonolyse de l'acétate énoïque VI

2.5 g de l'acétate de diméthyl-4,4 cyclohexényle, préparé en 2.3, sont ozonolysés suivant le mode général 3.1. Après l'évaporation des solvants qui suit l'oxydation par H₂O₂, le résidu est séché sous vide. Le diacide brut est recristallisé dans le chloroforme et l'éther de pétrole, p.f. 85.5–87° (litt. (6) 86–87°). L'acide diméthyl-3,3 adipique VIII est méthylé par le diazométhane et le diester ne fournit qu'un pic en chromatographie en phase gazeuse. (14.2 minutes d'élution).

4. Mises en équilibre des acétates énoïques de la diméthyl-3,3 cyclohexanone

4.1. Mise en équilibre de l'acétate de diméthyl-3,3 cyclohexényle III_d par un mélange anhydride acétique-acide perchlorique

Environ 150 mg de l'acétate énoïque III_d sont dissous dans 40 ml de benzène et 15 ml de CCl₄. A cette solution refroidie on ajoute une solution glacée de 3 ml d'anhydride acétique et 4 gouttes d'acide perchlorique 78%. Le mélange est ensuite traité de la même façon que lors de la préparation des acétates énoïques à partir de la diméthyl-3,3 cyclohexanone (voir plus haut, section 2.12). La chromatographie en phase gazeuse indique la présence d'environ 10% de diméthyl-3,3 cyclohexanone et 90% d'acétates énoïques dans un rapport de 25% de III_d et 75% de II_d.

4.2. Essai de mise en équilibre par l'acétate d'isopropényle - acide sulfurique

4.2.1. A partir de l'acétate de diméthyl-3,3 cyclohexényle III_d

A 600 mg de l'acétate de diméthyl-3,3 cyclohexényle (III_d) on ajoute 2 ml d'acétate d'isopropényle et 0.01 ml d'acide sulfurique concentré et le mélange est chauffé à reflux pendant 75 minutes sous atmosphère d'azote, après quoi environ 30% du solvant est distillé sous pression légèrement réduite. Le produit est extrait de la même façon que lors de la préparation des acétates énoïques à partir de la diméthyl-3,3 cyclohexanone (voir plus haut, 2.11). La chromatographie en phase gazeuse indique que le composé de départ III_d est resté inaltéré.

On a repris la même expérience en ajoutant 200 mg d'acétone au produit de départ mais ceci n'amène aucune isomérisation de l'acétate de départ.

4.2.2. A partir de l'acétate de diméthyl-5,5 cyclohexényle (II_d)

600 mg de l'acétate énoïque II_d sont traités de la même façon que l'acétate III_d (cf. 4.2.1). La chromatographie en phase gazeuse du produit final indique que c'est l'acétate de départ inchangé.

4.2.3. A partir de l'acétate énoïque III_d en présence de la cétone I

Un mélange de 82 mg de diméthyl-3,3 cyclohexanone (I) et 132 mg d'acétate de diméthyl-3,3 cyclohexényle (III_d) dans 1 ml d'acétate d'isopropényle et 0.005 ml de H₂SO₄ concentré, est traité suivant le même mode opératoire qu'à la section 4.2.1. La chromatographie en phase gazeuse du produit brut révèle la présence de 71.5% de l'acétate III_d et 28.5% de l'acétate II_d.

Ces pourcentages représentent: acétate III_d = 132 mg au départ + 40.6 mg formés à partir de la cétone; et acétate II_d = 68.7 mg formés à partir de la cétone. La cétone a donc engendré les acétates II_d/III_d dans le rapport 62.8/37.2. Nous concluons de ceci que l'acétate de départ III_d ne s'est pas isomérisé et que la cétone a donné les acétates énoïques II_d/III_d comme en 2.11.

5. Oxydation nitrique des diméthyl-2,2, -3,3, et -4,4 cyclohexanones

La cétone (1.5 g) est ajoutée lentement à 6.0 ml d'acide nitrique concentré chauffé à reflux (30). Après l'addition on laisse refluer pendant 10 minutes puis on évapore l'acide nitrique en chauffant. Le résidu jaune, très visqueux, n'est pas purifié. On le dissout dans l'éther et on ajoute à cette solution refroidie, une solution étherée de diazométhane jusqu'à ce que l'évolution d'azote cesse et la coloration jaune persiste. Le solvant est évaporé sur bain-marie et le produit brut est chromatographié en phase gazeuse, sur polyester succinique de Craig (15% sur Kromat FB, température 162°, hélium 50 ml par min.

Les acides diméthyl malonique (XIII), diméthyl-2,2 succinique (XII), diméthyl-3,3 glutarique (XI), et diméthyl-2,2 glutarique (X) ont été obtenus de la Maison Aldrich Chemical Co., Inc. Les diesters méthyliques correspondants ont été préparés en ajoutant une solution étherée de diazométhane à une solution étherée

TABLEAU III
Oxydation nitrique des cétones I, IV, et V

Cétone de départ	Diacides obtenus et temps de rétention (minutes) des diesters méthyliques correspondants					
	XIII 2.3	XII 3.8	XI 6.4	X 7.3	IX 10.5	VIII (diacides) 14.2 (minutes)
I	+	+	+	+	22%	78%
IV	+	+	+	+		+
V	+	+		+	+	

de chacun des acides. Les esters des acides diméthyl-2,2 et -3,3 adipiques (IX et VIII) ont été préparés plus haut (cf. 3.4 et 3.5).

Les composants des mélanges indiqués au Tableau III ont été identifiés en faisant des mélanges avec les produits connus qui dans chaque cas, se superposent avec un des composants d'un mélange d'oxydation.

Seul le rapport des acides diméthyl-2,2 et -3,3 adipiques a été déterminé: il est de 22/78 (Tableau III). On remarque qu'à partir de la diméthyl-4,4 cyclohexanone, l'acide diméthyl-2,2 adipique (IX) ne se forme pas et à partir de la diméthyl-2,2 cyclohexanone, les acides diméthyl-3,3 adipique (VIII) et diméthyl-3,3 glutarique (XI) ne se forment pas. Nous n'avons pas dosé chaque constituant dans chaque mélange: en première approximation, en calculant simplement les surfaces de chaque pic, l'acide IX à partir de la cétone V, VIII à partir de IV, et les acides IX et VII à partir de I, représentent environ 70% du mélange brut.

6. Ozonolyse des ène-pyrrolidines IIIb et IIb

On effectue l'ozonolyse sur 1 g du mélange des énamines IIb et IIIb, préparé selon (2) suivant la méthode générale 3.1. Après l'évaporation des solvants (qui suit l'oxydation par H_2O_2) le produit brut est saponifié en chauffant à reflux pendant 4 heures avec 20 ml de solution de NaOH 10%. Une forte odeur de pyrrolidine se dégage. La solution refroidie est acidifiée avec l'acide chlorhydrique concentré, jusqu'au bleu Congo, et on extrait avec de l'éther. La phase étherée est lavée à l'eau saturée de NaCl et séchée sur le sulfate de sodium anhydre. Le solvant est évaporé et les acides bruts sont méthylés avec une solution étherée de diazométhane. Après l'évaporation de l'éther, le résidu est chromatographié en phase gazeuse comme en 3.1: les deux diesters des acides IX et VIII sont présents dans un rapport de 20% et 80% respectivement.

7. Isomérisation des diméthyl-3,3 et diméthyl-4,4 cyclohexènes

7.1. Diméthyl-3,3 cyclohexène (IIIe)

On chauffe à l'ébullition à reflux pendant 20 heures, 2.2 g de diméthyl-2,2 cyclohexanol (31), 20 ml de toluène anhydre, et 1.0 g de sodium coupé en petits morceaux. On refroidit à 0°, enlève l'excès de sodium avec des pincettes, et ajoute 50 ml d'éther anhydre puis 3.3 g de sulfure de carbone fraîchement distillé; il n'y a pas de précipitation de sel sodé. On ajoute alors 6.3 g d'iodure de méthyle dans 20 ml de méthanol anhydre et chauffe à l'ébullition à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement à 0°, on extrait par de l'éther et isole à la manière habituelle 6.9 g (rendement 81.2%) de xanthogénate, p.é. 102° sous 1.4 mm, $n_D^{26} = 1.5390$.

Le xanthogénate (6.9 g) est ajouté goutte à goutte dans un ballon de Claisen, contenant des anneaux de verre et chauffé à 270°. Le diméthyl-3,3 cyclohexène brut qui distille est redistillé: p.é. 113–114° sous 740 mm, $n_D^{21} = 1.4447$ (on donne (32): $n_D^{20} = 1.4426$). Cet hydrocarbure est homogène en chromatographie en phase gazeuse: colonne 5 mètres, 5 mm de diamètre interne, 35% de β,β' -oxydipropionitrile sur Kromat-FB, température 55°, hélium 40 ml par minute; temps d'élution: 32 minutes.

7.2. Diméthyl-4,4 cyclohexène (IIe)

Par la méthode 7.1 décrite plus haut, on transforme le diméthyl-4,4 cyclohexanol (27) en diméthyl-4,4 cyclohexène, p.é. 115° sous 740 mm. $n_D^{26} = 1.4383$, homogène en chromatographie en phase gazeuse (temps d'élution dans les conditions décrites en 7.1: 36 minutes). On donne (33): $n_D^{20} = 1.4414$; (34): $n_D^{20} = 1.4435$.

7.3. Isomérisation des diméthyl-3,3 et diméthyl-4,4 cyclohexènes (IIIe et IIe)

Ces deux hydrocarbures furent isomérisés selon la méthode de Cope (11).

Dans chaque cas, 360 à 390 mg de l'hydrocarbure en question furent dissous dans 10 ml d'acide acétique glacial en présence de 1.0 g d'acide *p*-toluène sulfonique. Le mélange fut porté à reflux sous une atmosphère d'azote pendant 1, 17, et 257 heures. A la fin du chauffage, les produits de la réaction sont extraits par de l'éther de pétrole. Cette solution est lavée par de l'eau, jusqu'à neutralité puis séchée. L'éther de pétrole est distillé (colonne de Widmer). L'analyse par chromatographie en phase gazeuse comme plus haut en 7.1, permet à la fois d'identifier les produits de réaction et de calculer les proportions relatives de chacun des deux isomères. Les résultats sont rapportés au Tableau I. L'isomérisation des deux hydrocarbures donne naissance à un mélange fort complexe d'hydrocarbures (au moins 8) et d'acétates (au moins 4), comme le

montrent la chromatographie en phase gazeuse sur colonne de Ucon Polar (20% sur Kromat FB, 2.5 mètres, T: 85° pour les hydrocarbures et 137° pour les acétates) et la spectroscopie infrarouge.

8.1. Diméthyl-4,4 cyclohexanedione-1,3 (XIV)

L'anhydride diméthyl-2,2 glutarique, p.f. 38–40° (on donne (35) 38.5°), 5 g, est porté à l'ébullition à reflux dans 5 ml de méthanol. On reprend par de l'éther, extrait par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium 10%, acidifie la solution aqueuse, extrait par de l'éther, sèche et évapore l'éther. On recueille, par distillation, 11.7 g de mono-ester XX, p.é. 120° sous 1.6 mm, $n_D^{24} = 1.4395$. Rendement 85.2%.

On agite pendant 15 heures, à température de la pièce, 16.5 g de mono-ester XX et 14.4 g de chlorure de thioyle (30% d'excès). Par distillation on obtient 17.4 g de chlorure d'acide XXI, p.é. 70° sous 1.2 mm; rendement 97%.

A une solution, refroidie à 0°, de bromure de méthyle magnésium (formée à partir de 4.5 g de magnésium, 30.0 g de bromure de méthyle liquide et 150 ml d'éther) on ajoute 19 g de chlorure de cadmium anhydre en l'espace de 20 minutes, puis on agite à température de la pièce durant 45 minutes. On évapore 100 ml d'éther, puis ajoute 150 ml de benzène anhydre. Le mélange est porté à l'ébullition à reflux. On interrompt le chauffage, ajoute aussi rapidement que possible 17.4 g du chlorure d'acide XXI dans 30 ml de benzène anhydre. On reprend l'ébullition durant 30 minutes, refroidit à 0° et ajoute lentement 150 ml d'acide sulfurique 0.15 M refroidi à 0°. On extrait par de l'éther, lave les solutions étherées réunies par de l'eau, une solution de bicarbonate de sodium 10%, puis à l'eau saturée de chlorure de sodium. On distille les solvants, puis le céto-ester XXII, 11.3 g, p.é. 72° sous 2 mm, $n_D^{24} = 1.4347$; rendement 73%.

A 7 g de sodium pulvérisé, juste recouvert de xylène, on ajoute 2.6 ml de méthanol anhydre et 65 ml d'éther anhydre. On agite durant 12 heures à température ambiante. On ajoute ensuite 5.0 g du céto-ester XXII, puis reprend l'agitation durant 2 heures; on essore le précipité, on le lave avec de l'éther anhydre et le dissout, par petites portions, dans 100 ml d'acide chlorhydrique concentré – eau 1:1. On extrait par de l'éther, lave avec de l'eau saturée de chlorure de sodium, sèche, distille l'éther, et recueille 3.0 g de diméthyl-4,4 cyclohexanedione-1,3 (XIV), p.f. 105° après cristallisation dans de l'éther de pétrole; rendement 75%. Calculé pour $C_8H_{12}O_2$: C, 67.32; H, 8.37%. Trouvé: C, 68.54; H, 8.63%. Spectre infrarouge (Nujol): –OH, bande large 3400–2660 cm^{-1} , avec max. à 2620 et 2550 cm^{-1} ; C=O, 1610 cm^{-1} ; C=C 1535 cm^{-1} (36).

8.2. Éthers méthyliques céto-énoliques de la diméthyl-4,4 cyclohexanedione-1,3 (XV et XVI, R = –CH₃)

On ajoute à 2.2 g de dicétone XIV, en solution dans 100 ml d'éther anhydre, une solution de diazométhane jusqu'à coloration jaune persistante, puis en excès (26); on abandonne pendant 2 heures à température ambiante. On évapore l'éther, reprend par de l'éther pur, que l'on lave avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 5% (rapidement), puis à l'eau, avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium 5% et enfin à l'eau. Après distillation de l'éther, le résidu est distillé: 2.05 g, p.é. 81° sous 2 mm, $n_D^{22} = 1.4969$; rendement 85%. Calculé pour $C_9H_{14}O_2$: C, 70.03; H, 9.05%. Trouvé: C, 70.10; H, 9.15%.

8.3. Double réduction des éthers céto-énoliques XV et XVI en diméthyl-2,2 et diméthyl-4,4 cyclohexanone

On suit fidèlement les indications données pour la réduction des éthers céto-énoliques de l'oxo-4 homocamphe en cétones α,β -éthyléniques par l'hydruure de lithium et d'aluminium, puis de ces cétones en cétones saturées en présence de palladium sur carbonate de calcium (26). C'est ainsi que 2.0 g des éthers céto-énoliques XV et XVI (R = CH₃) donnent 1.45 g des cétones XVII et XVIII, qui conduisent elles-mêmes à 1.10 g de diméthyl-2,2 et diméthyl-4,4 cyclohexanones en mélange. Par chromatographie en phase gazeuse (colonne de 2.5 mètres, 30% de graisse Apiezon sur cellite, 140°, hélium 65 ml par minute) nous avons montré, par la méthode du rehaussement des pics avec des cétones authentiques, la structure de ces cétones et nous les avons dosées: 65% de diméthyl-4,4 cyclohexanone et 35% de diméthyl-2,2 cyclohexanone, $\pm 3\%$.

REMERCIEMENTS

Nous remercions vivement le Conseil National de Recherches du Canada d'une subvention de recherches (H. F.) et l'Office de la Recherche Scientifique de la province de Québec de bourses d'étude (J. C. et D. V.).

BIBLIOGRAPHIE

1. A. BRENNER et H. SCHINZ. Helv. Chim. Acta, **35**, 1618 (1952).
2. F. BRUDERLEIN, H. BRUDERLEIN, H. FAVRE, R. LAPIERRE, et Y. LEFEBVRE. Can. J. Chem. **38**, 2085 (1960).
3. P. A. PLATTNER, F. T. TREADWELL, et C. SCHOLZ. Helv. Chim. Acta, **28**, 771 (1945).
4. A. W. ALLEN, R. P. A. SNEEDEN, et J. M. WILSON. J. Chem. Soc. 2186 (1959).
5. W. C. DAUBEN, R. A. MICHEL, et J. F. EASTHAM. J. Am. Chem. Soc. **74**, 3854 (1952).
6. A. W. CROSSLEY et N. RENOUF. J. Chem. Soc. 1552 (1906).
7. B. BERKOZ, E. P. CHAVEZ, et C. DJERASSI. J. Chem. Soc. 1363 (1962).
8. D. H. R. BARTON, R. M. EVANS, J. C. HAMLET, P. G. JONES, et T. WALKER. J. Chem. Soc. 747 (1954).
9. G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J. SZMUSZKOVICZ, et R. TERRELL. J. Am. Chem. Soc. **85**, 207 (1963).
10. R. B. TURNER, W. R. MEADOR, et R. E. WINKLER. J. Am. Chem. Soc. **79**, 4122 (1957).

11. A. C. COPE, P. T. MOORE, et W. R. MOORE. *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 1744 (1960).
12. R. B. TURNER. Abstract of Papers, 139th Meeting, American Chemical Society, March 21-30, 1961, pp. 41-0.
13. R. B. TURNER et R. H. GARNER. *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 1424 (1958).
14. D. H. R. BARTON, R. P. COOKSON, W. KLYNE, et C. W. SHOPPEE. *Chem. Ind.* 21 (1954).
15. J. M. CONIA. *Record Chem. Progr.* **24**, 43 (1963).
16. A. S. DREIDING. *Chem. Ind.* 1419 (1954).
17. H. M. E. CARDWELL et A. E. H. KILNER. *J. Chem. Soc.* 2430 (1951).
18. G. STORK et R. K. HILL. *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 495 (1957).
19. W. J. VAN ASSELT et D. W. VAN KREVELEN. *Rec. Trav. Chim.* **82**, 51 (1963).
20. W. J. VAN ASSELT et D. W. VAN KREVELEN. *Rec. Trav. Chim.* **82**, 438 (1963).
21. R. L. FRANK et H. K. HALL, JR. *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 1645 (1950).
22. H. MÜHLE et CH. TAMM. *Helv. Chim. Acta*, **46**, 268 (1963).
23. E. E. BLAIS et M. MAIRE. *Bull. Soc. Chim. France*, (4), **3**, 421 (1908).
24. W. J. BAILEY et M. MADOFF. *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 2707 (1954).
25. T. HENSHALL. *J. Soc. Chem. Ind.* **62**, 127 (1943).
26. H. FAVRE, B. MARINIER, et J. C. RICHER. *Can. J. Chem.* **34**, 1329 (1956).
27. E. L. ELIEL et C. A. LUKACH. *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 5986 (1957).
28. F. G. BORDWELL et K. M. WELLMAN. *J. Org. Chem.* **28**, 1347 (1963).
29. E. B. REID et T. E. GOMP. *J. Org. Chem.* **18**, 661 (1953).
30. J. F. THORPE et G. A. R. KON. *Org. Syn.* **5**, 9 (1925).
31. S. S. NAMETKIN et M. A. VOLODINA. *J. Gen. Chem.* **21**, 331 (1951).
32. H. C. BROWN et G. ZWEIFEL. *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 2544 (1961).
33. H. PINES, F. J. PAULIK, et V. N. IPATIEFF. *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 5738 (1951).
34. K. VON AUWERS et E. LANGE. *Ann.* **409**, 149 (1915).
35. A. BÉHAL. *Compt. Rend.* **121**, 216 (1895).
36. L. J. BELLAMY. *The infrared spectra of complex molecules*. 2nd ed. Methuen & Co. Ltd., London; John Wiley & Sons, Inc., New York. 1958. p. 142.